

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU



BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ
İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP)
KILAVUZU

Versiyon: 2024/04 Revizyon Tarihi: 26/03/2024, Yürürlük Tarihi: 26/03/2024
(Uyumlu olduğu PIC/S GMP Kılavuzu versiyonu: PE 009-17)

Ek-1, Ek-13 ve Ek-16 Revizyon Tarihi: 26/03/2024, Yürürlük Tarihi: 01/01/2025

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| 1. KISIM BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER | 3 |
| <u>BÖLÜM 1 FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ</u> | 4 |
| <u>BÖLÜM 2 PERSONEL</u> | 9 |
| <u>BÖLÜM 3 TESİSLER VE EKİPMAN</u> | 13 |
| <u>BÖLÜM 4 DOKÜMANTASYON</u> | 17 |
| <u>BÖLÜM 5 ÜRETİM</u> | 24 |
| <u>BÖLÜM 6 KALİTE KONTROL</u> | 32 |
| <u>BÖLÜM 7 DIŞARIDAN ALINAN HİZMETLER</u> | 37 |
| <u>BÖLÜM 8 ŞİKÂyetLER VE GERİ ÇEKME</u> | 39 |
| <u>BÖLÜM 9 İÇ DENETİM</u> | 43 |
| 2.KISIM ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER | 44 |
| <u>KILAVUZ EKLERİ</u> | 86 |
| <u>EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI</u> | 87 |
| <u>EK-2A İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN İMALATI</u> | 141 |
| <u>EK-2B BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI</u> | 173 |
| <u>EK-3 RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI</u> | 192 |
| <u>EK-4 İMMÜNOLOJİKLER DIŞINDAKİ VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI (KAPSAM DIŞI)</u> ... 197 | |
| <u>EK-5 İMMUNOLOJİK VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI (KAPSAM DIŞI)</u> | 198 |
| <u>EK-6 MEDİKAL GAZLARIN İMALATI</u> | 199 |
| <u>EK-7 BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI</u> | 208 |
| <u>EK-8 BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN NUMUNE ALINMASI</u> | 213 |
| <u>EK-9 SIVILARIN, KREMLERİN VE POMADLARIN İMALATI</u> | 215 |
| <u>EK-10 İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BASINÇLI ÖLÇÜLÜ DOZ AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI</u> | 216 |
| <u>EK-11 BİLGİSAYARLI SİSTEMLER</u> | 218 |
| <u>EK-12 TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI</u> | 222 |
| <u>EK-13 TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI</u> | 228 |
| <u>EK-14 İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI</u> | 241 |
| <u>EK-15 KALİFİKASYON VE VALİDASYON</u> | 250 |
| <u>EK-16 MESUL MÜDÜR TARAFINDAN SERTİFİKASYON VE SERİ SERBEST BIRAKMA</u> | 263 |
| <u>EK-17 GERÇEK ZAMANLI SERBEST BIRAKMA TESTLERİ VE PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA</u> | 273 |
| <u>EK-18 ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER (BK. 2. KISIM)</u> | 278 |
| <u>EK-19 REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ</u> | 279 |
| <u>EK-20 KALİTE RİSK YÖNETİMİ</u> | 282 |
| <u>GENEL SÖZLÜK</u> | 300 |
| <u>TESİS ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ</u> | 306 |

1. KISIM

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER

BÖLÜM 1

FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

PRENSİP

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

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

FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ¹

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

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

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

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

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

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

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

- (iii) Tıbbi ürünler, İyi İmalat Uygulamaları gereklilikleri dikkate alınarak tasarlanır ve geliştirilir,
- (iv) Üretim ve kontrol işlemleri açıkça tanımlanır ve İyi İmalat Uygulamaları uyarlanır,
- (v) Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilir,
- (vi) Üretim, tedarik ve doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin kullanılmalarna, tedarikçilerin seçimine ve izlenmesine ve her bir teslimatın onaylı tedarikçi zincirinden olduğunu doğrulamaya yönelik düzenlemeler yapılır,
- (vii) Dışarıdan alınan hizmetlerin yönetimini güvence altına alan prosesler yürürlükte olur,
- (viii) Proses performansı ve ürün kalitesi için, etkin izleme ve kontrol sistemlerinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla bir kontrol durumu tesis ve idame edilir,
- (ix) Seri serbest bırakmada, potansiyel sapmaların gelecekte ortaya çıkmasını engelleyecek önleyici aksiyonların alınmasını da göz önünde tutarak sapmaların incelenmesinde ürün ve proses izlem sonuçları dikkate alınır,
- (x) Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılır,
- (xi) Proses ve ürün bilgisinin mevcut seviyesine uygun kalite iyileştirmelerinin uygulamaya geçirilmesi yoluyla sürekli iyileştirmeye olanak sağlar,
- (xii) Planlı değişikliklerin prospektif olarak değerlendirilmesine ve gerektiğinde idareye yapılacak bildirim ve onay hususlarını da gözeterek uygulamaya geçirilmeden önce onaylanmasına yönelik düzenlemeler yürürlükte olur,
- (xiii) Herhangi bir değişikliğin uygulamaya geçirilmesinden sonra, kalite amaçlarının elde edildiğine ve ürün kalitesi üzerinde öngörülmemiş hiçbir zararlı etki olmadığına dair bir değerlendirme yapılır,
- (xiv) Sapmaların, şüpheli ürün hatalarının ve diğer problemlerin incelenmesi sırasında uygun seviyede bir kök neden analizi gerçekleştirilmelidir. Bu, Kalite Risk Yönetimi prensipleri kullanılarak belirlenebilir. Konu hakkındaki kök neden(ler)in belirlenemediği durumlarda, en çok muhtemel olan kök neden(ler)in ortaya çıkarılmasına ve bunlara değinilmesine önem verilmelidir. Neden olarak insan hatasından şüphelenildiğinde veya neden olarak insan hatası bulunduğu bu durum, varsa, proses, prosedür veya sistem bazlı hataların veya problemlerin gözden kaçırılmadığının garanti edilmesine dikkat edilerek ispatlanmalıdır. İncelemelere karşılık olarak uygun düzeltici ve/veya önleyici aksiyonlar (DÖF'ler) belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Bu tür aksiyonların etkinliği Kalite Risk Yönetimi prensiplerince izlenmeli ve değerlendirilmelidir.
- (xv) Tıbbi ürünler, mesul müdür her bir üretim serisinin, ruhsatına esas bilgilere, üretim, kontrol ve tıbbi ürünün serbest bırakılışına ilişkin yasa ve kurallara uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini gösteren onay vermedikçe, yani seriyi serbest bırakmadıkça, satılamaz veya temin edilemez,
- (xvi) Tıbbi ürünlerin, raf ömürleri boyunca kalitelerinin devam ettirilmesi amacıyla uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve müteakiben işlem görmesini mümkün olduğunca garanti altına alacak yeterli düzenlemeler mevcut olur,
- (xvii) Farmasötik Kalite Sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini düzenli olarak değerlendirecek bir iç denetim ve/veya kalite teftiş süreci bulunur.

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

1.6 Ürünlerin, proseslerin ve sistemin kendisinin sürekli iyileştirilmesi için fırsatların

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

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

TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN İYİ İMALAT UYGULAMALARI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KALİTE KONTROL

1.9 Kalite kontrol, İyi İmalat Uygulamalarının bir parçası olup, gerekli ve ilgili testlerin

gerçekten yapılmasını; materyalin kullanımdan, ürünlerin ise satış veya dağıtımdan önce, kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan numune alma, spesifikasyon, test etme ve organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir.

Kalite kontrolün temel gereklilikleri şunlardır:

(i) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, yarı mamuller, bulk ve bitmiş ürünlerden örnekleme, incelenmesi, test edilmesi ve İÜU amacıyla çevre şartlarının izlenmesi için yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylanmış prosedürler mevcut bulunur.

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

(iii) Test metodları valide edilir.

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

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

(vi) Hammadde, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonları ile usulüne uygun olarak karşılaştırılır. Ürün değerlendirmesi; ilgili üretim dokümanlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi ile belirlenmiş prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini kapsar.

(vii) Hiçbir ürün serisi, mesul müdür tarafından, ürünün ruhsatına esas bilgilere uygunluğu onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmaz.

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

ÜRÜN KALİTESİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

yapılan araştırmaların gözden geçirilmesi.

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

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

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

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

1.11 Üretici ve farklıysa ruhsat sahibi, gözden geçirme sonuçlarını değerlendirmeli ve Farmasötik Kalite Sistemi dâhilinde düzeltici ve önleyici aksiyon veya herhangi bir revalidasyon yapıp yapılmayacağı hususunda değerlendirme yapılmalıdır. Bu aksiyonların devam eden yönetimi ve gözden geçirilmesi için yönetim prosedürleri olmalı ve iç denetim esnasında bu prosedürlerin etkinliği doğrulanmalıdır. Kalite incelemeleri, bilimsel olarak gerekçelendirildiği sürece, katı dozaj formları, sıvı dozaj formları, steril ürünler, vb. ürün tipine göre gruplandırılabilir.

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

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

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

1.13 Kalite risk yönetimi sisteminin prensipleri şunlardır:

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

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

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

BÖLÜM 2

PERSONEL

PRENSİP

Tıbbi ürünlerin doğru biçimde imalatı şahıslara bağlıdır. Bu nedenle imalatçı, sorumluluğu olan tüm görevleri yerine getirmek için yeterli sayıda kalifiye elemana sahip olmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmiş olmalıdır. Tüm personel kendisiyle ilgili İyi İmalat Uygulamaları prensipleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve ihtiyaçlarına yönelik olarak, hijyenik açıklamalar da dâhil olmak üzere, başlangıçta ve devamlı olarak eğitim almalıdır.

GENEL HUSUSLAR

2.1 İmalatçı, gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Üst yönetim, Farmasötik Kalite Sistemini uygulamaya geçirmek ve sürdürmek ile etkinliğini sürekli iyileştirmek için yeterli ve uygun kaynakları (insan, finansal, materyaller, tesisler ve ekipmanlar) belirlemeli ve temin etmelidir. Herhangi bir bireye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde fazla olmamalıdır.

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

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

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

KİLİT PERSONEL

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

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

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

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

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

2.7 Üretim Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

i) Gereken kalitenin sağlanabilmesi, için ürünlerin uygun dokümantasyona göre üretilmesini ve depolanmasını güvence altına almak.

ii) Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara kesinlikle uyulmasına güvence altına almak.

iii) Üretim kayıtlarını değerlendirmek ve bu kayıtları kalite kontrol departmanına yollanmadan önce mesul müdür tarafından incelenmesini ve imzalanmasını güvence altına almak.

iv) Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının kalifikasyon ve bakımını garanti etmek.

v) Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.

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

2.8 Genel olarak Kalite Kontrol Sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

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

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

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

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

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

vi) Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.

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

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

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

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

ii) İmalat ortamının kontrol edilmesi ve izlenmesi,

iii) Tesis hijyeni,

iv) Proses validasyonu,

v) Eğitim,

vi) Materyal ve malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi,

vii) Kontrathlı üreticiler ile diğer İİU ilişkili fason hizmet sunucularının onaylanması ve izlenmesi,

viii) Materyal ve ürünlerin saklama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi,

ix) Kayıtların saklanması,

x) İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi,

xi) Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve

örnekleme yapılması.

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

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

EĞİTİM

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

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

2.12 Bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin: temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmelidir.

2.13 Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu önlenemez bir durumsa, bu kişilere (özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak) yeterli bilgi verilmelidir. Bu kişilere yakinen nezaret edilmelidir.

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

PERSONEL HİJYENİ

2.15 Detaylı hijyen programları oluşturulmalı ve fabrika içerisindeki değişik ihtiyaçlara göre adapte edilmelidir. Bu programlar sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin giyimini kapsamalıdır. Bu prosedürler anlaşılmalı ve görevleri gereği üretim veya kalite kontrol alanlarına giren her personel tarafından sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Hijyen programları yönetimce teşvik edilmeli ve eğitim oturumları sırasında geniş olarak tartışılmalıdır.

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

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

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

2.19 Üretim ve depo alanlarında, yeme-içme, sakız çiğneme ve sigara içme, yiyecek-içecek, sigara benzeri materyal ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır. Genel olarak, imalat alanlarında veya ürünün olumsuz şekilde etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan herhangi bir uygulama yasaklanmalıdır.

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

2.21 Personele, el yıkama tesislerini kullanmaları konusunda talimat verilmelidir.

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

DANIŞMANLAR

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

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

BÖLÜM 3

TESİSLER VE EKİPMAN

PRENSİP

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

TESİSLER

Genel Hususlar

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

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

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

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

3.5 Yetkili olmayan kişilerin tesislere girişini engelleyecek önlemler alınmalıdır. Üretim, depo ve kalite kontrol alanları, bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

Üretim Alanları

3.6 Üretim alanlarının uygun tasarımı ve işletimi ile tüm ürünler için çapraz bulaşma önlenmelidir. Çapraz bulaşmaya karşı alınan önlemler risklerle orantılı olmalıdır. Risklerin değerlendirilmesi ve kontrolü için Kalite Risk Yönetimi prensipleri kullanılmalıdır.

Riskin düzeyine bağlı olarak, bazı tıbbi ürünlerin ortaya koyduğu riskin kontrol edilmesi için üretim ve/veya ambalajlama işlemleri için tesislerin ve ekipmanların tahsis edilmesi gerekli olabilir.

Bir tıbbi ürün şu nedenlerle bir risk arz ettiğinde, üretim için tahsis edilmiş tesisler gerekmektedir:

- i. risk, operasyonel ve/veya teknik tedbirlerle uygun biçimde kontrol edilemediğinde,
- ii. toksikolojik değerlendirmelerden gelen bilimsel veriler, kontrol edilebilir bir riski desteklemediğinde (örn. yüksek duyarlılık oluşturulan maddelerin alerjik potansiyeli, beta laktamlar gibi) veya
- iii. toksikolojik değerlendirmelerden elde edilen ilgili kalıntı limitleri, valide edilmiş bir analitik metotla tatmin edici biçimde belirlenmediğinde.

İlave rehberlik, Bölüm 5 ve Ek 2, 3 ve 4'te bulunabilir.

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

3.8 Değişik tıbbi ürünler veya bunların bileşenleri arasındaki karışma riskini en az düzeye indirmek, çapraz bulaşmayı engellemek ve herhangi bir imalat veya kontrol basamağını atlama veya yanlış uygulama riskini en aza indirmek amacıyla, ekipman ve materyallerin düzenli ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesine olanak verecek çalışma ve in-proses depolama alanları bulunmalıdır.

3.9 Hammadde, primer ambalaj malzemesi, yarı mamul veya bulk ürünlerin doğrudan çevreye açık oldukları yerlerde, iç yüzeyler (duvarlar, yerler ve tavanlar) düzgün, çatlak ve açık birleşme yeri ihtiva etmeyen, ortama partiküler madde vermeyen, etkin ve kolayca temizlenebilir, gerektiğinde dezenfekte edilebilir olmalıdır.

3.10 Boru sistemleri, ışıklandırma, bağlantılar, havalandırma noktaları ve diğer servis noktaları, temizlenmesi zor olan girinti ve oyuklar içermeyecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Bu birimler, mümkün olduğunca bakım sırasında üretim alanının dışından erişilebilir olmalıdır.

3.11 Drenaj sistemi uygun boyutlarda olmalı ve su kanalları kapanlı olmalıdır. Açık kanallardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, fakat gerektiğinde bu kanallar temizlik ve dezenfeksiyon yapılabilecek kadar sığ olmalıdır.

3.12 Üretilen ürünlere, yürütülen işlemlere ve dış çevre özelliklerine uygun olarak, üretim alanları, hava kontrol birimleri (sıcaklık ve gerektiğinde nem ve filtrasyon dâhil) ile etkin bir şekilde havalandırılmalıdır.

3.13 Hammaddeler, genellikle, bu amaçla tasarlanmış ayrı bir tartım odasında tartılmalıdır.

3.14 Toz oluşumu söz konusu olduğunda (örnek alınması, tartım, karıştırma ve proses işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi) çapraz bulaşmayı önlemek ve temizliği kolaylaştırmak amacıyla özel önlemler alınmalıdır.

3.15 Tıbbi ürünlerin ambalajı için ayrılan tesisler karışmaları ve çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde özel olarak tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir

3.16 Özellikle, hat üzeri optik kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere, tüm üretim alanları iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.

3.17 Üretime herhangi bir risk taşımaması şartıyla, inproses kontroller üretim alanları içerisinde gerçekleştirilebilir.

Depo Alanları

3.18 Depo alanları, değişik kategorilerden materyal ve ürünü düzenli bir şekilde depolamaya imkân verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip olmalıdır: Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ürün ve bitmiş ürün, karantinadaki ürünler, serbest bırakma onayı almış, reddedilmiş, iade alınmış veya geri çekilmiş ürünler gibi.

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

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

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

3.22 Normalde başlangıç maddelerinden örnek alınması için ayrı bir "numune alma" bölümü mevcut olmalıdır. Eğer numune alma işlemi depo içerisinde gerçekleştiriliyorsa, bu işlem bulaşmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek bir şekilde yapılmalıdır.

3.23 Reddedilmiş, geri çekilmiş veya iade alınmış materyal veya ürünlerin depolanması için ayrılmış alanlar bulunmalıdır.

3.24 Yüksek derecede aktiviteye sahip materyal veya ürünler güvenli korunan alanlarda saklanmalıdır.

3.25 Basılı ambalaj malzemeleri, tıbbi ürün ile uyumlu olması açısından, kritik malzeme olarak kabul edilmeli ve bu materyallerin güvenli ve korunan alanlarda saklanmasına özel dikkat sarf edilmelidir.

Kalite Kontrol Alanları

3.26 Normal olarak, kalite kontrol laboratuvarları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Bu gereklilik biyolojik maddelerin, mikrobiyolojik maddelerin ve radyoizotopların kontrol edildiği laboratuvarlar için özellikle önemlidir ve bunlar aynı zamanda birbirlerinden de ayrı olmalıdırlar.

3.27 Kalite kontrol laboratuvarları yürütülecek işlemlere uygun bir şekilde tasarlanmalıdır. Karışımları ve çapraz bulaşmayı engelleyecek ölçüde yeterli alan ayrılmalıdır. Örneklerin ve kayıtların saklanması için yeterli ve uygun depolama alanı bulunmalıdır.

3.28 Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, rutubet gibi etkilerden korumaya yönelik ayrı odaların kullanılması gerekebilir.

3.29 Biyolojik ve radyoaktif örnekler gibi özel maddelerin kullanıldığı laboratuvarlarda özel gereklilikler söz konusudur.

Yardımcı Alanlar

3.30 Dinlenme odaları ve kantinler diğer alanlardan ayrı olmalıdır.

3.31 Kıyafet değiştirme, yıkanma ve tuvalet bölümleri kolaylıkla ulaşılabilir ve kullanıcı sayısına uygun olmalıdır. Tuvaletler, üretim ve depolama alanları ile doğrudan bağlantılı olmamalıdır.

3.32 Bakım atölyeleri üretim alanlarından mümkün olduğunca ayrılmış olmalıdır. Yedek parça ve aletlerin üretim alanlarında muhafaza edilmesi durumunda, bu parça ve aletler, bu amaçla ayrılmış oda veya dolaplar içerisinde saklanmalıdır.

3.33 Hayvan barınakları, ayrı giriş (hayvan geçişi) ve ayrı havalandırma ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

EKİPMAN

3.34 İmalat ekipmanları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır.

3.35 Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesi için herhangi bir tehlike oluşturmamalıdır.

3.36 İmalat ekipmanı kolaylıkla ve tamamen temizlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Ekipman, ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve yalnızca temiz ve kuru koşullarda saklanmalıdır.

3.37 Yıkama ve temizlik ekipmanı bir bulaşma kaynağı olmayacak şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır.

3.38 Ekipmanlar hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.

3.39 Üretim ekipmanı ürünler için herhangi bir tehlike yaratmamalıdır. Ürüne temas eden makine parçaları ürün kalitesini etkileyecek dolayısıyla ürüne zarar verecek ölçüde etkileşime giren, ortama yabancı madde veren veya madde absorplayan özellikte olmamalıdır.

3.40 Üretim ve kontrol işlemlerinde, uygun aralıkta ölçüm yapan ve uygun hassasiyette terazi

ve ölçüm ekipmanı mevcut olmalıdır.

3.41 Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol ekipmanları, uygun metotlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testlerin kayıtları saklanmalıdır.

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

3.43 Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su boruları, mikrobiyolojik kontaminasyon için aksiyon limitlerini ve alınacak önlemleri detaylandıran yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.

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

BÖLÜM 4

DOKÜMANTASYON

PRENSİP

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

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

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

GEREKLİ İÜ DOKÜMANTASYONU (TİPİNE GÖRE):

Tesis Ana Dosyası: Üreticinin İÜ ile ilgili aktivitelerini açıklayan bir doküman.

Talimat (yönergeler ya da gereklilikler) türü:

Spesifikasyonlar:

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

Üretim Formülleri, Proses, Ambalajlama ve Test Talimatları:

Kullanılacak olan tüm başlangıç materyallerinin, ekipman ve (varsa) bilgisayar sistemlerine ilişkin ayrıntıları sunar ve tüm proses, ambalajlama, numune alma ve test etme talimatlarını belirtir. Uygulanacak olan in-proses kontroller ve ilgili durumlarda proses analitik teknolojileri, kabul kriterleri ile birlikte belirtilmelidir.

Prosedürler:

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

Protokoller:

İhtiyat gerektiren belli işlemlerin gerçekleştirilmesi ve kaydedilmesi hususunda talimatlar verir.

Teknik Sözleşmeler:

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

Kayıt/Rapor türü:

Kayıtlar:

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

Analiz Sertifikaları:

Ürün veya materyal² numuneleri ile elde edilen test sonuçlarının bir özetini, belirtilen spesifikasyon ile uygunluğuna ilişkin değerlendirmeyle birlikte sunar.

Raporlar:

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

DOKÜMANLARIN OLUŞTURULMASI VE KONTROLÜ

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

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

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

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

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

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

İYİ DOKÜMANTASYON UYGULAMALARI

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

² Alternatif olarak sertifikasyon, onaylanmış ruhsat dosyası uyarınca seriyle ilgili proses analiz teknolojisi (PAT), parametreler ya da ölçülerden alınan gerçek zamanlı verilerin (özetler ve muafiyet raporları) değerlendirmesine tamamen ya da kısmen bağlı olabilir.

4.8 Kayıtlar, her bir faaliyet gerekleŖtiđi zamanda ve tıbbi ürün üretimiyle ilgili tüm önemli faaliyetlerin izlenmesine olanak sağlayacak Ŗekilde yapılmalı veya tamamlanmalıdır.

4.9 Bir dokümandaki veri giriŖi üzerinde yapılan deđiŖiklikler imzalanmalı ve tarih atılmalıdır; bu deđiŖiklik orijinal bilgilerin okunmasına da olanak sağlayacak Ŗekilde yapılmalıdır. Uygun olduğunda, deđiŖiklik nedeni de kaydedilmelidir.

DOKÜMANLARIN SAKLANMASI

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

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

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

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

SPEŖİFİKASYONLAR

4.13 BaŖlangı maddeleri, ambalaj malzemeleri ve bitmiŖ ürünlere yönelik uygun Ŗekilde ruhsatlandırılmıŖ ve tarihi belirtilmiŖ speŖifikasyonlar olmalıdır.

BaŖlangı ve ambalaj materyallerine iliŖkin speŖifikasyonlar

4.14 BaŖlangı ve primer veya baskılı ambalaj materyallerine yönelik speŖifikasyonlar varsa Ŗu referansları içermeli veya sağlamalıdır:

- a) AŖađıdakileri içerecek Ŗekilde materyallerin tanımı:
 - Tanımlanan ismi ve dâhili referans kodu,
 - Varsa, farmakope monografı referansı,
 - Onaylanmış tedarikçiler ve gerektiğinde materyalin asıl reticisi,
 - BasılmıŖ materyalin bir rneği,
- b) Numune alma ve test etmeye iliŖkin talimatlar,
- c) Kabul sınırları ile kalitatif ve kantitatif gereklilikler,
- d) Saklama koŖulları ve önlemler,
- e) Tekrar incelemeden önce maksimum saklama periyodu.

Yarı mamul ve bulk ürünlere ilişkin spesifikasyonlar

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

Bitmiş ürünlere ilişkin spesifikasyonlar

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

- a) Uygulanabilir hallerde ürüne verilen isim ve referans kodu,
- b) Formül,
- c) Farmasötik form ve ambalaj detaylarının açıklaması,
- d) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar,
- e) Kabul sınırları ile kalitatif ve kantitatif gereklilikler,
- f) Uygulanabilir hallerde, saklama koşulları ve özel taşıma önlemleri,
- g) Raf ömrü.

ÜRETİM FORMÜLÜ VE İŞLEM TALİMATLARI

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

4.17 Üretim formülü şunları içermelidir:

- a) Spesifikasyonla ilgili ürün referans kodu ile birlikte ürünün ismi,
- b) Farmasötik formun, ürün dozu ve seri boyutunun açıklaması,
- c) Her birinin miktarı açıklanarak kullanılacak olan tüm başlangıç materyallerinin bir listesi, proses sürecinde ortadan kaybolabilecek herhangi bir madde belirtilmelidir.
- d) Uygulanabilir hallerde, kabul edilebilir sınırlar ile beklenen nihai verimin ve ilgili yarı mamul verimlerinin açıklaması.

4.18 İşlem Talimatları şunları içermelidir:

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

Ambalajlama Talimatları

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

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

Seri İşlem Kaydı

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

- a) Ürünün adı ve seri numarası,
- b) Üretim başlangıç, önemli ara aşamalar ve üretim bitiş tarihleri ve saatleri,
- c) Her bir işlemin önemli aşamalarını gerçekleştiren operatörün/operatörlerin kimliği (isimlerinin baş harfleri) ve uygun olduğu hallerde, bu işlemleri kontrol eden kişinin adı,
- d) Gerçekte tartılan her bir başlangıç maddesinin miktarının yanı sıra seri numarası ve/veya analitik kontrol numarası (geri kazanılmış veya tekrar işlenmiş materyalin seri numarası ve miktarı dâhil),
- e) İlgili proses işlemleri veya olayı ve kullanılan ana ekipman,
- f) İn-proses kontrollerin kaydı ve bu kontrolleri gerçekleştiren kişinin/kişilerin isimlerinin baş harfleri ve elde edilen sonuç,
- g) Farklı ve alakalı üretim aşamalarından elde edilen ürün verimi,
- h) Üretim formülü ve işlem talimatlarından herhangi bir sapmaya ilişkin imzalı onay ile detayları içeren özel problemler hakkında notlar,
- i) Proses işlemlerinden sorumlu kişinin onayı.

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

Seri Ambalajlama Kaydı

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

Seri ambalajlama kaydı aşağıdaki bilgileri içermelidir:

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

PROSEDÜRLER VE KAYITLAR

Alındı belgesi

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

4.23 Alındı belgelerinin kayıtlarında aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

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

4.24 Uygun görüldüğu takdirde başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi ve diğer materyallerin tesis içinde etiketlenmesi, karantinaya alınması ve saklanmasına ilişkin yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.

Numune alma

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

Test etme

4.26 Üretimin farklı aşamalarında materyal ve ürünlerin testine yönelik olarak, kullanılacak

yöntem ve ekipmanları da tanımlayan yazılı prosedürler bulunmalıdır. Yapılan testler kaydedilmelidir.

Diğer

4.27 Malzeme ve ürünlerin serbest bırakılması ve ret edilmesi ile özellikle mesul müdür tarafından bitmiş ürünün satış için sertifikalandırılmasına yönelik yazılı prosedürler bulunmalıdır. Tüm kayıtlar mesul müdüre iletilmelidir. Kritik verilere ilişkin özel gözlemleri ve herhangi bir değişikliği göstermeye yönelik bir sistem uygulanmalıdır.

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

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

- Proses, ekipman ve sistemlerin validasyonu ve kalifikasyonu,
- Ekipman montajı ve kalibrasyonu,
- Teknoloji transferi,
- Bakım, temizleme ve sanitasyon,
- İmza listeleri, İİU konusunda eğitim ve teknik sorunlar, kıyafet, hijyen ve eğitimin etkinliğinin doğrulanması da dâhil olmak üzere personel konuları,
- Çevresel izleme,
- Haşere kontrolü,
- Şikâyetler,
- Geri çekmeler,
- İadeler,
- Değişiklik kontrolü,
- Sapmalar ve uyumsuzluklara ilişkin incelemeler,
- İç kalite/İİU uygunluk denetimleri,
- Uygun olduğu durumlarda kayıt özetleri (örn. ürün kalitesinin gözden geçirilmesi),
- Tedarikçi Denetimleri.

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

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

4.32 Kalite yönetim sistemindeki belgelerin bir envanteri tutulmalıdır.

BÖLÜM 5

ÜRETİM

PRENSİP

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

GENEL HUSUSLAR

- 5.1** Üretim, ehliyetli personel tarafından gerçekleştirilmeli ve gözetilip yönetilmelidir.
- 5.2** Teslim alma, karantina, numune alma, depolama, etiketleme, tartım/hazırlama, işleme, ambalajlama ve piyasaya dağıtım gibi tüm materyal ve ürün işlemleri, yazılı prosedürler ve talimatlara göre yapılmalı ve gerekli yerlerde kaydedilmelidir.
- 5.3** Fabrikaya giren tüm materyaller, gönderilen malın siparişe uygun olup olmadığı yönünden kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda kaplar temizlenmelidir ve belirlenen bilgileri içeren bir etiket ile etiketlenmelidir.
- 5.4** Hasar görmüş kaplar ve materyalin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek diğer problemler araştırılmalı, kaydedilmeli ve kalite kontrol bölümüne bildirilmelidir.
- 5.5** Gelen materyaller ve bitmiş ürünler, teslim almayı ve prosesi takiben, kullanım veya dağıtım için serbest bırakılana kadar fiziksel veya sistemsel olarak karantinaya alınmalıdır.
- 5.6** Dışarıdan satın alınan yarı mamul ve bulk ürünler de, teslim almada başlangıç maddeleri gibi aynı şekilde işlem görmelidir.
- 5.7** Tüm materyaller ve ürünler, üretici tarafından belirlenmiş uygun koşullarda ve serilerin ayırımına ve stok dönüşümüne imkân verecek ve muntazam şekilde depolanmalıdır.
- 5.8** Kabul edilebilir limitlerin dışında hiç bir uygunsuzluk olmadığından emin olunması için, gerektiğinde, verimlerin kontrolü ve miktarların mutabakatı işlemleri yürütülmelidir.
- 5.9** Karışma ve çapraz bulaşma riskinin hiç bulunmadığı haller dışında, değişik ürünlerin operasyonları aynı odada, aynı zamanda veya birbirini takip eden zamanda yürütülmemelidir.
- 5.10** Prosesin her safhasında, materyaller ve ürünler mikrobiyal ve diğer türden bulaşmalardan korunmalıdır.
- 5.11** Katı materyal ve ürünlerle çalışırken toz oluşumunu veya yayılmasını önleyecek özel önlemler alınmalıdır. Bu durum, özellikle, yüksek aktiviteye sahip olanlar dahil, çok tehlikeli maddelerle çalışıldığında geçerlidir.
- 5.12** Tüm proses süresince bütün materyaller, bulk kapları, ana ekipmanlar ve uygun hallerde kullanılan odalar, işlem gören ürün veya materyalin adını, dozajını ve seri numarasını içeren etiketler ile etiketlenmelidir. Mümkün olduğu takdirde bu etiketleme üretim basamağını da göstermelidir.
- 5.13** Kaplara, ekipmana ve tesislere tatbik edilen etiketler, açık, anlaşılır ve firma tarafından benimsenen formatta olmalıdır. Buna ek olarak, statüyü (karantina, kabul, red, temiz) gösteren kelimelerin yanı sıra renklerle de belirtmek çoğu zaman yararlıdır.
- 5.14** Materyallerin ve ürünlerin bir alandan bir başka alana sevk edilmesi için kullanılan boru hatları ve ekipmanın diğer parçalarının bağlantısının doğru şekilde yapıldığı kontrol edilmelidir.
- 5.15** Talimat ve prosedürlerden sapma mümkün olduğunca önlenmelidir. Eğer bir sapma meydana gelirse, bu durum ehliyetli bir kişi tarafından ve uygun olduğu hallerde kalite kontrol departmanının da iştiraki ile yazılı olarak onaylanmalıdır.

5.16 Üretim tesislerine giriş, yetkili kişiler ile sınırlandırılmalıdır.

ÜRETİM SIRASINDA ÇAPRAZ BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

5.17 Tıbbi olmayan ürünlerin, tıbbi ürünlerin üretimi için belirlenen alanlarda ve ekipmanlarla üretilmesi önlenmelidir; ancak gerekçelendirildiğinde, tıbbi ürünlerle olan çapraz bulaşmanın önlenmesine yönelik aşağıda ve Bölüm 3’te tarif edilen tedbirlerin uygulanabildiği yerlerde, buna izin verilebilir. Tıbbi ürünlerin üretildiği ve/veya depolandığı alanlarda, pestisitler (tıbbi ürünlerin üretimi için kullanılanları hariç) ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine ve/veya depolanmasına müsaade edilmez.

5.18 Başlangıç maddesi veya ürünün bir başka madde veya ürün ile bulaşması önlenmelidir. Etkin maddelerden, diğer materyalden (başlangıç veya in-proses) ve prosesteki ürünlerden kaynaklanan tozların, gazların, buharların, aerosollerin, genetik materyalin veya organizmaların kontrolsüz salımı ile ekipmanlardaki kalıntılardan ve operatörlerin giysilerinden gelen kazara çapraz bulaşma riski değerlendirilmelidir. Bu riskin önemi, bulaşıcının ve kontamine olan ürünün mahiyetine göre değişiklik gösterir. Enjeksiyon yoluyla uygulanan ve uzun müddetlerle verilen ürünler, çapraz bulaşmanın en önemli olmasının beklendiği ürünlerdir. Bununla birlikte, kontaminasyonun mahiyeti ve derecesine bağlı olarak tüm ürünlerde bulaşma, hasta güvenliği için risk oluşturur.

5.19 Çapraz bulaşma, Bölüm 3’te tarif edildiği şekilde, tesislerin ve ekipmanların tasarımına dikkat edilerek önlenmelidir. Bu, çapraz bulaşma riskinin kontrol edilmesi için proses tasarımına ve etkin ve tekrarlanabilir temizlik işlemleri dâhil, gerekli tüm teknik ve organizasyonel tedbirlerin uygulamaya geçirilmesine önem verilerek desteklenmelidir.

5.20 İmal edilen ürünlerin arz ettiği çapraz bulaşma riskini ele almak ve kontrol etmek için, potens ve toksikoloji yönünden değerlendirme içeren bir Kalite Risk Yönetimi prosesi kullanılmalıdır. Tesis/ekipman tasarımı ve kullanımı, personel ve malzeme akışı, mikrobiyolojik kontroller, etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, proses karakteristikleri, temizlik prosesleri ve ürünlerin değerlendirilmesiyle oluşturulan ilgili limitlere ilişkin analitik yeterlilikler gibi faktörler de göz önüne alınmalıdır. Kalite Risk Yönetimi prosesinden elde edilen sonuç, tesislerin ve ekipmanların belirli bir ürüne veya ürün ailesine tahsis edilmesinin gerekliliğine ve bunun boyutunun belirlenmesine temel olmalıdır. Bu, ürünle temas eden belirli parçaların veya bütün olarak üretim tesisinin tahsisini içerebilir. Gerekçelendirildiğinde, birçok ürünün üretildiği bir tesiste, üretim faaliyetlerinin ayrılmış, bağımsız bir üretim alanıyla sınırlandırılması kabul edilebilir.

5.21 Kalite Risk Yönetimi prosesinden elde edilen sonuç, çapraz bulaşma risklerinin kontrol altına alınması için gerekli teknik ve organizasyonel önlemlerin boyutunun belirlenmesine temel olmalıdır. Bu önlemler, aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, şunları içerebilir:

Teknik Önlemler

- i. Tahsis edilmiş üretim tesisi (binalar ve ekipmanlar),
- ii. Ayrı proses ekipmanı ve ayrı HVAC sistemlerine sahip bağımsız üretim alanları. Ayrıca belirli yardımcı ünitelerin, farklı alanlarda kullanılanlardan ayrılması da istenebilir,
- iii. Proses, bakım ve temizlik sırasındaki çapraz bulaşma riskini asgariye indirecek üretim prosesi, bina ve ekipman tasarımı,
- iv. Proseste ve ekipmanlar arası malzeme/ürün transferinde “kapalı sistemlerin” kullanımı,
- v. İzolatörler dâhil, muhafaza/sınırlama önlemleri olarak fiziksel bariyer sistemlerinin kullanımı,
- vi. Kirletici kaynağa yakın yerde kontrollü olarak tozun uzaklaştırılması, örn. yerel tahliye yoluyla,
- vii. Ekipmanın tahsisi, ürünle temas eden parçaların tahsisi veya temizliği zor olan (örn. filtreler) seçilmiş kısımların tahsisi, bakım aletlerinin tahsisi,

- viii. Tek kullanımlık, kullan-at teknolojilerin kullanımı,
- ix. Kolay temizlik için tasarlanmış ekipmanların kullanımı,
- x. Potansiyel hava kaynaklı kontaminantların belirli bir alanda hapsedilmesi için hava kilitlerinin ve kademeli basınç farklarının uygun biçimde kullanımı,
- xi. İşlem görmemiş veya yetersiz işlenmiş havanın devir daiminin veya tekrar girişinin yol açtığı kontaminasyon riskinin asgariye indirilmesi,
- xii. Etkinliği valide edilmiş, otomatik yerinde yıkama (CIP) sistemlerinin kullanımı,
- xiii. Ortak genel yıkama alanlarında, ekipman yıkama, kurutma ve depolama alanlarının ayrılması.

Organizasyonel Önlemler

- i. Tüm üretim tesisini veya bağımsız bir üretim alanını, etkinliği valide edilmiş bir temizlik prosesinin izlediği bir kampanya bazında (zamansal olarak ayırmak suretiyle) tahsis ederek,
- ii. Spesifik koruyucu giysileri, yüksek çapraz kontaminasyon riskine sahip ürünlerin işlendiği alanların içerisinde tutarak,
- iii. Daha yüksek risk arz ettiği düşünülen ürünlerde, Kalite Risk Yönetimi yaklaşımının etkinliğini desteklemek için her ürün kampanyasından sonra temizlik doğrulaması yapmak bir tespit edilebilirlik aracı olarak değerlendirilmelidir,
- iv. Bulaşma riskine bağlı olarak, hava kaynaklı kontaminasyona veya mekanik transfer yoluyla bulaşmaya karşı alınan kontrol önlemlerinin etkinliğini göstermek için ürünle temas etmeyen yüzeylerde temizlik doğrulaması yapılması ve üretim alanındaki ve/veya bitişik alanlardaki havanın izlenmesi,
- v. Atık yönetimi, kontamine olmuş durulama suyu ve kirlemiş giysiler için özel tedbirler,
- vi. Dökülme olaylarının, kazaların veya prosedürlerden sapmaların kaydedilmesi,
- vii. Binalar ve ekipmanlar için temizlik işlemlerinin, bizzat temizlik işlemlerinin kendilerinin çapraz bulaşma riski arz etmeyecek şekilde tasarlanması,
- viii. Onaylı prosedürler uyarınca temizliğin tamamlandığını güvence altına almak için temizlik işlemleri için detaylı kayıtların tasarlanması ve ekipmanlarda ve üretim alanlarında temizlik statü etiketlerinin kullanımı,
- ix. Ortak genel yıkama alanlarının kampanya bazlı olarak kullanımı,
- x. Eğitim etkinliğinin ve ilgili prosedürel kontrollere uyumun garanti edilmesi için çalışma davranışlarının gözetimi.

5.22 Çapraz bulaşmayı önlemek için alınan önlemler ile bunların etkinlikleri, belirlenmiş prosedürlere göre periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

VALIDASYON

5.23 Validasyon çalışmaları İyi İmalat Uygulamalarını desteklemeli ve belirlenmiş prosedürlere göre yürütülmelidir. Sonuçlar ve varılan kararlar kaydedilmelidir.

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

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

5.26 Prosesler ve prosedürler, hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin

olunması için periyodik kritik yeniden validasyona tabi olmalıdır.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

5.27 Başlangıç materyali tedarikçilerinin seçilmesi, kalifikasyonu, onaylanması ve idamesi ile bu materyalin satın alınması ve kabulü, farmasötik kalite sisteminin bir parçası olarak dokümanite edilmelidir. Gözetimin seviyesi; materyalin kaynağı, üretim prosesi, tedarik zincirinin karmaşıklığı ve materyalin içine konulduğu tıbbi üründeki nihai kullanımı hesaba katılarak, her bir materyalin arz ettiği risklerle orantılı olmalıdır. Her bir tedarikçi/materyal onayına dair destekleyici kanıtlar korunmalıdır. Bu faaliyetlerde rol alan personel, tedarikçiler, tedarik zinciri ve maruz olunan ilişkili riskler hakkında güncel bilgilere sahip olmalıdır. Mümkün olduğunda, başlangıç materyali, doğrudan başlangıç materyali üreticisinden satın alınmalıdır.

5.28 İmalatçı tarafından oluşturulan başlangıç maddeleri kalite gereklilikleri tedarikçilerle tartışılmalı ve kararlaştırılmalıdır. İmalatçı ve tedarikçiyle, söz konusu başlangıç maddesinin çalışma, etiketleme, ambalajlama ve dağıtım gereklilikleri ile şikâyetler, geri çekmeler ve reddetme prosedürleri de dâhil, üretim ve kontrolünün uygun yönleri resmi bir kalite anlaşmasında veya spesifikasyonda dokümanite edilmelidir.

5.29 Etkin ve yardımcı madde tedarikçilerinin onaylanması ve bunların idamesi için şunlar gereklidir:

Etkin Maddeler

Tedarik zinciri izlenebilirliği tesis edilmeli ve etkin madde başlangıç maddelerinden bitmiş tıbbi ürüne kadar ilişkili riskler resmi olarak değerlendirilmeli ve periyodik olarak doğrulanmalıdır. Etkin maddenin kalitesine yönelik risklerin azaltılması için uygun tedbirler devreye alınmalıdır.

Her bir etkin madde için (etkin madde başlangıç maddeleri dâhil) tedarik zinciri ve izlenebilirlik kayıtları erişilebilir olmalı ve tıbbi ürün üreticisi tarafından saklanmalıdır.

İyi İmalat Uygulamaları ve İyi Dağıtım Uygulamaları gerekliliklerini karşıladıklarının teyit edilmesi için etkin madde üreticilerinde ve dağıtıcılarında denetim gerçekleştirilmelidir. Ruhsat sahibi bu uyumu ya bizzat veyahut bir kontrat dâhilinde kendisi namına hareket eden bir yapı vasıtasıyla doğrular.

Tam ve net bir İÜU değerlendirmesi yapıldığını garanti etmek için denetimler uygun süre ve kapsamda olmalı, tesisteki diğer materyalden gelebilecek potansiyel çapraz bulaşma riskine dikkat edilmelidir. Rapor, açık biçimde tanımlanmış uygunsuzluklarla birlikte, denetimde ne yapıldığını ve ne görüldüğünü tam olarak yansıtmalıdır. Gerekli tüm düzeltici ve önleyici faaliyetler uygulamaya geçirilmelidir.

Standartların idame ettirildiğini ve onaylı tedarikçi zincirinin süren kullanımını güvence altına almak için, kalite risk yönetimi süreciyle tanımlanan aralıklarda, ilave denetimler gerçekleştirilmelidir.

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler ve yardımcı madde tedarikçileri, *PIC/S Guideline PI 045-1 'Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use'* kılavuzu ile uyumlu resmi bir kalite risk değerlendirmesinin sonuçlarına dayalı olarak uygun biçimde kontrol edilmelidir.

5.30 Her bir başlangıç materyali teslimatında; kaplar ilgili yerlerde müdahale göstergeli mühür dâhil, ambalaj bütünlüğü yönünden ve irsaliye, satın alma emri, tedarikçi etiketleri ve tıbbi ürün üreticisi tarafından muhafaza edilen onaylı üretici ve tedarikçi bilgisi arasındaki uyum kontrol edilmelidir. Her bir teslimata ait satın alma kontrolleri dokümanite edilmelidir.

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

5.32 Depolardaki başlangıç maddeleri uygun bir şekilde etiketlenmeli (bk. kısım 13), etiketler

en az aşağıdaki bilgileri taşınmalıdır:

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

Tamamen bilgisayarlı bir depolama sistemi kullanıldığında, yukarıda sayılan bilgilerin hepsinin, etiket üzerinde okunur şekilde yer alması gerekmektedir.

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

5.34 Yalnızca kalite kontrol bölümü tarafından serbest bırakılan ve retest süresi içindeki başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

5.35 Bitmiş ürün üreticileri, ruhsat dosyasında tarif edildiği şekliyle, başlangıç materyallerinin³ tüm testlerinden sorumludur. Bunlar, onaylı başlangıç materyali üreticisinin test sonuçlarından kısmen veya tamamen yararlanabilirler, ancak asgari olarak, Ek-8'e göre her serinin tanıma testlerini⁴ yapmalıdırlar.

5.36 Bu testlerin dışarıya yaptırılmasının sebepleri gerekçelendirilerek belgelendirilmeli ve şu gereklilikler karşılanmalıdır:

i. Başlangıç materyallerinin kalite özelliklerini muhafaza etmek ve test sonuçlarının sevk edilen materyale uygulanabilir kaldığını garanti etmek için dağıtım kontrollerine (transport, toptan satış, depolama ve sevkiyat) özel dikkat sarf edilmelidir.

ii. Tıbbi ürün üreticisi ya kendisi veyahut üçüncü taraflar yoluyla, riske dayanan uygun aralıklarda, İyi İmalat Uygulamaları ve ruhsat dosyasında tarif edilen spesifikasyonlar ve test metotları ile uyumu güvence altına almak için başlangıç materyalleri analizlerinin (numune alma dâhil) yapıldığı tesiste/tesislerde denetimler gerçekleştirilmelidir.

iii. Başlangıç materyali üreticisi/tedarikçisi tarafından sağlanan analiz sertifikası, uygun kalifikasyon ve tecrübeye belirli bir kişi tarafından imzalanmalıdır. İmza, bu güvence ayrıca verilmediği sürece, her serinin kabul edilen ürün spesifikasyonuna uygunluğunun kontrol edildiğini garanti eder.

iv. Tıbbi ürün üreticisi, tesisinde yaptığı testleri azaltmadan önce, geçmişte teslim alınan serilerin ve uyum geçmişinin değerlendirilmesi dâhil, başlangıç materyali üreticileriyle (bir tedarikçi vasıtasıyla olan tecrübe dâhil) iş yapmak hususunda uygun deneyime sahip olmalıdır. Üretim ve test işlemlerindeki her anlamlı değişiklik dikkate alınmalıdır.

v. Ayrıca tıbbi ürün üreticisi (veya onaylanmış ayrı bir kontratlı laboratuvar yoluyla), riske dayanan uygun aralıklarla, bir tam analiz yapmalı ve sonuçlarını üretici veya tedarikçi analiz sertifikasının güvenilirliğini kontrol etmek için bunlarla karşılaştırmalıdır. Bu testler herhangi bir uygunsuzluğu ortaya çıkarırsa, bir inceleme yapılmalı ve uygun tedbirler alınmalıdır. Bu tedbirler tamamlanana kadar, materyal üreticisi veya tedarikçisine ait analiz sertifikalarının kabulü durdurulmalıdır.

5.37 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.

³ Madde 5.45'te belirtildiği gibi, benzer bir yaklaşım ambalaj materyallerine uygulanmalıdır.

⁴ Başlangıç materyallerinin tanıma testleri, ilgili ruhsat dosyasındaki metotlara ve spesifikasyonlara göre gerçekleştirilmelidir.

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

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

PROSES İŞLEMLERİ: YARI MAMUL VE BULK ÜRÜNLER

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

5.41 Yarı mamuller ve bulk ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.

5.42 Kritik prosesler valide edilmelidir (bu bölümdeki “Validasyon” kısmına bakınız).

5.43 Gerekli in-proses kontroller ve çevre kontrolleri yapılmalı, sonuçları kaydedilmelidir.

5.44 Beklenen verimden her belirgin sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

AMBALAJ MALZEMELERİ

5.45 Primer ambalaj ve basılı ambalaj malzemelerinin seçilmesi, kalifikasyonu, onaylanması ve kullanımının sürdürülmesinde başlangıç maddelerine gösterilen dikkat gösterilir.

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

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

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

Ambalajlama İşlemleri

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

5.50 Ambalajlama işlemleri başlatılmadan 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) garanti edecek adımlar atılmalıdır. Hattın arındırılması uygun bir kontrol listesi uyarınca yapılmalıdır.

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

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

5.53 Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal partikülleri gibi kontaminantların engellenmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.

5.54 Normalde, dolum ve kapatmanın hemen arkasından mümkün olduğunca çabuk etiketleme yapılmalıdır. Eğer böyle bir durum söz konusu değilse, bu takdirde, karışıklıkların ve yanlış etiketlemelerin meydana gelmemesini güvence eden uygun prosedürler tatbik edilmelidir.

5.55 Ambalajlama işlemi sırasında veya ambalajlama işleminden ayrı bir zamanda, kod

numarası ve son kullanma tarihi gibi bilgilerin basım işlemlerinin doğru bir şekilde yapılıp, yapılmadığı kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Elle yapılan baskılara özellikle dikkat edilmeli ve muntazam aralıklarla tekrar kontrol edilmelidir.

5.56 Hazır kesilmiş etiket kullanırken ve basım işlemini ambalajlama hattının dışında yaparken özel dikkat sarf edilmelidir. Rulo ile beslenen etiketler, karışımların engellenmesine yardımcı olduğundan, hazır kesilmiş etiketlere tercih edilir.

5.57 Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar ve benzeri cihazların doğru çalıştığından emin olunması için kontroller yapılmalıdır.

5.58 Baskı veya kabartma ile ambalaj malzemeleri üzerine basılan bilgiler belirgin ve solma veya silinme karşı dayanıklı olmalıdır.

5.59 Ambalajlama sırasında, üründe yapılacak hat-üzeri kontroller en az şu hususları içermelidir:

- a) Ambalajların genel görünüşü,
- b) Ambalajların tam olup olmadığı,
- c) Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı,
- d) Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı,
- e) Hattaki izleyicilerin doğru fonksiyon yapıp yapmadıkları.

Ambalajlama hattından alınan örnekler hata iade edilmemelidir.

5.60 Olağan dışı bir durum ile karşılaşan ürünler, ancak özel inceleme, araştırma ve yetkili kişilerin onayı sonrasında ambalajlamaya geri gönderilmelidir. Bu işleme ilişkin detaylı kayıt tutulmalıdır.

5.61 Mutabakat hesabında herhangi bir bariz ve beklenmeyen uyumsuzluk gözlenirse, bulk ürünün, baskılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve mamulün adedi araştırılmalı ve serbest bırakmadan önce tatminkâr olarak hesabı yapılmalıdır.

5.62 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.

BİTMIŞ ÜRÜNLER

5.63 Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar imalatçı tarafından belirlenen koşullarda karantinada tutulmalıdır.

5.64 Bitmiş ürünün satışı için serbest bırakılmasında gereken değerlendirme ve dokümantasyon 6. bölümde açıklanmıştır (Kalite Kontrol).

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

REDDEDİLEN, GERİ KAZANILAN VE İADE MATERYALLER

5.66 Reddedilen materyal ve ürünler, reddedildiği açıkça belli olacak şekilde işaretlenmeli ve giriş-çıkışı sınırlandırılmış ayrı bölmelerde saklanmalıdır. Bunlar ya satıcıya geri gönderilmeli, ya da uygun olduğu takdirde yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Her ne işlem yapılırsa yapılsın, yapılan işlem yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve kaydedilmelidir.

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

5.68 Gerekli kalitedeki önceki serilerin tamamının veya bir kısmının aynı ürünün başka bir serisine, üretimin belirli bir basamağında katılarak geri kazanılması için daha önceden onay verilmiş olmalıdır. Bu geri kazanım işlemi, söz konusu riskler (raf ömrü üzerine etkisi de dâhil olmak üzere) göz önüne alınarak, belirli bir prosedüre göre yapılmalıdır. Geri kazanım işlemi kayıtlara geçirilmelidir.

5.69 Yeniden işlem görmüş veya içerisinde geri kazanılmış ürün ilave edilmiş olan bir bitmiş ürünün ilave testlerden geçirilmesi gerekliliğini kalite kontrol bölümü değerlendirmelidir.

5.70 Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünler, kalitelerinin tatminkâr olduğu kuşkusuz olmadığı sürece, 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 daha sonraki seriye katılarak geri kazanılabilir. Bu değerlendirme sırasında, ürünün doğası, gereken özel saklama koşulları, durumu ve geçmişi ve üretime başlandığından beri geçen zaman dikkate alınmalıdır. Ürünün kalitesiyle ilgili bir şüphe doğduğunda, temel kimyasal işlemlerle etkin maddelerin geri kazanılması mümkün olsa bile ürün “yeniden üretime alınabilir veya yeniden kullanılabilir” olarak nitelendirilmemelidir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

ÜRETİM KISITLILIKLARINA BAĞLI ÜRÜN EKSİKLİĞİ

5.71 İmalatçı, tedarikte olağandışı sınırlamaya yol açabilecek üretim faaliyetlerindeki herhangi bir kısıtlılığı ruhsat sahibine bildirmelidir. Bu, ruhsat sahibinin yasal yükümlülükleri uyarınca Kuruma bildirimde bulunmasını kolaylaştırmak için uygun bir zamanlamayla yapılmalıdır.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

PRENSİP

Bu bölüm İİU Kılavuzunun ilişkili tüm kısımlarıyla birlikte okunmalıdır. Kalite Kontrol; numune alma, spesifikasyonlar ve test etme, organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir. Böylece, gerekli ve ilgili testlerin yürütüldüğünden ve materyallerin kullanım için, ya da ürünlerin satış veya tedarik için bunların kalitelerinin tatminkâr olduğu kararına varılmadan serbest bırakılmadığından emin olunmasını sağlar. Kalite kontrol, laboratuvar işlemleri ile sınırlı değildir ve ürün kalitesi ile ilgili her türlü kararın alınmasına katılmak zorundadır. Kalite kontrolün üretimden bağımsız olması, kalite kontrolün tatminkâr düzeyde çalışabilmesi için temel esas olarak kabul edilmiştir.

GENEL HUSUSLAR

6.1 Her üretim yeri izin sahibi bir kalite kontrol bölümüne sahip olmalıdır. Bu bölüm diğer bölümlerden bağımsız olmalı ve denetimi altında bir veya birçok kontrol laboratuvarları bulunan yeterli niteliklere ve deneyime sahip bir kişinin sorumluluğu altında bulunmalıdır. Tüm kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir biçimde gerçekleştirilmesini sağlayacak uygun olanaklar mevcut olmalıdır.

6.2 Kalite kontrol sorumlusunun ana görevleri ikinci bölümde özetlenmiştir. Kalite kontrol bölümünün bir bütün olarak tüm kalite kontrol prosedürlerini belirlemek, valide etmek ve uygulamak, uygulanabilir olduğunda materyal ve ürünlerin referans ve/veya saklama numunelerinin kontrolünü gözetmek, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvenceye almak, ürünlerin stabilitesini takip etmek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikâyetlerin araştırılmasına katılmak v.b. gibi görevleri de mevcuttur. Tüm bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve gerekli durumlarda kaydedilmelidir.

6.3 Bitmiş ürün değerlendirmeleri; üretim koşulları, inproses test sonuçları, imalat dokümanlarının (ambalajlama dâhil) değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonları ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dâhil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.

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

İYİ KALİTE KONTROL LABORATUVARI UYGULAMALARI

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

6.6 Laboratuvardaki personeller, tesisler ve ekipmanlar, imalat işlemlerinin mahiyet ve ölçeğinin yüklediği görevlere uygun olmalıdır. “7. Bölüm, Dışarıdan Alınan Hizmetler”de detayları açıklanan ilkelere uygun olarak özel durumlar için dış laboratuvarların kullanımı kabul edilebilir, ancak bu durum Kalite Kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

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

- i. Spesifikasyonlar,

- ii. Numune alma, test etme, kayıtlar (test çalışma formları ve/veya laboratuvar not defterleri de dâhil), kayıt tutma ve doğrulamayı tarif eden prosedürler,
- iii. Cihazların kalibrasyon/kalifikasyonları ve ekipmanların bakımı hakkında prosedürler ve bunların kayıtları,
- iv. Spesifikasyon dışı ve trend dışı sonuçların araştırılması için bir prosedür,
- v. Test raporları ve/veya analiz sertifikaları,
- vi. Gereken yerlerde, çevre (hava, su ve diğer yardımcı üniteler) izlemeye ait veriler,
- vii. Uygulanabilen hallerde, test metotlarının validasyon kayıtları.

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

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

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

Numune Alma

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

- i. Numune alma metodu,
- ii. Kullanılacak ekipman,
- iii. Alınacak numune miktarı,
- iv. Numunenin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar,
- v. Kullanılacak numune kabının tipi ve durumu,
- vi. İçinden numune alınan kapların tanımlanması,
- vii. Özellikle steril veya sağlığa zararlı maddelerden örnek alınmasında, izlenmesi gereken özel hususlar,
- viii. Saklama koşulları,
- ix. Numune alma ekipmanının temizlenmesine ve saklanmasına ilişkin talimatlar.

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

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

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

Test Etme

6.15 Test metotları valide edilmelidir. Bir laboratuvar kullandığı ve orijinal validasyonunu yapmadığı bir testin uygunluğunu doğrulamalıdır. Ruhsat dosyasında veya teknik dosyada tarif edilen tüm test işlemleri, onaylanmış metotlara uygun olarak yapılmalıdır.

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

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

- i. Ürün veya materyalin ismi ve uygulanabilirse, dozaj formu,
- ii. Seri numarası ve uygulanabilir hallerde, üreticisi ve/veya tedarikçi ismi,
- iii. İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar,
- iv. Gözlemler ve hesaplamalar da dâhil olmak üzere, test sonuçları ve herhangi bir analiz sertifikasına ait referans,
- v. Test tarihi,
- vi. Testi yapan kişilerin parafları,
- vii. Uygun olduğu takdirde, testleri ve sonuçlarını değerlendiren kişilerin parafları,
- viii. Onaylandığına veya reddedildiğine (veya başka bir statü kararına) ilişkin açık ifade ve sorumlu tayin edilen kişinin tarihli imzası,
- ix. Kullanılan ekipmana ait referans.

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

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

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

6.21 Laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, referans standartlar ve kültür besiyerleri hazırlanma ve açma tarihi ve hazırlayan kişinin imzası ile işaretlenmelidir. Reaktiflerin ve kültür ortamlarının son kullanma tarihi ve özel saklama koşulları etiket üzerinde belirtilmelidir. Bunlara ek olarak, volumetrik çözeltiler için, son standardizasyon tarihi ve geçerli son faktör de belirtilmelidir.

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

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

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

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

Devam Eden Stabilite Programı

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

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

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

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

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

- i. Uygulanabilir olduğunda, her bir doz ve farklı seri boyutu için seri sayısı/sayıları,
- ii. İlgili fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve biyolojik test metotları,
- iii. Kabul kriterleri,
- iv. Test metotlarına referans,
- v. Kap kapak sisteminin/sistemlerinin tarifi,
- vi. Test aralıkları (zaman noktaları),
- vii. Saklama koşullarının tarifi (Ürün etiketi ile tutarlı olarak uzun süreli test için standardize ICH koşulları kullanılmalıdır),
- viii. Tıbbi ürüne özgü olan diğer uygulanabilir parametreler.

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

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

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

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

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

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

Test metotlarının teknik transferi

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

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

6.39 Transfer protokolü bunlarla kısıtlı olmamak üzere şu parametreleri içermelidir:

- i. Gerçekleştirilecek testin ve transferi süren ilgili test metodunun/metotlarının tanımlanması,
- ii. İlave eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesi,
- iii. Standartların ve test edilecek numunelerin belirlenmesi,
- iv. Test ögelerinin herhangi bir özel nakliye ve depolama koşulunun belirlenmesi,
- v. Metodolojinin güncel validasyon çalışmasına dayanan ve ICH gerekliliklerine dönük kabul kriterleri.

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

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

BÖLÜM 7

DIŞARIDAN ALINAN HİZMETLER

PRENSİP

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

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

GENEL HUSUSLAR

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

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

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

KONTRATI VEREN

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

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

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

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

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

KONTRATI KABUL EDEN

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

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

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

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

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

KONTRAT

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

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

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

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

BÖLÜM 8

ŞİKÂyetLER VE GERİ ÇEKME

PRENSİP

Kamu sağlığını korumak amacıyla, potansiyel kalite kusurları dâhil, şikâyetlerin kaydedilmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve gözden geçirilmesi ile gerektiğinde dağıtım ağındaki beşeri tıbbi ürünlerin ve araştırma tıbbi ürünlerinin etkin ve hızlı bir şekilde geri çekilmesi için bir sistem ve uygun prosedürler devrede olmalıdır. Kalite kusurlarının araştırılması ve değerlendirilmesi ile ürün geri çekmeleri, düzeltici ve önleyici faaliyetler ve diğer risk-azaltıcı aksiyonlarla ilgili karar alma sürecine kalite risk yönetimi prensipleri tatbik edilmelidir. Bu prensiplerle ilgili rehberlik Bölüm 1'de sunulmuştur.

İlgili tüm yetkili otoriteler, bir tıbbi ürün veya araştırma tıbbi ürününün geri çekilmesi veya tedarikte olağandışı bir kısıtlılığı netice verecek doğrulanmış bir kalite kusuru durumunda (hatalı üretim, ürün bozulması, sahtecilik tespiti, ruhsat veya ürün spesifikasyon dosyasıyla uyumsuzluk veya diğer tüm ciddi kalite kusurları), uygun bir zamanlamayla bilgilendirilmelidir. Piyasadaki ürünün ruhsat dosyasına uygun olmadığına belirlendiği hallerde, ilgili yetkili otoritelere bildirimde bulunma zorunluluğu bulunabilir. İlgili mevzuat gerekliliklerine bakılmalıdır.

Dışarıdan alınan hizmetlerde, kontrat; üreticinin, ruhsat sahibinin ve/veya sponsorun ve ilgili tüm üçüncü tarafların, hatalı bir ürünle ilgili değerlendirme, karar alma ve bilginin dağıtımını ile risk azaltıcı aksiyonların hayata geçirilmesi hususlarında görev ve sorumluluklarını tanımlamalıdır. Kontratlarla ilgili rehberlik Bölüm 7'de sağlanmaktadır. Bu tür kontratlar ayrıca, her bir tarafın kalite kusuru ve geri çekme vakalarının yönetiminden sorumlu kişilerine nasıl ulaşılabileceğine değinmelidir.

PERSONEL VE ORGANİZASYON

8.1 Uygun şekilde eğitilmiş ve deneyimli personel, şikâyet ve kalite kusurlarının araştırılmasını yönetmek ve geri çekme dâhil, bu hususların arz ettiği tüm potansiyel riske/risklere karşı alınması gereken önlemlere karar vermekle sorumlu olmalıdır. Bu kişiler, aksi gerekçelendirilmediği müddetçe, satış ve pazarlama organizasyonundan bağımsız olmalıdır. İlgili seri/serilerin seri serbest bırakma sertifikasının düzenlenmesinde rol alan Mesul Müdür bu kişiler arasında yer almıyorsa, Mesul Müdür resmi olarak tüm araştırmalardan, risk azaltıcı tüm aksiyonlardan ve tüm geri çekme işlemlerinden zamanında haberdar edilmelidir.

8.2 Şikâyetlerin ve kalite kusurlarının ele alınması, değerlendirilmesi, araştırılması ve gözden geçirilmesi ile risk azaltıcı tüm aksiyonların hayata geçirilmesi için yeterli eğitimli personel ve kaynaklar mevcut olmalıdır. Ayrıca, yetkili otoritelerle olan ilişkilerin yönetilmesi için de yeterli eğitimli personel ve kaynaklar mevcut olmalıdır.

8.3 Uygun biçimde eğitilmiş Kalite Yönetim personeli dâhil, disiplinler arası ekiplerin kullanımı göz önünde tutulmalıdır.

8.4 Bir organizasyon içerisinde şikâyet ve kalite kusurlarının merkezî olarak yönetildiği durumlarda, ilgili tarafların karşılıklı görev ve sorumlulukları yazılı hale getirilmelidir. Bununla birlikte, merkezî yönetim, vakanın araştırılması ve yönetilmesinde gecikmelere yol açmamalıdır.

MUHEMEL KALİTE KUSURLARI DÂHİL ŞİKÂyetLERİ ELE ALMA VE ARAŞTIRMA PROSEDÜRLERİ

8.5 Şikâyetin ulaşmasını müteakiben alınacak aksiyonları tanımlayan yazılı prosedürler olmalıdır. Tüm şikâyetler dokümanite edilmeli ve muhtemel bir kalite kusuru veya başka sorunlar teşkil edip etmediklerini belirlemek için değerlendirilmelidir.

8.6 Bir şikâyetin veya şüpheli bir kalite kusurunun sahtecilikle ilgili olup olmadığının ortaya konulmasına özel önem verilmelidir.

8.7 Bir firmaya ulaşan her şikâyet gerçek kalite kusurlarını yansıtmayabildiğinden, potansiyel bir kalite kusuruna işaret etmeyen şikâyetler uygun biçimde dokümanite edilmeli ve şüpheli advers olaylar gibi bu nitelikteki şikâyetlerin araştırılmasından ve yönetiminden sorumlu ilgili grup veya kişiye iletilmelidir.

8.8 Bildirilen şüpheli bir advers olayın araştırılmasını desteklemek üzere, bir tıbbi ürünün bir serisinin kalitesinin araştırılma talebini kolaylaştıracak prosedürler mevcut olmalıdır.

8.9 Bir kalite kusuru araştırması başlatıldığında, asgari olarak aşağıdaki hususları ele alacak bir prosedür mevcut olmalıdır:

- i. Rapor edilen kalite kusurunun tanımı.
- ii. Kalite kusurunun boyutunun belirlenmesi. Referans ve/veya saklama numunelerinin kontrolü veya test edilmesi bu kapsamda düşünülmeli ve belirli durumlarda, seri üretim kaydı, seri sertifikasyon kaydı ve seri dağıtım kayıtlarının (özellikle sıcaklığa duyarlı ürünler için) bir incelemesi yapılmalıdır.
- iii. Şikâyet sahibinden hatalı ürün numunesi veya ürün iadesi istenmesinin gereği ve numune temin edilen durumlarda yapılması gereken uygun değerlendirme gereksinimi.
- iv. Kalite kusurunun şiddeti ve boyutu baz alınarak, kalite kusurunun ortaya koyduğu riskin/risklerin değerlendirilmesi.
- v. Dağıtım aşında alınması gereken, seri veya ürün geri çekme gibi risk azaltıcı aksiyonlara veya diğer aksiyonlara olan potansiyel gereksinimle ilgili karar alma süreci.
- vi. Geri çekme aksiyonunun, durumdan etkilenen piyasadaki hastaların tıbbi ürüne erişimi üzerindeki etkisinin ve bu tür bir etkiden ilgili otoritelerin haberdar edilmesi gereğinin değerlendirilmesi.
- vii. Bir kalite kusuru ve onun araştırılmasıyla ilgili olarak kurulması gereken iç ve dış iletişimler.
- viii. Kalite kusurunun potansiyel kök nedeninin/nedenlerinin tanımlanması.
- ix. Konuyla ilgili belirlenmesi ve uygulanması gereken uygun düzeltici ve önleyici faaliyet (DÖF) ihtiyacı ve bu DÖF'lerin etkinliğinin değerlendirilmesi.

ARAŞTIRMA VE KARAR ALMA

8.10 Muhtemel kalite kusurlarıyla ilgili raporlanan bilgiler tüm orijinal detaylarıyla birlikte kaydedilmelidir. Araştırmanın derecesiyle ve alınan aksiyonla ilgili kararları desteklemek üzere, bildirilen tüm kalite kusurlarının geçerliliği ve boyutu Kalite Risk Yönetimi prensiplerine göre dokümanite edilmeli ve değerlendirilmelidir.

8.11 Bir seride bir kalite kusuru fark edilirse veya bundan kuşkulanırsa, diğer serilerin ve bazı durumlarda diğer ürünlerin de etkilenip etkilenmediklerini belirlemek için bunların kontrol edilmeleri düşünülmelidir. Bilhassa, hatalı serinin veya hatalı bileşenlerin bir miktarını içerebilecek diğer seriler araştırılmalıdır.

8.12 Kalite kusuru araştırmaları, dikkat isteyen ve muhtemelen daha ileri idarî aksiyonlar gerektiren belirli veya tekrarlayan problemlerin belirtileri yönünden, önceki kalite kusuru raporlarının veya diğer tüm ilgili bilgilerin bir gözden geçirmesini içermelidir.

8.13 Kalite kusuru incelemeleri sırasında ve sonrasında alınan kararlar; kalite kusurunun arz ettiği riskin düzeyini, bunun yanı sıra ruhsat/ürün spesifikasyon dosyası veya İÜ gereklilikleri yönünden uyumsuzluğun ciddiyetini yansıtmalıdır. Bu tür kararlar, hasta güvenliğinin korunduğunu garanti etmek için bu hataların arz ettiği riskin düzeyiyle orantılı uygun bir zamanlamayla verilmelidir.

8.14 Araştırmanın erken safhalarında kalite kusurunun mahiyeti ve boyutuna dair kapsamlı bilgi her zaman mümkün olmayacağından, karar alma süreci yine de, bu tür araştırmalar boyunca uygun zaman noktalarında uygun risk azaltıcı aksiyonların alındığını garanti etmelidir. Bir kalite kusuru neticesinde alınan tüm kararlar ve önlemler dokümanite edilmelidir.

8.15 Kalite kusurunun ürünün geri çekilmesi veya ürün tedarikinde olağandışı bir kısıtlamaya yol açtığı durumlarda, kalite kusurları üretici tarafından ruhsat sahibine/sponsora ve ilgili yetkili otoritelere zamanında raporlanmalıdır.

KÖK NEDEN ANALİZİ VE DÜZELTİCİ-ÖNLEYİCİ FAALİYETLER

8.16 Kalite kusurlarının incelenmesi sırasında, uygun bir seviyede kök neden analizi çalışması tatbik edilmelidir. Kalite kusurunun kök nedeninin/nedenlerinin belirlenemediği durumlarda, olması en muhtemel kök nedenin/nedenlerin tespitine ve bunların ele alınmasına dikkat edilmelidir.

8.17 Kalite kusurunun nedeni olarak insan hatasından şüphelendiğinde veya bu belirlendiğinde, bu durum resmi olarak gerekçelendirilmeli ve proses, prosedür veya sistem kökenli hataların veya problemlerin –varsa- atlanmadığından emin olmak için konuya itina gösterilmelidir.

8.18 Bir kalite kusuruna karşılık olarak uygun aksiyonlar (DÖF) belirlenmeli ve alınmalıdır. Bu tür aksiyonların etkinliği izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

8.19 Dikkat gerektiren belirli veya tekrarlayan problemlere ilişkin belirtiler için kalite kusuru kayıtları düzenli olarak gözden geçirilmeli ve trend analizleri yapılmalıdır.

ÜRÜN GERİ ÇEKME VE DİĞER POTANSİYEL RİSK AZALTICI AKSİYONLAR

8.20 Her türlü geri çekme işlemini yürütmek veya diğer risk azaltıcı aksiyonları uygulamak amacıyla oluşturulmuş prosedürler bulunmalı, bunlar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve gerektiğinde güncellenmelidir.

8.21 Bir ürün piyasaya sunulduktan sonra, bir kalite kusurunun neticesi olarak dağıtım ağından yapılan tüm geri alımlar, geri çekme olarak görülmeli ve yönetilmelidir. (Bu hüküm bir kalite kusuru sorununun/bildiriminin araştırılmasına olanak sağlamak amacıyla dağıtım ağından ürün numunelerinin geri alınmasına (ya da iadesine) uygulanmaz.)

8.22 Geri çekme işlemleri ivedilikle ve her zaman başlatılabilecek durumda olmalıdır. Belirli durumlarda, halk sağlığını korumak için kalite kusurunun kök nedeninin/nedenlerinin ve tüm boyutunun ortaya çıkarılmasından önce geri çekme işlemlerinin başlatılması gerekebilir.

8.23 Seri/ürün dağıtım kayıtları geri çekmelerden sorumlu kişilerin erişimine hazır olmalı ve ihraç edilen ürünler ve tanıtım numuneleri dâhil, depolar ve doğrudan tedarik sağlanan müşteriler hakkında yeterli bilgi (adresler, çalışma saatleri içinde ve dışında telefon ve/veya faks numaraları, gönderilen seriler ve miktarlar) içermelidir.

8.24 Tıbbi araştırma ürünlerinde, tüm araştırma tesisleri tanımlanmalı ve hedef ülkeler belirtilmelidir. Ruhsat düzenlenmiş olan tıbbi araştırma ürünlerinde, tıbbi araştırma ürün üreticisi sponsora işbirliği içerisinde, ruhsatlı tıbbi ürünle ilgili olabilecek tüm kalite kusurlarından ruhsat sahibini haberdar etmelidir. Sponsor, ivedi bir geri çekmede bunun gerekli olduğu yerlerde, körleme yapılmış ürünlerin hızlıca körlemesini kaldıracak prosedürleri uygulamalıdır. Sponsor prosedürün, körleme yapılmış bir ürünün kimliğini yalnızca gerekli olduğu ölçüde açığa vurduğunu garanti etmelidir.

8.25 İlgili yetkili otoritelere danışılmasını müteakiben, halk sağlığı üzerindeki potansiyel risk ve öngörülen geri çekme işleminin muhtemel etkileri göz önüne alınarak bir geri çekme işleminin dağıtım ağının hangi noktalarına kadar uzanması gerektiğine dikkat gösterilmelidir. Serinin son kullanım tarihinin dolması (kısa raf ömrüne sahip ürünler gibi) nedeniyle, bir hatalı seri hakkında herhangi bir geri çekme işleminin öngörülmediği durumlarda da yetkili otoriteler bilgilendirilmelidir.

8.26 Ürünlerin geri çekilmesi düşünüldüğünde, yetkili otoriteler önceden bilgilendirilmelidir.

Çok ciddi sorunlarda (örn. hasta sağlığını ciddi şekilde etkileme potansiyeli olan durumlar), yetkili otoritenin bilgilendirilmesinden önce ivedi risk azaltıcı aksiyonların (ürün geri çekme gibi) alınması gerekebilir. Mümkün olan durumlarda, bunların yerine getirilmesinden önce ilgili yetkili otoriteyle mutabakat sağlamak amacıyla girişimlerde bulunulmalıdır.

8.27 Öngörülen geri çekme işleminin değişik pazarları farklı şekillerde etkileyip etkilemeyeceği de göz önünde tutulmalı ve eğer etkiliyorsa, pazara özel uygun risk azaltıcı aksiyonlar geliştirilerek ilgili yetkili otoriteyle müzakere edilmelidir. Geri çekme gibi bir risk azaltıcı aksiyona karar vermeden önce, terapötik kullanımı hesaba katılarak ruhsatlı başka bir alternatifi olmayan bir tıbbi ürünün piyasada bulunmama riski nazara alınmalıdır. Başka durumlarda uygulanması gerekecekken hiçbir risk azaltıcı aksiyonun uygulanmaması yönündeki tüm kararlar üzerinde önceden yetkili otoriteyle mutabakata varılmalıdır.

8.28 Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve akıbetleriyle ilgili karar verilen dek ayrı bir güvenli alanda saklanmalıdır. Tüm geri çekilen seriler resmi olarak bertaraf edilmeli ve bu dokümanite edilmelidir. Geri çekilen ürünlerin yeniden çalışılmasıyla ilgili gerekçe dokümanite edilmeli ve ilgili yetkili otoriteyle müzakere edilmelidir. Piyasaya verilmesi düşünülen yeniden çalışılmış serilerin kalan raf ömrüne de dikkat edilmelidir.

8.29 İlgili ürünlerin/serilerin dağıtımı yapılan ve geri alınan miktarları arasında mutabakat da dâhil olmak üzere, kapatma anına ve nihai raporun yayınlanmasına dek geri çekme sürecinin ilerleyişi kaydedilmelidir.

8.30 Geri çekmeler için yürürlükte bulunan düzenlemelerin etkinliği, sağlam ve kullanıma uygun kaldıklarının teyit edilmesi için periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler hem çalışma saatleri durumları hem de çalışma saatleri dışındaki durumları kapsmalı ve bu değerlendirmeler yapılırken temsili geri çekme tatbikatı yapıp yapılmayacağı dikkate alınmalıdır.

8.31 Geri çekmelere ilave olarak, kalite kusurlarının arz ettiği riskleri yönetmek için gözetilebilecek başka risk azaltıcı aksiyonlar da mevcuttur. Bu aksiyonlar, potansiyel olarak hatalı seriyi kullanmalarına ilişkin sağlık uzmanlarına uyarı mektuplarının tebliğ edilmesini içerebilir. Bu durumlar, vaka bazlı olarak değerlendirilmeli ve ilgili yetkili otoritelerle tartışılmalıdır.

BÖLÜM 9

İÇ DENETİM

PRENSİP

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

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

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

9.3 Tüm iç denetimler kayda geçirilmelidir. Raporlar denetleme sırasında edinilen tüm gözlemleri ve eğer mümkünse düzeltici tedbirlere ilişkin önerileri de kapsamalıdır. Peşisıra alınan aksiyonlara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.

2. KISIM

ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER

1. GİRİŞ

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

1.1 Amaç

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

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

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

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

1.2 Kapsam

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablo 1: Bu Kılavuzun Etkin Madde Üretimine Tatbiki

| Üretim tipi | Bu tip üretimde kılavuzun uygulandığı basamaklar (gri ile gösterilmiştir) | | | | |
|---|---|---|---|--------------------------|----------------------------------|
| Kimyasal üretim | Etkin madde başlangıç materyallerinin üretilmesi | Etkin madde başlangıç materyellerinin sürece dâhil olması | Ara mamul(ler)in üretimi | İzolasyon ve saflaştırma | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Hayvan kaynaklarında elde edilen etkin maddeler | Organ, sıvı veya doku toplama | Kesme, karıştırma, ve/veya başlangıç işlemleri | Etkin madde başlangıç materyallerinin sürece dahil olması | İzolasyon ve saflaştırma | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Bitkisel ekstraktların alınan etkin maddeler | Bitkilerin toplanması | Kesme ve ilk ekstrasyon(lar) | Etkin madde başlangıç materyallerinin sürece dahil olması | İzolasyon ve saflaştırma | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Etkin madde olarak kullanılan bitkisel ekstraktlar | Bitkilerin toplanması | Kesme ve ilk Ekstrasyon | | İleri ekstraksiyon | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Ezilmiş veya toz hale getirilmiş bitkilerden oluşan | Bitkilerin toplanması ve/veya yetiştirme ve hasat etme | Kesme/ ezme | | | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Biyoteknoloji : fermantasyon / hücre kültürü | Ana hücre bankası ve çalışma hücre bankasının kurulması | Çalışma hücre bankasının idamesi | Hücre kültürü ve/veya fermantasyon | İzolasyon ve saflaştırma | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |
| Etkin madde oluşturmak için "klasik" fermantasyon | Hücre bankasının kurulması | Hücre bankasının idamesi | Hücrelerin fermantasyona katılması | İzolasyon ve saflaştırma | Fiziksel işlemler ve ambalajlama |

Artan İİU Gereklilikleri

2. KALİTE YÖNETİMİ

2.1 Prensipler

2.10 Kalite, üretime dâhil olan herkesin sorumluluğunda olmalıdır.

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

2.12 Kalite yönetim sistemi etkin maddelerin istenen kalite ve saflıkta olmasını sağlamak amacıyla hem organize yapıyı, prosedürleri, işlemler ve kaynakları hem de gerekli aktiviteleri ihtiva etmelidir. Kalite ile ilgili tüm aktiviteler tanımlanmalı ve raporlanmalıdır.

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

2.14 Yarı mamul ve etkin maddelerini piyasaya sürmeye yetkili personel belirlenmelidir.

2.15 Tüm kalite ile alakalı aktiviteler yapıldığı anda kayda geçirilmelidir.

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

2.17 Böyle bir kullanıma izin veren uygun sistemler olmadığı müddetçe (örn. 10.20 bölümünde anlatılan karantina altında serbest bırakma veya değerlendirmenin tamamlanmasının beklendiği hammadde veya yarı mamullerin kullanımı gibi) hiçbir materyal, kalite birim(ler)ince değerlendirme tatmin edici biçimde tamamlanmadan önce piyasaya sürülmemeli veya kullanılmamalıdır.

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

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

2.2 Kalite Risk Yönetimi

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

2.21 Kalite risk yönetimi şu aşağıdakileri sağlamalıdır;

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

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

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

2.3 Kalite Biriminin Sorumlulukları

2.30 Kalite birimleri tüm kalite ile ilgili konulara iştirak etmelidir.

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

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

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

2.4 Üretim Aktivitelerinde Sorumluluk

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

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

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

2.5 İç Denetimler (Kendi Kendini Denetleme)

2.50 Etkin maddelerin İİU prensiplerine uygun olduğunun onaylanabilmesi için onaylanmış bir takvim dâhilinde iç denetimler yapılmalıdır.

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

2.6 Ürün Kalitesinin Gözden Geçirilmesi

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

- Kritik in-proses kontrol ve kritik etkin madde test sonuçlarının incelemesi,
- Belirlenmiş spesifikasyon(lar)ı karşılayamayan tüm serilerin incelemesi,
- Tüm kritik sapmaların veya uyumsuzlukların ve ilgili araştırmaların incelemesi,
- Süreç içindeki veya analitik metotlardaki herhangi bir değişikliğin incelemesi,
- Stabilite denetim programının sonuçlarının incelemesi,
- Kaliteyle alakalı tüm iadelerin, şikâyetlerin ve geri çekmelerin incelenmesi ve
- Düzenleyici eylemlerin yeterliliğinin incelemesi.

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

3. PERSONEL

3.1 Personel Kalifikasyonu

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

3.11 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretiminden sorumlu tüm personelin sorumlulukları yazılı olarak belirtilmelidir.

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

3.2 Personel Hijyeni

3.20 Personel iyi sanitasyon ve sağlık alışkanlıkları sergilemelidir.

3.21 Personel yer aldığı üretim aktivitesine uygun temiz kıyafet giymeli ve bu kıyafet belirli zamanlarda değiştirilmelidir. Gerekli hallerde, yarı mamulleri ve etkin maddeleri korumak için başı, yüzü, elleri ve kolları kapatan ek koruyucu aksesuarlar giyilmelidir.

3.22 Personel yarı mamuller ve etkin maddelerle doğrudan temas kurmaktan kaçınmalıdır.

3.23 Sigara içmek, yemek yemek, içmek, sakız çiğnemek ve yiyecek saklanması üretim

alanından ayrı, tayin edilmiş belli bazı bölgelerle kısıtlı olmalıdır.

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

3.3 Danışmanlar

3.30 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretim ve kontrolü konusunda tavsiyelerde bulunan danışmanların ilgili oldukları konuda tavsiyede bulunabilmeleri için yeterli eğitime, çalışmaya, deneyime ve bunların çeşitli kombinasyonlarına sahip olmaları gerekmektedir.

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

4. BİNALAR VE TESİSLER

4.1 Tasarım ve İnşaatlar

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

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

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

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

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

- Gelen materyallerin, bekleyen serbest bırakmaların veya iadelerin alındıları, tanımlanması, örneklenmesi ve karantinası,
- Yarı mamullerin ve etkin maddelerin salım veya iade öncesi karantinaya alınması,
- Yarı mamullerin ve etkin maddelerin örneklenmesi,
- Daha ileri seviye bir tahliye işlemi öncesi (örnek: iade, yeniden işleme veya imha etme) reddedilen malların tutulması,
- Serbest bırakılan materyallerin saklanması,
- Üretim operasyonları,
- Ambalajlama ve etiketleme işlemleri ve
- Laboratuvar işlemleri.

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

uygun tesisler sağlanmalıdır.

4.16 Laboratuvar bölgeleri/işlemleri normalde üretim bölgesinden ayrı bulundurulmalıdır. Bazı laboratuvar bölgeleri, özellikle in-proses kontrollerde kullanılan yerler, üretim alanları içinde bulunabilir, ancak üretim sürecinin işlemlerinin laboratuvar ölçümlerinin netliğini olumsuz yönde etkilememesi ve laboratuvar işlemlerinin yarı mamul ve etkin maddelerin üretim sürecini kötü yönde etkilememesi gerekmektedir.

4.2 Teknik Destek Hizmetleri

4.20 Üretim kalitesini etkileyecek tüm teknik destek hizmetleri (Örnek: Buhar, gazlar, basınçlı hava, ısıtma, havalandırma ve klima sistemi) kalifiye edilmeli ve izlenmelidir, limit aşımalarında aksiyon alınmalıdır. Bu altyapı sistemlerinin çizimleri hazır bulundurulmalıdır.

4.21 Uygun yerlerde yeterli havalandırma, hava filtrasyonu ve egzoz sistemleri sağlanmalıdır. Bu sistemler kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini en alt seviyeye çekecek şekilde dizayn edilmeli ve inşa edilmelidir. Bu sistemler üretim aşamasının durumuna göre hava basıncı, mikroorganizma (uygunsa), toz, nem ve sıcaklığı kontrol eden ekipmanlarla donatılmalıdır. Etkin maddelerin ortama maruz kaldığı alanlar için özel bir dikkat sarf edilmelidir.

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

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

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

4.3 Su

4.30 Etkin maddelerin üretiminde kullanılan suyun kullanıldığı amaca uygun olduğu gösterilmelidir.

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

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

4.33 İşlemden kullanılan su, üretici tarafından belli bir kaliteyi yakalaması için arıtılıyorsa, arıtma işlemi valide edilmeli ve uygun aksiyon limitleri ile izlenmelidir.

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

4.4 Muhafaza Etme (Sınırlama)

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

4.41 Valide inaktivasyon ve temizlik prosedürleri tesis edilip sürdürülmediği takdirde, hastalık

bulaştırıcı veya yüksek farmakolojik aktivite veya toksisite içeren maddeler söz konusu olduğunda da özel tahsis edilmiş alanlar düşünülmelidir (örnek: Belli bazı steroidler veya sitotoksik anti-kanser ajanları).

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

4.43 Herbisid ve pestisid gibi yüksek toksisiteye sahip ilaç olmayan materyallerin üretim aktivitelerinde (tartma, öğütme ve ambalajlama dâhil), etkin maddelerin üretiminde kullanılan bina veya ekipmanlar kullanılmalıdır. Bu tür yüksek toksisiteye sahip materyallerin tutulması ve saklanması, etkin maddelerden ayrılmalıdır.

4.5 Işıklandırma

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

4.6 Kanalizasyon ve Atıklar

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

4.7 Sanitasyon ve Bakım

4.70 Yarı mamul ve etkin maddelerin üretiminde kullanılan binalar düzgün biçimde bakılmalı, tamir edilmeli ve temiz koşullarda bırakılmalıdır.

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

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

5. İŞLEM EKİPMANLARI

5.1 Tasarım ve İnşaat

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

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

5.12 Üretim ekipmanları sadece kalifiye edildiği operasyon aralığında kullanılmalıdır.

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

5.14 Kaydırıcılar, ısıtma sıvıları veya soğutucular gibi ekipmanın çalışmasıyla alakalı her türlü malzeme, etkin maddelerin ve yarı mamullerin kalitesiyle ilgili resmi ve diğer belirlenmiş şartları değiştirmemesi için etkin maddelere ve yarı mamullere temas etmemelidir. Bunun ötesindeki her türlü sapma malzemenin amacının etkinliğine zarar vermemeyi garantileyecek şekilde ele alınmalıdır. Uygun olduğu yerlerde gıda sınıfındaki kaydırıcılar ve yağlar kullanılmalıdır.

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

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

5.2 Ekipman Bakımı ve Temizlik

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

5.21 Etkin maddelerin ve yarı mamullerin üretiminde kullanılmak üzere işleme alınan ekipmanın temizliği ve sürekliliği için yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri operatörlerin her tip ekipmanı tekrarlanabilir ve etkin bir biçimde temizlemesini sağlayacak şekilde yeterli detayı içermelidir. Bu prosedürler şunları içermelidir:

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

5.22 Ekipman ve gereçler, resmi veya diğer belirlenmiş şartların ötesinde yarı mamul veya etkin maddelerin kalitesini etkileyebilecek malzemelerin bulaşması veya kirliliği önlemek amacıyla temizlenmeli, saklanmalı veya uygun durumlarda sanitize veya sterilize edilmelidir.

5.23 Ekipmanın sürekli çalışması gereken durumlarda veya aynı yarı mamul veya etkin madde ile ardışık serilerin kampanya ile üretimi söz konusuysa, ekipmanlar kontaminantların (örn. bozunma ürünlerinin veya mahzurlu seviyede mikroorganizmaların) birikmesini veya taşınmasını engelleyecek şekilde uygun aralıklarla temizlenmelidir.

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

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

5.26 Ekipmanlar uygun şekilde içerikleri ve temizlik vaziyetleri bazında tanımlanmalıdır.

5.3 Kalibrasyon

5.30 Etkin maddeler ve yarı mamullerin kalitesini garantilemek için kritik olan kontrol, tartma, ölçme, denetleme ve test ekipmanları belirlenmiş çizelgeler dâhilinde yazılı prosedürlere göre kalibre edilmelidir.

5.31 Ekipman kalibrasyonları, varsa sertifikalandırılmış standartlara izlenebilirliği olan

standartlarla gerçekleştirilmelidir.

5.32 Bu kalibrasyonların kayıtları saklanmalıdır.

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

5.34 Kalibrasyon kriterlerine uymayan cihazlar kullanılmamalıdır.

5.35 Kritik cihazların onaylı standart kalibrasyonlarındaki sapmalar, son başarılı kalibrasyondan bu yana bu cihaz kullanılarak üretilen etkin madde(ler)in veya yarı mamul(ler)in kalitesini etkileyebilme ihtimalinin belirlenmesi için araştırılmalıdır.

5.4 Bilgisayarlı Sistemler

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

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

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

5.43 Bilgisayarlı sistemlerde yetkisiz giriş ve veri değişikliğini önleyecek yeterli kontroller bulunmalıdır. Verilerde eksiklik olmasını engelleyen kontroller bulunmalıdır. (Örnek: sistemin kapanması ve veriye erişilememesi) Herhangi bir veri değişikliğinin raporu bulunmalı, bu raporda bir önceki giriş, değişikliği yapan kişi ve değişikliğin ne zaman yapıldığının bilgisi bulunmalıdır.

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

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

5.46 Etkin maddelerin veya yarı mamullerin ya da kayıtların güvenilirliğinin veya test sonuçlarının kalitesini etkileyebilecek bilgisayarlı sistemlerle ilişkili vakalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

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

5.48 Sistem çöküşleri veya bozulmaları sonucunda kayıtların kalıcı olarak kaybedilmesi ihtimaline karşı bir sistem yedeği sağlanmalıdır. Tüm bilgisayarlı sistemler için veri korumasını garanti eden bir yöntem geliştirilmelidir.

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

6. DOKÜMANTASYON VE KAYITLAR

6.1 Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri

6.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretimi ile ilgili tüm dokümanlar yazılı prosedürlere göre hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar basılı veya elektronik formatta olabilir.

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

6.12 İlgili tüm dokümanları saklamak için bir prosedür oluşturulmalıdır. (Örnek: Geliştirme

geçmiş raporları, ölçek büyütme raporları, teknik transfer raporları, proses validasyon raporları, eğitim raporları, üretim raporları, kontrol raporları ve dağıtım raporları.) Bu dokümanların saklanma süreleri belirlenmelidir.

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

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

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

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

6.17 Hammaddeler, yarı mamuller ve gerekli olduğu takdirde etkin maddeler ve etiketleme ve ambalajlama materyalleri için spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Buna ek olarak ilaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretim kalitesini etkileyebilecek olan işlem yardımcıları, contalar ve diğer materyaller için spesifikasyonlar uygun olabilir. Kabul edilme kriterleri oluşturulmalı ve in-proses kontrolleri için belgelenmelidir.

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

6.2 Ekipman Temizliği ve Kullanım Kaydı

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

6.21 Eğer ekipman tek bir etkin maddeye veya yarı mamule tahsis edilmiş ise ve eğer yarı mamuller veya etkin maddeler takip edilebilir bir sırayla devam ediyorsa o zaman ayrı ekipman kayıtlarına gerek yoktur. Tahsis edilmiş ekipmanın kullanıldığı yer, temizlik, bakım ve kullanım kayıtları seri kaydının bir parçası olabilir veya ayrı olarak tutulabilir.

6.3 Ham Maddelerin, Yarı Mamullerin, Etkin Maddelerin Etiket ve Ambalajlama Materyallerinin Kayıtları

6.30 Kayıtlar şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Üreticinin adı, etkin madde üretiminde kullanılacak her seri hammadde, yarı mamul veya etiketleme ve ambalajlama materyalinin, her bir sevkiyatın tanımı ve miktarı, tedarikçinin adı, tedarikçinin kontrol numara(lar)ı, eğer biliniyorsa başka bir tanım numarası, alındı belgesindeki numara, alındı belgesinin tarihi,

- Bunlardan elde edilen her türlü test veya denetim ve sonuçlar,

- Bu maddelerin kullanımını takip eden raporlar,

- Etkin maddelerin etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenen şartlara uygun olduğuna dair denetleme ve inceleme dokümanları,

- Reddedilen hammaddeler, yarı mamuller veya etkin maddelerin etiket ve ambalajlama materyalleri hakkında son karar.

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

6.4 Master Üretim Talimatları (Ana Üretim ve Kontrol Kayıtları)

6.40 Her seri için tek tipliliği sağlamak adına, her bir yarı mamul ve etkin madde ana üretim talimatları tek bir kişi tarafından hazırlanmalı, tarih atılmalı ve imzalanmalı ve bağımsız olarak kalite birim(ler)indeki bir kişi tarafından kontrol edilmeli, tarih atılmalı ve imzalanmalıdır.

6.41 Ana üretim talimatları şunları içermelidir:

- Üretimi yapılan yarı mamul veya etkin maddenin adı ve eğer uygulanabilirse tanımlayıcı bir doküman referans kodu,
- Herhangi bir özel kalite özelliğini tanımlayabilmek için yeterince belirgin bir kod veya adla tanımlanmış tam bir hammadde ve yarı mamul listesi,
- Ölçü birimi de dâhil olmak üzere kullanılan her bir yarı mamulün veya hammaddenin oranının veya miktarının açıkça belirtilmesi. Miktarın sabit olmadığı durumlarda her bir seri boyu veya üretim oranının hesabı dâhil edilmelidir. Miktar sapmaları ispatlandığı takdirde dâhil edilmelidir,
- Üretim yeri ve kullanılan ana üretim ekipmanının ne olduğu,
- Şunlar dâhil olmak üzere detaylı üretim talimatları:
 - İzlenecek adımlar,
 - Kullanılan işlem parametre aralıkları,
 - Eğer uygulanabiliyorsa kabul edilme kriterleriyle birlikte numune alma talimatları ve in- proses kontroller,
 - Uygun olduğu yerlerde, her bir işlem adımı ve/veya toplam sürecin tamamlanması için zaman limitleri,
- Zaman veya işlemin uygun aşamalarının beklenen kabul edilebilir verim aralıkları.
- Uygun olduğu yerlerde, izlenecek özel uyarılar ve ikazlar veya bunların çapraz referansları ve
- Uygun olduğu yerlerde zaman limitleriyle birlikte özel saklama koşulları ve etiket ve ambalajlama materyalleri de dâhil olmak üzere etkin maddelerin ve yarı mamullerin uygun kullanılabilirliğini sağlayacak saklama talimatları.

6.5 Seri Üretim Kayıtları (Seri Üretimi ve Kontrol Kayıtları)

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

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

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

- Tarih ve uygulanabildiği yerlerde saat,
- Kullanılan ana ekipmanların tanımı (Örnek: reaktörler, kurutucular, öğütücüler vs.),
- Üretim sırasında kullanılan hammaddelerin, yarı mamullerin veya herhangi bir yeniden

işlenen malzemenin ağırlık ve seri numarası dâhil olmak üzere her bir serinin özel tanımı,

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

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

6.6 Laboratuvar Kontrol Kayıtları

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

- Materyal adını veya kaynağını, seri numarasını veya diğer ayırıcı kodu içerecek şekilde, test için kabul edilen numunenin bir tanımı, numune alma tarihi ve uygun durumlarda test için kabul edilen numunenin miktarı ve kabul tarihi,
- Kullanılan her bir test metodunun açıklaması veya referansı,
- Metot tarafından tanımlandığı şekilde her bir testte kullanılan numunenin ölçüsü veya ağırlığının açıklaması,
- Referans standartların, reaktiflerin ve standart solüsyonların hazırlığı ve testi hakkında bilgi veya çapraz referans verileri,
- Test edilen seriyi ve özel malzemeyi göstermek için açıkça tanımlanan, laboratuvar cihazlarından elde edilen grafik ve çizelgelere ek olarak test sırasında oluşan tüm ham verilerin tam bir kaydı,
- Ölçü birimleri, dönüştürme faktörleri ve denklik faktörleri gibi testle alakalı olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı,
- Test sonuçlarının bir açıklaması ve oluşturulmuş kabul edilen kriterlerle karşılaştırılması,
- Her bir testi yapan kişinin imzası ve testlerin yapıldığı tarih(ler) ve
- Orijinal kayıtların doğruluk, tamlık ve oluşturulan standartlara uyum bakımından incelendiğini gösteren, ikinci bir kişinin imzası ve tarih.

6.61 Tam kayıtlar şunun için tutulmalıdır:

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

6.7 Seri Üretim Kaydının İncelemesi

6.70 Bir serinin serbest bırakılmasından ve seri dağıtılmadan önce etkin maddenin ve yarı mamulün belirlenmiş şartlara uygunluğunu belirlemek amacıyla ambalajlama ve etiketleme de dâhil olmak üzere seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi ve onaylanması için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir.

6.71 Bir etkin madde serisi serbest bırakılmadan ve dağıtılmadan önce kritik işlem adımlarının seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalite birim(ler)i tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır. Kritik olmayan işlem adımlarının üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalifiye üretim personeli veya kalite birim(ler)i tarafından onaylanan prosedürleri takip eden başka bir birim tarafından incelenebilir.

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

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

7. MATERYAL YÖNETİMİ

7.1 Genel Kontroller

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

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

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

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

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

7.2 Malın ulaşması ve Karantina

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

7.21 Gelen materyaller eldeki stoklara karıştırılmadan önce (örnek: solventler veya silolardaki stoklar), doğruluk yönünden, gerektiğinde test edilmiş ve serbest bırakılmış olarak tanımlanmalıdır. Gelen materyalleri eldeki stoklarla hatalı olarak karıştırmayı önlemek için prosedürler oluşturulmalıdır.

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

- Temizlik sertifikası
- Kontaminasyon kalıntısı testi
- Tedarikçinin denetimi

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

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

7.3 Gelen Üretim Materyallerinin Örneklendirilmesi ve Testi

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

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

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

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

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

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

7.4 Saklama

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

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

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

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

7.44 Red edilen materyaller, üretimde yetki dışı kullanımı engelleyecek şekilde bir karantina sistemi ile tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir.

7.5 Yeniden Değerlendirme

7.50 Materyaller, kullanıma uygunluklarının belirlenmesi amacıyla (örn. uzun süreli depolama ya da ısıya veya neme maruziyetten sonra) gerektiğinde yeniden değerlendirilmelidir.

8. ÜRETİM VE İN-PROSES KONTROLLER

8.1 Üretim İşlemleri

8.10 Etkin madde ve yarı mamul üretiminde kullanılacak hammaddeler kullanım için uygunluğun bozulmayacağı koşullarda tartılmalı ve ölçülmelidir. Tartı ve ölçüm cihazları amaçlanan kullanım için uygun hassaslıkta olmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

8.2 Zaman Limitleri

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

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

8.3 İn-proses Numune Alma ve Kontroller

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

8.31 Kabul kriterleri ve testin tipi ve kapsamı; üretilen etkin maddenin veya yarı mamulün doğasına, gerçekleştirilen işlem adımına veya reaksiyona, ürün kalitesinde prosesin arz ettiği değişkenliklerin derecesine dayanabilir. Erken işlem adımlarında in-proses kontrollerinin daha az sıkı

tutulması uygun olabilir. Yine de sonraki işlem aşamaları için daha sıkı kontroller uygun düşer (Örnek: izolasyon ve saflaştırma adımları).

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

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

8.34 İn-proses materyalleri, yarı mamuller ve etkin maddeler için yazılı prosedürler düzenlenmelidir. Numuneleme planları ve prosedürleri bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış numuneleme pratiklerine dayanmalıdır.

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

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

8.4 Etkin Madde veya Yarı Mamul Serilerinin Karıştırılması

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

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

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

- Seri ebadını büyütmek için küçük serilerin karıştırılması,
- Tek bir seri oluşturmak için aynı etkin madde veya yarı mamulden çıkan artıkların karıştırılması (örnek: izole edilmiş materyalin nispeten küçük miktarları).

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

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

8.45 Etkin maddelerin fiziksel özelliklerinin kritik olduğu durumlarda (örnek: Katı oral dozlarda veya süspansiyon şeklinde kullanılacak etkin maddeler) karıştırma operasyonu bir araya getirilmiş serinin homojenliğini gösterecek şekilde valide edilmelidir. Validasyon, karıştırma sürecinden etkilenebilecek kritik özelliklerin testlerini de kapsamalıdır (örnek: Partikül boyutunun dağılımı, yığın yoğunluğu, doldurma yoğunluğu).

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

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

8.5 Kontaminasyon Kontrolü

8.50 Eğer yeterli kontrol varsa, artık materyaller aynı yarı mamulü veya etkin maddeyi içeren bir sonraki serilere aktarılabilir. Örnekler mikronizörün çeperlerine yapışmış artıkları, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabının içinde kalan yaş kristal artık tabakasını ve işlemin bir sonraki safhasına geçilirken, sıvı veya kristallerin proses kazanından tam olarak aktarılmamasını kapsar. Bu türden taşınan materyaller, kararlaştırılmış etkin madde safsızlık profilini olumsuz yönde etkileyecek mikrobiyal kontaminasyona veya niteliği bozacak artıkların gelmesine neden olmamalıdır.

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

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

9. ETKİN MADDELERİN VE YARI MAMULLERİN AMBALAJLANMASI VE TANIMLAYICI ETİKETLE ETİKETLENMESİ

9.1 Genel

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

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

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

9.2 Ambalajlama Materyalleri

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

9.21 Kaplar temiz olmalı ve yarı mamulün veya etkin maddelerin doğası gereği belirtilen yerlerde amaçlanan kullanımlarına uygun olabilmeleri için sanitasyonları gereklidir. Bu kaplar etkin maddelerin veya yarı mamullerin kalitesinin belirlenmiş şartların ötesinde değişmemesi için reaktif, katkılı veya absorbe edici olmamalıdır.

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

9.3 Etiket Basımı ve Kontrol

9.30 Etiket saklama bölgelerine giriş yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

9.31 Prosedürler basılan, kullanılan ve iade edilen etiketlerin miktarında mutabakat sağlamak ve etiketlenen kap sayısı ile düzenlenen etiket sayısı arasındaki uyumsuzluğu değerlendirmeye yönelik olmalıdır. Bu tür uyumsuzluklar araştırılmalı ve araştırma kalite birim(ler)i tarafından onaylanmalıdır.

9.32 Seri numarası taşıyan veya seriyle ilişkili olarak basılmış etiketlerin tümü yok edilmelidir. İade edilen etiketler karışıklığı önleyecek ve uygun tanım sağlayacak şekilde saklanmalı ve tutulmalıdır.

9.33 Geçersiz veya miyadı dolmuş etiketler yok edilmelidir.

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

edilmelidir.

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

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

9.4 Ambalajlama ve Etiketleme İşlemleri

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

9.41 Etiketleme işlemleri karışıklığı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Diğer etkin maddelerle veya yarı mamullerle alakalı işlemler için fiziksel veya mekânsal ayırım bulunmalıdır.

9.42 Yarı mamullerin veya etkin maddelerin kapları üzerindeki etiketler ürünün adını, tanımlayıcı kodunu, seri numarasını ve eğer bu bilgi etkin maddelerin veya yarı mamulün kalitesi için kritik ise, saklama koşulunu belirtmelidir.

9.43 Eğer yarı mamul veya etkin madde, üreticisinin materyal yönetim sisteminin kontrolü dışına transfer edilmek isteniyorsa, o zaman, üreticinin adı ve adresi, içeriğin miktarı, özel nakliye koşulları ve diğer yasal gereklilikler de etiketin üzerinde yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan yarı mamuller ve etkin maddeler için son kullanım tarihi etiketin ve analiz sertifikasının üzerinde yer almalıdır. Yeniden test tarihi olan yarı mamuller ve etkin maddeler için, yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikası üzerinde belirtilmelidir.

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

9.45 Ambalajlanan ve etiketlenen yarı mamuller veya etkin maddeler, serinin içindeki ambalaj ve kapların doğru etikete sahip olduğunu güvence altına alacak şekilde kontrol edilmelidir. Bu inceleme ambalajlama operasyonunun bir parçası olmalıdır. Bu incelemelerin sonuçları seri üretim veya kontrol kayıtlarına yazılmalıdır.

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

10. SAKLAMA VE DAĞITIM

10.1 Depolama Prosedürleri

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

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

10.2 Dağıtım Prosedürleri

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

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

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

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

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

11. LABORATUVAR KONTROLLERİ

11.1 Genel Kontroller

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

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

11.12 Tüm spesifikasyonlar, numuneleme planları ve test prosedürleri bilimsel olarak geçerli olmalı; hammaddelerin, yarı mamullerin, etkin maddelerin etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenmiş kalite ve/veya saflık standartlarına uyumluluğunu güvence altına alacak uygunluğa sahip olmalıdır. Spesifikasyonlar ve test prosedürleri, ruhsat/ürün dosyasında yer alan spesifikasyonlar ve test prosedürleri ile tutarlı olmalıdır. Ruhsat/ürün dosyasında bulunanlara ek, ilave spesifikasyonlar olabilir. Spesifikasyonlar, numune alma planları ve test prosedürleri, bunlarda yapılacak değişiklikler de dâhil olmak üzere uygun kurumsal birim tarafından taslak haline getirilmeli ve kalite birim(ler)i tarafından gözden geçirilerek onaylanmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

11.2 Etkin Maddelerin ve Yarı Mamullerin Test Edilmesi

11.20 Etkin maddelerin veya yarı mamullerin her bir serisi için spesifikasyonlarına uygunluğunu test eden uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

11.21 Belirli bir kontrol edilmiş üretim süreci sırasında üretilen tipik bir serinin içindeki tanımlanmış veya tanımlanmamış safsızlığı tarif eden bir safsızlık profili normal olarak her bir etkin madde için yapılmalıdır. Safsızlık profili, tanımlanmış her bir safsızlığın sınıflandırılmasını (Örnek: saklama süresi), gözlenen her safsızlığın alanını, tanımlanmış her safsızlığın sınıfını (Örnek: inorganik, organik, solvent) kapsamalıdır. Safsızlık profili normalde üretim sürecine ve etkin maddelerin kökenine bağlıdır. Safsızlık profili normalde bitki veya hayvan dokusu kaynaklı etkin maddeler için gerekli değildir. Biyoteknolojik değerlendirmeler ICH Kılavuzu Q6B'de ele alınmıştır.

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

11.23 Uygun mikrobiyolojik testler, mikrobiyal kalitenin belirlenmiş olduğu her bir etkin madde ve yarı mamul serisi için yapılmalıdır.

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

11.4 Analiz Sertifikası

11.40 Geçerli Analiz Sertifikaları istek doğrultusunda her bir seri etkin maddesi veya yarı mamul için düzenlenmelidir.

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

11.42 Sertifika, kabul limitleri ve rakamsal sonuçları (eğer test sonuçları rakamsal ise) dâhil olmak üzere, farmakope veya müşteri gereksinimi uyarınca yapılan her bir testi listelemelidir.

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

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

11.5 Etkin Maddelerin Stabilitésinin İzlenmesi

11.50 Etkin maddelerin stabilitésini izlemek için dokümante edilmiş, devam eden bir test

programını oluşturulmalıdır. Sonuçlar uygun saklama koşullarını ve yeniden test ya da son kullanım tarihlerini teyit için kullanılmalıdır.

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

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

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

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

11.55 Kısa raf ömrü olan etkin maddeler için testler daha sık yapılmalıdır. Örneğın, biyoteknolojik/biyolojik ve raf ömrü bir yıl veya daha az olan etkin maddeler için stabilite numuneleri alınmalı ve ilk üç ay boyunca ayda bir kez, sonra da üç aylık periyotlarda test edilmelidir. Var olan veriler etkin maddelerin stabilitesinin değışmediğini gösterdiği takdirde, belirli test aralıklarının (örneğın 9. ay testi) atlanması düşünülebilir.

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

11.6 Son Kullanma ve Yeniden Test Tarihleri

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

11.61 Bir etkin maddenin son kullanma veya yeniden test zamanı, stabilite çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayalı olmalıdır. Genellikle uygulama, son kullanım tarihi değil, yeniden test tarihi üzerindedir.

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

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

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

11.63 Yeniden test etmek amacıyla temsil edici bir numune alınmalıdır.

11.7 Yedek/Saklama Numuneleri

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

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

11.72 Yedek numuneler etkin maddelerin saklandığı aynı ambalajlama sistemiyle veya onun dengi veya pazarlanan ambalajlama sisteminden daha koruyucu bir sistemle saklanmalıdır. Yeterli

miktar en az iki tam standart analiz veya ilaç kılavuzuna ait monograf yoksa iki tam spesifikasyon analizi kadar tutulmalıdır.

12. VALİDASYON

12.1 Validasyon Politikası

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

12.11 Kritik parametreler/özellikler, normalde geliştirme aşamasında veya geçmiş verilerden hareketle belirlenmeli ve tekrarlanabilir bir operasyon için gerekli aralıklar tanımlanmalıdır. Bunlar şunları kapsamalıdır:

- Kritik ürün özellikleri bağlamında etkin maddelerin tanımlanması,
- Etkin maddelerin kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek işlem parametrelerinin tanımlanması,
- İşlem kontrolü ve rutin üretim sırasında kullanılması beklenen her bir kritik işlem parametre aralığının belirlenmesi.

12.12 Validasyon, etkin maddelerin saflığı ve kalitesi için kritik olduğu düşünülen işlemleri kapsamalıdır.

12.2 Validasyon Dokümantasyonu

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

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

12.22 Çıktıları özetleyen, gözlenen sapmaların yorumlandığı ve uygunsuzluklar için düzeltici önerileri de kapsayacak şekilde varılan uygun sonuçları resmeden validasyon protokolünü çapraz referanslayan bir validasyon raporu hazırlanmalıdır.

12.23 Validasyon protokolünün herhangi bir çeşitlemesi uygun gerekçelerle rapor edilmelidir.

12.3 Kalifikasyon

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

- Dizayn Kalifikasyonu (DK): Teklif edilen tesislerin, ekipmanların veya sistemlerin amacına uygun olduğunun yazılı onayı.
- Kurulum Kalifikasyonu (KK): Ekipmanın veya sistemin, kurulu ve değiştirilmiş haliyle, onaylı dizayna, üreticinin tavsiyelerine ve/veya kullanıcı taleplerine uygunluğunun yazılı onayı.
- İşlevsel Kalifikasyon (İK): Ekipman ve sistemlerin, kurulu veya değiştirilmiş haliyle, beklenen operasyon aralıkları süresince istendiği şekilde iş gördüğünün yazılı onayı.
- Performans Kalifikasyonu (PK): Ekipman ve yardımcı sistemlerin, birbirlerine bağlı halde, spesifikasyonları ve onaylı işlem metotlarını baz alacak şekilde etkin ve tekrarlanabilir bir

biçimde çalışabildiğinin yazılı onayı.

12.4 Proses Validasyonu Yaklaşımları

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

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

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

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

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

(1) Kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri tanımlandığında, (2) Uygun in-proses kabul kriterleri ve kontrolleri tesis edildiğinde,

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

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

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

12.5 Proses Validasyon Programı

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

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

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

12.6 Valide Edilmiş Sistemlerin Periyodik İncelemesi

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

12.7 Temizlik Validasyonu

12.70 Temizlik prosedürleri normalde valide edilmelidir. Genellikle temizlik validasyonu kontaminasyonun veya taşınan materyallerin etkin madde kalitesi için en büyük riski oluşturduğu durumlar ve işlem süreçlerine yönlendirilmelidir. Örneğin, artıkların sonraki saflaştırma adımlarıyla ortadan kaldırıldığı üretimin ilk safhalarında ekipman temizlik prosedürlerinin validasyonu gereksiz olabilir.

12.71 Temizlik prosedürlerinin validasyonu ekipmanın gerçek kullanım şekillerini yansıtmalıdır. Eğer çeşitli etkin maddeler veya yarı mamuller aynı ekipmanla üretiliyorsa ve ekipman aynı işlemle temizleniyorsa, temizlik onayı için temsili bir etkin madde veya yarı mamul seçilebilir. Bu seçim çözünürlüğe ve temizliğin zorluğuna; kalıntı limitlerinin hesaplanması ise potens, toksisite ve stabiliteye dayanmalıdır.

12.72 Temizlik validasyon protokolü temizlenecek ekipmanları, prosedürleri, materyalleri, kabul edilebilir temizlik seviyelerini, gözlenecek ve kontrol edilecek parametreleri ve analitik metotları tanımlamalıdır. Protokol alınacak numunelerin tipini ve nasıl alınıp etiketleneceğini belirlemelidir.

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

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

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

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

12.8 Analitik Metotların Validasyonu

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

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

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

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

13. DEĞİŞİKLİK KONTROLÜ

13.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretimini ve kontrolünü etkileyecek tüm değışikliklerin değeriendirilmesi için resmi bir değışiklik kontrol sistemi oluşturulmalıdır.

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

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

13.13 Öngörölen değışikliğin etkin madde veya yarı mamulün kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi değeriendirilmelidir. Valide edilmiş bir prostedeki değışikliklerin gerekçelendirilmesi için ihtiyaç duyulan test, validasyon ve dokümantasyon seviyesini belirlemede bir sınıflandırma prosedürü yardımcı olabilir. Değışiklikler; değışikliğin doğasına, etki alanına ve değışikliğin işlem üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılabilir (örnek: minor veya majör). Valide edilmiş işlemdeki değışikliği doğrulamak için hangi ek test ve validasyon çalışmalarının uygun olduğunun kararını bilimsel gerekçeler belirlenmelidir.

13.14 Onaylanmış değışiklikler hayata geçirilirken, değışiklik tarafından etkilenen tüm dokümanların revize edildiğini güvence altına almak için önlemler alınmalıdır.

13.15 Değışiklik hayata geçirildikten sonra, değışikliğin etkilediği ilk üretilen veya test edilen serilerin değeriendirmesi yapılmalıdır.

13.16 Oluşturulmuş yeniden test veya son kullanım tarihlerini etkileyebilecek potansiyel kritik değışiklikler değeriendirilmelidir. Gerektiğinde, değıştirilmiş proses tarafından üretilen etkin madde veya yarı mamul numuneleri hızlandırılmış bir stabilite programına dâhil edilebilir ve/veya stabilite izleme programına eklenebilir.

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

14. MATERYALLERİN REDDEDİLMESİ VE YENİDEN KULLANIMI

14.1 Reddetme

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

14.2 Yeniden İşleme

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

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

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

14.22 Reaksiyona girmemiş materyali yeniden işleme dâhil etmek ve bir kimyasal reaksiyonu tekrarlamak, oluşturulmuş prosesin bir parçası olmadığı müddetçe, yeniden işleme olarak düşünülür. Bu tür bir yeniden işleme, etkin maddeler veya yarı mamul kalitesinin yan ürünler ve aşırı reaksiyona girmiş materyallerin potansiyel oluşumu nedeniyle olumsuz yönde etkilenmediğinden emin olunacak şekilde dikkatli bir değerlendirmeyi takip etmelidir.

14.3 Yeniden Çalışma

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

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

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

14.4 Materyallerin ve Solventlerin Yeniden Kazanımı

14.40 Reaktiflerin, yarı mamullerin veya etkin maddelerin yeniden kazanımı (örnek: ana sıvıdan veya filtratlardan), yeniden kazanım için onaylı prosedürlerin mevcut olması ve yeniden kazanılan materyallerin amaçlanan kullanımları için gerekli spesifikasyonlara uyması halinde kabul edilebilir.

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

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

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

14.5 İadeler

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

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

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

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

15. ŞİKÂyetLER VE GERİ ÇEKME

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

15.11 Şikâyet kayıtları şunları kapsamalıdır:

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

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

15.13 Bir yarı mamulün veya etkin maddenin hangi durumlarda geri çekilmesi gerektiğini belirleyen yazılı prosedürler olmalıdır.

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

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

16. FASON ÜRETİCİLER (LABORATUVARLAR DÂHİL)

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

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

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

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

16.14 Alt sözleşmelere izin verildiği takdirde; kontratı kabul eden, kontratı yapanın öncelikli değerlendirmesi ve onayı olmaksızın kendisine anlaşma verilen hiçbir işi üçüncü şahıslara devretmemelidir.

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

bulundurulmalıdır.

16.16 Kontratı yapanın bilgisi ve onayı olmadan, proseste, ekipmanda, test metotlarında, spesifikasyonlarda veya başka bir kontrata dayalı gereklilikte değişiklik yapılmamalıdır.

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

17.1 Uygulanabilirlik

17.10 Bu bölüm, bir yarı mamulü veya etkin maddeyi satan ve/veya elde tutan, yeniden paketleyen, yeniden etiketleyen, etkileyen, dağıtan veya saklayan orijinal üretici harici herhangi bir tarafa uygulanır.

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

17.2 Dağıtılan Etkin Maddelerin ve Yarı Mamullerin İzlenebilirliği

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

- Orijinal üreticinin tanımı
- Orijinal üreticinin adresi
- Satın alma siparişleri
- Yük senedi (Nakliye dokümanı)
- Alındı belgeleri
- Etkin maddenin veya yarı mamulün adı veya tanımlaması
- Üreticinin seri numarası
- Nakliye ve dağıtım kayıtları
- Tamamen orijinal analiz sertifikası, (orijinal üreticinininki dâhil olmak üzere)
- Yeniden test veya son kullanım tarihi

17.3 Kalite Yönetimi

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

17.4 Etkin Maddeler ve Yarı Mamullerin Yeniden Ambalajlanması, Yeniden Etiketlenmesi ve Bulundurulması

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

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

17.5 Stabilite

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

17.6 Bilgi Transferi

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

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

17.62 Acente aynı zamanda, istendiğinde yasal otoritelere etkin maddenin veya yarı mamulün üreticisinin kimliğini vermelidir. Orijinal etkin madde veya yarı mamul üreticisi, yetkili acenteleri ile arasındaki yasal ilişkiye bağlı olarak yasal otoritelere ya doğrudan ya da yetkili acenteleri vasıtasıyla yanıt verebilir. (Bu bağlamda "yetkili" kelimesi üretici tarafından yetkilendirildiği anlamına gelir.)

17.63 Bölüm 11.4'de ele alınan analiz sertifikası ile ilgili spesifik yönlendirmeler karşılanmalıdır.

17.7 Şikâyetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi

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

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

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

17.8 İadelerin İdaresi

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

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

18.1 Genel

18.10 18. bölüm önceki bölümlerde yeterince ele alınmayan, doğal veya rekombinant organizmaların kullanıldığı fermantasyon veya hücre kültürü ile üretilen etkin maddeler veya yarı mamuller için belirlenmiş kontrolleri incelemeyi amaçlamaktadır. Bu bölümün tek başına kullanılması amaçlanmamıştır. Genel olarak bu dokümanın diğer bölümlerindeki 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 büyüktür.

18.11 "Biyoteknolojik proses" terimi (biyotek) etkin madde üretmek için rekombinant DNA, hibridoma veya başka bir teknoloji ile üretilen ve değiştirilen organizmaların veya hücrelerin kullanımına göndermede bulunur. Biyoteknolojik proseslerle üretilen etkin maddeler, hakkında spesifik talimatların bu bölümde verildiği, protein ve polipeptid gibi normalde yüksek moleküler ağırlığı olan maddelerden oluşur. Antibiyotikler, aminoasitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahip belirli etkin maddeler ayrıca rekombinant DNA teknolojisiyle üretilir. Bu tip etkin maddeler için kontrol seviyesi, klasik fermantasyonda kullanılanlara benzerdir.

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

18.13 Hücre kültüründen veya fermantasyondan elde edilen etkin maddelerin veya yarı mamullerin üretimi, hücre kültürü veya canlı organizmalardan materyal çıkarılması ve saflaştırılması gibi biyolojik süreçleri kapsar. Fizikokimyasal değişim gibi ek adımların üretim sürecinin bir parçası olduğuna hatırla tutulmalıdır. Kullanılan hammaddeler (besiyeri, tampon bileşenler) mikrobiyolojik kontaminasyonun gelimesi için potansiyel teşkil edebilir. Kaynağa, hazırlama metoduna ve etkin maddenin veya yarı mamulün amaçlanan kullanımına bağlı olarak prosesin uygun aşamalarında biyoyük, viral kontaminasyon, ve/veya endotoksin kontrolü ve izlemi gerekli olabilir.

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

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

18.16 Genel olarak, proses kontrolleri şunları dikkate almalıdır:

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

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

18.2 Hücre Bankasının Bakımı ve Kayıtların Tutulması

18.20 Hücre bankalarına giriş sadece yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

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

18.22 Saklama koşulları ve hücre bankasının kullanım kayıtları tutulmalıdır.

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

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

18.3 Hücre Kültürü/Fermantasyonu

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

18.31 Etkin maddelerin kalitesinin mikrobiyal kontaminasyon sebebiyle etkilenebileceği durumlarda, açık kaplar kullanılarak yapılan müdahaleler bir biyo-güvenlik kabini veya benzeri bir kontrollü ortamda yapılmalıdır.

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

18.33 Kritik proses parametreleri (Örneğin: sıcaklık, pH, ajitasyon oranları, gazların eklenmesi, basınç) oluşturulmuş prosedürlere tutarlılığı sağlamak adına izlenmelidir. Hücre büyümesi, canlılık (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun olduğu yerlerde üretkenlik izlenmelidir. Kritik parametreler işlemde işleme değişecektir ve klasik fermantasyon için belirli parametrelerin (örneğin, canlılık) izlenmesine gerek yoktur.

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

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

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

18.37 Kontaminasyon vakalarının kayıtları tutulmalıdır.

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

18.4 Hasat, İzolasyon ve Saflaştırma

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

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

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

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

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

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

18.5 Virüslerin Uzaklaştırılması/ İnaktivasyon Adımları

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

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

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

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

19. KLİNİK DENEYLERDE KULLANILAN ETKİN MADDELER

19.1 Genel

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

19.11 Klinik deneylerde kullanılacak olan etkin maddelerin üretiminde kullanılan kontroller, etkin maddelerin kullanıldığı ilacın gelişim safhalarına uygun olmalıdır. Pre-klinik safhalardan klinik safhalara doğru ilacın proses bilgisi arttığından ve klinik test süreci ilerlediğinden, proses ve test prosedürleri değişikliklere yer verecek esneklikte olmalıdır. İlaç geliştirme aşaması, klinik deneylerde kullanılması hedeflenen ilaç ürününde kullanılacak olan etkin maddelerin üretildiği safhaya geldiğinde, üreticilerin etkin maddenin kalitesini güvence altına almak adına onları uygun tesislerde ve uygun üretim ve kontrol prosedürlerini kullanarak ürettiklerinin güvencesini vermeleri gerekir.

19.2 Kalite

19.20 Her bir serinin onaylanması için uygun bir mekanizma kullanılması suretiyle klinik deneylerde kullanılacak etkin maddelerin üretiminde uygun İİU kavramları uygulanması sağlanmalıdır.

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

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

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

19.24 İşlem ve kalite problemleri değerlendirilmelidir.

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

19.3 Ekipman ve Tesisler

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

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

19.4 Hammaddelerin Kontrolü

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

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

19.5 Üretim

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

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

19.6 Validasyon

19.60 Klinik denemelerde kullanılan etkin madde üretiminin proses validasyonu normalde, tek bir etkin madde üretildiğinde veya etkin maddelerin geliştirilmesi sırasında proses değişikliğinin serinin kopyalanmasını zor veya hatalı hale getirdiği durumlarda, uygun değildir. Kontrol, kalibrasyon ve uygulanabilen yerlerde, ekipman kalifikasyonu, kombinasyonu bu gelişim safhasındaki etkin madde kalitesini güvence altına alır.

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

19.7 Değişiklikler

19.70 Gelişim sırasında, bilgi arttıkça ve üretim ölçeği büyüdükçe, değişiklikler beklenir. Üretimde, spesifikasyonda veya test prosedürlerinde yapılan her türlü değişiklik uygun biçimde kaydedilmelidir.

19.8 Laboratuvar Kontrolleri

19.80 Klinik denemelerde kullanılacak etkin madde serisini değerlendirmek için kullanılan analitik metotlar, daha valide edilmemiş olsalar da, bilimsel olarak geçerli olmalıdır.

19.81 Her seriden alınan yedek numunelerinin tutulmasını sağlayan bir sistem olmalıdır. Bu

sistem, uygulamanın onaylanmasından, bitirilmesinden ve kesilmesinden sonra uygun bir süre boyunca uygun miktarda her bir saklama numunesinin tutulmasını sağlamalıdır.

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

19.9 Dokümantasyon

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

19.91 Klinik denemelerde kullanılacak etkin madde serisinin piyasaya salınmasını destekleyen analitik metotların geliştirmesi ve uygulanması uygun şekilde rapor edilmelidir.

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

20. TERİMLER

Ambalajlama Materyali

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

Ana Likit

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

Bilgisayar sistemi

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

Bilgisayarlı Sistem

Bir bilgisayar sistemi ile alakalı bir işlem veya operasyon.

Biyoyük

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

Çapraz-Kontaminasyon

Bir materyalin veya ürünün bir başka materyal veya ürünle kontaminasyonudur.

Etkin Madde (veya İlaç Aktif Maddesi)

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

Etkin Madde Başlangıç Materyalleri

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

Fason Üretici

Orijinal üretici adına üretim işleminin bir kısmını üstlenen üreticidir.

Hammadde

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

İlaç (Tıbbi Ürün)

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

İlaç Aktif Maddesi

Etkin Madde'ye bakınız.

İmalat

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

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.

İn-proses Kontrolü (veya Proses Kontrolü)

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

İşlem Kontrolü

İn-proses kontrole bakınız.

İşlem Yardımcıları

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

Kabul Kriterleri

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

Kalibrasyon

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

Kalifikasyon

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

Kalite Birim(ler)i

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

Kalite Güvence (KG)

Tüm etkin maddelerin istenen kullanıma uygun kalitede ve kalite sistemlerinin uygulanıyor olduğunu güvence altına almak amacıyla yapılan organize düzenlemelerin toplamıdır.

Kalite Kontrol (KK)

Şartlara uygunluğun kontrol veya test edilmesidir.

Karantina

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

Kontaminasyon

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

Kritik

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

Lot Numarası

Seri numarasına bakınız.

Lot

Seri'ye bakınız.

Materyal

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

Prosedür

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

Referans Standardı, Birincil

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

Referans Standardı, İkincil

Belirlenen kalite ve saflık derecesinde olduğu birincil referans standardıyla karşılaştırılarak gösterilmiş olan, rutin laboratuvar analizleri için referans standardı olarak kullanılan maddedir.

Safsızlık Profili

Etkin madde içerisinde mevcut olan tanımlanmış ve tanımlanmamış safsızlıkların tanımı.

Safsızlık

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

Sapma

Onaylı bir talimattan veya oluşturulmuş standarttan uzaklaşmaktır.

Seri (veya Lot)

Belirlenmiş sınırlar kapsamında, homojen olması beklenen, bir dizi işlem veya işlemlerden

geçirilerek oluşturulmuş belirli bir miktardaki materyal. Sürekli üretim durumlarında bir seri, üretimin belirli bir parçasına tekabül edebilir. Serinin boyutu, belirli bir miktarla veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktarla belirlenir.

Seri Numarası (veya Lot numarası)

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

Solvent

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

Son Kullanım Tarihi

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

Spesifikasyon

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

Üretim

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

Validasyon

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

Validasyon Protokolü

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

Verim, Beklenen

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

Verim,Teorik

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

Yarı Mamul

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

Yeniden Çalışma

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

Yeniden İşleme

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

Yeniden Test Tarihi

Bir materyalin kullanıma uygun olduğunu garanti etmek için onun yeniden incelenmesi gereken tarihtir.

KILAVUZ EKLERİ

EK-1
STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

Doküman Bilgisi

| Bölüm Numarası | Genel Tanımı |
|------------------------------------|--|
| 1. Kapsam | Bu ekte yer alan genel prensiplerin uygulanabileceği yerlerde ilave alanları (steril ürünler dışındaki) da kapsar. |
| 2. Prensip | Steril ürünlerin imalatına uygulanan genel prensiplerdir. |
| 3. Farmasötik Kalite Sistemi (FKS) | Steril ürünlere uygulanan FKS'nin özel gerekliliklerini vurgular. |
| 4. Tesisler | Bina tasarımına yönelik özel ihtiyaçlara ilişkin genel rehberlik ve ayrıca bariyer teknolojisinin kullanımı da dahil olmak üzere tesislerin niteliğine ilişkin rehberlik eder. |
| 5. Ekipman | Ekipmanın tasarımı ve çalıştırılmasına ilişkin genel rehberlik. |
| 6. Yardımcı Tesisler | Su, gaz ve vakum gibi yardımcı tesislerin özel gereksinimlerine ilişkin rehberlik. |
| 7. Personel | Belirli eğitim, bilgi ve becerilere ilişkin gereklilikler konusunda rehberlik. Ayrıca personelin niteliğine ilişkin rehberlik sağlar. |
| 8. Üretim ve Özel Teknolojiler | Aseptik ve terminal sterilizasyon süreçlerine ilişkin izlenecek yaklaşımlar ve ürünlerin, ekipmanlar ile ambalaj bileşenlerinin sterilizasyonuna yönelik yaklaşımlara hakkında rehberlik eder. Ayrıca özel gerekliliklerin geçerli olduğu liyofilizasyon ve form verme–doldurma-kapatma teknolojisi gibi farklı teknolojiler hakkında da rehberlik sağlar. |
| 9. Çevre ve Proses İzleme | Bu bölüm, 4. bölümde verilen rehberlikten farklıdır. Bu bölüm, sistemlerin tasarımı, aksiyon limitleri ve uyarı limitlerinin belirlenmesi ve trendlerin gözden geçirilmesi ile ilgili devam eden rutin izlemeler için rehberlik eder. Bu bölüm aynı zamanda aseptik proses simülasyonlarının (APS) gereklilikleri hakkında da rehberlik sağlar. |
| 10. Kalite Kontrol | Steril ürünlerle ilgili bazı özel kalite kontrol gerekliliklerine ilişkin rehberlik. |
| 11. Sözlük | Özel terminolojinin açıklanması. |

1. KAPSAM

Steril ürünlerin imalatı, çok çeşitli steril ürün türlerini (etkin madde, yardımcı madde, primer ambalaj malzemesi ve bitmiş dozaj formu), ambalaj boyutlarını (tek birimden çoklu birimlere), prosesleri (yüksek otomasyonlu sistemlerden manuel proseslere kadar) ve teknolojileri kapsar (örneğin: biyoteknoloji, klasik küçük molekül üretim sistemleri ve kapalı sistemler). Bu Ek, bitmiş üründe mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonunun önlenmesini sağlamak için Kalite Risk Yönetimi (KRY) ilkelerini uygulayan tüm steril ürünlerin üretiminde kullanılan tesislerin, ekipmanların, sistemlerin ve prosedürlerin tasarımında ve kontrolünde kullanılması gereken genel rehberliği sağlamaktadır.

Kalite Risk Yönetimi bu belgenin tamamı için geçerlidir ve normalde belirli paragraflarda atıfta bulunulmayacaktır. Belirli limit, sıklık veya aralıkların belirtildiği yerlerde, bu veriler asgari gereklilik olarak değerlendirilmelidir.

Bu Ek'in amacı steril ürünlerin üretimi için rehberlik sağlamaktır. Öte yandan kontaminasyon kontrol stratejisi, tesislerin tasarımı, temiz oda sınıflandırması, kalifikasyon, validasyon, izleme ve personel kıyafetleri gibi bazı prensip ve kılavuzlar; steril olması amaçlanmayan ancak mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonun azaltılması ve kontrol edilmesi önem arz eden belirli sıvılar, kremler, merhemler ve biyoyükü düşük biyolojik ara ürünler gibi diğer ürünlerin imalatını desteklemek amacıyla da kullanılabilir. Bir imalatçının burada yer alan kılavuzu steril olmayan ürünlere uygulamayı tercih etmesi durumunda, imalatçı hangi prensiplerin uygulandığını açıkça belgelemeli ve bu prensiplere uygunluğun gösterilmesi gerektiğini kabul etmelidir.

2. PRENSİP

2.1. Steril ürünlerin imalatı, mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonu risklerini en aza indirmek amacıyla özel gereksinimlere tabidir. Aşağıdaki kilit noktalar dikkate alınmalıdır:

(i) Tesis, ekipman ve proses uygun biçimde tasarlanmalı, kalifiye edilmeli ve/veya valide edilmeli ve uygulanabildiği yerde bu kılavuzunun ilgili bölümlerine göre sürekli validasyona tabi tutulmalıdır. Uygun teknolojilerin (örneğin kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS), izolatörler, robotik sistemler, hızlı/alternatif metotlar ve sürekli izleme sistemleri) kullanımı, ürünün personel, malzeme ve çevresel etmenler gibi potansiyel dış kaynaklı endotoksin/pirojen, partikül ve mikrobiyal kontaminasyon kaynaklarından korunmasını arttırmak ve çevredeki ve üründeki potansiyel kirleticilerin hızlı tespiti için dikkate alınmalıdır.

(ii) Personel, üretim, ambalajlama ve dağıtım süreçleri sırasında steril ürünün korunması ile ilgili ilkelere özel olarak odaklanan yeterli nitelik ve deneyime, eğitime ve davranış biçimine sahip olmalıdır.

(iii) Steril ürün üretimine yönelik prosesler ve izleme sistemleri, uygun proses, mühendislik ve mikrobiyolojik bilgiye sahip personel tarafından tasarlanmalı, devreye alınmalı, kalifiye edilmeli, izlenmeli ve düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

(iv) Hammaddeler ve ambalaj malzemeleri, biyolojik yük ve endotoksin/pirojen seviyesinin kullanıma uygun olduğundan emin olmak için yeterince kontrol edilmeli ve test edilmelidir.

2.2. Prosesler, ekipmanlar, tesisler ve üretim faaliyetleri, kaliteye yönelik potansiyel risklerin belirlenmesi, bilimsel olarak değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi için proaktif bir araç sağlamak amacıyla KRY ilkelerine uygun olarak yönetilmelidir. Alternatif yaklaşımların kullanıldığı durumlarda, bunlar uygun gerekçelerle, riskin değerlendirilmesi ve azaltılmasıyla desteklenmeli ve bu Ek'in amacını karşılamalıdır.

KRY öncelikleri ilk olarak, tesisin, ekipmanın ve proseslerin uygun tasarımını ardından iyi tasarlanmış prosedürlerin uygulanmasını ve son olarak da tasarım ve prosedürlerin doğru bir şekilde uygulandığını ve beklentiler dâhilinde işlediğini gösteren bir eleman olarak izleme sistemlerinin

uygulanmasını içermelidir. İzleme veya test etme tek başına sterilite garantisi vermez.

2.3. Tüm kritik kontrol noktalarını tanımlamak ve tıbbi ürün kalitesi ve güvenliliğine yönelik riskleri yönetmek için kullanılan tüm kontrollerin (tasarım, prosedür, teknik ve organizasyonel) ve izleme önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla tesis genelinde Kontaminasyon Kontrol Stratejisi (KKS) uygulanmalıdır. KKS'nin birleşik stratejisi kontaminasyonun önlenmesi için sağlam bir güvence oluşturmalıdır. KKS aktif olarak gözden geçirilmeli ve uygun olduğu durumlarda güncellenmeli ve üretim ve kontrol yöntemlerinin sürekli iyileştirilmesini sağlamalıdır. Etkinliği, periyodik yönetim incelemesinin bir parçasını oluşturmalıdır. Mevcut kontrol sistemlerinin yürürlükte olduğu ve uygun şekilde yönetildiği durumlarda, bunların değiştirilmesi gerekmebilir ancak KKS'ye atıfta bulunulmalı ve sistemler arasındaki ilgili etkileşimler anlaşılmalıdır.

2.4. Kontaminasyon kontrolü ve mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kaynaklarından kontaminasyon riskini en aza indirmek için atılan adımlar birbiriyle ilişkili bir dizi olay ve önlemi içerir. Bunlar genellikle ayrı ayrı değerlendirilir, kontrol edilir ve izlenirler ancak kolektif etkinlikleri birlikte düşünülmalıdır.

2.5. KKS'nin geliştirilmesi ayrıntılı teknik ve proses bilgisi gerektirir. Potansiyel kontaminasyon kaynakları mikrobiyal ve hücre kalıntılarının (örn. pirojen, endotoksin) yanı sıra partiküllerden (örn. cam ve diğer görünür ve görünmez partiküller) kaynaklanabilir.

KKS kapsamında dikkate alınacak unsurlar bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:

- i. İlgili dokümantasyon dahil olmak üzere hem tesis hem de proseslerin tasarımı;
- ii. Tesisler ve ekipmanlar;
- iii. Personel;
- iv. Yardımcı tesisler;
- v. Hammadde kontrolleri – in-proses kontroller dahil;
- vi. Ürün kapları ve kapakları;
- vii. Tedarikçi onayı - kilit bileşen tedarikçileri, bileşenlerin sterilizasyonu ve tek kullanımlık sistemler (TKS) ve kritik hizmet sağlayıcılar gibi;
- viii. Dış kaynaklı faaliyetlerin yönetimi ve taraflar arasında kritik bilgilerin kullanılabilirliği/aktarımı, örneğin sözleşmeli sterilizasyon hizmetleri;
- ix. Proses risk yönetimi;
- x. Proses validasyonu;
- xi. Sterilizasyon süreçlerinin validasyonu;
- xii. Önleyici bakım - ek kontaminasyon riski olmamasını sağlayacak standartta ekipman, yardımcı tesislerin ve tesislerin bakımı (planlı ve plansız bakım);
- xiii. Temizlik ve dezenfeksiyon;
- xiv. İzleme sistemleri - çevresel kirlenmenin tespitini optimize eden bilimsel olarak sağlam, alternatif yöntemlerin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere;
- xv. Önleme mekanizmaları - trend analizi, detaylı araştırma, kök neden belirleme, düzeltici ve önleyici faaliyetler (DÖF) ve kapsamlı araştırma araçlarına duyulan ihtiyaç;
- xvi. Yukarıdakilerden elde edilen bilgilere dayalı olarak sürekli iyileştirme.

2.6. KKS, uygun olduğunda farmasötik kalite sisteminde yapılacak güncellemelerle sonuçlanan sürekli ve periyodik gözden geçirmelerle kontaminasyon kontrolünün tüm yönlerini dikkate almalıdır. Yürürlükteki sistemlerde yapılan değişiklikler, uygulama öncesinde ve sonrasında KKS üzerinde yapacağı herhangi bir etki açısından değerlendirilmelidir.

2.7. Üretici, kendi tesislerinde üretilen ürünlerin sterilitesini sağlamak için gerekli tüm adımları atmalı ve önlemleri almalıdır. Sadece steriliteye ya da diğer kalite özelliklerine güvenmek terminal prosesin ya da bitmiş ürün testlerinin yerini almamalıdır.

3. FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ (FKS)

3.1. Steril ürünlerin üretimi, üretilen ürünlerin kalitesini sağlamak için özel kontroller ve önlemler gerektiren karmaşık bir faaliyettir. Buna göre, üreticinin FKS'si steril ürün üretiminin özel gerekliliklerini kapsamalı, ele almalı ve steril ürünlerde mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kaynaklı kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi için tüm faaliyetlerin etkin bir şekilde kontrol edilmesini sağlamalıdır. İİU Kılavuzu 1. Kısım 1. Bölüm'de detaylandırılan FKS gerekliliklerine ek olarak, steril ürün üretimi için FKS aşağıdakileri de sağlamalıdır:

i. Mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek ve üretilen steril ürünlerin kalitesinden emin olmak amacıyla ürün yaşam döngüsünün tüm alanlarına etkili bir risk yönetim sistemi entegre edilir.

ii. Üretici, üretilen ürünler ve ürün kalitesi üzerinde etkisi olan ekipman, mühendislik ve üretim yöntemleri ile ilgili yeterli bilgi ve uzmanlığa sahiptir.

iii. Prosedür, süreç veya ekipman hatalarının kök neden analizi, ürüne yönelik riskin doğru bir şekilde tanımlanmasını ve anlaşılmasını sağlayacak şekilde gerçekleştirilir, böylece uygun düzeltici önleyici faaliyetler (DÖF) uygulanır.

iv. Kontaminasyon risklerini tanımlamak, değerlendirmek, azaltmak/ortadan kaldırmak (uygulanabilir olduğunda) ve kontrol etmek için KKS'nin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde risk yönetimi uygulanır. Risk yönetimi belgelenmeli, riskin azaltılması ve kalan riskin kabulü ile ilgili alınan kararların gerekçelerini içermelidir.

v. Üst yönetim, tesis ve ürün yaşam döngüsü boyunca kontrol durumunu etkin bir şekilde denetlemelidir. Risk yönetimi çıktıları, devam eden kalite yönetiminin bir parçası olarak, değişiklik esnasında, ortaya çıkan önemli bir sorun durumunda ve periyodik ürün kalitesi incelemesi sırasında düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

vi. Steril ürünlerin üretiminin bitirilmesi, depolanması ve taşınması ile ilgili süreçler steril ürünü tehlikeye atmamalıdır. Dikkate alınması gereken hususlar şunları içerir: kap bütünlüğü, kontaminasyon riskleri ve ürünlerin ruhsat dosyasında kayıtlı saklama koşullarına uygun olarak saklanmasını ve muhafaza edilmesini sağlayarak bozulmanın önlenmesi.

vii. Steril ürünlerin sertifikasyonundan/serbest bırakılmasından sorumlu kişiler, üretim ve kalite bilgilerine uygun erişime sahiptir ve steril ürünlerin üretimi ve ilgili kritik kalite özellikleri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahiptir. Bu, söz konusu kişilerin steril ürünlerin ruhsat dosyasında kayıtlı spesifikasyonlara ve onaylı prosesine uygun olarak üretilip üretilmediğini ve gerekli kalitede olup olmadığını belirleyebilmelerini sağlamak içindir.

3.2. Sterilite testi hataları, çevresel izleme sapmaları veya belirlenmiş prosedürlerden sapmalar gibi tüm uygunsuzluklar, serinin belgelendirilmesinden/serbest bırakılmasından önce yeterince araştırılmalıdır. Araştırma, proses ve ürün kalitesi üzerindeki potansiyel etkiyi ve diğer proseslerin veya serilerin potansiyel olarak etkilenip etkilenmediğini belirlemelidir. Bir ürün veya partinin inceleme kapsamına alınmasının veya kapsam dışında bırakılmasının nedeni açıkça gerekçelendirilmeli ve kaydedilmelidir.

4. TESİSLER

4.1. Steril ürünlerin üretimi uygun temiz odalarda gerçekleştirilmeli, bu odalara giriş personel için hava kilidi görevi gören elbise değişim odalarından, ekipman ve malzemeler için hava kilidinden yapılmalıdır. Temiz odalar ve değişim odaları uygun bir temizlik standardında tutulmalı ve uygun verimlilikteki filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir. Kontroller ve izleme bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve temiz odalar, hava kilitleri ve transfer odacıklarına (*pass-through hatches*) ait

çevresel koşulların durumunu etkili bir şekilde değerlendirmelidir.

4.2. Bileşen hazırlama, ürün hazırlama ve doldurma gibi çeşitli işlemler, karışmayı ve kontaminasyonu önlemek için temiz oda veya tesis içinde uygun teknik ve operasyonel ayırma önlemleriyle gerçekleştirilmelidir.

4.3. Kısıtlı Erişim Bariyer Sistemleri (KEBS/RABS) veya izolatörler, gerekli koşulların sağlanması ve kritik bölgede doğrudan insan müdahaleleriyle ilişkili mikrobiyal kontaminasyonun en aza indirilmesi açısından faydalıdır. Bunların kullanımı KKS'de dikkate alınmalıdır. RABS veya izolatör kullanımına her türlü alternatif yaklaşımlar gerekçelendirilmelidir.

4.4. Steril ürünlerin üretimi için dört sınıf temiz oda/bölge vardır.

A Sınıfı: Yüksek riskli operasyonlar için kritik bölgedir (örneğin: aseptik proses hattı, dolum bölgesi, kapak haznesi, açık primer ambalajlama veya ilk hava koruması altında aseptik bağlantılar yapmak için). Normalde bu tür koşullar, kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS) veya izolatörler içindeki tek yönlü hava akışı sağlanan iş istasyonları gibi lokalize bir hava akışı koruması ile sağlanır. Tek yönlü hava akışının sürdürülmesi A sınıfı alanın tamamında gösterilmeli ve kalifiye edilmelidir. Operatörlerin A sınıfı alana doğrudan müdahalesi (örn. bariyer ve eldiven portu teknolojisinin koruması olmadan) tesis, ekipman, proses ve prosedür tasarımı ile en aza indirilmelidir.

B Sınıfı: Aseptik hazırlama ve doldurma içindir; burası A sınıfı için arka plan temiz odası niteliğindedir (izolatör olmadığı durumlarda). Hava basıncı farkları sürekli olarak izlenmelidir. İzolatör teknolojisinin kullanıldığı yerlerde B sınıfı yerine daha düşük dereceli temiz odalar düşünülebilir (bkz. madde 4.20).

C Sınıfı ve D Sınıfı: Bu sınıflar, aseptik olarak doldurulan steril ürünlerin üretiminde daha az kritik aşamaların gerçekleştirilmesi amacıyla veya izolatörler için bir arka plan olarak kullanılan temiz odalardır. Terminal sterilizasyon ile üretilen ürünlerin hazırlanması/doldurulması için de kullanılabilirler. (Terminal sterilizasyon faaliyetlerine ilişkin özel ayrıntılar için 8. bölüme bakınız).

4.5. Temiz odalarda ve kritik bölgelerde, partiküllerin veya mikro organizmaların dökülmesini veya birikmesini en aza indirmek için açıkta kalan tüm yüzeyler pürüzsüz, dayanıklı ve kırılmamış olmalıdır.

4.6. Toz birikimini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için etkili bir şekilde temizlenmesi zor girintiler olmamalıdır; bu nedenle çıkıntılar, raflar, dolaplar ve ekipmanlar asgari düzeyde tutulmalıdır. Kapılar temizlenemeyecek girintilerden kaçınacak şekilde tasarlanmalıdır. Sürgülü kapılar bu nedenle tercih edilmez.

4.7. Temiz odalarda kullanılan malzemeler, hem odanın inşasında hem de oda içinde kullanılan öğeler için, partikül oluşumunu en aza indirecek ve kullanıldığında temizlik, dezenfektan ve sporisidal maddelerin tekrar tekrar uygulanmasına izin verecek şekilde seçilmelidir.

4.8. Tavanlar, üzerlerinde buldukları alanların kirlenmesini önleyecek şekilde tasarlanmalı ve sızdırmaz hale getirilmelidir.

4.9. A ve B sınıfı alanlarda lavabo ve giderlerin kullanılması yasaklanmalıdır. Diğer temiz odalarda, makine veya lavabo ile giderler arasında hava kesiciler yerleştirilmelidir. Daha düşük dereceli temiz odalardaki zemin drenajları, geri akışı önlemek için tasarlanmış kapanlar veya su kesicilerle donatılmalı ve düzenli olarak temizlenmeli, dezenfekte edilmeli ve bakımı yapılmalıdır.

4.10. Ekipman ve malzemelerin temiz odalara ve kritik bölgelere girip çıkması en büyük potansiyel kontaminasyon kaynaklarından biridir. Temiz odaların veya kritik bölgenin temizliğini tehlikeye atma potansiyeli olan tüm faaliyetler değerlendirilmeli ve bunlar ortadan kaldırılamıyorsa uygun kontroller uygulanmalıdır.

4.11. Malzemelerin, ekipmanların ve bileşenlerin A veya B sınıfı alanlara aktarılması tek yönlü bir prosesle gerçekleştirilmelidir. Mümkün olan durumlarda, malzemeler sterilize edilmeli ve bu alanlara duvara sızdırmaz şekilde yerleştirilmiş çift uçlu sterilizatörler (örneğin çift kapılı bir otoklav veya depirojenasyon fırını/tüneli) aracılığıyla geçirilmelidir. Maddelerin transferi sırasında sterilizasyonun mümkün olmadığı durumlarda, aynı şekilde kontaminasyon yaratmama hedefine ulaşan

bir prosedür valide edilmeli ve uygulanmalıdır (örneğin, etkili bir transfer dezenfeksiyon prosesi, izolatörler için hızlı transfer sistemleri veya gaz veya sıvı maddeler için bakteri tutucu bir filtre kullanılması). Öğelerin (örneğin malzemeler, atıklar, çevresel numuneler) A ve B sınıfı alanlardan çıkarılması ayrı bir tek yönlü işlemle gerçekleştirilmelidir. Bu mümkün değilse, prosedüre göre hareketin (gelen/çıkan malzeme) zamana dayalı olarak ayrılması dikkate alınmalı ve gelen öğelerin potansiyel kontaminasyonunu önlemek için kontroller uygulanmalıdır.

4.12. Hava kilitleri fiziksel ayrımı sağlayacak ve farklı alanların mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu en aza indirecek şekilde tasarlanmalı ve kullanılmalı ve farklı sınıflar arasında hareket eden malzeme ve personel için mevcut olmalıdır. Mümkün olan her yerde, personel hareketi için kullanılan hava kilitleri malzeme hareketi için kullanılanlardan ayrılmalıdır. Bunun pratik olmadığı durumlarda, hareketin (personel/malzeme) prosedüre göre zamana dayalı olarak ayrılması düşünülmelidir. Temiz odanın sınıfının korunmasını sağlamak için hava kilitleri filtrelenmiş hava ile etkili bir şekilde yıkanmalıdır. Hava kilidinin son aşaması, "dinlenme" durumunda, içine girdiği temiz oda ile aynı temizlik derecesine (canlı ve toplam partikül) sahip olmalıdır. B sınıfı alana giriş ve çıkış için ayrı değişim odalarının kullanılması arzu edilir. Bunun pratik olmadığı durumlarda, faaliyetlerin (giriş/çıkış) prosedüre göre zamana dayalı olarak ayrılması düşünülmelidir. KKS'nin kontaminasyon riskinin yüksek olduğunu gösterdiği durumlarda, üretim alanlarına giriş ve çıkış için ayrı değişim odaları kullanılmalıdır. Hava kilitleri aşağıdaki şekilde tasarlanmalıdır:

i. Personel hava kilitleri: Personel girişi için kullanılan artan temizlik alanları (örneğin: D sınıfı alandan C sınıfı alana geçerken C sınıfı alandan B sınıfı alana geçerken). Genel olarak el yıkama tesisleri yalnızca soyunma odasının ilk aşamasında sağlanmalı ve B sınıfı alana doğrudan erişen soyunma odalarında bulunmamalıdır.

ii. Malzeme hava kilitleri: malzeme ve ekipman transferi için kullanılır.

- Yalnızca onaylı bir listede yer alan ve transfer prosesinin validasyonu sırasında değerlendirilen malzeme ve ekipmanlar bir hava kilidi veya transfer odacıkları (*pass-through hatches*) aracılığıyla A veya B sınıfı alanlara aktarılmalıdır. Ekipman ve malzemeler (A sınıfı alanda kullanılması amaçlanan) B sınıfı alandan geçerken korunmalıdır. Transfer edilmesi gereken onaylanmamış maddeler istisna olarak önceden onaylanmalıdır. Uygun risk değerlendirmesi ve azaltma önlemleri üreticinin KKS'sine göre uygulanmalı ve kaydedilmeli ve kalite güvence tarafından onaylanan özel bir dezenfeksiyon ve izleme programı içermelidir.

- Transfer odacıkları (*pass-through hatches*), örneğin aktif filtrelenmiş hava beslemesiyle etkili bir şekilde yıkanarak yüksek dereceli ortamı koruyacak şekilde tasarlanmalıdır.

- Malzeme veya ekipmanın daha düşük dereceli veya sınıflandırılmamış alanlardan daha yüksek dereceli temiz alanlara taşınması, riskle orantılı olarak ve KKS'ye uygun şekilde temizlik ve dezenfeksiyona tabi tutulmalıdır.

4.13. Transfer odacıkları (*pass-through hatches*) ve hava kilitleri (malzeme ve personel için) için giriş ve çıkış kapıları aynı anda açılmamalıdır. A sınıfı ve B sınıfı alanlara açılan hava kilitleri için bir karşılıklı kilit sistemi (birbirine bağlı, aynı anda açılmayan) kullanılmalıdır. C ve D sınıfı alanlara açılan hava kilitleri için asgari olarak görsel ve/veya sesli uyarı sistemi kurulmalıdır. Alan ayrımını korumak gerektiğinde, kilitli kapıların kapanması ve açılması arasında bir bekleme süresi belirlenmelidir.

4.14. Temiz odalara, tüm çalışma koşulları altında daha düşük dereceli bir arka plan ortamına göre pozitif bir basınç ve/veya hava akışı sağlayan filtrelenmiş bir hava kaynağı sağlanmalı ve alanı etkili bir şekilde temizlemelidir. Farklı sınıflardaki bitişik odalar en az 10 Paskal (kılavuz değeri) hava basıncı farkına sahip olmalıdır. Kritik bölgenin korunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Belirli malzemelerin (örneğin patojenik, yüksek derecede toksik veya radyoaktif ürünler veya canlı viral veya bakteriyel malzemeler) bulunduğu durumlarda, hava kaynakları ve basınçlarla ilgili tavsiyelerin gerektiğinde değiştirilmesi gerekebilir. Değişiklik, tehlikeli maddenin çevredeki alanları kirletmesini önleyen pozitif veya negatif basınçlı hava kilitlerini içerebilir. Bazı operasyonlar için tesislerin dezenfekte edilmesi (örneğin temiz odalar ve ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemleri) ve temiz alandan çıkan havanın arıtılması gerekebilir. Sınırlamanın, havanın kritik bir bölgeye akmasını gerektirdiği durumlarda, havanın kaynağı aynı veya daha yüksek dereceli bir alandan olmalıdır.

4.15. Temiz odalar ve bölgelerdeki hava akışı modelleri, daha düşük dereceden daha yüksek

dereceli alanlara geçiş olmadığını ve havanın daha az temiz alanlardan (zemin gibi) veya kontaminasyonu daha yüksek dereceli alanlara aktarabilecek operatörlerin veya ekipmanların üzerinden geçmediğini göstermek için görselleştirilmelidir. Tek yönlü hava akışının gerekli olduğu durumlarda, uygunluğu belirlemek için görselleştirme çalışmaları yapılmalıdır (bkz. madde 4.4 ve madde 4.19). Doldurulmuş ve kapalı ürünlerin küçük bir çıkış noktası aracılığıyla daha düşük dereceli bitişik bir temiz odaya aktarılması sırasında düşük dereceli temiz odalardan B alana hava girmediği, hava akışı görselleştirme çalışmaları ile göstermelidir. Hava hareketinin temiz alan veya kritik bölge için bir kontaminasyon riski olduğu gösterildiğinde, tasarım iyileştirme gibi düzeltici eylemler uygulanmalıdır. Hava akışı modeli çalışmaları hem dinlenme durumunda hem de çalışma durumunda yapılmalıdır (örneğin, operatör müdahalelerinin simülasyonu). Hava akış modellerinin video kayıtları saklanmalıdır. Tesisin çevresel izleme programı oluşturulurken hava görselleştirme çalışmalarının sonuçları dokümanite edilerek dikkate alınmalıdır.

4.16. Temiz odalar arasında ve/veya izolatörler ile arka planları arasına hava basıncı farklılıkları için göstergeler yerleştirilmelidir. Ayar noktaları ve hava basıncı farklılıklarının kritikliği KKS içinde dikkate alınmalıdır. Kritik olarak belirlenen hava basınç farkları sürekli izlenmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Hava beslemesindeki herhangi bir arızayı veya hava basıncı farklarındaki azalmayı (kritik olarak tanımlananlar değerlerin altına indiği durumlarda) anında belirtmek ve operatörleri uyarmak için bir uyarı sistemi mevcut olmalıdır. Uyarı sinyali değerlendirme yapılmadan geçersiz sayılmamalı ve bir uyarı sinyali verildiğinde atılması gereken adımları özetleyen bir prosedür mevcut olmalıdır. Alarm ertelemelerinin bulunduğu durumlarda, bunlar KKS içinde değerlendirilmeli ve gereçlendirilmelidir. Diğer hava basınç farkları düzenli aralıklarla izlenmeli ve kaydedilmelidir.

4.17. Tesisler, üretim faaliyetlerinin A ve B sınıfı alanların dışından gözlemlenmesine izin verecek şekilde tasarlanmalıdır (örneğin, alana girmeden gözlem ve denetime izin veren ve alanı ve işlemleri tam olarak gören pencereler veya uzaktan kamera sistemleri kullanılarak). Yeni tesisler tasarlanırken veya mevcut tesislerin yenilenmesi sırasında bu gereklilik göz önünde bulundurulmalıdır.

Bariyer Teknolojileri

4.18. Farklı teknolojiler olan izolatörler veya RABS ve ilgili prosesler, A sınıfı ortamın çevredeki odanın ortamından ayrılması yoluyla koruma sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. İşlem sırasında bileşenlerin girişinden veya çıkarılmasından kaynaklanan tehlikeler en aza indirilmeli ve kontaminasyonu sağlam bir şekilde önleyen ve ilgili teknolojiye uygun olan yüksek kapasiteli transfer teknolojileri veya onaylanmış sistemler ile desteklenmelidir.

4.19. Kullanılan teknoloji ve proseslerin tasarımı, işlemler sırasında açıkta kalan ürünü korumak için kritik bölgede uygun koşulların sürdürülmesini sağlamalıdır.

i. İzolatörler:

i-1. Açık izolatörlerin tasarımı, kritik bölgede ilk hava koruması ve proses sırasında açıkta kalan ürünlerin üzerinden ve uzağından geçen tek yönlü hava akışı ile A sınıfı koşulları sağlamalıdır.

i-2. Kapalı izolatörlerin tasarımı, proses sırasında açıkta kalan ürünler için yeterli koruma ile A sınıfı koşulları sağlamalıdır. Basit işlemlerin gerçekleştirildiği kapalı izolatörlerde hava akışı tamamen tek yönlü olmayabilir. Ancak, türbülanslı hava akışı, açıkta kalan ürünün kontaminasyon riskini artırmamalıdır. Proses hatlarının kapalı izolatörlere dahil edildiği durumlarda, kritik bölgede ilk hava koruması ve proses sırasında açıkta kalan ürünlerin üzerinden ve uzağından geçen tek yönlü hava akışı ile A sınıfı koşullar sağlanmalıdır.

i-3. Negatif basınç izolatörleri yalnızca ürünün muhafazası gerekli görüldüğünde (örn. radyofarmasötik ürünler) kullanılmalı ve kritik bölgenin tehlikeye atılmamasını sağlamak için özel risk kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

ii. RABS:

RABS'ın tasarımı, tek yönlü hava akışı ve kritik bölgede ilk hava koruması ile A sınıfı koşulları sağlamalıdır. Kritik bölgeden destekleyici arka plan ortamına pozitif hava akışı sağlanmalıdır.

4.20. İzolatörler veya RABS için kullanılan arka alan ortamı, kontaminasyon transfer riskinin en aza indirilmesini sağlamalıdır.

i. İzolatörler:

i-1. Açık izolatörler için arka alan ortamı genellikle minimum C sınıfına karşılık gelmelidir. Kapalı izolatörler için arka alan ortamı minimum D sınıfına karşılık gelmelidir. Arka alan sınıflandırmasına ilişkin karar, risk değerlendirmesine dayanmalı ve KKS'de gerekçelendirilmelidir.

i-2. Bir izolatörün KKS'si için risk değerlendirmesi yapılırken göz önünde bulundurulması gereken temel hususlar arasında (bunlarla sınırlı olmamak üzere); biyolojik dekontaminasyon programı, otomasyonun kapsamı, kritik süreç noktalarının 'ilk hava' korumasını potansiyel olarak tehlikeye atabilecek eldiven manipülasyonlarının etkisi, potansiyel bariyer/eldiven bütünlüğü kaybının etkisi, kullanılan transfer mekanizmaları ve izolatörün nihai biyolojik dekontaminasyonundan önce kapıların açılmasını gerektirebilecek kurulum veya bakım gibi faaliyetler yer almalıdır. İlave proses risklerinin tespit edildiği durumlarda, KKS'de uygun şekilde gerekçelendirilmediği sürece daha yüksek bir arka plan derecesi dikkate alınmalıdır.

i-3. Hava girişi olmadığını göstermek için açık izolatörlerin arayüzlerinde hava akış modeli çalışmaları yapılmalıdır.

ii.RABS:

Aseptik işlem için kullanılan RABS için arka plan ortamı minimum B sınıfa karşılık gelmeli ve varsa kapı açıklıkları da dahil olmak üzere müdahaleler sırasında hava girişinin olmadığını göstermek için hava akış modeli çalışmaları yapılmalıdır.

4.21. Eldiven sistemleri için kullanılan malzemelerin (hem izolatörler hem de RABS için) uygun mekanik ve kimyasal dirence sahip olduğu gösterilmelidir. Eldiven değiştirme sıklığı KKS içinde tanımlanmalıdır.

i. İzolatörler:

i-1. İzolatörler için, eldiven sisteminin sızıntı testi, yapılan iş ve kritikliğe uygun olduğunu gösteren bir metodoloji kullanılarak yapılmalıdır. Testler belirli aralıklarla yapılmalıdır. Genel olarak eldiven bütünlüğü testi, her seri veya kampanya üretiminin başında ve sonunda minimum sıklıkta yapılmalıdır. Valide edilmiş kampanya uzunluğuna bağlı olarak ek eldiven bütünlüğü testi gerekli olabilir.

Eldiven bütünlüğünün izlenmesi, her kullanımla ilişkili görsel bir denetimi ve sistemin bütünlüğünü etkileyebilecek herhangi bir manipülasyonu içermelidir. Tek ünite veya küçük seri boyutlarının üretildiği manuel aseptik proses faaliyetleri için, bütünlük doğrulama sıklığı, her üretimin başlangıcı ve sonu gibi diğer kriterlere dayanabilir.

i-2. İzolatör sistemlerinin bütünlük / sızıntı testi belirli aralıklarla yapılmalıdır.

ii. RABS: RABS' lar için, A sınıfında kullanılan eldivenler kurulumdan önce sterilize edilmeli ve her bir üretim kampanyasından önce valide edilmiş bir yöntemle sterilize edilmeli veya etkili bir şekilde biyo-dekontamine olmalıdır. Operasyon sırasında arka plan ortamına maruz kalırsa, her maruziyeti takiben onaylanmış bir metodoloji kullanılarak dezenfeksiyon tamamlanmalıdır. Eldivenler her kullanımda görsel olarak incelenmeli ve bütünlük testi periyodik aralıklarla yapılmalıdır.

4.22. Dekontaminasyon yöntemleri (temizlik ve biyo - dekontaminasyon ve uygulanabilir olduğunda biyolojik malzemeler için inaktivasyon) uygun şekilde tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir. Biyo - dekontaminasyon adımı önceki temizleme işlemi çok önemlidir; kalan herhangi bir kalıntı, dekontaminasyon işleminin etkinliğini engelleyebilir. Kullanılan temizlik ve biyo - dekontaminasyon maddelerinin RABS veya izolatör içinde üretilen ürün üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını gösteren kanıtlar da mevcut olmalıdır.

i. İzolatörler için;

İç mekanın biyo - dekontaminasyon süreci, tanımlanmış döngü parametreleri dahilinde otomatikleştirilmeli, valide edilmeli, kontrol edilmeli ve uygun bir formda (örneğin gaz halinde veya buharlaştırılmış formda) bir sporisidal ajan içermelidir. Eldivenler, ajanla teması sağlamak için parmaklar ayrı olacak şekilde uygun şekilde uzatılmalıdır. Kullanılan yöntemler (temizlik ve sporisidal biyo - dekontaminasyon), izolatörün iç yüzeylerini ve kritik bölgesini canlı mikroorganizmalardan arındırmalıdır.

ii. RABS için;

Sporidal dezenfeksiyon, bir sporisidal ajan kullanılarak iç yüzeylerin aseptik proses için uygun bir ortam sağladığı gösterilen valide bir yöntem kullanılarak rutin olarak gerçekleştirilmelidir.

Temiz Oda ve Temiz Hava Ekipmanı Kalifikasyonu

4.23. Steril ürünlerin üretiminde kullanılan temiz odalar, tek yönlü hava akış üniteleri (UDAF), RABS ve izolatörler gibi temiz hava ekipmanları, ortamın gerekli özelliklerine göre kalifiye edilmelidir. Her üretim operasyonu, ürün veya malzemelerin kontaminasyon riskini en aza indirmek için operasyonel durumda uygun bir çevresel temizlik seviyesi gerektirir. “Dinlenme” ve “çalışır” durumlardaki uygun temizlik seviyeleri korunmalıdır.

4.24. Temiz odalar ve temiz hava ekipmanları, İİUK Kılavuzu Ek-15 gerekliliklerine uygun yöntem kullanılarak kalifiye edilmelidir. Temiz oda kalifikasyonu (sınıflandırma da dahil) çalışır durumda gerçekleşen çevresel izlemeye açıkça ayrılmalıdır.

4.25. Temiz oda ve temiz hava ekipmanı kalifikasyonu, sınıflandırılmış bir temiz oda veya temiz hava ekipmanının kullanım amacına uygunluk düzeyini değerlendirmenin genel sürecidir. İİU Kılavuzu Ek-15 kalifikasyon gerekliliklerinin bir parçası olarak, temiz oda ve temiz hava ekipman kalifikasyonu aşağıdakileri içermelidir ((kurulumun tasarımı/çalışmasına ilişkin olarak):

- i. Kurulu filtre sisteminde sızıntı ve bütünlük testi,
- ii. Hava akış testleri - hacim ve hız
- iii. Hava basınç farkı testi,
- iv. Hava akış yönü testi ve görselleştirilmesi,
- v. Mikrobiyal hava ve yüzey kontaminasyonu,
- vi. Sıcaklık ölçüm testi,
- vii. Bağıl nem testi,
- viii. Geri kazanım (recovery) testi,
- ix. Muhafaza sızıntı testi.

Temiz oda ve temiz hava ekipman kalifikasyonu için gerekli bilgiler ISO 14644 standart serisinde bulunabilir.

4.26. Temiz oda sınıflandırması, temiz oda kalifikasyonunun bir parçası olup toplam partikül konsantrasyonunu ölçerek temiz oda veya temiz hava ekipmanı için spesifikasyonlara göre hava temizlik seviyesinin değerlendirme yöntemidir. Süreç veya ürün kalitesi üzerinde herhangi bir etkiyi önlemek için sınıflandırma aktiviteleri planlanmalı ve gerçekleştirilmelidir. Örneğin, ilk sınıflandırma simüle edilmiş işlemler sırasında yapılmalıdır ve yeniden sınıflandırma simüle edilmiş işlemler sırasında veya aseptik proses simülasyonu (APS) sırasında yapılmalıdır.

4.27. Temiz oda sınıflandırması için, 0,5 µm ve 5 µm'ye eşit veya daha büyük partiküllerin toplamı ölçülmelidir. Bu ölçüm hem dinlenme durumunda hem de çalışma durumunda Tablo 1'de belirtilen limitlere uygun olarak yapılmalıdır.

Tablo 1: Sınıflandırma için izin verilen maksimum toplam partikül konsantrasyonu

| Sınıf | Toplam partikül için maksimum limitler ≥ 0,5 µm/m ³ | | Toplam partikül için maksimum limitler ≥ 5 µm/m ³ | |
|-------|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | Dinlenme | Çalışır Durum | Dinlenme | Çalışır Durum |
| A | 3 520 | 3 520 | Belirtilmemiş ^(a) | Belirtilmemiş ^(a) |
| B | 3 520 | 352 000 | Belirtilmemiş ^(a) | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | Önceden belirlenmemiş ^(a) | 29 300 | Önceden belirlenmemiş ^(a) |

^(a) 5µm partikülleri içeren sınıflandırma, KKS veya geçmiş trendler neticesinde belirlenen bilgiler doğrultusunda belirlenebilir.

^(b) D sınıfı için, çalışma durumuna ait limitler önceden belirlenmemiştir. Üretici, risk değerlendirmesine ve uygulanabilir olduğunda rutin verilere dayanarak çalışma limitleri belirlemelidir.

4.28. Temiz odanın sınıflandırılması için minimum numune alma yeri sayısı ve konumları ISO 14644 Bölüm 1'den bulunabilir. Aseptik proses alanı ve arka plan ortamı (sırasıyla A sınıfı ve B sınıfı alanlar) için ek numune alma noktaları dikkate alınmalı ve dolun noktası ve kap kapatma besleme hunisi gibi tüm kritik işlem alanları değerlendirilmelidir. Kritik işlem yerleri, belgelenmiş risk değerlendirmesi ve alanda gerçekleştirilecek süreç ve operasyonlara ilişkin bilgiler doğrultusunda belirlenmelidir.

4.29. Temiz oda sınıflandırması, "dinlenme" ve "çalışma" durumlarında yapılmalıdır.

i. "Dinlenme" durumunun tanımı, ana üretim ekipmanının belirtildiği şekilde kurulu olduğu ancak çalışmadığı ve odada personel bulunmadığı halde çalışan -HVAC dahil olmak üzere- tüm yardımcı tesislerin kurulununun tamamlandığı durumdur.

ii. "Çalışır" durumunun tanımı, temiz oda kurulununun tamamlandığı, HVAC sisteminin tamamen çalışır durumda olduğu, ekipmanın kurulu olduğu ve rutin operasyonel işleri gerçekleştiren veya simüle eden maksimum sayıda personelin mevcut olduğu, üreticinin tanımlı çalışma modunda çalıştığı durumdur.

iii. Yukarıda Tablo 1'de "dinlenme" durumu için verilen toplam partikül limitlerine, operasyonların ve hat temizleme faaliyetlerinin tamamlanacağı bir "temizlik" sürecinin ardından ulaşılmalıdır. "Temizlik" süresi (20 dakikadan az kılavuz değeri) odaların kalifikasyonu sırasında belirlenmeli, belgelenmeli ve prosedürlerde çalışma esnasında bir aksaklık olması halinde işlem gerçekleşen odayı tekrardan gerekli temizlik düzeyine getirmek üzere geçen süre olarak tanımlanmalıdır.

4.30. Tek yönlü hava akışı sistemleri tarafından sağlanan havanın hızı, hava hızı ölçüm yeri de dahil olmak üzere kalifikasyon protokolünde açıkça gereklendirilmelidir. Hava hızı, uygun tek yönlü hava hareketinin çalışma konumunda (örneğin, yüksek riskli işlemlerin meydana geldiği ve ürün ve/veya bileşenlerin açığa çıktığı yerlerde) ürünün ve açık bileşenlerin korunmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalı, ölçülmeli ve korunmalıdır. Tek yönlü hava akış sistemleri, KKS'de aksi bilimsel olarak gereklendirilmedikçe, çalışma konumunda 0,36 – 0,54 m/s (kılavuz değeri) aralığında homojen bir hava hızı sağlamalıdır. Hava akışı görselleştirme çalışmaları, hava hızı ölçümü ile uyumlu olmalıdır.

4.31. Temiz odaların mikrobiyal kontaminasyon seviyesi temiz oda kalifikasyonunun bir parçası olarak belirlenmelidir. Numune alma yerlerinin sayısı, dokümanite edilmiş bir risk değerlendirmesine ve oda sınıflandırmasından, hava görselleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlara ve alanda gerçekleştirilecek işlem ve operasyonlar hakkındaki bilgilere dayanmalıdır. Her sınıf için kalifikasyon sırasında mikrobiyal kontaminasyon için maksimum sınırlar Tablo 2'de verilmiştir. Kalifikasyon hem "dinlenme" hem de "çalışır durumda" durumları içermelidir.

Tablo 2: Kalifikasyon sırasında izin verilen maksimum mikrobiyal kontaminasyon seviyesi

| Sınıf | Hava numunesi CFU/m ³ | Petri açma (çap 90 mm) CFU/4 saat ^(a) | Kontak petri (çap 55 mm) CFU/kap |
|-------|-------------------------------------|--|--|
| A | Üreme yok | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

^(a) Petriler operasyon süresi boyunca açıkta bırakılmalı ve en fazla 4 saat sonra gerektiği gibi değiştirilmelidir. Maruz kalma süresi, geri kazanım çalışmalarına dayanmalı ve kullanılan besiyerinin kurummasına izin vermemelidir.

Not 1: Tabloda belirli bir sınıf için belirtilen tüm yöntemler, o belirli sınıfın alanını kalifiye etmek için kullanılmalıdır. Tablolandırılan yöntemlerden biri kullanılmazsa veya alternatif yöntemler kullanılırsa, başvuru yaklaşım uygun şekilde gerekçelendirilmelidir.

Not 2: Limitler, doküman boyunca CFU kullanılarak uygulanır. CFU'dan farklı limit değerleri olan veya yeni teknolojilerin kullanılması halinde üretici uygulanan limit değerlerini bilimsel olarak gerekçelendirmeli ve mümkünse bunları CFU ile ilişkilendirmelidir.

Not 3: Personelin önlük giyme kalifikasyonu için Tablo 6'da belirtilen kontak petri limitleri ve eldiven baskı limitleri geçerli olmalıdır.

Not 4: Numune alma yöntemleri, üretim operasyonları için kontaminasyon riski oluşturmamalıdır.

4.32. Temiz odaların ve temiz hava ekipmanlarının yeniden kalifikasyonu, tanımlanmış prosedürler izlenerek periyodik olarak yapılmalıdır. Yeniden kalifikasyon asgari olarak aşağıdakileri içermelidir:

- i. Temiz oda sınıflandırması (toplam partikül konsantrasyonu),
- ii. Son filtrelerin bütünlük testi,
- iii. Hava akış hacmi ölçümü,
- iv. Odalar arasındaki hava basıncı farkının doğrulanması ve
- v. Hava dolaşım hızı testi

(Not: B, C ve D sınıfı için hava hızı testi, KKS'nin bir parçası olarak belgelenen risk değerlendirmesine göre yapılmalıdır. Bununla birlikte, bu durum tek yönlü hava akışı ile beslenen doldurma bölgeleri için gereklidir (örneğin, terminal olarak sterilize edilmiş ürünlerin dolumunda veya A sınıfı alanların arka alanı ve RABSLar). Tek yönlü olmayan hava akışına sahip sınıflar için, hız testi yerine geri kazanım testi yapılabilir.

A ve B sınıfı alanların yeniden kalifikasyonu için maksimum zaman aralığı 6 aydır.

C ve D sınıfı alanların yeniden kalifikasyonu için maksimum zaman aralığı 12 aydır.

Azami olarak yukarıda belirtilen testleri içeren yeniden kalifikasyon süreci, uygun olmayan bir ekipman veya tesis durumunu düzeltmek için uygulanan iyileştirici eylemin tamamlanmasının ardından veya ekipman, tesis veya işlemlerde uygun şekilde yapılan değişikliklerden sonra da gerçekleştirilmelidir. Bir değişikliğin önemi, değişiklik yönetimi süreci aracılığıyla belirlenmelidir. Dikkate alınması gereken değişiklik örnekleri bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir:

- i. Tesisatın çalışmasını etkileyen hava hareketinin kesintiye uğraması,
- ii. Temiz oda tasarımında veya HVAC sisteminin operasyonel ayar parametrelerinde değişiklik,
- iii. Tesisatın çalışmasını etkileyen özel bakım (örneğin son filtrelerin değiştirilmesi).

Dezenfeksiyon

4.33. Temiz odaların dezenfeksiyonu özellikle önemlidir. Yazılı bir program doğrultusunda kapsamlı şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyonun etkili olması için, yüzey kontaminasyonunu giderme amaçlı ön temizlik yapılmalıdır. Temizlik programları dezenfektan kalıntılarını etkili bir şekilde gidermelidir. Bakteri ve mantarlara karşı etkili bir temizleme yapılabilmesi için farklı etkilere sahip birden fazla tür dezenfektan kullanılmalıdır. Dezenfeksiyon, sporisidal bir ajanın periyodik kullanımını içermelidir. Dezenfeksiyon programının etkinliğini değerlendirmek ve mikrobiyal flora türlerindeki değişiklikleri tespit etmek için düzenli olarak izleme yapılmalıdır (örneğin, kullanılmakta olan dezenfeksiyon programına dirençli organizmalar).

4.34. Dezenfeksiyon işlemi valide edilmelidir. Validasyon çalışmaları, dezenfektanların spesifik kullanım şekli ve yüzey malzemesinin türü veya gerekçelendirilmişse temsili malzeme üzerindeki uygunluğunu ve etkinliğini göstermeli, hazırlanan çözeltilerin son kullanma süreleri belirtilmelidir.

4.35. A ve B sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektanlar ve deterjanlar kullanımdan önce steril olmalıdır. KKS'de belirtilen bazı durumlarda C ve D sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektanların da steril olması gerekebilir. Dezenfektanların ve deterjanların steril ürün üreticisi tarafından seyreltildiği/hazırlandığı durumlarda, bu işlem kontaminasyonu önleyecek şekilde yapılmalı ve mikrobiyal kontaminasyon açısından izlenmelidir. Seyreltiler önceden temizlenmiş kaplarda tutulmalı (ve uygun olduğunda sterilize edilmeli) ve yalnızca tanımlanan süre boyunca saklanmalıdır. Dezenfektanlar ve deterjanlar "hazır" olarak tedarik edilirse, tedarikçi kalifikasyonunun başarıyla tamamlanmasına bağlı olarak analiz veya uygunluk sertifikalarından elde edilen sonuçlar kabul edilebilir.

4.36. Temiz odaların ve ilgili yüzeylerin fümigasyonu veya buhar dezenfeksiyonu (örn. Buhar fazı hidrojen peroksit) kullanıldığında, herhangi bir fümigasyon maddesinin ve dispersiyon sisteminin etkinliği anlaşılmalı ve valide edilmelidir.

5. EKİPMAN

5.1. Ekipman tasarımının yazılı, ayrıntılı bir açıklaması mevcut olmalıdır (uygun şekilde süreç ve enstrümantasyon diyagramları dahil). Bu belge, ilk kalifikasyon paketinin bir parçasını oluşturmalı ve güncel tutulmalıdır.

5.2. Ekipman izleme gereksinimleri, geliştirilen erken aşamalarında "kullanıcı gereksinimleri spesifikasyonları"nda (URS) tanımlanmalı ve kalifikasyon sırasında teyit edilmelidir. Proses ve ekipmanlarda gerçekleşen alarmlar onaylanmalı ve trendler için değerlendirilmelidir. Alarmların değerlendirilme sıklığı kritikliklerine göre belirlenmelidir (kritik alarmlar derhal gözden geçirilmelidir).

5.3. Ekipmanlar, teçhizatlar ve ilgili hizmetler, mümkün olduğunca operasyonların, bakımların ve onarımların temiz odanın dışında gerçekleştirilebileceği şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır. Temiz odada bakım yapılması gerekiyorsa ve gerekli temizlik ve/veya aseptik standartlar korunamıyorsa, çalışma alanına erişimin belirtilen personelle sınırlandırılması, açıkça tanımlanmış çalışma protokollerinin oluşturulması ve bakım prosedürleri gibi önlemler alınmalıdır. Ek temizlik, dezenfeksiyon ve çevresel izleme de dikkate alınmalıdır. Ekipmanın sterilizasyonu gerekiyorsa, mümkün olduğu ölçüde, tamamen yeniden monte edildikten sonra gerçekleştirilmelidir.

5.4. Temizlik işlemi, aşağıdakileri yapabilmek için valide edilmelidir:

i. Kullanılan dezenfektan maddenin etkinliğini zararlı bir şekilde etkileyebilecek kalıntıları veya kirlilikleri gidermek,

ii. İşlem sırasında ve dezenfeksiyondan önce ürünün kimyasal, mikrobiyal ve partikül kaynaklı kontaminasyonunu en aza indirmek.

5.5. Aseptik prosesler için, doğrudan ve dolaylı olarak ürüne temas eden parçalar sterilize edilmelidir. Ürünle doğrudan temas eden parçalar; dolum iğneleri veya pompalar gibi ürünün içinden geçtiği parçalardır. Ürünle dolaylı olarak temas eden parçalar, ürünle temas etmeyen, ancak sterilitesi genel ürün sterilitesi için kritik olan diğer sterilize edilmiş yüzeylerle temas edebilecek ekipman

parçalarıdır (örneğin, tıpa hunileri ve kılavuzları gibi sterilize edilmiş ürünler ve sterilize edilmiş bileşenler).

5.6. Sterilizatörler, hava işleme sistemleri (hava filtrasyonu dahil) ve su sistemleri gibi tüm ekipmanlar kalifikasyon, izleme ve planlı bakıma tabi tutulmalıdır. Bu tür ekipmanların, bakımları tamamlandıktan sonra yeniden kullanıma uygun olup olmadıkları teyit edilmelidir.

5.7. Ürünün sterilitesi için kritik olan ekipmanın planlanmamış bakımının yapılacağı durumlarda, ürünün sterilitesi üzerindeki potansiyel etkinin bir değerlendirmesi yapılmalı ve kaydedilmelidir.

5.8. Bir konveyör bandı, bandın kendisi sürekli olarak sterilize edilmedikçe (örneğin bir sterilizasyon tüneline), A veya B sınıfı bir alan ile daha düşük hava temizliğine sahip bir proses alanı arasındaki bir bölmeden geçmemelidir.

5.9. Partikül sayaçları, numune alma boruları da dâhil olmak üzere kalifiye olmalıdır. Boru çapı ve bükülme yarıçapları için üreticinin önerdiği özellikler dikkate alınmalıdır. Gerekçelendirilmedikçe boru uzunluğu tipik olarak 1 metreden uzun olmamalı ve dirsek sayısı en aza indirilmelidir. Sınıflandırma amacıyla kısa bir numune borularına sahip taşınabilir partikül sayaçları kullanılmalıdır. Tek yönlü hava akış sistemlerinde izokinetik numune alma başlıkları kullanılmalıdır. Numunelerin temsili olmasını sağlamak için uygun şekilde yönlendirilmeli ve kritik konuma mümkün olduğunca yakın konumlandırılmalıdır.

6. YARDIMCI SİSTEMLER

6.1. Yardımcı sistemlere uygulanan kontrollerin doğası ve kapsamı, hizmetle ilişkili ürün kalitesi riski ile orantılı olmalıdır. Etki, bir risk değerlendirmesi aracılığıyla belirlenmeli ve KKS'nin bir parçası olarak belgelenmelidir.

6.2. Genel olarak, daha yüksek riskli yardımcı sistemler aşağıdakilerdir:

i. Ürünle doğrudan temas eden, örneğin yıkama ve durulama için kullanılan su sistemi ve sterilizasyon için kullanılan gaz ve buhar tesisatları.

ii. Sonucunda ürünün bir parçası haline gelecek temas malzemeleri,

iii. Ürünle temas eden yüzeylere temas eden malzemeler,

iv. Ürünü doğrudan etkileyecek olan diğer yardımcı sistemler.

6.3. Yardımcı sistemler, tesisat sisteminin beklendiği gibi çalışmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalı, kurulmalı, kalifiye edilmeli, çalıştırılmalı, bakımı yapılmalı ve izlenmelidir.

6.4. Yüksek riskli yardımcı sistemlerin kritik parametreleri ve kritik kalite özelliklerine ilişkin sonuçlar, sistem kapasitesinin uygun kalmasını sağlamak için düzenli trend analizine tabi tutulmalıdır.

6.5. Yardımcı sistemin kurulumu sırasında oluşturulan kayıtlar, sistemin yaşam döngüsü boyunca muhafaza edilmelidir. Bu tür kayıtlar güncel çizimleri ve şematik diyagramları, inşaat malzemesi listelerini ve sistem spesifikasyonlarını içermelidir. Tipik olarak, önemli bilgiler aşağıdaki gibi nitelikleri içerir:

i. Boru hattı akış yönü, eğimleri, çapı ve uzunluğu,

ii. Tank ve kazanlara ilişkin detaylar,

iii. Vanalar, filtreler, drenajlar, numune alma ve kullanıcı noktaları.

6.6. Borular, kanallar ve tesisatlar temiz odalarda bulunmamalıdır. Eğer bu durum kaçınılmazsa; bu tip tesisatlar girinti, sızıntı oluşturabilecek açıklıklar ve temizlenmesi zor yüzeyler oluşturmayacak şekilde monte edilmelidirler. Kurulumu yapılan tesisat, boruların dış yüzeyinin temizlenmesine ve dezenfekte edilmesine izin vermelidir.

Su Sistemleri

6.7. Su saflaştırma ve dağıtım sistemleri, mikrobiyolojik kontaminasyonu önlemek ve uygun kalitede güvenilir bir su kaynağı sağlamak için tasarlanmalı, inşa edilmeli, kurulmalı, devreye alınmalı, kalifiye edilmeli, izlenmeli ve bakımı yapılmalıdır. Partikül varlığı, mikrobiyal kontaminasyon/çoğalma ve endotoksin/pirojen riskini en aza indirmek için önlemler alınmalıdır (örneğin, tam drenaj sağlamak için boruların eğimli olması ve ölü noktalardan kaçınmak). Filtrelerin sisteme dahil edildiği yerlerde, bunların izlenmesine ve bakımına özel dikkat gösterilmelidir. Üretilen su, ilgili Farmakopenin güncel monografına uygun olmalıdır.

6.8. Su sistemleri, mevsimsel değişimin etkisi dikkate alınarak uygun fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal kontrol seviyelerini korumak için kalifiye edilmeli ve valide edilmelidir.

6.9. Mikrobiyal yapışma ve ardından biyofilm oluşumu riskini en aza indirmek için su dağıtım sistemlerindeki borularda su akışının türbülanslı olması sağlanmalıdır. Kalifikasyon sırasında akış hızı belirlenmeli ve rutin olarak izlenmelidir.

6.10. Enjeksiyonluk su (WFI), kalifikasyon süreci sırasında tanımlanan spesifikasyonları karşılayan sudan üretilmeli, mikrobiyolojik üreme riski en aza indirilecek şekilde depolanmalı ve dağıtılmalıdır (örneğin, 70 ° C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta sürekli sirkülasyon yoluyla). WFI, distilasyon yoluyla veya distilasyona eşdeğer bir saflaştırma işlemi ile üretilmelidir. Bu, elektrodeiyonizasyon (EDI), ultrafiltrasyon veya nanofiltrasyon gibi diğer uygun tekniklerle birleştirilen ters ozmozü içerebilir.

6.11. Enjeksiyonluk su depolama tanklarının hidrofobik bakteri tutucu havalandırma filtreleri ile donatıldığı durumlarda, filtreler bir kirlilik kaynağı olmamalı ve filtrenin bütünlüğü kurulumdan önce ve kullanımdan sonra test edilmelidir. Filtre üzerinde yoğunlaşma oluşumunu önlemek için kontroller yapılmalıdır (örneğin ısıtma yoluyla).

6.12. Biyofilm oluşumu riskini en aza indirmek için, su sistemlerinin sterilizasyonu, dezenfeksiyonu veya rejenerasyonu önceden belirlenmiş bir programa göre ve limit veya spesifikasyon dışı sonuçlar için düzeltici bir faaliyet olarak gerçekleştirilmelidir. Bir su sisteminin kimyasallarla dezenfeksiyonu için valide edilmiş bir durulama/yıkama prosedürü ile takip edilmelidir. Su, dezenfeksiyon/rejenerasyon işlemi sonrasında test edilmelidir. Kimyasal test sonuçları, su sistemi yeniden kullanıma alınmadan önce onaylanmalı ve sistemden su kullanılarak üretilen serilerin sertifikasyon/serbest bırakma işlemi öncesi su sistemine ait mikrobiyolojik/endotoksin sonuçlarının spesifikasyon dahilinde olduğu doğrulanmalı ve onaylanmalıdır.

6.13. Suyun belirlenen gereklilikleri karşılamaya devam etmesini sağlamak için su sistemlerinin devam eden kimyasal ve mikrobiyal izlemesi düzenli olarak yapılmalıdır. Uyarı seviyeleri, ilk kalifikasyon verilerine göre belirlenmeli, yeniden kalifikasyonlar ise rutin izleme ve incelemeler sırasında elde edilen verilere göre periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Sistem performansındaki herhangi bir olumsuz eğilimi belirlemek için devam eden izleme verileri gözden geçirilmelidir. Numune alma programları KKS'nin gerekliliklerini yansıtmalı ve düzenli olarak analiz için temsili su numuneleri alınmasını sağlamak amacıyla belirli aralıklarla tüm çıkışları ve kullanım noktalarını içermelidir. Numune planları ise kalifikasyonda belirlenen gerekliliklere uygun olmalı, numune almanın en zor olduğu noktaları göz önünde bulundurmalı ve üretim işlemlerinde kullanılan sudan her gün en az bir numune alınmasını sağlamalıdır.

6.14. Alarm seviyesi aşımaları dokümanite edilmeli ve gözden geçirilmeli ve sapmanın tek (izole) bir olay olup olmadığı veya sonuçların olumsuz bir eğilim veya sistem bozulmasına işaret edip etmediğini belirlemek için bir inceleme yapılmalıdır. Her aksiyon limit değeri aşımı, olası kök nedenleri ve su kullanımının bir sonucu olarak ürünlerin ve üretim işlemlerinin kalitesi üzerindeki potansiyel etkileri tespit etmek üzere araştırılmalıdır.

6.15. Enjeksiyonluk su sistemlerinde, toplam organik karbon (TOC) ve iletkenlik gibi sürekli izleme sistemleri yer almalıdır çünkü bu tip izlemeler, genel sistem performansı açısından tekil örneklemeden daha iyi bir indikatör olabilirler. Sensör konumları riske dayalı belirlenmelidir.

Doğrudan Sterilizasyon Ajanı Olarak Kullanılan Buhar

6.16. Saf buhar (temiz buhar) jeneratörüne giden besleme suyu uygun şekilde arıtılmalıdır. Saf buhar jeneratörleri, üretilen buhar kalitesini tanımlanan kimyasal seviyeler ve endotoksin seviyesini karşılayacak şekilde tasarlanmalı, kalifiye edilmeli ve çalıştırılmalıdır.

6.17. Doğrudan sterilizasyon maddesi olarak kullanılan buhar uygun kalitede olmalı ve ürün veya ekipmanın kontaminasyonuna neden olabilecek düzeyde katkı maddeleri içermemelidir. Malzemelerin veya ürünle temas eden yüzeylerin (örn. gözenekli / dayanıklı otoklav yükleri) doğrudan sterilizasyonu için kullanılan saf buhar tedarik eden bir jeneratör için, buhar kondensatı ilgili Farmakopenin WFI için geçerli monografını karşılamalıdır (buhar kondensatı için mikrobiyal test zorunlu değildir). Analiz için düzenli olarak temsili saf buhar elde edilmesini sağlamak üzere uygun bir numune alma programı uygulanmalıdır. Sterilizasyon için kullanılan saf buharın kalitesini etkileyen diğer yönler, onaylanmış parametrelere göre periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bu parametreler şunları içermelidir (aksi gerekçelendirilmedikçe): yoğunlaşmayan gazlar, kuruluk değeri (kuruluk fraksiyonu) ve aşırı ısınma.

Gazlar ve Vakum Sistemleri

6.18. Ürün/primer ambalaj yüzeyleri ile doğrudan temas eden gazlar uygun kimyasal, partikül ve mikrobiyal kalitede olmalıdır. Yağ ve su içeriği de dahil olmak üzere tüm ilgili parametreler, gazın kullanımı, türü, gaz üretim sisteminin tasarımı dikkate alınarak belirlenmeli ve uygulanabilir olduğunda, ilgili Farmakopenin mevcut monografına veya ürün kalite gerekliliklerine uygun olmalıdır.

6.19. Aseptik işlemlerde kullanılan gazlar, kullanım noktasında sterilizasyon sınıfı bir filtreden (maksimum 0.22 µm nominal gözenek boyutuna sahip) geçirilmelidir. Filtrenin seri bazında (örneğin aseptik olarak doldurulmuş ürünlerin kaplanması için kullanılan gazın filtrelenmesi için) veya ürün tankı havalandırma filtresi olarak kullanıldığı durumlarda, filtre bütünlük testine tabi tutulmalı ve sonuçlar seri sertifikasyon/serbest bırakma işleminin bir parçası olarak gözden geçirilmelidir. Nihai sterilizasyon sınıfı filtreden sonra kullanılan herhangi bir transfer borusu veya hortum sterilize edilmelidir. İşlem sırasında gazlar kullanıldığında, kullanım noktasında periyodik olarak gazın mikrobiyal izlemesi yapılmalıdır.

6.20. Vakum veya basınç sistemlerinden geri akışın ürün için potansiyel bir risk oluşturduğu durumlarda, vakum veya basınç sistemi kapatıldığında geri akışı önleyecek mekanizma(lar) bulunmalıdır.

Isıtma, Soğutma ve Hidrolik Sistemler

6.21. Hidrolik, ısıtma ve soğutma sistemleriyle ilgili ana ekipman parçaları, mümkünse dolun odasının dışına yerleştirilmelidir. Sistem sıvılarında herhangi bir dökülme ve/veya çapraz bulaşmayı kontrol altına almak için gerekli kontroller olmalıdır.

6.22. Bu sistemlerden ürün için risk oluşturabilecek herhangi bir sızıntı tespit edilebilir olmalıdır (örneğin, sızıntı için bir indikatör sistemi kurulumu).

7. PERSONEL

7.1. İmalatçı, üretim için geçerli GMP ile uyumluluğu sağlamak için, steril ürünlerin imalatı ve test edilmesinde ve tesisin imalat operasyonlarında kullanılan belirli imalat teknolojilerinden herhangi birine uygun şekilde kalifiye edilmiş, eğitilmiş, deneyimli ve yeterli sayıda personelin olmasını sağlamalıdır.

7.2. Temiz odalarda yalnızca gereken minimum sayıda personel bulunmalıdır. Sterilite güvencesini tehlikeye atmamak için temiz odalardaki maksimum operatör sayısı belirlenmeli, belgelenmeli ve ilk kalifikasyon ve APS gibi faaliyetler sırasında bu husus dikkate alınmalıdır.

7.3. Temizlik, bakım, izleme işlemleri gerçekleştiren ve temiz odalara erişim sağlayan kişiler de dahil olmak üzere tüm personel, steril ürünlerin doğru şekilde üretimi ile ilgili alanlarda düzenli olarak eğitim almalı, giyim kalifikasyonu gerçekleştirilmeli, değerlendirilmelidir. Alacakları eğitim, temiz oda uygulamalarına, kontaminasyon kontrolüne, aseptik tekniklere ve steril ürünlerin korunmasına (B sınıfı temiz odalara giren ve/veya A sınıfı alana müdahale eden operatörler için) ve ürünün steril olmaması halinde hasta üzerindeki potansiyel güvenlik etkilerine özel olarak yoğunlaşan temel mikrobiyoloji ve hijyen eğitimi olmalıdır. Eğitim seviyesi, personelin çalıştığı görev ve alanın kritikliğine dayanmalıdır.

7.4. A ve B sınıf alanlara erişimi olan personel aseptik alana uygun giyinme ve aseptik alanda davranışlar konusunda eğitilmelidir. Aseptik alanda giyim prosedürlerine uyulup uyulmadığı, yılda en az bir defa değerlendirilmeli ve periyodik yeniden değerlendirmeler ile teyit edilmelidir. Bu değerlendirme süreçlerine hem görsel değerlendirmeler hem de mikrobiyolojik değerlendirmeler dâhil edilmelidir (eldivenli parmaklar, ön kollar, göğüs ve baş bölgesi (yüz maskesi / alın) gibi izleme konumları kullanılarak, istenilen limit değerler için madde 9.30' a bakınız). Aseptik operasyonların yürütüldüğü veya yürütüleceği A sınıfı ve B sınıfı alanlara denetimsiz erişim hakkı, aseptik alanda giyinme değerlendirmesi ve APS gerekliliklerini başarıyla karşılayan uygun niteliklere sahip personelle sınırlandırılmalıdır.

7.5. Kalifiye olmayan personel, B sınıfı temiz odalara veya A sınıfı temiz odalara girmemelidir. İstisnai durumlarda buna ihtiyaç duyulması halinde, üreticiler kalifiye olmayan personelin B ve A sınıfı alanlara ne şekilde girmeleri gerektiğini anlatan yazılı prosedürler oluşturmalıdır. Üretici firmadan yetkili bir kişi, faaliyetleri sırasında kalifiye olmayan personeli denetlemeli ve bu faaliyetlerin alanın temizliği üzerindeki etkisini değerlendirmelidir. Kalifiye olmayan personelin A ve B alanlara erişimi FKS'ye uygun olarak değerlendirilmeli ve raporlandırılmalıdır.

7.6. Personel izleme programında olumsuz bir eğilimin tespit edilmesi ve/veya devam eden değerlendirmeler ve/veya APS'ye dahil edildikten sonra başarısız olması halinde personelin kalifikasyonunun iptal edilmesi ve temiz odalarda çalışmaktan veya temiz odalara denetimsiz giriş yapmaktan men edilmesine yönelik bir sistem mevcut olmalıdır. Kalifikasyonu iptal edilen personelin yeniden aseptik uygulamalara dahil olması için yeniden gerekli eğitimleri ve kalifikasyonları tamamlaması gerekmektedir. B sınıfı temiz odalara erişimi bulunan veya A sınıfına müdahale edebilen operatörler için, gerçekleştirilen yeniden kalifikasyon sırasında APS'ye uyum gösterip göstermediği hususu da dikkate alınmalı.

7.7. Aşırı döküntü veya mikrobiyal kontaminasyon riskinin artmasını önlemek için personelin yüksek düzeyde kişisel hijyen ve temizlik standartlarına uyumlu olması şarttır. Steril ürünlerin üretiminde yer alan personele, anormal sayıda veya türde kirletici maddenin dökülmesine kirletici maddenin dökülmesine neden olabilecek ve bu nedenle temiz odaya erişimi engelleyebilecek her türlü özel sağlık durumunu veya rahatsızlığı bildirmeleri konusunda talimat verilmelidir. Aşırı bir mikrobiyal tehlike oluşturabilecek personel ile ilgili sağlık koşulları ve alınacak önlemler, tayin edilen yetkili bir kişi tarafından belirlenmeli ve bu kapsamda bir prosedür hazırlanmalıdır.

7.8. Mevcut üretim sürecinde kullanılanların dışında insan veya hayvan dokusu materyallerinin veya mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde veya ürün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek herhangi bir faaliyetle (örn. mikrobiyal kontaminasyon) görevli olan personel, kapsamlı şekilde hazırlanan dekontaminasyon ve giriş prosedürlerine uyum göstermediği sürece temiz alanlara girmemelidir.

7.9. Kol saatleri, makyaj malzemesi, mücevher, cep telefonları gibi diğer kişisel eşyalar ve diğer gerekli olmayan eşyalara temiz alanlarda izin verilmemelidir. Üretici tarafından yalnızca temiz odalarda kullanılmak üzere tedarik edilen cep telefonları ve tabletler gibi elektronik cihazlar, ancak kullanıldıkları sınıflara uygun temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinin yapılmasına izin verecek şekilde tasarlanmışsa kabul edilebilir. Bu tür ekipmanların kullanımı ve dezenfeksiyonu KKS'ye dahil edilmelidir.

7.10. Temiz oda giysilerinin kirlenmesini ve/veya kirleticilerin temiz alanlara taşınmasını en aza indirmek adına temiz odada giyinme talimatlarını ve el yıkama kurallarını belirten yazılı prosedürlere uyulmalıdır.

7.11. Giysiler ve kalitesi, işlem ve çalışma alanının sınıfına uygun olmalıdır. Giysiler ürünü kirlenmelerden koruyacak şekilde giyilmelidir. Seçilen giysi türünün operatörü ürüne karşı koruması

gerektiği durumlarda, bu husus ürünün kontaminasyona maruz kalmasına da yol açmamalıdır. Personelin giydiği kıyafet ve önlükler giyilmeden hemen önce ve sonra temizlik ve bütünlük açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Kıyafet bütünlüğü ayrıca işlem sonrası da kontrol edilmelidir. Sterilize edilmiş giysiler ve göz koruyucular için, sterilizasyon işlemine tabi tutulduklarından, belirtilen bekleme sürelerinde olduklarından ve kullanımdan önce bütünlük olduğundan emin olmak için ambalajın görsel olarak kontrol edildiğinden emin olunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Yeniden kullanılabilir kıyafetler (göz koruyucuları da dahil olmak üzere), üzerlerinde herhangi bir hasar tespit edildiğinde veya kalifikasyon çalışmaları kapsamında belirlenen sıklıkta değiştirilmelidir. Giysilerin kalifikasyonu, görsel testler ile tanımlanamayan hasarların da tespit edileceği testleri içermelidir.

7.12. Giysiler, operatörlerin hareketleri nedeniyle döküntüyü sınırlandıracak şekilde seçilmelidir.

7.13. Her temiz alan sınıfı için gerekli olan kıyafetlerin açıklaması aşağıda verilmiştir:

i. B sınıfı alan (A sınıfı alana erişim / müdahaleler dahil): Kıyafeti giymeden önce sterilize edilmiş bir giysinin altında kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış uygun giysiler giyilmelidir (bkz. madde 7.14). Sterilize edilmiş giysiler giyilirken uygun şekilde sterilize edilmiş, pudrasız, kauçuk veya plastik eldivenler giyilmelidir. Steril başlık tüm saçları (yüzdeki kıllar dahil) kapatmalı ve önlüğün geri kalanından ayrı olduğu durumlarda steril giysinin boynuna sokulmalıdır. Tüm yüz derisini örtmek, kapatmak ve damlacıkların, partiküllerin dökülmesini önlemek için steril bir yüz maskesi ve steril göz koruyucuları (örn. gözlükler) takılmalıdır. Uygun sterilize ayakkabılar (örn. çizme üstü) giyilmelidir. Pantolon paçaları ayakkabının içine sokulmalıdır. Giysinin kolları, önlük giyilirken giyilen çiftin üzerine takılan ikinci bir çift steril eldivenin içine sokulmalıdır. Koruyucu giysi, liflerin veya partiküllerin dökülmesini en aza indirmeli ve vücut tarafından dökülen partikülleri tutmalıdır. Giysilerin partikül dökme ve partikül tutma verimlilikleri giysi kalifikasyonu sırasında değerlendirilmelidir. Giysiler, operatörlerin giysinin dış yüzeyine temas etmeden giysiyi giymelerine izin verecek ve giysinin zemine temas etmesini önleyecek şekilde paketlenmeli ve katlanmalıdır.

ii. C Sınıfı: Saç, sakal ve bıyıklar kapalı olmalıdır. Bileklerden büzgülü ve yüksek yakalı tek veya iki parçalı bir pantolon takımı ve uygun şekilde dezenfekte edilmiş ayakkabılar veya galoşlar giyilmelidir. Lif ve partiküllerin dökülmesini en aza indirmelidirler.

iii. D Sınıfı: Saç, sakal ve bıyıklar örtülmelidir. Genel bir koruyucu giysi ve uygun şekilde dezenfekte edilmiş ayakkabılar veya galoşlar giyilmelidir. Temiz alanın dışından herhangi bir kirletici girmesini önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

iv. KKS tarafından tanımlanan ve kontaminasyon riski olarak kabul edilen faaliyetler gerçekleştirirken C ve D sınıfı alanlarda eldiven ve yüz maskesi dahil olmak üzere ek koruyucu giysilerin giyilmesi gerekebilir.

7.14. Temiz odalarda kullanılacak giysiler, temizliğinin sürdürülmesini sağlamak adına uygun temizlik derecesine sahip soyunma odalarında giyilmelidir. Çoraplar dahil olmak üzere dışarı kıyafetleri (iç çamaşırları hariç), doğrudan B ve C sınıfı alanlara giden soyunma odalarına getirilmemelidir. B ve C sınıf alanlara ait soyunma odalarına girmeden önce kolların ve bacakların tüm uzunluğunu kaplayan tek veya iki parçalı tesis giysileri (pantolon takımları) ve ayakları kaplayan tesis çorapları giyilmelidir. Tesis takımları ve çoraplar, giyinme alanında veya işlemler sırasında bulaşma riski oluşturmamalıdır.

7.15. Her operatör B veya A sınıfı alanlara giriş sırasında kendi beden ölçülerine uygun, temiz ve sterilize edilmiş koruyucu kıyafetler (göz koruyucuları ve maskeler de dahil olmak üzere) giymelidir. Sterilize edilmiş giysinin bir vardiya sırasında değiştirilmeden önce giyilebileceği maksimum süre, giysi kalifikasyonunda belirtilmelidir.

7.16. Eldivenler operasyonlar sırasında düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Giysiler ve eldivenler hasar görürse ve herhangi bir ürün kontaminasyonu riski taşıyorsa derhal değiştirilmelidir.

7.17. Yeniden kullanılabilir temiz alan giysileri, üretim faaliyetlerinden yeterli uzaklıkta yer alan bir çamaşır yıkama odasında, tekrarlanan çamaşır yıkama işlemleri sırasında zarar görmemelerini ve/veya lifler ya da partiküller tarafından kirlenmemelerini sağlayacak kalifiye bir işlem kullanılarak

temizlenmelidir. Kullanılan çamaşır yıkama odaları kontaminasyon veya çapraz bulaşma riski yaratmamalıdır. Giysilerin uygunsuz kullanımı ve taşınması liflere zarar verebilir ve partiküllerin dökülme riskini artırabilir. Kıyafetler yıkandıktan sonra ve paketlenmeden önce hasar ve temizlik açısından görsel olarak incelenmelidir. Giysi yönetim prosedürleri, giysi kalifikasyon programının bir parçası olarak değerlendirilmeli, belirlenmeli ve yapılabilecek maksimum çamaşır yıkama ve sterilizasyon işleminin sayısını açıkça belirtmelidir.

7.18. Üretim süreçleri için kritik olmayan temiz alanlardaki faaliyetler, özellikle aseptik işlemler devam ederken minimumda tutulmalıdır. Aşırı şiddetli aktivite nedeniyle partiküllerin ve organizmaların aşırı dökülmesini önlemek için personelin hareketi yavaş, kontrollü ve metodik olmalıdır. Aseptik operasyonlar gerçekleştiren operatörler, kritik bölgeye daha düşük kalitede hava girmesine neden olabilecek hava akımlarındaki değişiklikleri önlemek için her zaman aseptik tekniğe uymalıdır. Kritik bölgeye bitişik hareket kısıtlanmalı ve tek yönlü (ilk hava) hava akımının yolunun engellenmesinden kaçınılmalıdır. Hava akışı görselleştirme çalışmalarının gözden geçirilmesi eğitim programının bir parçası olarak düşünülmelidir.

8. ÜRETİM VE SPESİFİK TEKNOLOJİLER

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

8.1. Bileşenler ve malzemeler ürünün sterilizasyona uygun olması için mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kontaminasyonu riskini sınırlandırmak amacıyla en az D sınıfı temiz odada hazırlanmalıdır. Ürünün yüksek veya olağandışı mikrobiyal kontaminasyon riski taşıdığı durumlarda (örn. ürün mikrobiyal büyümeyi aktif olarak destekliyorsa, ürünün doldurulmadan önce uzun süre bekletilmesi gerekiyorsa veya ürün çoğunlukla kapalı kaplarda işlenmiyorsa), hazırlama işlemi en az C sınıfı bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonların hazırlanması, terminal sterilizasyondan önce en az C sınıfı bir ortamda gerçekleştirilmelidir.

8.2. Primer ambalaj kapları ve bileşenleri, partikül, endotoksin/pirojen ve biyolojik yük kontaminasyonunun uygun şekilde kontrol edilmesini sağlamak için valide edilmiş prosesler kullanılarak temizlenmelidir.

8.3. Son kabında sterilize edilen ürünlerin dolumu en az C sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.

8.4. KKS, örneğin dolum işleminin yavaş olması, kapların geniş boyunlu olması veya kapanmadan önce birkaç saniyeden fazla açıkta kalması nedeniyle ürünün çevreden alışılmadık bir kontaminasyon riski altında olduğunu belirlediğinde, ürün en az C sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı ortamda doldurulmalıdır.

8.5. Bulk çözeltinin işlenmesi, nihai ürün kaplarına doldurulmadan önce biyolojik yük seviyelerini ve partikülleri azaltmak için mümkünse mikroorganizma tutucu bir filtre ile bir filtreleme adımını içermeli ve hazırlama ile doldurma arasında izin verilen maksimum bir süre olmalıdır.

8.6. Çeşitli sınıflarda gerçekleştirilecek işlemlere örnekler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Son kabında sterilize edilen ürünler için hazırlık ve proses operasyonları için operasyon ve sınıf örnekleri

| | |
|-----------------|--|
| A Sınıfı | - Olağan dışı risk altında olduğunda ürünlerin doldurulması. |
| C Sınıfı | - Olağandışı derecede risk altında olduğunda çözeltilerin hazırlanması. - Ürünlerin dolumu. |
| D sınıfı | - Çözeltilerin ve bileşenlerin takip eden doluma hazırlanması. |

Aseptik Hazırlama ve İşleme

8.7. Aseptik bir proses açıkça tanımlanmalıdır. Aseptik prosesle ilişkili riskler ve ilgili tüm gereklilikler tanımlanmalı, değerlendirilmeli ve uygun şekilde kontrol edilmelidir. Tesisin KKS'si bu kontroller için kabul kriterlerini, izleme gerekliliklerini ve bunların etkinliğinin ne şekilde gözden geçirilmesi gerektiğini açıkça tanımlamalıdır. Bu riskleri kontrol etmek için yöntemler ve prosedürler oluşturulmalı ve uygulamaya alınmalıdır. Kabul edilen artık riskler resmi olarak belgelenmelidir.

8.8. Tesisin KKS'sine uygun olarak, aseptik ortamın hazırlanması sırasında, tüm proses aşamalarında (bulk ürün sterilizasyonundan önceki ve sonraki aşamalar dahil) ve ürün son kabında sızdırmaz olarak kapatılana kadar mikrobiyal kontaminasyonu, endotoksin/pirojenik kontaminasyonu ve partikül kontaminasyonu en aza indirecek önlemler alınmalıdır. Temiz odalarda partikül ve lif oluşturabilecek malzemelerin varlığı en aza indirilmelidir.

8.9. Mümkün olduğunda, A sınıfına kritik müdahalelere olan ihtiyacı azaltmak ve kontaminasyon riskini en aza indirmek için kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS), izolatörler veya diğer sistemler gibi ekipmanların kullanımı düşünülmelidir. İnsanların doğrudan kritik müdahalelerini ortadan kaldırmak için robotik ve proseslerin otomasyonu da düşünülebilir (örn. kuru ısı tüneli, otomatik liyofilizatör yükleme, yerinde sterilizasyon).

8.10. Çeşitli çevresel sınıflarda gerçekleştirilecek işlemlere örnekler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Aseptik hazırlama ve proses operasyonları için operasyon ve sınıf örnekleri

| | |
|-----------------|---|
| A Sınıfı | <ul style="list-style-type: none">- Dolum ekipmanının aseptik montajı.- Aseptik koşullar altında yapılan (sterilize edilmiş ürünün temas ettiği yüzeylerinin açıkta olduğu) ve son sterilizasyon sınıfı filtreden sonra gelen bağlantılar. Bu bağlantılar mümkün olduğunca yerinde buharla sterilize edilmelidir.- Aseptik formülasyon ve karıştırma.- Steril bulk ürün, kaplar ve kapakların yenilenmesi.- Korumasız (örn. ambalajsız) ürünlerin sterilizatörlerden çıkarılması ve soğutulması.- Steril primer ambalaj bileşenlerinin sarılmamış halde aseptik dolum hattında hazır edilmesi ve taşınması.- Aseptik dolum, ampul gibi kapların sızdırmaz olarak kapatılması, flakonların kapatılması, açık veya kısmen kapatılmış flakonların aktarılması.- Liyofilizatörün yüklenmesi. |
| B Sınıfı | <ul style="list-style-type: none">- A sınıfı için arka plan desteği (izolatör olmadığında).- Ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin A sınıfına sokulmak üzere çevreleyen ortamdan korunarak taşınması veya bekletilmesi. |
| C Sınıfı | <ul style="list-style-type: none">- Numune alma ve tartım dahil olmak üzere filtrelenecek çözeltilerin hazırlanması. |
| D Sınıfı | <ul style="list-style-type: none">- Ekipmanların temizlenmesi.- Temizlikten sonra bileşenlerin, ekipmanların ve aksesuarların işlenmesi.- Sterilizasyondan önce temizlenmiş bileşenlerin, ekipmanın ve aksesuarların HEPA filtreli hava akışı altında montajı.- Kapalı ve sterilize edilmiş tek kullanımlık sistemlerin (TKS) dahili steril bağlantı cihazları kullanılarak montajı. |

8.11. Nihai formülasyonun filtrelenemediği steril ürünler için aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- i. Tüm ürün ve bileşen temas ekipmanları kullanımdan önce sterilize edilmelidir,
- ii. Tüm hammaddeler veya ara ürünler sterilize edilmeli ve aseptik olarak eklenmelidir,
- iii. Bulk çözeltiler veya ara ürünler sterilize edilmelidir.

8.12. Doğrudan veya dolaylı olarak ürüne teması olan sterilize edilmiş ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin ambalajlarının açılması, montajı ve hazırlanması aseptik bir işlem olarak ele alınmalı ve B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı ortamda gerçekleştirilmelidir. Dolum hattı kurulumu ve steril ürünün doldurulması aseptik bir işlem olarak ele alınmalı ve B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı ortamda gerçekleştirilmelidir. Bir izolatör kullanıldığında, arka plan madde 4.20'ye uygun olmalıdır.

8.13. Merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar gibi steril ürünlerin hazırlanması ve doldurulması, ürün ve bileşenler çevreye maruz kaldığında ve ürün daha sonra filtrelenmediğinde (sterilizasyon sınıfı bir filtre aracılığıyla) veya terminal olarak sterilize edilmediğinde, B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı ortamda gerçekleştirilmelidir. Bir izolatör veya RABS kullanıldığında, arka plan madde 4.20'ye uygun olmalıdır.

8.14. Aseptik bağlantılar, daha sonra yerinde sterilize edilmedikçe veya yakın çevreden gelebilecek olası kontaminasyonu en aza indiren dahili steril bağlantı cihazlarıyla gerçekleştirilmedikçe, B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı bölgede yapılmalıdır. Dahili steril bağlantı cihazları kontaminasyon riskini azaltacak şekilde tasarlanmalıdır.

Bir izolatör kullanıldığında, arka plan madde 4.20'ye uygun olmalıdır. Aseptik bağlantılar uygun şekilde değerlendirilmeli ve etkinlikleri doğrulanmalıdır. Dahili steril bağlantı cihazlarına ilişkin gereklilikler için 8.129 ve 8.130 numaralı maddelere bakınız.

8.15. Aseptik manipülasyonlar (dahili olmayan steril bağlantı cihazları dahil) önceden monte edilmiş ve sterilize edilmiş ekipman gibi mühendislik odaklı tasarım çözümleri kullanılarak en aza indirilmelidir. Mümkün olan her durumda, ürünle temas eden borular ve ekipman önceden monte edilmeli ve yerinde sterilize edilmelidir.

8.16. Üretim sırasında meydana gelebilecek hem doğal hem de düzeltmeye yönelik müdahalelerin geçerliliklerini ve hangilerine izin verildiğini gösteren bir liste bulundurulmalıdır (bkz. madde 9.34). Müdahaleler, çevre, proses ve ürünün kirlenme riskinin etkili bir şekilde en aza indirilmesini sağlamak için dikkatlice tasarlanmalıdır. Müdahalelerin tasarlanması sürecinde hava akışları, kritik yüzeyler ve ürünler üzerindeki her türlü etkinin dikkate alınması gerekmektedir. Müdahale sırasında operatörlerin müdahalesini en aza indirmek için mümkün olan her durumda mühendislik çözümleri kullanılmalıdır. Manipülasyonlar için steril aletlerin uygun kullanımı da dahil olmak üzere aseptik teknik her zaman gözetilmelidir. Doğal ve düzeltici müdahale türlerini ve bunların nasıl yapılacağını listeleyen prosedürler öncelikle risk yönetimi ve APS aracılığıyla değerlendirilmeli ve güncel tutulmalıdır. Kalifiye edilmemiş müdahaleler yalnızca istisnai durumlarda, müdahaleyle ilişkili riskler göz önünde bulundurularak ve kalite biriminin onayıyla gerçekleştirilmelidir. Uygulanan müdahalenin ayrıntıları risk değerlendirmesine tabi tutulmalı, kaydedilmeli ve üreticinin FKS'si kapsamında tam olarak araştırılmalıdır. Kalifiye olmayan tüm müdahaleler kalite departmanı tarafından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeli ve serinin serbest bırakılması sırasında dikkate alınmalıdır.

8.17. Müdahaleler ve duruşlar seri kayıtlarına kaydedilmelidir. Her hat durması veya müdahale, ilgili zaman, olayın süresi ve ilgili operatörlerle birlikte seri kayıtlarında yeterince belgelenmelidir (madde 9.34'e atıfta bulunun).

8.18. Aseptik hazırlama ve prosesin her yönünün süresi en aza indirilmeli ve aşağıdakiler de dahil olmak üzere tanımlanmış ve onaylanmış bir maksimum süre ile sınırlandırılmalıdır:

- i. Ekipman, bileşen ve kapların temizlenmesi, kurutulması ve sterilizasyonu arasındaki bekleme süresi;
- ii. Kullanımdan önce ve dolum/montaj sırasında sterilize edilmiş ekipman, bileşen ve kaplar için bekleme süresi;

iii. Kullanımdan önce kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS) veya izolatör gibi dekontamine edilmiş bir ortam için bekletme süresi;

iv. Bir ürünün hazırlanmasının başlangıcı ile sterilizasyonu veya mikroorganizma tutucu bir filtreden geçirilmesi (varsa) ile aseptik dolum işleminin sonuna kadar geçen süre. Her ürün için, bileşimini ve öngörülen depolama yöntemini dikkate alan izin verilen maksimum bir süre olmalıdır;

v. Dolumdan önce sterilize edilmiş ürün için bekletme süresi;

vi. Aseptik proses süresi;

vii. Doldurma süresi.

8.19. Aseptik işlemler (APS dahil), temiz odadaki operatör davranışlarını da içerecek biçimde operasyonların doğru bir biçimde işlediğini doğrulamak ve bunların tespit edilmesi halinde uygunsuz uygulamaları değerlendirmek amacıyla aseptik operasyonlar konusunda özel uzmanlığa sahip personel tarafından düzenli olarak gözlemlenmelidir.

Steril Ürünlerin Son İşlemlerinin Tamamlanması

8.20. Açık primer ambalaj kapları, madde 4.20'de açıklandığı şekilde, ilgili teknoloji için gereken uygun arka plana sahip A sınıfı koşullar altında muhafaza edilmelidir. Kısmen tıpalı flakonlar veya önceden doldurulmuş şırıngalar için (bkz. madde 8.126).

8.21. Son kaplar uygun şekilde valide edilmiş yöntemlerle kapatılmalıdır.

8.22. Üfleme-Doldurma-Kapatma Teknolojisi (BFS), Form verme-Doldurma-Kapatma Teknolojisi (FFS), küçük ve büyük hacimli parenteral (SVP & LVP) torbalar, cam veya plastik ampuller gibi son kapların füzyonla kapatıldığı durumlarda, sızdırmazlık bütünlüğünü etkileyen kritik parametreler ve değişkenler operasyonlar sırasında değerlendirilmeli, belirlenmeli, etkin bir şekilde kontrol edilmeli ve izlenmelidir. Cam ampuller, BFS birimleri ve füzyonla kapatılan küçük hacimli kaplar (≤ 100 ml) valide edilmiş yöntemler kullanılarak %100 bütünlük testine tabi tutulmalıdır. Füzyonla kapatılan büyük hacimli kaplarda (>100 ml); bilimsel gerekçelendirilmelere ve mevcut sürecin tutarlılığı ve yüksek düzeyde sürecin kontrolünün sağlandığını gösteren veriler neticesinde azaltılmış örnekleme kabul edilebilir. Görsel incelemenin kabul edilebilir bir bütünlük testi yöntemi olarak değerlendirilmediği unutulmamalıdır.

8.23. Füzyon dışındaki sistemleri kullanan ürünlerin numuneleri alınmalı ve valide edilmiş yöntemler kullanılarak bütünlük açısından kontrol edilmelidir. Test sıklığı, kullanılan kap ve kapatma sistemleri hakkındaki bilgi ve deneyim doğrultusunda belirlenmelidir. Bilimsel olarak gerekçelendirilmiş bir örnekleme planı kullanılmalıdır. Numune büyüklüğü tedarikçi yönetimi, ambalaj bileşeni özellikleri ve proses bilgisi gibi bilgilere dayanmalıdır.

8.24. Vakum altında kapatılan kaplar, sertifikalandırma/serbest bırakma öncesinde ve raf ömrü boyunca önceden belirlenmiş uygun bir süre sonunda vakum halinin korunduğunun gösterilmesi açısından test edilmelidir.

8.25. Kap kapatma sisteminin bütünlüğü için yapılan validasyon, konteynerin bütünlüğünü olumsuz etkileyebilecek (örn. dekompresyon veya aşırı sıcaklıklar nedeniyle) her türlü nakliye veya sevkiyat gerekliliğini dikkate almalıdır.

8.26. Flakon kapaklarını kıvrırmak için kullanılan ekipmanın büyük miktarlarda canlı olmayan partikül ürettiği durumlarda, ekipmanın yeterli hava tahliyesi ile donatılmış fiziksel olarak ayrı bir istasyona yerleştirilmesi gibi partikül kontaminasyonunu önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır.

8.27. Aseptik olarak doldurulmuş ürünlerin flakon kapatma işlemi, sterilize edilmiş kapaklar kullanılarak aseptik bir işlem olarak veya aseptik proses alanının dışında temiz bir işlem olarak gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın benimsendiği durumlarda, flakonlar aseptik işleme alanından ayrılma noktasına kadar A sınıfı koşullarla korunmalı ve daha sonra tıpalı flakonlar kapak kıvrılana kadar A sınıfı hava beslemesiyle korunmalıdır. A sınıfı hava beslemesinin destekleyici arka plan ortamı en az D sınıfı gereklilikleri karşılanmalıdır. Kapak kapatma işleminin manuel bir işlem olduğu

durumlarda, bu işlem ya uygun şekilde tasarlanmış bir izolatörde ya da B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

8.28. Aseptik olarak doldurulmuş steril ürünün kapatılmasının A sınıfı hava kaynağı korumasıyla temiz bir işlem olarak gerçekleştirildiği durumlarda, eksik veya yerinden çıkmış tıpaları olan şişeler kapatılmadan önce reddedilmelidir. Tıpa yüksekliğinin tespiti için uygun biçimde kalifiye edilmiş, otomatik yöntemler kullanılmalıdır.

8.29. Kapatma istasyonunda insan müdahalesinin gerekli olduğu durumlarda, flakonlarla doğrudan teması önlemek ve kontaminasyonu en aza indirmek için uygun teknolojik ve organizasyonel önlemler kullanılmalıdır. RABS ve izolatörler gerekli koşulların sağlanmasında faydalı olabilir.

8.30. Doldurulmuş tüm parenteral ürün kapları yabancı kontaminasyon veya diğer kusurlar açısından tek tek incelenmelidir. Kusur sınıflandırması ve kritikliği kalifikasyon sırasında ve risk ve geçmiş bilgilere dayalı olarak belirlenmelidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kusurun hasta üzerindeki potansiyel etkisi ve uygulama yolu yer alır. Farklı kusur türleri kategorize edilmeli ve seri performansı analiz edilmelidir. Proses için rutin hata sayılarıyla karşılaştırıldığında (rutin ve trend verilerine dayalı olarak) olağandışı düzeyde hata içeren seriler araştırılmalıdır. Bilinen tüm kusur sınıflarını kapsayan bir kusur kütüphanesi oluşturulmalı ve muhafaza edilmelidir. Hata kütüphanesi üretim ve kalite güvence personelinin eğitimi için kullanılmalıdır. Kritik kusurlar, kabul edilebilir konteynerlerden daha sonra numune alınması ve bunların incelenmesi sırasında tespit edilmemelidir. Sonradan tespit edilen herhangi bir kritik kusur, orijinal denetim sürecinde olası bir başarısızlığa işaret ettiği için incelemeleri tetiklemelidir.

8.31. Manuel inceleme, geçerli ve kontrollü aydınlatma ve arka alan koşulları altında yapılmalıdır. İnceleme sonucu çıkan oranlar uygun şekilde kontrol edilmeli ve kalifiye olmalıdır. İncelemeyi gerçekleştiren operatörler en az yılda bir kez görsel muayene kalifikasyonundan (normalde takılıyorsa düzeltici gözlük/lens takarak) geçmelidir. Kalifikasyon, üreticinin kusur kitaplığı setlerinden uygun örnekler kullanılarak ve en kötü durum senaryoları (örneğin, görsel kontrol süresi, ürünün operatöre bir konveyör sistemi ile aktarıldığı hat hızı, kap boyutu veya yorgunluk) dikkate alınarak gerçekleştirilmeli ve görme yeteneği kontrollerini de içermelidir. Operatörün dikkatinin dağılması en aza indirilmeli ve denetim sırasında uygun sürelerde sık sık mola verilmelidir.

8.32. Otomatik inceleme yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda, proses bilinen kusurları (ürün kalitesini veya güvenliğini etkileyebilecek) tespit etmek için valide edilmeli ve manuel inceleme yöntemlerine eşit veya bunlardan daha iyi düzeyde olmalıdır. Ekipmanın performansı, başlatma öncesinde ve seri boyunca düzenli aralıklarla temsili kusurlar kullanılarak sorgulanmalıdır.

8.33. İnceleme sonuçları kaydedilmeli ve kusur türleri ve sayıları trend haline getirilmelidir. Çeşitli kusur türleri için reddetme seviyeleri de istatistiksel ilkelere dayalı olarak trend haline getirilmelidir. Olumsuz eğilimler gözlemlendiğinde, ürünün piyasadaki etkisi incelemenin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Sterilizasyon

8.34. Mümkün olduğunda, bitmiş ürün valide edilmiş ve kontrollü bir sterilizasyon işlemi kullanılarak son kabında sterilizasyona tabi tutulmalıdır, çünkü bu işlem valide edilmiş ve kontrollü bir steril filtrasyon işleminden ve/veya aseptik işlemde daha fazla sterilite güvencesi sağlar. Bir ürünün son kabında sterilizasyona tabi tutulmasının mümkün olmadığı durumlarda, daha iyi sterilite güvencesi sağlamak için aseptik prosesle birlikte aseptik işlem sonrası son kabında ısıl işleminin kullanılması düşünülmelidir.

8.35. Sterilizasyon için kullanılan ekipmanın ve döngünün/programın seçimi, tasarımı ve konumu, sterilizasyon sürecinin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini gösteren bilimsel ilkelere ve verilere dayanmalıdır. Tüm parametreler tanımlanmalı ve kritik olduğu durumlarda bunlar kontrol edilmeli, izlenmeli ve kaydedilmelidir.

8.36. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Validasyon çalışmaları, ürün bileşimini, saklama koşullarını ve sterilize edilecek bir ürün veya malzemenin hazırlanmaya başlaması ile

sterilizasyonu arasındaki maksimum süreyi dikkate almalıdır. Herhangi bir sterilizasyon işlemi benimsenmeden önce, bu işlemin ürüne ve ekipmana uygunluğu ve işlenecek her yük türünün tüm kısımlarında istenen sterilizasyon koşullarını tutarlı bir şekilde sağlamadaki etkinliği, özellikle fiziksel ölçümlerle ve uygun olduğunda biyolojik indikatörler (BI) ile doğrulanmalıdır. Etkili bir sterilizasyon için ürünün tamamı, ekipman ve parçaların yüzeyleri gerekli işleme tabi tutulmalı ve proses bunun başarılmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.37. Benimsenen ürün sterilizasyon yönteminin Farmakopenin güncel baskısında tanımlanmadığı veya bu yöntem yapısı basit bir sulu çözelti niteliğinde olmayan bir ürün için kullanıldığında özellikle dikkatli olunmalıdır. Mümkün olan durumlarda, ısı ile sterilizasyon tercih edilen yöntemdir.

8.38. Tüm sterilizasyon işlemleri için valide edilmiş yükleme modelleri oluşturulmalı ve bu yükleme modelleri periyodik olarak yeniden validasyona tabi tutulmalıdır. Maksimum ve minimum yükler de genel yük validasyon stratejisinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

8.39. Sterilizasyon prosesinin validasyonu, riske bağlı olarak planlanan aralıklarla gözden geçirilmeli ve doğrulanmalıdır. Isı sterilizasyon döngüleri, en kötü durum yük modelleri baz alınarak en az yılda bir kez olmak üzere yeniden valide edilmelidir. Diğer yük modelleri KKS'de gerekçelendirilen bir sıklıkta valide edilmelidir.

8.40. Sterilizasyon işlemleri için fiziksel parametreler ve yükleme modelleri gibi rutin çalışma parametreleri oluşturulmalı ve bu parametrelere uyulmalıdır.

8.41. Valide edilmiş parametrelere uymayan bir sterilizasyon döngüsünü tespit edecek mekanizmalar bulunmalıdır. Valide edilmiş prostesten sapan (örneğin daha uzun veya daha kısa fazlara sahip ısıtma döngüleri gibi) bir sterilizasyon işlemi veya herhangi bir başarısız sterilizasyon işlemi araştırılmalıdır.

8.42. Uygun yerlere yerleştirilen uygun biyolojik indikatörler (Bİ), sterilizasyon prosesinin validasyonunu desteklemek için ek bir yöntem olarak düşünülmelidir. Bİ'ler üreticinin talimatlarına göre saklanmalı ve kullanılmalıdır. Bİ'lerin validasyonu desteklemek ve/veya sterilizasyon prosesini izlemek için kullanıldığı durumlarda (örn. etilen oksit ile), pozitif kontroller her sterilizasyon döngüsü için test edilmelidir. Bİ'ler kullanılıyorsa, mikrobiyal kontaminasyonun üretim veya diğer test süreçlerine aktarılmasını önlemek için sıkı önlemler alınmalıdır. İzolasyondaki Bİ sonuçları, diğer kritik parametreleri ve proses tasarım unsurlarını geçersiz kılmak için kullanılmamalıdır.

8.43. Bİ'lerin güvenilirliği önemlidir. Tedarikçiler kalifiye olmalı ve Bİ kalitesinden ödün verilmemesi için nakliye ve depolama koşulları kontrol edilmelidir. Yeni bir seri Bİ kullanılmadan önce, serinin indikatör organizmasının popülasyonu, saflığı ve kimliği doğrulanmalıdır. D-değeri, Z-değeri gibi diğer kritik parametreler için normalde kalifiye tedarikçi tarafından sağlanan seri sertifikası kullanılabilir.

8.44. Sterilizasyon işlemine tabi tutulmamış olan ürün, ekipman ve bileşenlerin tutulmuş olanlardan ayırt edilmesini sağlayacak açıkça tanımlanmış bir yöntem bulunmalıdır. Ürünleri, diğer ekipman parçalarını ve/veya bileşenleri taşımak için kullanılan sepetler veya tepsiler gibi ekipmanlar, ürün adı ve parti numarası ve sterilize edilip edilmediğine dair bir gösterge ile açıkça etiketlenmelidir (veya elektronik olarak izlenmelidir). Otoklav bandı veya ışılama indikatörleri gibi göstergeler, uygun olduğu durumlarda, bir serinin (veya alt seri malzemenin, bileşenin, ekipmanın) sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini belirtmek için kullanılabilir. Ancak bu göstergeler sadece sterilizasyon işleminin gerçekleştiğini gösterir; ürün sterilitesini veya gerekli sterilite güvence seviyesine ulaşıldığını göstermez.

8.45. Her sterilizasyon işlemi için sterilizasyon kayıtları bulunmalıdır. Her döngü benzersiz bir tanımlayıcıya sahip olmalıdır. Bunların uygunluğu, seri sertifikasyonu/serbest bırakma prosedürünün bir parçası olarak gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.

8.46. Malzemeler, ekipmanlar ve bileşenler, gerektiği durumlarda kendileri için uygunluğu valide edilmiş yöntemlerle sterilize edilmelidir. Sterilizasyondan sonra yeniden kontaminasyonu önlemek için uygun koruma sağlanmalıdır. Sterilize edilen maddeler sterilizasyondan hemen sonra

kullanılmayacaksa, bunlar uygun şekilde kapatılmış ambalajlar kullanılarak saklanmalı ve maksimum bekletme süresi belirlenmelidir. Gerekçelendirildiği durumlarda, steril ambalajın bütünlüğü ve konfigürasyonu, öğelerin operatörler tarafından A sınıfına aktarılması sırasında kolayca dezenfekte edilmesine izin veriyorsa (örneğin, daha düşük sınıftan daha yüksek sınıfa her aktarımda çıkarılabilen çoklu steril kaplamaların kullanılması), birden fazla steril ambalaj katmanıyla paketlenmiş bileşenlerin temiz odada saklanması gerekmez. Ürünler kapalı ambalajlarda muhafaza edilecekse ambalajlama işlemi sterilizasyondan önce gerçekleştirilmelidir.

8.47. Malzemelerin, ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin kapalı ambalajlarda sterilize edildiği ve daha sonra A sınıfına aktarıldığı durumlarda, bu işlem uygun onaylanmış yöntemler (örneğin, hava kilitleri veya transfer odacıkları (*pass-through hatches*)) kullanılarak ve kapalı ambalajın dış kısmının dezenfeksiyonu ile birlikte yapılmalıdır. Hızlı transfer portu teknolojisinin kullanımı da düşünülmelidir. Bu yöntemlerin A ve B sınıfı alanların potansiyel kontaminasyon riskini etkili bir şekilde kontrol ettiği gösterilmeli ve aynı şekilde dezenfeksiyon prosedürü, yapılan dezenfeksiyonun ambalaj üzerindeki herhangi bir kontaminasyonu ürünün B ve A sınıfı alanlara girişi için kabul edilebilir seviyelere indirmede etkili olduğu gösterilmelidir.

8.48. Malzemelerin, ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin kapalı ambalajlarda veya kaplarda sterilize edildiği durumlarda, ambalaj seçilen sterilizasyon yöntemiyle uyumluluk açısından ve partikül, mikrobiyal, endotoksin/pirojen veya kimyasal kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde kalifiye olmalıdır. Ambalajların kapatılması işlemi valide edilmelidir. Validasyon, steril koruyucu bariyer sisteminin bütünlüğünü, sterilizasyondan önceki maksimum bekletme süresini ve sterilize edilmiş ürünlere atanan maksimum raf ömrünü dikkate almalıdır. Sterilize edilen her bir ürün için steril koruyucu bariyer sisteminin bütünlüğü kullanımdan önce kontrol edilmelidir.

8.49. Doğrudan veya dolaylı olarak ürünle temas etmeyen ve aseptik proses için gerekli olan ancak sterilize edilemeyen malzemeler, ekipmanlar, bileşenler ve yardımcı öğeler için etkili ve onaylanmış bir dezenfeksiyon ve transfer süreci uygulanmalıdır. Bu öğeler dezenfekte edildikten sonra yeniden kontaminasyonu önlemek için korunmalıdır. Bu maddeler ve potansiyel kontaminasyon yollarını temsil eden diğer maddeler çevresel izleme programına dahil edilmelidir.

Isı ile Sterilizasyon

8.50. Her bir ısı ile sterilizasyon döngüsü, uygun doğruluk ve hassasiyete sahip ekipman kullanılarak elektronik olarak veya basılı kopya ile kaydedilmelidir. Sistem üzerinde, onaylanmış döngü parametresi gerekliliklerine uymayan bir döngüyü tespit etmek ve bu döngüyü iptal etmek veya başarısız kılmak için (örneğin, bağımsız kontrol ve izleme sistemlerine bağlı çift yönlü/çift problemlerin kullanılması yoluyla) kontrol ve izleme enstrümanlarının güvenlik tertibatları ve/veya bunların yedekleri bulunmalıdır.

8.51. Kontrol ve/veya kayıt için kullanılan sıcaklık problemlerinin konumu, validasyon sırasında belirlenmeli ve sistem tasarımına uygun olarak, rutin döngü koşullarının doğru şekilde kaydedilmesine ve gösterilmesine olanak sağlayacak şekilde seçilmelidir. Validasyon çalışmaları, sistem kontrol ve kayıt probu konumlarının uygunluğunu gösterecek şekilde tasarlanmalı ve validasyon sırasında aynı konumda bulunan bağımsız bir izleme probu kullanılarak bu problemlerin işlevinin ve konumunun doğrulanmasını içermelidir.

8.52. Sterilizasyon süresinin ölçümü başlamadan önce yükün tamamı gerekli sıcaklığa ulaşmalıdır. Yük içinde bir referans probu kullanılarak kontrol edilen sterilizasyon döngüleri için, döngü başlamadan önce yük probu sıcaklığının tanımlanan sıcaklık aralığında olduğunun kontrol edildiğinin sağlanmasına özel önem verilmelidir.

8.53. Isı ile sterilizasyon döngüsünün yüksek sıcaklık aşamasının tamamlanmasından sonra, soğutma sırasında sterilize edilmiş yükün kontaminasyonuna karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Ürün veya sterilize edilmiş malzeme ile temas eden herhangi bir soğutma sıvısı veya gazı sterilize edilmelidir.

8.54. Parametrik serbest bırakmaya izin verilen durumlarda, ürün yaşam döngüsü validasyonu ve üretim sürecinin rutin olarak izlenmesi için sağlam bir sistem uygulanmalıdır. Bu sistem periyodik

olarak gözden geçirilmelidir. Parametrik serbest bırakma ile ilgili daha fazla bilgi İİU Kılavuzu Ek 17'de sağlanmaktadır.

Nemli Isı ile Sterilizasyon

8.55. Nemli ısı sterilizasyonu, buhar (doğrudan veya dolaylı temas) kullanılarak gerçekleştirilebilir, ancak diğer döngü tasarımlarından zarar görebilecek kaplarda (örn. Üfleme-Doldurma-Kapatma (BFS) kapları, plastik torbalar) kullanılabilecek yüksek ısı su sistemleri (kaskad veya daldırma döngüleri) gibi diğer sistemlerin kullanımı ile de gerçekleştirilebilir.

8.56. Sterilize edilecek ürünler, kapalı kaplardaki ürünler dışında, kuru olmalı, havanın uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine izin veren ve sterilizasyondan sonra yeniden kontaminasyonu önleyen koruyucu bir bariyer sistemi içinde paketlenmelidir. Yüklenen tüm ürünler sterilizatörden çıkarıldığında kuru olmalıdır. Yükün kuruluğu, sterilizasyon işleminin kabulünün bir parçası olarak görsel inceleme ile onaylanmalıdır.

8.57. Gözenekli döngüler (sert ürünler) için zaman, sıcaklık ve basınç prosesi izlemek için kullanılmalı ve kaydedilmelidir. Sterilize edilen her ürün otoklavdan çıkarıldıktan sonra hasar, ambalaj malzemesi bütünlüğü ve nem açısından incelenmelidir. Amaca uygun olmadığı tespit edilen herhangi bir ürün üretim alanından çıkarılmalı ve bir inceleme yapılmalıdır.

8.58. Ön vakum sterilizasyon döngüleri gerçekleştirebilen otoklavların hazne drenajında sıcaklık sterilizasyon periyodu boyunca kaydedilmelidir. Uygun olan yerlerde yük problemleri da kullanılabilir ancak kontrol sistemi yük validasyonuna uygun olmalıdır. Yerinde buhar sistemleri (*steam in place-SIP*) için sıcaklık, uygun yoğuşma suyu tahliye noktalarında sterilizasyon süresi boyunca kaydedilmelidir.

8.59. Gözenekli döngülerin validasyonu, dengeleme süresi, maruz kalma süresi, basınç ve sıcaklık korelasyonu ile maruz kalma sırasındaki minimum/maksimum sıcaklık aralığının hesaplanmasını içermelidir. Akışkan döngülerinin validasyonu sıcaklık, zaman ve/veya F0'ı içermelidir. Kritik işlem parametreleri tanımlanmış limitlere (uygun toleranslar dahil) tabi olmalı ve sterilizasyon validasyonunun ve rutin döngü kabul kriterlerinin bir parçası olarak onaylanmalıdır.

8.60. Vakum aşaması döngünün bir parçası olduğunda veya sistem sterilizasyon sonrası sterilizatörü çevreleyen ortamdan daha düşük bir basınca geri döndürüldüğünde sterilizatörde periyodik olarak (normalde haftalık) sızıntı testleri yapılmalıdır.

8.61. Sterilizasyon işlemi hava tahliyesini içerdiğinde (örn. gözenekli otoklav yükleri, liyofilizatör odaları) sterilizasyon öncesinde ve sırasında havanın tahliyesine dair yeterli güvence olmalıdır. Otoklavlar için bu, bir hava tahliyesi test döngüsünü (normalde günlük olarak gerçekleştirilir) veya bir hava dedektör sisteminin kullanımını içermelidir. Sterilize edilecek yükler etkili hava tahliyesini destekleyecek şekilde tasarlanmalı ve yoğuşma suyunun birikimini önlemek için serbest drenaja sahip olmalıdır.

8.62. Üfleme-Doldurma-Kapatma Teknolojisi (BFS) veya Form verme–Doldurma-Kapatma Teknolojisi (FFS) ile üretilen kaplar gibi terminal olarak sterilize edilen esnek kapların biçiminin bozulması ve hasar görmesi uygun döngü tasarımı ve kontrolü (örneğin doğru basınç, ısıtma ve soğutma oranları ve yükleme modellerinin ayarlanması) ile önlenmelidir.

8.63. Sterilizasyon için yerinde buhar sistemlerinin kullanıldığı yerlerde (örneğin sabit boru tesisatı, kaplar ve liyofilizatör odaları için), sistemin tüm parçalarının gerekli işleme tabi tutulmasını sağlamak için sistem uygun şekilde tasarlanmalı ve valide edilmelidir. Sistem, tüm alanların etkili ve tekrarlanabilir şekilde sterilize edildiğinden emin olmak için rutin kullanım sırasında uygun konumlarda sıcaklık, basınç ve zaman açısından izlenmelidir. Bu konumların, ilk ve rutin validasyon esnasında en yavaş ısınan konumları temsil ettiği ve bunlarla ilişkili olduğu gösterilmelidir. Bir sistem yerinde buharla sterilize edildikten sonra, bütün olarak kalmalı ve operasyonlar gerektirdiğinde, pozitif basınç altında tutulmalı veya kullanımdan önce bir sterilizasyon havalandırma filtresi ile donatılmalıdır.

8.64. Isı transfer ortamı olarak aşırı ısıtılmış suyun kullanıldığı akışkan yük döngülerinde,

ısıtılmış su sürekli olarak gerekli tüm temas noktalarına ulaşmalıdır. İlk kalifikasyon çalışmaları tüm yükün sıcaklık haritasını içermelidir. Nozulların (suyun verildiği yer) tıkanmadığından ve drenajların kalıntılardan arınmış olduğundan emin olmak için ekipman üzerinde rutin kontroller yapılmalıdır.

8.65. Sıvı yüklerin aşırı ısıtılmış su otoklavında sterilizasyonuna ait validasyon, tüm yükün sıcaklık haritasının çıkarılmasını ve ısı penetrasyonu ve tekrarlanabilirlik çalışmalarını içermelidir. Yükün tüm parçaları eşit şekilde ısınmalı ve belirtilen süre boyunca istenen sıcaklığa ulaşmalıdır. Rutin sıcaklık izleme problemleri, kalifikasyon süreci sırasında belirlenen en kötü durum konumlarıyla ilişkilendirilmelidir.

Kuru Isı Sterilizasyonu

8.66. Kuru ısı sterilizasyonu, bir ürünü veya nesneyi sterilize etmek için yüksek sıcaklıkta hava veya gaz kullanır. Kuru ısı sterilizasyonu özellikle endotoksin/pirojen gibi termal olarak yok edilmesi zor kirleticilerin termal olarak giderilmesinde kullanılır ve genellikle aseptik dolum için bileşenlerin hazırlanmasında kullanılır. Ürünün, bileşenlerin veya ekipmanın maruz kaldığı zaman ve sıcaklık kombinasyonu, belirlenen sınırlar dahilinde rutin olarak çalıştırıldığında yeterli ve tekrarlanabilir bir öldürücülük ve/veya endotoksin/pirojen inaktivasyonu/uzaklaştırma düzeyi oluşturmaktadır. Proses örneğin cam kapların bir fırında veya kesintisiz bir tünel prosesinde sterilizasyonu ve depirojenasyonu için kullanılabilir.

8.67. Kuru ısı sterilizasyon/depirojenasyon tünelleri, tünel boyunca uygun basınç farkı ve hava akışını korumak suretiyle hava akışının A sınıfı sterilizasyon bölgesinin bütünlük ve performansının korunmasını sağlayacak biçimde yapılandırılmalıdır.

Hava basıncı farkı profilleri değerlendirilmelidir. Isıtma profilinin korunduğundan emin olmak için herhangi bir hava akışı değişikliğinin etkisi değerlendirilmelidir. Tünele verilen tüm hava en az bir HEPA filtreden geçmeli ve hava filtresinin bütünlüğünü göstermek için periyodik testler (en az yılda iki kez) yapılmalıdır. Sterilize edilmiş bileşenlerle temas eden tüm tünel parçaları uygun şekilde sterilize edilmeli veya dezenfekte edilmelidir. Doğrulama ve/veya rutin işleme sırasında dikkate alınması gereken kritik proses parametreleri aşağıdakileri içermelidir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- i. Sterilizasyon bölgesi içinde bant hızı veya bekleme süresi,
- ii. Sıcaklık - minimum ve maksimum sıcaklıklar,
- iii. Malzemenin/parçanın ısı penetrasyonu,
- iv. Isı dağılımı / homojenliği,
- v. Isı dağılımı ve penetrasyon çalışmaları ile ilişkilendirilen hava basıncı farkı profilleriyle belirlenen hava akışları.

8.68. Herhangi bir bileşen veya ürünle temas eden ekipman/malzeme için depirojenasyon işleminin parçası olarak termal bir işlem kullanıldığında, işlemin uygun bir Fh değeri sağladığını ve endotoksin konsantrasyonunda minimum 3 log₁₀ azalma ile sonuçlandığını göstermek için doğrulama çalışmaları yapılmalıdır. Buna ulaşıldığında, bu durumlarda sterilizasyonun gösterilmesi için ek bir gereklilik yoktur.

8.69. Endotoksin eklenmiş kaplar validasyon sırasında kullanılmalı ve tam bir mutabakat gerçekleştirilerek dikkatli bir şekilde yönetilmelidir. Kaplar normalde işlenen malzemeleri temsil etmelidir (ambalaj malzemelerinin bileşimi, gözeneklilik, boyutlar, nominal hacim açısından). Endotoksin miktar belirleme ve geri kazanım etkinliği de gösterilmelidir.

8.70. Kuru ısı fırınları tipik olarak primer ambalaj bileşenlerini, başlangıç malzemelerini veya aktif maddeleri sterilize etmek veya depirojenize etmek için kullanılır, ancak diğer işlemler için de kullanılabilir. Ambalajın bütünlüğü korunmadığı sürece sterilizasyon ve sterilizasyon sonrası bekletme süreci boyunca daha düşük dereceli temiz alanlara göre pozitif basınçta tutulmalıdırlar. Fırına giren tüm hava bir HEPA filtresinden geçmelidir. Kalifikasyon ve/veya rutin işlemlerde dikkate alınması gereken kritik proses parametreleri bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:

- i. Sıcaklık,
- ii. Maruz kalma süresi/zamanı,
- iii. Hazne basıncı (yüksek basıncın korunması için),
- iv. Hava hızı,
- v. Fırın içindeki hava kalitesi,
- vi. Malzemenin/parçanın ısı penetrasyonu (yavaş ısınan noktalar),
- vii. Isı dağılımı / homojenliği,
- viii. Minimum ve maksimum yükler dahil olmak üzere sterilize edilecek/depirojenize edilecek ürünlerin yük düzeni ve konfigürasyonu.

Radyasyon ile Sterilizasyon

8.71. Radyasyonla sterilizasyon esas olarak ısıya duyarlı malzeme ve ürünlerin sterilizasyonu için kullanılır. Ultraviyole ışınlama kabul edilebilir bir sterilizasyon yöntemi değildir. İyonlaştırıcı radyasyon sterilizasyonu ile ilgili kılavuz İİU Kılavuzu Ek-12'de bulunabilir.

8.72. Validasyon prosedürleri, ürün ve ambalajların yoğunluğundaki değişimin etkilerinin dikkate alınmasını sağlamalıdır.

Etilen Oksit ile Sterilizasyon

8.73. Bu yöntem yalnızca başka bir yöntemin uygulanabilir olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Proses validasyonu sırasında, ürün üzerinde zarar verici bir etki olmadığı ve gazdan arındırma için izin verilen koşulların ve sürenin, herhangi bir etilen oksit (EO) gazı kalıntısının ve reaksiyon ürünlerinin verilen ürün veya malzeme için tanımlanmış kabul edilebilir sınırlara indirgenmesiyle sonuçlandığı gösterilmelidir.

8.74. Gaz ve mikroorganizmaların arasında doğrudan temas esastır, kristaller veya kurutulmuş protein gibi malzemelerin içinde bulunması muhtemel organizmaların varlığından kaçınmak için önlemler alınmalıdır. Ambalaj malzemelerinin niteliği, gözenekliliği ve miktarı süreci önemli ölçüde etkileyebilir.

8.75. Gaza maruz bırakılmadan önce, malzemeler işlemin gerektirdiği nem ve sıcaklıkla dengeye getirilmelidir. Yükü sterilizasyona hazırlamak için buhar kullanıldığında, buhar uygun kalitede olmalıdır. Bunun için gereken süre, sterilizasyondan önceki süreyi en aza indirme ihtiyacına karşı dengelenmelidir.

8.76. Her sterilizasyon döngüsü, validasyon sırasında en kötü durum konumları olduğu gösterilen tanımlanmış konumlarda yük boyunca dağıtılmış uygun sayıda test ünitesi kullanılarak uygun BI'lar ile izlenmelidir.

8.77. Sterilizasyon süreci validasyonu ve rutin izlemenin bir parçası olarak değerlendirilebilecek kritik proses parametreleri aşağıdakileri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- i. EO gaz konsantrasyonu,
- ii. Basınç,
- iii. Kullanılan EO gazı miktarı,
- iv. Bağlı nem,
- v. Sıcaklık,
- vi. Maruz kalma süresi.

8.78. Sterilizasyondan sonra, EO gazının ve/veya reaksiyon ürünlerinin ambalajlanmış üründen

önceden belirlenmiş seviyelere kadar desorbe olmasını sağlamak için yük havalandırılmalıdır. Havalandırma bir sterilizatör odası içinde ve/veya ayrı bir havalandırma hücresinde veya havalandırma odasında gerçekleşebilir. Havalandırma aşaması, genel EO sterilizasyon prosesi validasyonunun bir parçası olarak valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Ürünlerin Filtre ile Sterilizasyonu

8.79. Ürün son kabında sterilize edilemiyorsa, çözeltiler veya sıvılar steril bir sterilizasyon sınıfı filtreden (steril bir filtrat elde etmek için uygun şekilde valide edilmiş maksimum 0,22 µm nominal gözenek boyutuna sahip) süzülerek sterilize edilmeli ve daha sonra aseptik olarak önceden sterilize edilmiş bir kaba doldurulmalıdır. Kullanılan filtrenin seçimi, ürünle uyumlu ve ruhsat dosyasında açıklandığı gibi olmalıdır (bkz. madde 8.135).

8.80. Uygun biyolojik yük azaltma ön filtreleri ve/veya sterilizasyon sınıfı filtreler, son sterilizasyon filtresinden önce sıvının düşük ve kontrollü bir biyolojik yüke sahip olmasını sağlamak için üretim süreci boyunca birden fazla noktada kullanılabilir. Diğer sterilizasyon işlemleriyle karşılaştırıldığında steril filtrasyon işleminin potansiyel ek riskleri nedeniyle, dolun noktasına mümkün olduğunca yakın bir steril sınıf sterilizasyon filtre aracılığıyla ek bir filtrasyon, genel bir KKS'nin parçası olarak düşünülmelidir.

8.81. Filtrasyon sistemi için bileşenlerin seçimi ve ön filtreler de dahil olmak üzere bu filtrelerin filtrasyon sistemi içindeki bağlantıları ve düzenleri, ürünün kritik kalite özelliklerine dayanmalı, gerekçelendirilmeli ve belgelendirilmelidir. Filtrasyon sistemi lif ve partikül oluşumunu en aza indirmeli, kabul edilemez seviyelerde kirliliğe neden olmamalı veya katkıda bulunmamalı ya da ürünün kalitesini ve etkinliğini başka şekilde değiştirecek özelliklere sahip olmamalıdır. Benzer şekilde, filtre özellikleri akışkanla uyumlu olmalı ve filtrelenecek üründen olumsuz etkilenmemelidir. Ürün bileşenlerinin adsorpsiyonu ve filtre bileşenlerinin ekstraksiyonu/sızması (*extraction/leaching*) değerlendirilmelidir (bkz. madde 8.135).

8.82. Filtrasyon sistemi aşağıdakileri sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır:

- i. Onaylanmış proses parametreleri dahilinde çalışmaya izin vermelidir;
- ii. Filtratın sterilliği korumalıdır;
- iii. Son sterilizasyon sınıfı filtre ile ürünün son dolumu arasında gereken aseptik bağlantıların sayısını en aza indirmelidir;
- iv. Temizlik prosedürlerinin gerektiği gibi yürütülmesine izin vermelidir;
- v. Yerinde sterilizasyon da dahil olmak üzere sterilizasyon prosedürlerinin gerektiği gibi yürütülmesine izin vermelidir;
- vi. 0,22 µm nihai sterilizasyon sınıfı filtrenin, tercihen kapalı bir sistem olarak, hem filtrasyon öncesinde hem de gerektiğinde filtrasyon sonrasında yerinde bütünlük testine izin vermelidir. Yerinde bütünlük testi yöntemleri, ürünün kalitesi üzerinde herhangi bir olumsuz etkiden kaçınacak şekilde seçilmelidir.

8.83. Sıvıların steril filtrasyonu ilgili Farmakope gerekliliklerine uygun olarak valide edilmelidir. Validasyon, bir ürünün farklı oranları veya varyasyonlarına göre gruplandırılabilir ancak en kötü durum koşulları altında yapılmalıdır. Gruplandırmanın nedeni gerekçelendirilmeli ve dokümanite edilmelidir.

8.84. Filtre validasyonu sırasında, mümkün olan her yerde, sterilizasyon sınıfı filtrenin bakteri tutma testi için filtrelenecek ürün kullanılmalıdır. Filtrelenecek ürünün bakteri tutma testinde kullanım için uygun olmadığı durumlarda, testte kullanılmak üzere uygun bir vekil ürün gerekçelendirilmelidir. Bakteri tutma testinde kullanılan zorlayıcı organizmanın seçimi gerekçelendirilmelidir.

8.85. Validasyon sırasında dikkate alınması ve belirlenmesi gereken filtrasyon parametreleri bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir,

i. Filtre bütünlüğü testi için kullanılan ıslatma sıvısı:

- Filtre üreticisinin tavsiyesine veya filtrelenecek sıvıya dayanmalıdır. Uygun bütünlük testi değeri spesifikasyonu oluşturulmalıdır.
- Sistem, ürün dışında bir sıvı ile yerinde yıkanır veya bütünlük testine tabi tutulursa, ürün kalitesi üzerinde herhangi bir zararlı etkiyi önlemek için uygun önlemler alınır.

ii. Aşağıdakileri içeren filtrasyon süreci koşulları:

- Sıvı ön filtrasyon bekletme süresi ve biyolojik yük üzerindeki etkisi,
- Filtre şartlandırması, gerekirse sıvı ile,
- Maksimum filtrasyon süresi/filtrenin sıvı ile temas halinde olduğu toplam süre,
- Maksimum çalışma basıncı,
- Akış hızı,
- Maksimum filtrasyon hacmi,
- Sıcaklık,
- Bilinen bir hacimdeki bulk çözeltiyi filtrelemek için geçen süre ve filtre boyunca kullanılacak basınç farkı.

8.86. Valide edilmiş filtrasyon parametrelerine uyulmasını sağlamak için rutin proses kontrolleri yürürlüğe konmalıdır. Kritik proses parametrelerinin sonuçları -bunlarla sınırlı olmamak üzere bilinen bir hacimdeki bulk çözeltiyi filtrelemek için geçen minimum süre ve filtre boyunca basınç farkı dahil edilerek- seri kaydına eklenmelidir. Üretim sırasında kritik parametrelerdeki herhangi bir önemli farklılık belgelenmeli ve araştırılmalıdır.

8.87. Sterilize edilmiş filtre tertibatının bütünlüğü, kullanımdan önce filtre hazırlığının neden olduğu hasar ve bütünlük kaybını kontrol etmek için kullanımdan önce bütünlük testi (kullanım öncesi sterilizasyon sonrası bütünlük testi veya PUPSIT) ile doğrulanmalıdır. Bir sıvıyı sterilize etmek için kullanılan sterilizasyon sınıfı bir filtre, filtre yuvasından çıkarılmadan önce kullanım sonrası tahribatsız bir bütünlük testine tabi tutulmalıdır. Bütünlük testi süreci valide edilmeli ve test sonuçları doğrulama sırasında belirlenen filtrenin mikrobiyal tutma kapasitesiyle korelasyon göstermelidir. Kullanılan testlere örnek olarak kabarcık noktası, difüzyon akış, su girişi veya basınç tutma testi verilebilir. Proses kısıtlamaları nedeniyle (örneğin çok küçük hacimlerde çözeltinin filtrelenmesi) sterilizasyon sonrasında PUPSIT'in her zaman mümkün olmayabileceği kabul edilmektedir. Bu durumlarda, kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılması ve entegre olmayan bir filtrasyon sisteminin riskini azaltmak için uygun kontroller yapılarak uyumluluğun sağlanması koşuluyla alternatif bir yaklaşım benimsenebilir. Bu tür bir risk değerlendirmesinde dikkate alınması gereken hususlar aşağıdakileri içermeli ancak bunlarla sınırlı olmamalıdır:

i. Filtreye zarar verme potansiyelinin en aza indirilmesini sağlamak için filtre sterilizasyon süreci hakkında derinlemesine bilgi ve kontrol,

ii. Aşağıdakileri içerecek şekilde tedarik zinciri hakkında derinlemesine bilgi ve kontrol:

- Sözleşmeli sterilizasyon tesisleri,
- Tanımlanmış taşıma mekanizmaları,
- Taşıma ve depolama sırasında filtrenin zarar görmesini önlemek için sterilize edilmiş filtrenin ambalajlanması.

- Aşağıdaki gibi derinlemesine proses bilgisi:
- Partikül yükü ve bütünlük testi değerlerini değiştirme ve dolayısıyla kullanım sonrası filtre bütünlük testi sırasında entegre olmayan bir filtrenin tespit edilmesini önleme potansiyeli gibi filtre bütünlük değerleri üzerinde herhangi bir etki riski olup olmadığı da dahil olmak üzere spesifik ürün tipi; ve

- Partikül yükünü ortadan kaldıracak ve steril filtrasyon öncesinde ürünü berraklaştıracak nihai sterilizasyon sınıfı filtreden önce ön filtrasyon ve işleme adımları.

8.88. Kritik steril gaz ve hava tahliye filtrelerinin (ürünün sterilitesiyle doğrudan bağlantılı olan) bütünlüğü, kullanımdan sonra filtre, filtre tertibatında veya muhafazasında kalacak şekilde test edilerek doğrulanmalıdır.

8.89. Kritik olmayan hava veya gaz havalandırma filtrelerinin bütünlüğü uygun aralıklarla teyit

edilmeli ve kaydedilmelidir. Gaz filtrelerinin uzun süre kullanılacağı durumlarda, kurulum sırasında ve değiştirilmeden önce bütünlük testi yapılmalıdır. Maksimum kullanım süresi riske bağlı olarak belirlenmeli ve izlenmelidir (örneğin, maksimum kullanım sayısı ve uygulanabildiği şekilde izin verilen ısı işlem/sterilizasyon döngüleri dikkate alınarak).

8.90. Gaz filtrasyonu için, filtrenin veya filtre ekipmanının istenmeyen şekilde nemlenmesi veya ıslanması önlenmelidir.

8.91. Sterilize edici filtrasyon prosesi, belirli bir sıvı için sterilizasyon sağlamak üzere birden fazla filtreden oluşan bir sistem olarak valide edilmişse, filtrasyon sistemi tek bir sterilizasyon ünitesi olarak kabul edilir ve sistemdeki tüm filtreler kullanımdan sonra bütünlük testini tatmin edici bir şekilde geçmelidir.

8.92. Yedekli bir filtreleme sisteminde (yedek olarak ikinci bir yedek sterilizasyon sınıfı filtrenin bulunduğu, ancak sterilizasyon işleminin yalnızca bir filtre gerektirdiği biçimde valide edilen), birincil sterilizasyon sınıfı filtrenin kullanım sonrası bütünlük testi yapılmalı ve bütün olduğu kanıtlanırsa, ikincil (yedek) filtrenin kullanım sonrası bütünlük testi gerekli değildir. Bununla birlikte, birincil filtrede kullanım sonrası bütünlük testinin başarısız olması durumunda, birincil filtre testi başarısızlığının nedenini belirlemek için bir araştırma ve risk değerlendirmesi ile birlikte ikincil (yedek) filtrede kullanım sonrası bütünlük testi yapılmalıdır.

8.93. Biyolojik yük numuneleri bulk üründen ve son steril filtrasyondan hemen önce alınmalıdır. Yedekli bir filtreleme düzeneğinin kullanılması durumunda, ilk filtreden önce alınmalıdır. Numune alma sistemleri kontaminasyona yol açmayacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.94. Sıvı sterilizasyon sınıfı filtreler tek bir serinin işlenmesinden sonra atılmalı ve aynı filtre, söz konusu kullanım valide edilmediği sürece bir iş gününden fazla bir süre için sürekli olarak kullanılmamalıdır.

8.95. Bir ürünün kampanya bazlı üretiminin KKS'de uygun şekilde gereçlendirildiği ve onaylandığı durumlarda, filtre kullanıcısı aşağıdakileri yapmalıdır:

i. Belirli bir sıvı için steril filtrasyon işleminde filtre kullanım süresiyle ilişkili riskleri değerlendirmeli ve belgelemelidir;

ii. Belirli bir steril filtrasyon işleminin ve belirli bir sıvı için filtre kullanım süresinin nihai sterilizasyon sınıfı filtrenin performansını veya filtrat kalitesini tehlikeye atmadığını göstermek için etkili validasyon ve kalifikasyon çalışmaları yürütmeli ve belgelemelidir;

iii. Filtre için onaylanmış maksimum kullanım süresini belgelemek ve filtrelerin onaylanmış maksimum sürenin ötesinde kullanılmamasını sağlamak için kontroller uygulamak. Bu kontrollerin kayıtları muhafaza edilmelidir;

iv. Sıvı veya temizlik maddesi kalıntılarıyla kirlenmiş veya başka herhangi bir şekilde kusurlu olduğu düşünülen filtrelerin kullanımdan kaldırılmasını sağlamak için kontroller uygulamak.

Form verme–Doldurma-Kapatma Teknolojisi (FFS)

8.96. Terminal olarak sterilize edilmiş ürünler için kullanılan FFS makinelerinin koşulları bu Ek'in 8.3 ve 8.4 numaralı maddelerinde yer alan çevresel gerekliliklere uygun olmalıdır. Aseptik üretimde kullanılan FFS makinelerinin koşulları bu Ek'in 8.10 numaralı maddesinde yer alan çevresel gerekliliklere uygun olmalıdır.

8.97. FFS sürecinde kullanılan ambalaj filmlerinin kontaminasyonu; bileşen imalatı, tedarigi ve elleçlenmesi sırasında uygun kontrollerle en aza indirilmelidir. Ambalaj filmlerinin kritikliği nedeniyle, tedarik edilen filmlerin tanımlanmış spesifikasyonları karşıladığından, malzeme kalınlığı ve mukavemeti, mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu, bütünlük ve baskıları dahil üzere uygun kalitede olduğundan emin olmak için prosedürler uygulanmalıdır. Ambalaj filmlerinin ve ilgili bileşenlerin numune alma sıklığı, biyolojik yükü ve uygulanabildiği yerlerde endotoksin/pirojen seviyeleri FKS içinde tanımlanmalı ve kontrol edilmeli ve KKS'de dikkate alınmalıdır.

8.98. Kritik proses parametrelerinin anlaşılması, valide edilmesi, kontrol edilmesi ve uygun şekilde izlenmesi için kurulum, doldurma, mühürleme ve kesme süreçleri de dahil olmak üzere ekipmanın çalışmasının anlaşılması ve değerlendirilmesine özel önem verilmelidir.

8.99. Ürünle temas eden gazlar, örneğin kabı şişirmek için kullanılanlar veya ürün kaplaması olarak kullanılanlar, kullanım noktasına mümkün olduğunca yakın bir yerde uygun şekilde filtrelenmelidir. Kullanılan gazların kalitesi ve gaz filtreleme sistemlerinin etkinliği madde 6.18 ve madde 6.19'a uygun olarak periyodik olarak doğrulanmalıdır.

8.100. FFS'nin kalifikasyonu sırasında belirlenen kontroller KKS ile uyumlu olmalıdır. Dikkate alınması gereken hususlar aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- i. Kritik bölgenin sınırlarının belirlenmesi,
- ii. Hem makinenin hem de yerleştirildiği arka planın çevresel kontrolü ve izlenmesi,
- iii. Personelin önlük giyme gereklilikleri,
- iv. Ürün dolun hatlarının ve filtrasyon sistemlerinin bütünlük testi (ilgili olduğu şekilde),
- v. Seri veya dolun kampanyasının süresi,
- vi. Filmlerin dekontaminasyonu veya sterilizasyonu için gereklilikler de dahil olmak üzere ambalaj filmlerinin kontrolü,
- vii. Gerektiğinde ekipmanın yerinde temizlenmesi ve yerinde sterilize edilmesi,
- viii. Makinenin çalışması, ayarları ve alarm yönetimi (ilgiliyse).

8.101. FFS için kritik proses parametreleri ekipman kalifikasyonu sırasında belirlenmeli ve bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:

- i. Onaylanmış parametrelere uygun olarak düzgün paket boyutları ve kesim için ayarlar;
- ii. Onaylanmış şekillendirme sıcaklıklarının (ön ısıtma ve soğutma dahil), şekillendirme sürelerinin ve ilgili basınçların ayarlanması, bakımı ve izlenmesi;
- iii. Onaylanmış kapatma sıcaklıklarının, kapatma boyunca kapatma sıcaklığı homojenliğinin, kapatma sürelerinin ve ilgili basınçların ayarlanması, bakımı ve izlenmesi;
- iv. Çevre ve ürün sıcaklığı;
- v. Ambalaj sızdırmazlık mukavemeti ve homojenliğinin seriye özel testi;
- vi. Doğru dolun hacimleri, hızları ve homojenliği için ayarlar;
- vii. Birim bütünlüğünün tehlikeye atılmamasını sağlamak için herhangi bir ek baskı (seri kodlaması), kabartma veya kabarıklık giderme ayarları;
- viii. Doldurulmuş kapların bütünlük testi için yöntemler ve parametreler (bkz. madde 8.22).

8.102. Üretim sırasında FFS kritik proses parametrelerinin ve ekipman operasyonunun doğrulanması, izlenmesi ve kaydedilmesi için uygun prosedürler uygulanmalıdır.

8.103. Operasyonel prosedürler, form verme ve sızdırmazlık sorunlarının nasıl tespit edildiğini ve düzeltildiğini açıklamalıdır. Reddedilen üniteler veya sızdırmazlık sorunları kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

8.104. Uygun bakım prosedürleri riske dayalı olarak oluşturulmalı ve birim sızdırmazlığının etkinliği açısından kritik öneme sahip parçalar için bakım ve denetim planlarını içermelidir. Potansiyel bir ürün kalitesi sorununa işaret eden herhangi bir sorun tespit edildiğinde bunlar belgelenmeli ve araştırılmalıdır.

Üfleme-Doldurma-Kapatma Teknolojisi (BFS)

8.105. Terminal olarak sterilize edilen ürünlerin üretimi için kullanılan Üfleme-Doldurma-

Kapatma (BFS) ekipmanı en az D sınıfı bir ortama kurulmalıdır. Dolum noktasındaki koşullar madde 8.3 ve madde 8.4'teki çevresel gerekliliklere uygun olmalıdır.

8.106. Aseptik işleme için kullanılan BFS:

i. Aseptik dolum için kullanılan mekik tipi ekipman için, parison (plastik hamuru) çevreye açıktır ve bu nedenle parison ekstrüzyonu, şişirme ve kapatmanın gerçekleştiği alanlar kritik bölgelerde A sınıfı koşulları karşılamalıdır. Dolum ortamı, hem dinlenme hem de çalışma sırasında canlı ve toplam partikül limitleri için A sınıfı koşulları karşılayacak şekilde tasarlanmalı ve korunmalıdır.

ii. Aseptik dolum için kullanılan döner tip ekipman için, parison oluşturulduktan sonra genellikle çevreye kapalıdır, parison içindeki dolum ortamı, hem dinlenme hem de çalışma sırasında canlı ve toplam partikül limitleri için A sınıfı koşulları karşılayacak şekilde tasarlanmalı ve sürdürülmelidir.

iii. Ekipman, A/B sınıfı kıyafet kullanılması şartıyla en az C sınıfı bir ortama kurulmalıdır. C sınıfı bir alanda A/B sınıfı kıyafet giyen operatörlerin mikrobiyolojik izlemesi risk yönetimi ilkelerine uygun olarak yapılmalı ve limitler ve izleme sıklıkları bu operatörler tarafından gerçekleştirilen faaliyetler dikkate alınarak uygulanmalıdır.

8.107. Çalışma sırasında polimer ekstrüzyonu ve kesiminden kaynaklanan partikül üretimi ve BFS ekipmanının kritik dolum bölgelerinin kısıtlayıcı boyutu nedeniyle, BFS ekipmanı için toplam partikülün çalışma sırasında izlenmesi beklenmemektedir. Bununla birlikte, ekipmanın tasarımının, dolum işlemi ortamının kritik bölgelerinin çalışma sırasında A sınıfı koşulları karşılamasını sağladığını gösteren veriler mevcut olmalıdır.

8.108. BFS süreçlerinin uygulanabilir çevresel izlemesi risk temelli olmalı ve bu Ek'in 9. bölümüne uygun olarak tasarlanmalıdır. Operasyonda, ekipman montajı da dahil olmak üzere kritik prosesin tüm süresi boyunca uygulanabilir izleme yapılmalıdır. Döner tip BFS ekipmanı için, kritik dolum bölgesinin izlenmesinin mümkün olmayabileceği kabul edilmektedir.

8.109. Çevresel kontrol ve izleme programı, BFS ile ortaya çıkan hareketli parçaları, karmaşık hava akışı yollarını ve prosesin yüksek ısı çıkışlarının etkisini dikkate almalıdır (örneğin, hava akışı görselleştirme çalışmaları ve/veya diğer eşdeğer çalışmaların kullanılması yoluyla). Çevresel izleme programları ayrıca hava filtresi yapılandırması, hava filtresi bütünlüğü, soğutma sistemleri bütünlüğü (bkz. madde 6.21), ekipman tasarımı ve kalifikasyonu gibi faktörleri de dikkate almalıdır.

8.110. Kalıplanmış kabın ekstrüzyonu, şekillendirilmesi veya sızdırmaz kapaması sırasında kabın kritik yüzeyleriyle temas eden hava veya diğer gazlar uygun filtrelerden geçmelidir. Kullanılan gazın kalitesi ve gaz filtreleme sistemlerinin etkinliği madde 6.18 ve madde 6.19'a uygun olarak periyodik olarak doğrulanmalıdır.

8.111. Polimer granülün partikül ve mikrobiyal kontaminasyonu; polimer granülün depolamasının ve numune alma, dağıtım sistemlerinin uygun tasarımı, kontrolü ve bakımı ile önlenmelidir.

8.112. Ekstrüzyon sisteminin kalıba alınmış kap için uygun sterilite güvence sağlama kapasitesi anlaşılmalı ve valide edilmelidir. Ham polimerin numune alma sıklığı, biyolojik yükü ve uygulanabilir olduğunda endotoksin/pirojen seviyeleri FKS içinde tanımlanmalı, kontrol edilmeli ve KKS'de dikkate alınmalıdır.

8.113. Dolum ve/veya ekstrüzyon, kalıplama ve sızdırmaz kapamanın durdurulmasını ve gerektiğinde dolum makinesinin yeniden sterilize edilmesini gerektiren müdahaleler, dolum prosedüründe açıkça tanımlanmalı ve açıklanmalı ve ilgili olduğu şekilde APS'ye dahil edilmelidir (bkz. madde 9.34, madde 9.35 ve madde 9.36).

8.114. BFS'nin kalifikasyonu sırasında belirlenen kontroller sahanın KKS'si ile uyumlu olmalıdır. Dikkate alınması gereken hususlar aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- i. Kritik bölgenin sınırlarının belirlenmesi,
- ii. Hem makinenin hem de yerleştirildiği arka planın çevresel kontrolü ve izlenmesi,

- iii. Personelin giyinme gereklilikleri,
- iv. Ürün dolum hatlarının ve filtrasyon sistemlerinin bütünlük testi (ilgili olduğu şekilde),
- v. Seri veya dolum kampanyasının süresi,
- vi. Dağıtım sistemleri ve kritik ekstrüzyon sıcaklıkları dahil olmak üzere polimer granülünün kontrolü,
- vii. Gerektiğinde ekipmanın yerinde temizlenmesi ve yerinde sterilize edilmesi,
- viii. Makinenin çalışması, ayarları ve alarm yönetimi (ilgili olduğu şekilde).

8.115. BFS için kritik proses parametreleri ekipman kalifikasyonu sırasında belirlenmeli ve bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:

- i. Ürün boru hatlarının ve dolum iğnelerinin (mandreller) yerinde temizliği ve yerinde sterilizasyonu;
- ii. Parison kalınlığı için sıcaklık, hız ve ekstrüder boğaz ayarları dahil olmak üzere ekstrüzyon parametrelerinin ayarlanması, bakımı ve izlenmesi;
- iii. Ürün stabilitesi için gerekli olduğunda soğutma hızı da dahil olmak üzere kalıp sıcaklıklarının ayarlanması, bakımı ve izlenmesi;
- iv. Şişe kapakları gibi kalıplanmış birime eklenen yardımcı bileşenlerin hazırlanması ve sterilizasyonu;
- v. İlgili olduğu şekilde kritik ekstrüzyon, transfer ve dolum alanlarının çevresel kontrolü, temizliği, sterilizasyonu ve izlenmesi;
- vi. Kabın kritik noktalarında ambalaj duvar kalınlığının seriye özel testi;
- vii. Doğru dolum hacimleri, hızları ve homojenliği için ayarlar;
- viii. Birim bütünlüğünün ve kalitesinin tehlikeye atılmamasını sağlamak için herhangi bir ek baskı (parti kodlaması), kabartma veya kabarıklık giderme ayarları;
- ix. Doldurulan tüm kapların %100'ünün bütünlük testi için yöntemler ve parametreler (bkz. madde 8.22);
- x. Doldurulmuş birimleri çevreleyen atık plastiği çıkarmak için kullanılan kesiciler veya zimbalar için ayarlar (flaş/çapak çıkarma).

8.116. Üretim sırasında BFS kritik proses parametrelerinin ve ekipman operasyonunun doğrulanması, izlenmesi ve kaydedilmesi için uygun prosedürler uygulanmalıdır.

8.117. Operasyonel prosedürler üfleme, şekil verme ve sızdırmaz biçimde kapatma sorunlarının nasıl tespit edildiğini ve giderildiğini açıklamalıdır. Reddedilen üniteler veya sızdırmazlık sorunları kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

8.118. BFS sürecinin kalıplanmış kaplara bileşen eklenmesini içerdiği durumlarda (örneğin LVP şişelere kapak eklenmesi), bu bileşenler uygun şekilde dekontamine edilmeli ve temiz, kontrollü bir süreç kullanılarak prosese eklenmelidir.

- i. Aseptik prosesler için bileşenlerin eklenmesi, kritik yüzeylerin sterilliğini sağlamak için önceden sterilize edilmiş bileşenler kullanılarak A sınıfı koşullar altında gerçekleştirilmelidir.
- ii. Terminal sterilizasyon proseslerinin validasyonu, terminal sterilize edilmiş ürünler için, sterilizasyon sırasında ıslanmayan alanlar da dahil olmak üzere, bileşen ve kalıplanmış kap arasındaki tüm kritik ürün yollarının sterilliğini sağlamalıdır.
- iii. Bileşenlerin ve kalıplanmış kapların etkili bir şekilde sızdırmazlığını sağlamak için test prosedürleri oluşturulmalı ve doğrulanmalıdır.

8.119. Uygun bakım prosedürleri riske dayalı olarak oluşturulmalı ve birim sızdırmazlığı, bütünlüğü ve sterilitesi açısından kritik önem taşıyan öğeler için bakım ve denetim planlarını içermelidir.

8.120. Kapları oluşturmak için kullanılan kalıplar kritik ekipman olarak kabul edilir ve kalıplarda yapılan her türlü değişiklik veya modifikasyon, bitmiş ürün kap bütünlüğünün değerlendirilmesiyle sonuçlanmalı ve değerlendirmenin sonucuna göre validasyon ile desteklenmelidir. Potansiyel bir ürün kalitesi endişesine işaret eden herhangi bir sorun tespit edildiğinde belgelenmeli ve araştırılmalıdır.

Liyofilizasyon

8.121. Liyofilizasyon kritik bir proses adımıdır ve ürünün veya malzemenin sterilitesini etkileyebilecek tüm faaliyetlerin sterilize edilmiş ürünün aseptik işleminin bir uzantısı olarak kabul edilmelidir. Liyofilizasyon ekipmanı ve prosesleri, ürünlerin liyofilizasyon için doldurulması ile liyofilizasyon işleminin tamamlanması arasında mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu önleyerek liyofilizasyon sırasında ürün veya malzeme sterilitesinin korunmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Uygulanan tüm kontrol önlemleri tesisin KKS'si tarafından belirlenmelidir.

8.122. Liyofilizatörün ve ilgili ekipmanın (örn. tepsiler, flakon destek halkaları) sterilizasyonu valide edilmeli ve sterilizasyon döngüsü ile kullanım arasındaki bekletme süresi APS sırasında uygun şekilde sorgulanmalıdır (bkz. madde 9.33). Liyofilizatör, sistem tasarımına bağlı olarak düzenli bir şekilde sterilize edilmelidir. Bakım veya temizlik sonrasında yeniden sterilizasyon yapılmalıdır. Sterilize edilmiş liyofilizatörler ve ilgili ekipman sterilizasyondan sonra kontaminasyondan korunmalıdır.

8.123. Liyofilizatörler ve ilgili ürün transfer ve yükleme/boşaltma alanları operatör müdahalesini mümkün olduğunca en aza indirecek şekilde tasarlanmalıdır. Liyofilizatör sterilizasyonunun sıklığı, tasarıma ve kullanım sırasında sistem kontaminasyonu ile ilgili risklere göre belirlenmelidir. Bariyer teknolojisi ayrımı olmadan manuel olarak yüklenen veya boşaltılan liyofilizatörler her yüklemeden önce sterilize edilmelidir. Otomatik sistemlerle yüklenen ve boşaltılan veya kapalı bariyer sistemleriyle korunan liyofilizatörler için sterilizasyon sıklığı gerekçelendirilmeli ve KKS'nin bir parçası olarak belgelenmelidir.

8.124. Sterilizasyon sonrasında ve liyofilizasyon sırasında liyofilizatörün bütünlüğü korunmalıdır. Liyofilizatör bütünlüğünü korumak için kullanılan filtre, sistemin her kullanımından önce sterilize edilmeli ve bütünlük testi sonuçları seri sertifikasyonunun/serbest bırakmanın bir parçası olmalıdır. Haznenin vakum/sızıntı bütünlük testinin sıklığı dokümanite edilmeli ve liyofilizatör için bir maksimum hava sızıntısı değeri belirlenip her döngünün başında kontrol edilmelidir.

8.125. Liyofilizasyon tepsileri, şekillerinin bozulmadığından veya hasar görmediklerinden emin olmak için düzenli olarak kontrol edilmelidir.

8.126. Yükleme (ve liyofilize malzemenin hala sızdırmaz kapatılmamış ve açıkta olduğu durumlarda boşaltma işlemi) tasarımı için dikkate alınması gereken noktalar aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

i. Liyofilizatör içindeki yükleme düzeni belirlenmeli ve belgelenmelidir.

ii. Kısmen kapalı kapların liyofilizatöre transferi her zaman A sınıfı koşullar altında gerçekleştirilmeli ve doğrudan operatör müdahalesini en aza indirecek şekilde tasarlanmalıdır. Kısmen kapalı kapları transfer etmek için kullanılan sistemin temizliğinin korunmasını sağlamak için konveyör sistemleri veya taşınabilir transfer sistemleri (örn. temiz hava transfer arabaları, taşınabilir tek yönlü hava akımı iş istasyonları) gibi teknolojiler kullanılmalıdır. Alternatif olarak, validasyon ile desteklendiğinde, A sınıfında kapatılan ve B sınıfı alanda iken tekrar açılmayan tepsiler, kısmen kapatılmış flakonları korumak için kullanılabilir (örn. uygun şekilde kapatılmış kutular).

iii. Hava akışı düzenleri, taşıma cihazlarından ve yükleme alanının havalandırılmasından olumsuz etkilenmemelidir.

iv. Sızdırmaz kapatılmamış kaplar (kısmen tıpalı flakonlar gibi) A sınıfı koşullar altında muhafaza edilmeli ve normalde fiziksel bariyer teknolojisi veya diğer uygun önlemlerle operatörlerden ayrılmalıdır.

v. Liyofilizatör haznesi açılmadan önce tıpların oturtulmasının tamamlanmadığı durumlarda, liyofilizatörden çıkarılan ürün sonraki kullanım sırasında A sınıfı koşullar altında kalmalıdır.

vi. Liyofilizatörün yüklenmesi ve boşaltılması sırasında kullanılan kaplar (örn. tepsiler, torbalar, yerleştirme cihazları, cımbızlar) steril olmalıdır.

Kapalı Sistemler

8.127. Kapalı sistemlerin kullanılması bitişik ortamdan mikrobiyal, partikül ve kimyasal kontaminasyon riskini azaltabilir. Kapalı sistemler her zaman manuel manipülasyon ihtiyacını ve buna bağlı riskleri azaltacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.128. Aseptik proses için kullanılan kapalı sistemlerin ürünle temas eden tüm yüzeylerinin sterilliğinin sağlanması kritik önem taşır. Aseptik işleme için kullanılan herhangi bir kapalı sistemin tasarımı ve seçimi sterilitenin sürdürülmesini sağlamalıdır. Steril ekipmanın (örn. hortum/boru tesisatı) son sterilizasyon sınıfı filtreden sonra sterilize edilmiş ürün yoluna bağlantısı aseptik olarak (örn. dahili steril bağlantı cihazları ile) bağlanacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.129. Aseptik bağlantılarda kullanılan bileşenlerin bütünlüğünü sağlamak için uygun önlemler alınmalıdır. Bunun hangi yollarla sağlanacağı belirlenmeli ve KKS'de yer almalıdır. Ürün sterilitesini tehlikeye atma riski söz konusu olduğunda uygun sistem bütünlüğü testleri değerlendirilmelidir. Tedarikçi değerlendirmesi, sistem sterilitesinin kaybına yol açabilecek potansiyel arıza modlarıyla ilgili verilerin toplanmasını içermelidir.

8.130. Kapalı sistemlerin bulunduğu arka plan ortamı, tasarımlarına ve gerçekleştirilen proseslere göre belirlenmelidir. Aseptik proses ve sistem bütünlüğünü tehlikeye sokabilecek herhangi bir risk varsa, sistem A sınıfında yer almalıdır. Sistemin her kullanımda bütünlüğünü koruduğu gösterilebilirse (örn. basınç testi ve/veya izleme yoluyla), daha düşük sınıflandırılmış bir alan kullanılabilir.

Sınıflandırılmış alanlar arasındaki herhangi bir transfer ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (bkz. madde 4.10). Kapalı sistem açılırsa (örneğin bir bulk üretim hattının bakımı için), bu işlem malzemelere uygun sınıflandırılmış bir alanda (örneğin terminal sterilizasyon işlemleri için C sınıfı veya aseptik prosesler için A sınıfı) yapılmalı veya daha fazla temizlik ve dezenfeksiyona (ve aseptik işlemler olması halinde sterilizasyona) tabi tutulmalıdır.

Tek Kullanımlık Sistemler (TKS-SUS)

8.131. Tek kullanımlık sistemler yeniden kullanılabilir ekipmana alternatif olarak kullanılan steril ürünlerin üretiminde kullanılan teknolojilerdir. TKS ayrı bileşenler olabilir veya torbalar, filtreler, hortumlar, konektörler, valfler, saklama şişeleri ve sensörler gibi birden fazla bileşenden oluşabilir. Tek kullanımlık sistemler, manipülasyon ihtiyacını ve manuel müdahalelerin karmaşıklığını azaltacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.132. Tek kullanımlık sistemler ile ilişkili olan ve KKS'nin bir parçası olarak değerlendirilmesi gereken bazı özel riskler vardır. Bu riskler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

i. Ürün ve ürün temas yüzeyi arasındaki etkileşim (adsorpsiyon veya sızıntı yapanlar ve ekstrakte edilebilenler),

ii. Sabit yeniden kullanılabilir sistemlere kıyasla sistemin kırılabilir yapısı,

iii. Manuel işlemlerin (sistemin incelenmesi ve taşınması dahil) ve yapılan bağlantıların sayısındaki ve karmaşıklığındaki artış,

iv. Montajın karmaşıklığı,

v. Sterilizasyon sınıfı filtreler için kullanım öncesi ve sonrası bütünlük testinin performansı (bkz. madde 8.87),

- vi. Delik ve sızıntı riski,
- vii. Dış ambalajın açıldığı noktada sistemi tehlikeye atma potansiyeli,
- viii. Partikül kontaminasyonu riski.

8.133. TKS için sterilizasyon süreçleri valide edilmeli ve sistem performansı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmelidir.

8.134. Sterilizasyon da dahil olmak üzere tek kullanımlık sistem tedarikçilerinin değerlendirilmesi, bu sistemlerin seçimi ve kullanımı açısından kritik öneme sahiptir. Steril TKS için, sterilite güvencesi doğrulaması tedarikçi kalifikasyonunun bir parçası olarak yapılmalı ve her bir birimin sterilizasyon kanıtları teslim alındığı zaman kontrol edilmelidir.

8.135. Ürünün temas yüzeyleri ile adsorpsiyonu ve reaktivitesi proses koşulları altında değerlendirilmelidir.

8.136. TKS'nin ekstrakte edilebilir ve sızdırılabilir profilleri ve özellikle sistemin polimer bazlı malzemelerden oluştuğu durumlarda ürün kalitesi üzerinde oluşabilecek herhangi bir etki değerlendirilmelidir. Ekstrakte edilebilir profil verilerinin uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla her bileşen için ayrı ayrı değerlendirme yapılmalıdır. İşlenmiş malzemeleri absorbe edebilenler veya malzemeyle uzun temas sürelerine sahip olanlar da dahil olmak üzere, sızıntı maddelerinden dolayı yüksek risk altında olduğu düşünülen bileşenler için, güvenlik endişeleri de dahil olmak üzere sızıntı profili çalışmalarının bir değerlendirmesi dikkate alınmalıdır. Simüle edilmiş işleme koşulları uygulanıyorsa, bunlar gerçek işleme koşullarını doğru bir şekilde yansıtmalı ve bilimsel bir gerekçeye dayanmalıdır.

8.137. TKS, amaçlanan operasyonel koşullar altında proses boyunca bütünlüğünü koruyacak şekilde tasarlanmalıdır. Tek kullanımlık bileşenlerin yapısal bütünlüğüne dikkat edilmesi, bu sistemlerin rutin proses veya nakliye sırasında aşırı koşullara (örn. donma ve çözülme süreçleri) maruz kalabileceği durumlarda gereklidir. Bu değerlendirme, dahili steril bağlantı cihazlarının (hem ısı yalıtımlı hem de mekanik yalıtımlı) bu koşullar altında bütünlüğünü koruduğuna dair doğrulamaları da içermelidir.

8.138. Ürünlerin ve süreçlerinin risklerine veya kritikliğine karşılık gelen TKS için kabul kriterleri oluşturulmalı ve uygulanmalıdır. Teslim alındığında, her bir TKS parçası onaylanmış spesifikasyona uygun olarak üretildiklerinden, tedarik ve teslim edildiklerinden emin olmak için kontrol edilmelidir. Dış ambalajın (örneğin dış kartonun, ürün poşetlerinin görünümü), etiket baskısının ve ekli belgelerin (örneğin uygunluk sertifikası ve sterilizasyon kanıtı) kullanımdan önce görsel olarak incelenmesi ve belgelenmesi gerekir.

8.139. Montaj ve bağlantılar gibi TKS'nin kritik elle taşıma işlemleri uygun kontrollere tabi tutulmalı ve APS sırasında doğrulanmalıdır.

9. ÇEVRESEL VE PROSES İZLEME

Genel

9.1. Tesisin çevresel ve proses izleme programı genel KKS'nin bir parçasını oluşturur ve mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu riskini en aza indirmek için tasarlanan kontrolleri izlemek için kullanılır. İzleme sisteminin her bir unsurunun (canlı, cansız ve APS) tek başına ele alındığında güvenilirliğinin sınırlı olduğu ve tek başına bir asepsi göstergesi olarak değerlendirilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, izledikleri sistemin tasarım, validasyon ve işletiminin güvenilirliğini doğrulamaya yardımcı olur.

9.2. Bu program tipik olarak aşağıdaki unsurlardan oluşur:

- i. Çevresel izleme - toplam partikül;
- ii. Çevresel ve personel izleme - canlı partikül;
- iii. Sıcaklık, bağıl nem ve diğer spesifik özellikler;

iv. APS (sadece aseptik olarak üretilmiş ürün).

9.3. Bu sistemlerden elde edilen bilgiler rutin seri sertifikasyonu/serbest bırakılması ve proses incelemesi veya araştırması sırasında periyodik değerlendirme için kullanılmalıdır. Bu hem terminal sterilizasyon hem de aseptik süreçler için geçerlidir, ancak etkinin kritikliği ürün ve proses türüne bağlı olarak değişebilir.

Çevrenin ve Prosesin İzlemesi

9.4. Çevresel izleme programı oluşturulmalı ve belgelenmelidir. Çevresel izleme programının amacı:

i. Temiz odaların ve temiz hava ekipmanının tasarım ve mevzuat gerekliliklerine uygun olarak uygun hava temizliğine sahip bir ortam sağlamaya devam ettiğine dair güvence sağlamak.

ii. Ürün kalitesine yönelik riskin araştırılmasını ve değerlendirilmesini tetikleyecek çevresel limitlerle ilgili aşımaları etkili bir şekilde tespit etmek.

Bu kapsamlı çevresel izleme programını oluşturmak için risk değerlendirmeleri yapılmalıdır, yani numune alma yerleri, izleme sıklığı, izleme yöntemleri ve inkübasyon koşulları (ör. zaman, sıcaklık(lar), aerobik ve/veya anaerobik koşullar) gibi.

Risk değerlendirmeleri; proses girdileri ve bitmiş ürün, tesis, ekipman, belirli proses ve adımların kritikliği, ilgili operasyonlar, rutin izleme verileri, kalifikasyon sırasında elde edilen izleme verileri ve çevreden izole edilen tipik mikrobiyal flora bilgisi hakkında elde edilen ayrıntılı bilgilere dayanarak yapılmalıdır.

Risk değerlendirmesi, ürün prosesi sırasında mikroorganizmaların varlığının ürün kalitesi üzerinde etkisi olabilecek kritik izleme konumlarının belirlenmesini içermelidir (örneğin A sınıfı, aseptik işleme alanları ve A sınıfı alanla doğrudan arayüz oluşturan B sınıfı alanlar). Hava görselleştirme çalışmaları gibi diğer bilgiler de dikkate alınmalıdır. Risk değerlendirmeleri, tesisin çevresel izleme programının etkinliğini teyit etmek amacıyla düzenli olarak gözden geçirilmelidir. İzleme programı, tesis için trend analizi ve KKS'nin genel bağlamı içinde değerlendirilmelidir.

9.5. Temiz odaların, temiz hava ekipmanının ve personelin rutin olarak izlenmesi, ekipman kurulumu da dahil olmak üzere işlemin tüm kritik aşamalarında gerçekleştirilmelidir.

9.6. Sıcaklık ve bağıl nem gibi diğer özellikler, ürün/işlem/personel gerekliliklerine uygun aralıklarda kontrol edilmeli ve tanımlanmış temizlik standartlarının (örn. A veya B sınıfı) sürdürülmesini desteklemelidir.

9.7. A sınıfının izlenmesi, kritik işlemler sırasında aseptik proses koşullarının sürdürüldüğünü göstermelidir. İzleme, steril ekipman yüzeyleri, kaplar, kapaklar ve ürün için en yüksek kontaminasyon riski taşıyan yerlerde yapılmalıdır. İzleme konumlarının seçimi ve numune alma cihazlarının yönlendirilmesi ve konumlandırılması, kritik bölgelerden güvenilir veriler elde etmek için gerçekleştirilmeli ve uygun olmalıdır.

9.8. Numune alma yöntemleri üretim operasyonları için kontaminasyon riski oluşturmamalıdır.

9.9. Canlı ve toplam partikül izleme sonuçları için uygun uyarı seviyeleri ve aksiyon limitleri belirlenmelidir. Maksimum toplam partikül aksiyon limitleri Tablo 5'te ve maksimum canlı partikül aksiyon limitleri Tablo 6'da açıklanmıştır. Ancak, veri trendine, prosesin yapısına veya KKS'de belirlenen şekilde daha sıkı aksiyon limitleri uygulanabilir. Hem canlı hem de toplam partikül uyarı seviyeleri, temiz oda yeterlilik testlerinin sonuçlarına göre belirlenmeli ve devam eden trend verilerine göre periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

9.10. A sınıfı (sadece toplam partikül), B sınıfı, C sınıfı ve D sınıfı için uyarı seviyeleri, olumsuz trendlerin (örneğin, çevresel kontrolün bozulduğunu gösteren çok sayıda olay veya münferit olaylar) tespit edilip ele alınmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

9.11. Trendlerin ne şekilde ele alınacağı izleme prosedürlerinde açıkça tanımlanmalıdır.

Eğilimler bunlarla sınırlı olmamak üzere, şu şekilde sıralanabilir:

- i. Aksiyon limitlerinden veya uyarı seviyelerinden artan sayıda sapmalar;
- ii. Uyarı seviyelerinden ardışık sapmalar;
- iii. Ortak bir nedeni olabilecek aksiyon limitlerinden düzenli ancak münferit sapmalar (örn. her zaman planlı önleyici bakımı takip eden münferit sapmalar);
- iv. Mikrobiyal flora türü ve sayısındaki değişiklikler ve belirli organizmaların baskınlığı.

Kontrol kaybına, temizlikte bozulmaya veya spor oluşturan mikroorganizmalar ve küfler gibi kontrol edilmesi zor olabilecek organizmalara işaret edebilecek organizmaların değerlendirilmesine özellikle dikkat edilmelidir.

9.12. Çalışır durumda olan C ve D sınıfı temiz odaların izlenmesi, etkili trend analizine olanak sağlamak için kalifikasyon sırasında toplanan verilere ve rutin verilere dayalı olarak gerçekleştirilmelidir. Uyarı seviyeleri ve aksiyon limitlerinin gereklilikleri, yürütülen işlemlerin niteliğine bağlı olacaktır. Eylem sınırları, Tablo 5 ve Tablo 6'da listelenenlerden daha katı olabilir.

9.13. Aksiyon limitlerinin aşılması halinde, işletme prosedürleri bir kök neden araştırmasını, ürün üzerindeki potansiyel etkinin değerlendirilmesini (izleme ve raporlama arasında üretilen seriler dahil) ve düzeltici önleyici faaliyetler için gereklilikleri belirlemelidir. Uyarı seviyeleri aşırsa, işletim prosedürleri, çevrenin daha fazla bozulmasını önlemek için bir inceleme ve/veya düzeltici aksiyonların dikkate alınmasını da içermesi gereken değerlendirme ve takibi öngörmelidir.

Çevresel İzleme - Toplam Partikül

9.14. Potansiyel kontaminasyon risklerini değerlendirmek için veri elde etmek ve steril operasyonlar için ortamın kalifiye bir durumda tutulmasını sağlamak üzere toplam partikül izleme programı oluşturulmalıdır.

9.15. Her bir sınıflandırılmış alan için havadaki partikül konsantrasyonunun çevresel izlemesi için sınırlar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: İzleme için izin verilen maksimum toplam partikül konsantrasyonu

| Sınıf | Toplam partikül için maksimum limitler ≥ 0,5 µm/m ³ | | Toplam partikül için maksimum limitler ≥ 5 µm/m ³ | |
|-------|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | Dinlenme | Çalışır Durum | Dinlenme | Çalışır Durum |
| A | 3 520 | 3 520 | 29 | 29 |
| B | 3 520 | 352 000 | 29 | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | Önceden belirlenmemiş ^(a) | 29 300 | Önceden belirlenmemiş ^(a) |

^(a)D sınıfı için çalışma limitleri önceden belirlenmemiştir. Üretici, risk değerlendirmesine ve uygulanabildiği yerlerde rutin verilere dayanarak çalışma limitlerini belirlemelidir.

Not 1: Tabloda "Dinlenme" durumu için verilen partikül limitlerine, operasyonların tamamlanmasından sonra insansız durumda kalifikasyon sırasında tanımlanan kısa bir "temizlik" süresinden (kılavuz değer 20 dakikadan az) sonra ulaşılmalıdır (bkz. madde 4.29).

Not 2: Özellikle ≥ 5 µm olan makro partikül sayımlarının zaman zaman A sınıfında gösterilmesi, elektronik gürültü, kaçak ışık, tesadüf kaybı vb. nedenlerle yanlış sayım olarak kabul edilebilir. Ancak, düşük seviyelerin art arda veya düzenli olarak sayılması olası bir kontaminasyon olayının göstergesi olabilir ve araştırılmalıdır. Bu tür olaylar oda havası besleme filtreleme sisteminin erken arızalanmasına,

ekipman arızasına işaret edebilir veya makine kurulumu ve rutin çalışma sırasındaki kötü uygulamaların tanısı olabilir.

9.16. A sınıfı için, ekipman montajı da dahil olmak üzere kritik işlemin tüm süresi boyunca partikül izleme yapılmalıdır.

9.17. A sınıfı alan sürekli olarak ($\geq 0,5$ ve ≥ 5 μm partiküller için) ve uygun bir numune akış hızıyla (dakikada en az 28 litre (1ft³)) izlenmelidir. Böylece tüm müdahaleler, geçici olaylar ve sistemdeki herhangi bozulma tespit edilebilir. Sistem, her bir numune sonucunu, herhangi bir potansiyel sapmanın zamanında tanımlanabileceği ve yanıtlanabileceği bir sıklıkta uyarı seviyeleri ve aksiyon limitleri ile sık sık ilişkilendirmelidir. Uyarı seviyeleri aşıldığında alarm sistemi tetiklenmelidir. Prosedürler, ek mikrobiyal izlemenin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere alarmlara yanıt olarak alınacak önlemleri tanımlamalıdır.

9.18. Örneklem sıklığı azaltılabilecek olsa da B sınıfı alan için de benzer bir sistemin kullanılması tavsiye edilmektedir. B sınıfı alan, programın kirlenmesi ve sistem bozulma seviyelerindeki herhangi bir artışı yakalayabilmeyi sağlayacak sıklıkta ve uygun örnek boyutunda izlenmelidir. Uyarı seviyeleri aşırsa alarmlar tetiklenmelidir.

9.19. İzleme sisteminin seçiminde, üretim operasyonunda kullanılan biyolojik, kimyasal veya radyasyon tehlikelerine yol açabilecek malzemelerin (örneğin canlı organizmalar, toz ürünler veya radyofarmasötik ürünler içeren) oluşturduğu riskler dikkate alınmalıdır.

9.20. İlgili prosesler nedeniyle kirletici maddelerin mevcut olduğu ve bunların partikül sayacına potansiyel olarak zarar verebileceği veya tehlike oluşturabileceği durumlarda (örn. canlı organizmalar, toz ürünler ve radyasyon tehlikeleri), yapılan izlemenin sıklığı ve stratejisi, çevresel sınıflandırma seviyesini riske maruz kalmadan önce ve sonra koruyacak nitelikte olmalıdır. Prosesin kapsamlı bir şekilde izlenmesini sağlamak için canlı partikül izleme sıklığında bir artış düşünülmelidir. Ayrıca, simüle edilmiş operasyonlar sırasında da izleme yapılmalıdır. Bu tür işlemler uygun aralıklarla gerçekleştirilmelidir. Yaklaşım KKS'de tanımlanmalıdır.

9.21. Otomatik sistemler kullanılarak alınan izleme örneklerinin boyutu genellikle kullanılan sistemin örneklem hızının fonksiyonu olacaktır. Numune hacminin, temiz odaların ve temiz hava ekipmanının resmi sınıflandırması için kullanılan numune hacmi ile aynı olması gerekli değildir. İzleme numunesi hacimleri gerekçelendirilmelidir.

Çevresel İzleme ve Personel İzlemesi – Canlı Partikül

9.22. Aseptik operasyonların gerçekleştirildiği yerlerde mikrobiyal izleme, petripler, hacimsel hava örnekleme, eldiven, önlük ve yüzey numunesi alma (örn. swablar ve kontak petri) gibi yöntemlerin bir kombinasyonu kullanılarak sık sık yapılmalıdır. Kullanılan örnekleme yöntemi KKS'de gerekçelendirilmeli ve A ile B sınıfı hava akışı modelleri üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmelidir. Temiz oda ve ekipman yüzeyleri bir operasyonun sonunda izlenmelidir.

9.23. Canlı partikül izleme, temiz odalardaki kontrolleri etkileyebilecek olası kontaminasyon olaylarını tespit etmek için normal üretim operasyonları gerçekleşmediğinde (örneğin dezenfeksiyon sonrası, üretim başlamadan önce, seri tamamlandığında ve kapatma süresinden sonra) temiz odalarda ve kullanılmayan ilgili odalarda da yapılmalıdır. Bir olay olması durumunda, düzeltici bir eylemin (örn. temizlik ve dezenfeksiyon) etkinliğinin doğrulanması için ek numune konumları kullanılabilir.

9.24. A sınıfında sürekli canlı hava izleme (örn. hava örnekleme veya petripler), ekipman (aseptik kurulum) montajı ve bizzat kritik işlemin kendisi dahil olmak üzere tüm işlem süresi boyunca gerçekleştirilmelidir. Aseptik proses üzerindeki etkisi riskine bağlı olarak B sınıfı temiz odalar için de benzer bir yaklaşım düşünülmelidir. İzleme, tüm müdahalelerin, geçici olayların ve herhangi bir sistem bozulmasının tespit edilmesini ve izleme operasyonlarının müdahalelerinden kaynaklanan risklerden kaçınılacak şekilde yapılmalıdır.

9.25. Risk değerlendirmesi ile gerçekleştirilen faaliyetlere ve kritik bölgelere yakınlığa bağlı olarak personel izlemenin konumları, türü ve sıklığı değerlendirilmelidir. İzleme, proses boyunca

periyodik aralıklarla personelden numune alınmasını içermelidir. Personelden numune alma işlemi prosesi tehlikeye atmayacak şekilde gerçekleştirilmelidir. Kritik müdahalelere katıldıktan sonra (en azından eldivenler, ancak prosese uygun olarak önlük alanlarının izlenmesini gerektirebilir) ve B sınıfı temiz odadan her çıkışta (eldivenler ve önlük) personelin izlenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Kritik müdahalelerden sonra eldivenlerin izlenmesi gerektiğinde, faaliyete devam etmeden önce dış eldivenler değiştirilmelidir. Kritik müdahalelerden sonra önlüklerin izlenmesi gerektiğinde, temiz odada daha fazla faaliyet yapılmadan önce önlük değiştirilmelidir.

9.26. A ve B sınıfı alanlardaki personelin mikrobiyal izlemesi yapılmalıdır. Operasyonların doğası gereği manuel olarak gerçekleştirildiği durumlarda (örn. aseptik bileşik oluşturma veya doldurma), artan risk nedeniyle önlüklerin mikrobiyal izlemesine daha fazla önem verilmeli ve bu durum KKS içinde gerekçelendirilmelidir.

9.27. İzlemenin rutin olarak imalat personeli tarafından yapıldığı durumlarda, bu işlem kalite biriminin düzenli gözetimine tabi olmalıdır (ayrıca bkz. madde 8.19).

9.28. Mikrobiyolojik kontaminasyon sorunlarının tespitini hızlandırmak ve ürüne yönelik riski azaltmak için üreticiler tarafından hızlı yöntemler gibi uygun alternatif izleme sistemlerinin benimsenmesi dikkate alınmalıdır. Bu hızlı ve otomatik mikrobiyal izleme yöntemleri, hali hazırda kullanılan yöntemlere eşdeğer veya onlardan daha etkin oldukları valide edildikten sonra uygulamaya alınmalıdır.

9.29. Numune alma yöntemleri ve kullanılan ekipman tam olarak anlaşılmalı ve elde edilen sonuçların doğru şekilde işlenmesi ve yorumlanması için prosedürler mevcut olmalıdır. Seçilen örnekleme yöntemlerinin geri kazanım verimliliğine ilişkin destekleyici veriler mevcut olmalıdır.

9.30. Canlı partikül kontaminasyonu için aksiyon limitleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Canlı partikül kontaminasyonu için maksimum aksiyon limitleri

| Sınıf | Hava numunesi CFU /m3 | Petri açma (çap 90 mm) CFU /4 saat ^(a) | Kontak petri (çap 55 mm) CFU/ plaka ^(b) | Eldiven baskısı, Her iki elden 5 parmak CFU / eldiven |
|-------|--------------------------|---|--|---|
| A | Üreme yok ^(c) | | | |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

^(a) – Petri plakaları, A ve B sınıfı alanlarda işlemler süresince (ekipman kurulumu dahil) ortama maruz bırakılmalı ve en fazla 4 saat sonra gerektiği şekilde değiştirilmelidir (maruz bırakma süresi, geri kazanım çalışmaları dahil olmak üzere doğrulamaya dayanmalı ve kullanılan besiyerinin uygunluğu üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmamalıdır).

- C ve D sınıfı alanlar için, maruz kalma süresi (maksimum 4 saat) ve sıklığı kalite risk yönetimine dayanmalıdır.

- Her bir petri plakası 4 saatten az ortama maruz bırakılmalıdır.

^(b) Kontak petri sınırları A ve B sınıfı alanlardaki ekipman, oda ve kıyafet yüzeyleri için geçerlidir. İşlevlerine bağlı olarak C ve D sınıfı alanlar için rutin önlük izlemesi normalde gerekli değildir.

^(c) A sınıfı için herhangi bir üremenin inceleme ile sonuçlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Not 1: Yukarıdaki tabloda listelenen izleme yöntemi türlerinin örnek olduğu ve ürünün kontamine olabileceği kritik sürecin tamamında (örn. aseptik hat kurulumu, aseptik işleme, dolum ve liyofilizatör yüklemesi) bilgi sağlama amacını karşılamaları koşuluyla diğer yöntemlerin de kullanılabilmesi unutulmamalıdır.

Not 2: Limitler doküman boyunca CFU olarak belirtilmiştir. Sonuçları CFU'dan farklı bir şekilde sunan farklı veya yeni teknolojiler kullanılıyorsa, üretici uygulanan limitleri bilimsel olarak gerekçelendirmeli ve mümkünse bunları CFU ile ilişkilendirmelidir.

9.31. A ve B sınıfı alanlarda tespit edilen mikroorganizmalar tür düzeyinde tanımlanmalı ve bu mikroorganizmaların ürün kalitesi (etkilenen her seri için) ve genel kontrol durumu üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. C ve D sınıfı alanlarda tespit edilen mikroorganizmaların tanımlanması işlemine (örneğin aksiyon limitlerinin veya uyarı limitlerinin aşıldığı durumlarda yapılan mikroorganizma tanımlamaları) veya bir kontrol kaybına veya ortam hijyenin bozulduğuna dair bir belirti olabilecek organizmaların izolasyonuna veya spor oluşturan mikroorganizmalar ve küfler gibi kontrol edilmesi zor olabilecek mikroorganizmalara ayrıca dikkat edilmeli ve bu alanların tipik florasının güncel olarak anlaşılmasını sağlamak amacıyla yeterli sıklıkta gerçekleştirilmelidir.

Aseptik Proses Simülasyonu (APS)

9.32. Aseptik süreçler için uygulanan kontrollerin etkinliğinin periyodik olarak doğrulanması sürecine, ürün yerine steril bir besiyeri ve/veya temsil edici madde kullanılarak yapılan bir aseptik proses simülasyonu dahil edilmelidir. APS, aseptik prosesi veya aseptik prosesin unsurlarını valide etmek için birincil araç olarak düşünülmemelidir. Aseptik prosesin etkinliği, proses tasarımı, farmasötik kalite sistemine ve proses kontrollerine bağlılık, eğitim ve izleme verilerinin değerlendirilmesi yoluyla belirlenmelidir. Uygun bir besin ortamı ve/veya benzer malzemenin seçimi, ortamın ve/veya benzer malzemenin aseptik işlem sırasında ürün sterilliği için risk oluşturduğu değerlendirilen fiziksel ürün özelliklerini taklit etme kabiliyetine dayalı olarak yapılmalıdır. Üretim aşamalarının, ortaya çıkan mikrobiyal kontaminasyonun canlılığını dolaylı olarak etkileyebileceği durumlarda (örneğin aseptik olarak üretilen yarı katılar, tozlar, katı malzemeler, mikroküreler, lipozomlar ve ürünün soğutulduğu veya ısıtıldığı veya liyofilize edildiği diğer formülasyonlar), işlemleri mümkün olduğunca yakından temsil eden alternatif prosedürler geliştirilmelidir. Tamponlar gibi temsil edici malzemelerin APS'nin bazı bölümlerinde kullanıldığı durumlarda, temsil edici malzeme herhangi bir potansiyel kontaminasyonun büyümesini engellememelidir.

9.33. APS, rutin aseptik üretim sürecini mümkün olduğunca yakından taklit etmeli ve özellikle tüm kritik üretim adımlarını içermelidir:

i. APS, süreçte kullanılan malzemelerin sterilizasyon ve dekontaminasyon döngülerinden sonra kabın kapatıldığı noktaya kadar gerçekleştirilen tüm aseptik işlemleri değerlendirmelidir.

ii. Filtrelenemeyen formülasyonlar için, tüm ek aseptik adımlar değerlendirilmelidir.

iii. Aseptik üretimin inert bir atmosfer altında gerçekleştirildiği durumlarda, anaerobik simülasyon amaçlanmadığı sürece inert gaz proses simülasyonunda hava ile ikame edilmelidir.

iv. Steril tozların eklenmesini gerektiren proseslerde, değerlendirilmekte olan processte kullanılanlarla aynı kaplarda kabul edilebilir bir temsil edici malzeme kullanılmalıdır.

v. Ayrılmış ünitelerde yürütülen operasyonların ayrı ayrı simülasyonundan kaçınılmalıdır (örneğin kurutma, karıştırma, öğütme ve steril bir tozun alt bölümlere ayrılmasını içeren işlemler). Ayrı bir biçimde gerçekleştirilen simülasyonların her türlü kullanımı dokümanede edilmiş bir gerekçeyle desteklenmeli ve bu tekil simülasyonların toplamının tüm süreci tam olarak kapsamaya devam ettiğinden emin olunmalıdır.

vi. Liyofilize ürünler için proses simülasyon prosedürü, en kötü durum çalışma parametrelerini temsil eden belirlenmiş, belgelenmiş ve gerekçelendirilmiş koşullar altında doldurma, taşıma, yükleme, liyofilizatör haznesindeki temsili bir bekleme süresi, boşaltma ve sızdırmaz biçimde kapama dahil olmak üzere tüm aseptik proses zincirini temsil etmelidir.

vii. Liyofilizasyon süreci simülasyonu, kirleticilerin canlılığını veya geri kazanımını etkileyebilecek olanlar dışında sürecin tüm yönlerini taklit etmelidir. Örneğin, çözeltinin kaynatılmasından veya gerçekten dondurulmasından kaçınılmalıdır. APS tasarımının belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gereken faktörler, uygulanabildiği yerlerde şunları içerir:

- Vakumu kırmak için nitrojen veya diğer proses gazları yerine hava kullanımı,
- Liyofilizatörün sterilizasyonu ile kullanımı arasındaki maksimum aralığın artırılması
- Filtreleme ve liyofilizasyon arasındaki maksimum sürenin artırılması ve

• En kötü durumların nicel yönleri, örneğin en fazla sayıda tepsinin yüklenmesi, haznenin çevreye açık olduğu en uzun yükleme süresinin tekrarlanması.

9.34. APS, normal üretim sırasında meydana geldiği bilinen çeşitli aseptik manipülasyon ve müdahalelerin yanı sıra en kötü durumları da dikkate almalı ve aşağıdakileri göz önünde bulundurmalıdır:

i. Rutin prosesi temsil eden doğal ve düzeltici müdahaleler, rutin aseptik proses sırasındakine benzer bir şekilde ve sıklıkta gerçekleştirilmelidir.

ii. Müdahalelerin APS'ye dahil edilmesi ve sıklığı, ürün sterilitesine yönelik değerlendirilen risklere dayanmalıdır.

9.35. APS, gereksiz kontaminasyon riskleri oluşturan uygulamaları haklı göstermek için kullanılmalıdır.

9.36. APS planı geliştirilirken aşağıdakiler göz önünde bulundurulmalıdır:

i. Konteyner boyutu ve hat hızı gibi ilgili değişkenleri ve bunların proses üzerindeki etkilerini kapsayan en kötü durum koşullarının belirlenmeli. Değerlendirme sonucu seçilen değişkenler gerekçelendirilmelidir.

ii. Validasyon için kullanılacak kap/kapak kombinasyonlarının temsili boyutları belirlenmeli. Proses eşdeğerliğinin bilimsel olarak gerekçelendirildiği durumlarda, farklı ürünler için aynı kap/kapak konfigürasyonunun validasyonu için bloklama veya matris yaklaşımı düşünülebilir.

iii. Aseptik proses sırasında işleme maruz kalan steril ürün ve ekipman için izin verilen maksimum bekletme süreleri.

iv. Kap başına doldurulan hacim, ortamın steril ürünü doğrudan kontamine edebilecek tüm ekipman ve bileşen yüzeyleriyle temas etmesini sağlamak için yeterli olmalıdır. Kullanılan hacim, potansiyel mikrobiyal büyümeyi desteklemek ve inceleme esnasında türbiditenin tespit edilebilmesini sağlamak için yeterli tepe boşluğu sağlamalıdır.

v. Anaerobik simülasyon amaçlanmadığı sürece, rutin aseptik üretim işleminde kullanılan herhangi bir inert gazın yerine hava kullanılması gerekmektedir. Bu durumlarda, genel validasyon stratejisinin bir parçası olarak az sıklıkla gerçekleştirilen anaerobik simülasyonların dahil edilmesi düşünülmelidir (bkz. madde 9.33 - iii).

vi. Seçilen besiyeri, ilgili farmakopede tanımlandığı gibi belirlenmiş bir referans mikroorganizma grubunu ve uygun şekilde temsil edici yerel izolatları yetiştirme kapasitesine sahip olmalıdır.

vii. Mikrobiyal kontaminasyonun tespit yöntemi, kontaminasyonun güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlamak için bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

viii. Proses simülasyonu, süreci, müdahaleleri gerçekleştiren operatörleri, vardiya değişikliklerini ve proses ortamının steril bir ürünün üretimi için uygun koşulları sağlama kapasitesini sınamak için yeterli süreye sahip olmalıdır.

ix. Üretim personelinin farklı veya uzun vardiyalar uyguladığı durumlarda, APS, ürün sterilitesi için risk oluşturduğu değerlendirilen vardiyalara özgü faktörleri, örneğin bir operatörün temiz odada bulunabileceği maksimum süreyi içerecek şekilde tasarlanmalıdır.

x. Prosesin gerçekleşmediği normal aseptik üretim kesintilerinin simüle edilmesi (ör. vardiya değişimleri, dağıtım kaplarının yeniden doldurulması, ek ekipmanların devreye alınması).

xi. Çevresel izlemenin, rutin üretim için gerekli olduğu şekilde ve proses simülasyonunun tüm süresi boyunca yürütülmesini sağlamak.

xii. Bariyer Teknolojilerinin kullanımı veya steril aktif maddelerin üretimi gibi kampanyalı üretimin gerçekleştiği durumlarda, proses simülasyonunun kampanyanın hem başlangıcı hem de sonuyla ilişkili riskleri simüle edecek ve kampanya süresinin herhangi bir risk oluşturmadığını gösterecek şekilde tasarlanması ve gerçekleştirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

xiii. "Üretim sonu veya kampanyanın APS" performansı ek bir güvence veya inceleme amaçlı olarak kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalar KKS'de gerçekleştirilmeli ve rutin APS'nin yerini almamalıdır. Kullanılması halinde, herhangi bir kalıntı ürünün potansiyel mikrobiyal kontaminasyonun geri kazanımını olumsuz etkilemediği gösterilmelidir.

9.37. Steril aktif maddeler için, seri büyüklüğü rutin operasyonu temsil edecek, en kötü durumda müdahale operasyonunu simüle edecek ve steril ürünle temas edebilecek tüm yüzeyleri kapsayacak kadar büyük olmalıdır. Buna ek olarak, simüle edilen tüm malzemeler (temsil edici malzemeler veya besiyeri) mikrobiyal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Simülasyon malzemeleri, simüle edilen prosesin tatmin edici bir biçimde değerlendirilmesini sağlayacak kadar yeterli olmalı ve mikroorganizmaların geri kazanımını tehlikeye atmamalıdır.

9.38. APS, başlangıç validasyonunun bir parçası olarak, aseptik prosesin gerçekleştirilebileceği tüm çalışma vardiyalarını kapsayan en az üç ardışık tatmin edici simülasyon testi ile ve ürünün sterilite güvencesi üzerinde etkisi olduğu değerlendirilen operasyonel uygulamalarda, tesislerde, servislerde veya ekipmanlarda yapılan önemli değişikliklerden sonra (örneğin HVAC sisteminde, ekipmanda, proseste, vardiya sayısında ve personel sayısında değişiklikler, tesisin büyük ölçüde kapatılması) gerçekleştirilmelidir. Normalde, APS (periyodik revalidasyon) her aseptik proses, her dolum hattı ve her vardiya için yılda iki kez (yaklaşık altı ayda bir) tekrarlanmalıdır. Her operatör yılda en az bir başarılı APS'ye katılmalıdır. Tesisin kapatma döneminden önceki son seriden sonra, tesis/hat uzun süre kullanılmayacaksa bundan önce veya bir hattın hizmetten çıkarılmasından veya yerinin değiştirilmesinden önce bir APS gerçekleştirilmesi düşünülmelidir.

9.39. Manuel operasyonun (örn. aseptik formülasyon veya doldurma) gerçekleştiği durumlarda, her bir kap tipi, kap kapağı ve ekipman grubu, her operatörün en az 3 ardışık başarılı APS'ye katılımıyla başlangıçta valide edilmeli ve her operatör için yaklaşık her 6 ayda bir APS ile tekrar valide edilmelidir. APS seri büyüklüğü, rutin aseptik üretim prosesinde kullanılanı taklit etmelidir.

9.40. APS için işlenen (doldurulan) birim sayısı, aseptik üretim sürecini temsil eden tüm faaliyetleri etkili bir şekilde simüle etmek için yeterli olmalıdır. Doldurulacak ünite sayısının gerekçesi KKS'de açıkça belirtilmelidir. Tipik olarak, en az 5000 ila 10000 ünite doldurulur. Küçük partiler için (örneğin 5000 birimin altında olanlar), APS için kap sayısı en azından üretim serisinin boyutuna eşit olmalıdır.

9.41. Doldurulmuş APS birimleri inkübasyondan önce çalkalanmalı, döndürülmeli veya ters çevrilerek besiyerinin kabın tüm iç yüzeyleriyle temas etmesi sağlanmalıdır. APS'den gelen tüm entegre birimler, kozmetik kusurları olan veya tahribatsız in-proses kontrollerden geçen üniteler de dahil olmak üzere inkübe edilmeli ve değerlendirilmelidir. Proses simülasyonu sırasında atılan ve inkübe edilmeyen birimler rutin dolum sırasında atılan birimlerle karşılaştırılabilir olmalıdır ve bu işlem, yalnızca üretim SOP'lerinde ünitelerin aynı koşullar altında çıkarılması gerektiği açıkça belirtiliyorsa (örn. müdahale türü, hat konumu, çıkarılan ünitelerin sayısı) gerçekleştirilmelidir. Bir besiyeri dolum müdahalesi sırasında hiçbir koşulda bir üretim çalışması sırasında çıkarıldandan daha fazla birim seriden çıkarılmamalıdır. Örnekler arasında rutin üretim sırasında kurulum işleminden sonra veya belirli bir müdahale türünü takiben atılması gerekenler yer alabilir. Süreci tam olarak anlamak ve aseptik kurulum veya zorunlu hat temizlikleri sırasında kontaminasyon risklerini değerlendirmek için bu üniteler tipik olarak ayrı olarak inkübe edilir ve ancak bunların APS için kabul kriterlerine dahil edilmeleri gerekmez.

9.42. Proseslerin ürün temas yüzeylerine temas eden ancak daha sonra atılan malzemeleri (örn. malzemenin-ürünün yıkama sıvısı) içerdiği durumlarda, bu atık işleminin ürünün sterilitesini etkilemeyeceği açıkça gösterilemediği sürece, atılan malzeme besiyeri ile simüle edilmeli ve APS'nin bir parçası olarak inkübe edilmelidir.

9.43. Doldurulmuş APS üniteleri, mikrobiyal büyümenin görsel olarak tespit edilmesini sağlamak için şeffaf bir kaptaki inkübe edilmelidir. Ürün kabının şeffaf olmadığı durumlarda (örn. amber cam, opak plastik), kontaminasyonun tespitine yardımcı olmak için aynı konfigürasyona sahip şeffaf kaplar ikame edilebilir. Aynı konfigürasyona sahip şeffaf bir kap ikame edilemediğinde, mikrobiyal üremenin tespiti için uygun bir yöntem geliştirilmeli ve valide edilmelidir. Kontamine ünitelerden izole edilen mikroorganizmalar, kontaminantın muhtemel kaynağının belirlenmesine yardımcı olmak için, uygulanabilir olduğunda tür düzeyinde tanımlanmalıdır.

9.44. Doldurulmuş APS birimleri, potansiyel kontaminasyonun mümkün olan en iyi şekilde geri kazanılmasını sağlamak için gereksiz yere geciktirilmeden inkübe edilmelidir. İnkübasyon koşullarının ve süresinin seçimi bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve mikrobiyal kontaminasyonun tespitinde uygun bir hassasiyet düzeyi sağlamak üzere valide edilmelidir.

9.45. İnkübasyon tamamlandığında:

i. Doldurulmuş APS birimleri mikrobiyolojik kontaminasyonun tespiti için uygun şekilde eğitilmiş ve kalifiye olmuş personel tarafından incelenmelidir. İnceleme, herhangi bir mikrobiyal kontaminasyonun tespit edilmesini kolaylaştıracak koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

ii. Doldurulan ünitelerden alınan numuneler, uygun bir referans organizma yelpazesi ve uygun şekilde temsil edilen yerel izolatlar ile aşılanarak pozitif kontrole tabi tutulmalıdır.

9.46. Hedef sıfır büyüme olmalıdır. Kontamine olmuş herhangi bir birim başarısız bir APS olarak sonuçlanmalı ve aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

i. En olası kök neden(ler)i belirlemek için bir inceleme;

ii. Uygun düzeltici önlemlerin belirlenmesi ve uygulanması;

iii. Prosesin kontrol durumuna geri döndüğünü göstermek için yeterli sayıda başarılı, ardışık tekrar APS (normalde en az 3) gerçekleştirilmelidir;

iv. Son başarılı APS'den bu yana aseptik üretimle ilgili tüm uygun kayıtların derhal gözden geçirilmesi;

a) Gözden geçirmenin sonucu, son başarılı APS'den bu yana üretilen serilerdeki potansiyel sterilite ihlallerinin bir risk değerlendirmesini içermelidir.

b) Piyasaya arz edilmemiş diğer tüm seriler inceleme kapsamına alınmalıdır. Serbest bırakma durumuyla ilgili herhangi bir karar inceleme sonucu dikkate alınmalıdır.

v. Bir proses simülasyon başarısızlığından sonra ilgili hatta üretilen tüm ürünler, bu durum başarılı bir şekilde çözümlene kadar karantinaya alınmalıdır;

vi. Kök neden araştırmasının hatanın operatör kaynaklı olduğunu gösterdiği durumlarda, operatör yeniden eğitilene ve yeniden kalifiye edilene kadar faaliyetlerini sınırlandıracak önlemler alınmalıdır;

vii. üretim ancak başarılı bir revalidasyon tamamlandıktan sonra devam etmelidir.

9.47. Tüm APS çalışmaları tam olarak dokümanite edilmeli ve işlenen birimlerin mutabakatını içermelidir (örn. doldurulan, inkübe edilen ve edilmeyen birimler). Doldurulan ve inkübe edilmeyen birimlerin gerekçeleri dokümantasyona dahil edilmelidir. APS sırasında gerçekleştirilen tüm müdahaleler, her müdahalenin başlangıç ve bitiş zamanı ve ilgili kişi de dahil olmak üzere kaydedilmelidir. Tüm mikrobiyal izleme verilerinin yanı sıra diğer test verileri de APS seri kaydına kaydedilmelidir.

9.48. Bir APS çalışması yalnızca yazılı prosedürlerin ticari partilerin eşit şekilde ele alınmasını gerektirdiği durumlarda iptal edilmelidir. Bu tür durumlarda bir inceleme gerçekleştirilmeli ve inceleme sonucu belgelenmelidir.

9.49. Bir aseptik proses aşağıdaki durumlarda ilk validasyonun tekrarına tabi tutulmalıdır:

i. Spesifik bir aseptik proses uzun bir süredir gerçekleştirilmiyorsa veya

ii. Aseptik prosesi etkileme potansiyeli olan proses, ekipman veya prosedürler eklenmesi veya çevrede bir değişiklik olması veya yeni ürün kaplarının veya kap-kapak kombinasyonlarının eklenmesi.

10. KALİTE KONTROL

10.1. Mikrobiyoloji, üretim faaliyetlerinin tasarımı, çevresel izleme rejimi ve mikrobiyoloji bağlantılı olayların steril ürünün güvenliğine etkisini değerlendiren herhangi bir araştırmayı

desteklemek için sterilite güvence ve prosesler hakkında bilgi sahibi, uygun eğitim ve deneyime sahip personel bulunmalıdır.

10.2. Hammaddeler, bileşenler ve ürünler için spesifikasyonlar; gerçekleştirilen izlemeler ve/veya KKS tarafından ihtiyaç duyulduğu belirtilmesi halinde mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen limitleri için gereklilikleri kapsamalıdır.

10.3. Hem aseptik olarak doldurulmuş hem de terminal sterilizasyon işleminden geçirilmiş ürünler için her seri üzerinde biyolojik yük tahlili yapılmalı ve sonuçlar son seri incelemesinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Son sterilizasyon sınıfı filtreden veya terminal sterilizasyon işleminden hemen önce biyolojik yük için, kullanılacak yöntemin verimliliği ile ilgili tanımlanmış sınırlar olmalıdır. Numuneler en kötü durum senaryosunu temsil edecek şekilde alınmalıdır (örn. bekletme süresinin sonunda). Terminal sterilize ürünler için aşırı sterilizasyon (overkill) parametrelerinin belirlendiği durumlarda, biyolojik yük uygun planlanmış aralıklarla izlenmelidir.

10.4. Parametrik serbest bırakma yetkisi verilen ürünler için, sterilizasyon döngüsüne başlamadan önce doldurulmuş ürün için destekleyici bir sterilizasyon öncesi biyolojik yük izleme programı geliştirilmeli ve her seri için biyolojik yük analizi yapılmalıdır. Sterilizasyondan önce doldurulmuş birimlerin numune alma yerleri en kötü durum senaryosuna dayanmalı ve seriyi temsil etmelidir. Biyolojik yük testi sırasında bulunan organizmalar tanımlanmalı ve sterilizasyon işleminin etkinliği üzerindeki etkileri belirlenmelidir. Uygun olduğu durumlarda, endotoksin/pirojen seviyesi izlenmelidir.

10.5. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilitenin sağlandığı bir dizi kritik kontrol önleminin yalnızca sonucusu olarak görülmelidir. Tasarım, prosedür veya validasyon parametrelerini karşılamayan bir ürünün sterilliğini sağlamak için kullanılamaz. Test, ilgili ürün için valide edilmelidir.

10.6. Sterilite testi aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Sterilite testi için alınan numuneler serinin tamamını temsil etmeli, ancak özellikle serinin kontaminasyon riskinin en yüksek olduğu düşünülen kısımlarından alınan numuneleri içermelidir, örneğin

i. Aseptik olarak doldurulan ürünler için numuneler, partinin başında ve sonunda doldurulan kapları içermelidir. Ek numuneler; Örneğin kritik müdahalelerden sonra alınan ek numuneler riske göre değerlendirilmelidir.

ii. Son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için alınan numuneler en kötü durumdaki yerleri temsil etmelidir (örneğin, her yükün potansiyel olarak en soğuk veya en yavaş ısınan kısmı).

iii. Liyofilize edilmiş ürünler için farklı liyofilizasyon yüklerinden alınan numuneler.

Not: Üretim sürecinin alt serilerle sonuçlandığı durumlarda (örn. terminal olarak sterilize edilmiş ürünler için), her alt seriden sterilite numuneleri alınmalı ve her alt seri için bir sterilite testi yapılmalıdır. Diğer bitmiş ürün testleri için ayrı testler yapılması da göz önünde bulundurulmalıdır.

10.7. Ürünün raf ömrü sterilite testinin tamamlanmasına izin vermeyecek kadar kısa olduğu bazı ürünler için ürün piyasaya sürülmeden önce sterilite testi sonucu elde etmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, belirlenen riskleri azaltmak için gerekli olan proses tasarımı ve ek izleme ve/veya alternatif test yöntemlerine ilişkin ek hususlar değerlendirilmeli ve belgelenmelidir.

10.8. Analiz öncesi sterilite numunelerinin dış yüzeylerini dekontamine etmek için kullanılan herhangi bir işlem (örn. Buharlaştırılmış Hidrojen Peroksit, Ultraviyole) test yönteminin hassasiyetini veya numunenin güvenilirliğini olumsuz etkilememelidir.

10.9. Ürün testi için kullanılan besiyerleri kullanılmadan önce ilgili Farmakopeye göre kalite kontrol testine tabi tutulmalıdır. Çevresel izleme ve APS için kullanılan besiyerleri, bilimsel olarak gerekçelendirilmiş ve belirlenmiş referans mikroorganizma grubu kullanılarak ve uygun şekilde temsil edici yerel izolatlar dahil olmak üzere, kullanımdan önce büyümeyi destekleme açısından test edilmelidir. Besiyeri kalite kontrol testleri normalde son kullanıcı tarafından yapılmalıdır. Dış kaynaklı testlere veya tedarikçinin besiyeri testlerine güvenilmesi gerekçelendirilmeli ve bu durumda nakliye ve sevkiyat koşulları iyice düşünülmelidir.

10.10. Sınıflandırılmış alanlar için oluşturulan çevresel izleme verileri ve trend verileri, ürün

seri sertifikasyonu/serbest bırakmanın bir parçası olarak gözden geçirilmelidir. Çevresel izlemeden elde edilen verilerin trend dışı olduğu veya belirlenen sınırları aştığı tespit edildiğinde alınacak önlemleri açıklayan yazılı bir prosedür mevcut olmalıdır. Raf ömrü kısa olan ürünler için, üretim zamanına ait çevresel veriler mevcut olmayabilir; bu durumlarda, uyumluluk mevcut en son verilerin gözden geçirilmesini içermelidir. Bu ürünlerin üreticileri hızlı/alternatif yöntemlerin kullanımını değerlendirmelidir.

10.11. Hızlı ve otomatik mikrobiyal yöntemlerin genel üretim amaçları için kullanıldığı durumlarda, bu yöntemler ilgili ürün(ler) veya prosesler için valide edilmelidir.

SÖZLÜK

A Sınıfı Hava Beslemesi

A sınıfı toplam partikül kalitesinde hava üretme kapasitesine sahip bir filtreden geçirilen, ancak sürekli toplam partikül izleme veya A sınıfı canlı izleme limitlerini karşılanması gerekmeyen hava. Özellikle kapağın henüz kıvrılmadığı tam tıpalanmış şişelerin korunması için kullanılır.

Aksiyon Limiti

Aşıldığında uygun incelemeyi ve incelemeye dayalı düzeltici eylemi tetiklemesi gereken belirlenmiş ilgili bir ölçü (örneğin mikrobiyal veya havadaki partikül limitleri).

Alarm Seviyesi

Normal çalışma koşullarından ve onaylanmış durumdan potansiyel sapma konusunda erken uyarı veren, mutlaka düzeltici eylem için gerekçe oluşturmayan ancak potansiyel sorunu ele almak için uygun inceleme ve takibi tetikleyen belirlenmiş ilgili bir ölçü (örneğin mikrobiyal veya havadaki partikül seviyeleri). Uyarı seviyeleri rutin ve kalifikasyon trend verilerine dayalı olarak belirlenir ve periyodik olarak gözden geçirilir. Alarm seviyesi, olumsuz trendler, belirlenen bir limitin üzerindeki münferit sapmalar ve tekrarlanan olaylar dahil olmak üzere bir dizi parametreye dayanabilir.

Asepsi

Aseptik bir çalışma alanı kullanılarak ve maruz kalan steril ürünün mikrobiyal kontaminasyonunu önleyecek şekilde faaliyetler gerçekleştirilerek elde edilen kontrol durumu.

Aseptik Hazırlama/Proses

Steril ürün, kap ve/veya cihazların, mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kaynaklı kontaminasyonunu önlemek için hava beslemesinin, malzemelerin ve personelin düzenlendiği kontrollü bir ortamda işlenmesi.

Aseptik Proses Sonrası Terminal Isı Uygulaması

Sterilite güvence seviyesinin (SAL) $\leq 10^{-6}$ olduğu kanıtlanmış ancak buhar sterilizasyonu gerekliliklerinin (örneğin, $F_0 \geq 8$ dakika) yerine getirilmediği durumlarda aseptik proses sonrasında kullanılan terminal nemli ısı işlemi. Bu uygulama filtrasyon yoluyla giderilemeyen virüslerin yok edilmesinde de faydalı olabilir.

Aseptik Proses Simülasyonu (APS)

Prosesin ürün sterilitesini sağlama kapasitesini doğrulamak için tüm aseptik üretim prosesinin simülasyonu. Ekipman montajı, formülasyon, dolum, liyofilizasyon ve gerektiğinde sızdırmaz kapama işlemleri gibi rutin üretimle ilişkili tüm aseptik işlemleri içerir.

Aşırı Sterilizasyon

Minimum D-değeri 1 dakika olan mikroorganizmaların en az 12 log10 azalmasını sağlamak için yeterli olan bir işlem.

Bakteri Tutma Testi

Bu test, bir filtrenin bir gaz veya sıvıdan bakterileri uzaklaştırabildiğini valide etmek için yapılır. Test genellikle *Brevundimonas diminuta* gibi standart bir organizma kullanılarak minimum 107 koloni oluşturma birimi/cm² konsantrasyonda gerçekleştirilir.

Bariyer

Aseptik işleme alanını (genellikle A sınıfı) arka plandaki ortamdan ayırarak koruma sağlayan fiziksel bölme. Bu tür sistemler sıklıkla kısmen veya tamamen kısıtlı erişim bariyer sistemi veya izolatör olarak bilinen bariyer teknolojilerini kullanır.

Biyo-Dekontaminasyon

Sporisidal kimyasal maddelerin kullanımı yoluyla canlı biyolojik yükü ortadan kaldıran süreç.

Biyolojik İndikatörler (Bİ)

Fiziksel veya kimyasal bir işlemin sterilizasyon veya dezenfeksiyon döngüsü etkinliğini belirlemek için uygun bir ortama (örn. çözelti, kap veya kapak) inokule edilen ve bir sterilizatör veya yüklemeye veya oda konumlarına yerleştirilen mikroorganizma popülasyonudur. Zorlayıcı mikroorganizma, söz konusu prosese karşı direncine göre seçilir ve doğrulanır. Gelen lot D-değeri, mikrobiyolojik sayım ve saflık Bİ'nin kalitesini tanımlar.

Biyolojik Yük

Personel, üretim ortamları (hava ve yüzeyler), ekipman, ürün ambalajı, hammaddeler (su dahil), in-proses malzemeler veya bitmiş ürünler gibi belirli bir öğeyle ilişkili toplam mikroorganizma sayısı.

D-Değeri

Canlı organizma sayısını orijinal sayının yüzde 10'una düşürmek için gereken sterilizasyon parametresi (süre veya absorbe edilen doz) değeri.

Dekontaminasyon

Bir alandan, nesneden veya kişiden herhangi bir kirleticinin (kimyasal, atık, kalıntı veya mikroorganizma) çıkarılması veya azaltılmasına yönelik genel süreç. Kullanılan dekontaminasyon yöntemi (örn. temizlik, dezenfeksiyon, sterilizasyon) dekontamine edilen öğenin kullanım amacına uygun bir temizlik seviyesine ulaşmak için seçilmeli ve doğrulanmalıdır. Ayrıca bakınız biyo-dekontaminasyon.

Dengeleme Süresi

Referans ölçüm noktasında sterilizasyon sıcaklığına ulaşılması ile yük içindeki tüm noktalarda sterilizasyon sıcaklığına ulaşılması arasında geçen süre.

Depirojenasyon

Pirojenik materyali (örn. endotoksin) etkisiz hale getirmek veya belirli bir minimum miktara kadar uzaklaştırmak için tasarlanmış işlem.

Dezenfeksiyon

Bir ürünün mikroorganizmaların yapısı veya metabolizması üzerindeki geri döndürülemez etkisi ile mikroorganizma sayısının tanımlanmış bir amaç için uygun olduğu düşünülen bir seviyeye indirilmesi işlemi.

Doğal Müdahaleler

Aseptik sürecin ayrılmaz bir parçası olan ve kurulum, rutin çalışma ve/veya izleme için gerekli olan müdahaleler (örn. aseptik montaj, kap yenileme, çevresel numune alma). Aseptik prosesin yürütülmesi için prosedür veya iş talimatı gereği doğal müdahaleler gereklidir.

Düzeltilici Müdahale

Bir aseptik işlemin yürütülmesi sırasında düzeltmek veya ayarlamak için yapılan müdahale. Bunlar rutin aseptik proste belirli bir sıklıkta gerçekleşmeyebilir. Örnekler arasında bileşen sıkışmalarının giderilmesi, sızıntıların durdurulması, sensörlerin ayarlanması ve ekipman bileşenlerinin değiştirilmesi yer alır.

Endotoksin

Gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan pirojenik bir ürün (örn. lipopolisakkarit). Endotoksin, enjeksiyon yapılan hastalarda ateşten ölüme kadar değişen reaksiyonlara yol açabilir.

En Kötü Koşul

Standart işletim prosedürleri dahilinde olanlar da dahil olmak üzere, işlem sınırlarını ve koşulları kapsayan, (ideal koşullarla karşılaştırıldığında) en yüksek işlem veya ürün hatası olasılığını oluşturan bir dizi koşul. Bu tür koşullar en yüksek potansiyele sahiptir, ancak her zaman ürün veya süreç arızasıyla sonuçlanması gerekmez.

Ekstrakte Edilebilir Maddeler

Aşırı koşullarda uygun bir solvente maruz kalan proses ekipmanının yüzeyinden işlenmekte olan ürüne veya malzemeye geçen kimyasal varlıklar.

Filtre Bütünlüğü Testi

Bir filtrenin (ürün, gaz veya HVAC filtresi) tutucu özelliklerini koruduğunu ve taşıma, kurulum veya işleme sırasında hasar görmediğini doğrulamak için yapılan test.

Form verme–Doldurma-Kapatma Teknolojisi (FFS)

Tipik olarak terminal olarak sterilize edilmiş ürünler için kullanılan, primer kabı sürekli düz bir ambalaj filmi rulosundan oluştururken aynı zamanda oluşturulan kabı ürünle dolduran ve doldurulmuş kapları sürekli bir işlemle sızdırmaz olarak kapatan otomatik bir doldurma işlemi. FFS süreçleri, genellikle vakum kalıpları veya basınçlı gazlar yardımıyla tek bir ağ sistemi (tek bir düz film rulosunun bir boşluk oluşturmak için kendi etrafına sarıldığı) veya çift ağ sistemi (iki düz film rulosunun bir boşluk oluşturmak için bir araya getirildiği) kullanabilir. Oluşturulan boşluk doldurulur, sızdırmaz biçimde kapatılır ve kesitlere ayrılır. Filmler tipik olarak polimerik bir malzemeden, polimerik kaplamalı folyodan veya diğer uygun malzemelerden oluşur.

Giyinme Kalifikasyonu

Hem başlangıçta hem de periyodik olarak tam önlük giyme kabiliyetini belirleyen programdır.

Hammadde

Bitmiş ürününde bulunmayanlar da dahil olmak üzere steril bir ürünün üretiminde kullanılması amaçlanan herhangi bir bileşen.

Hasta

Bir klinik deneydeki katılımcılar da dahil olmak üzere insan veya hayvan.

Hava Kilidi

Birbirine bitişik odalar (genellikle farklı hava temizlik standartlarına sahip) arasında hava basıncı kontrolünü sağlamak için inşa edilmiş, kilitli kapıları olan kapalı bir alan. Hava kilidinin amacı daha az kontrol edilen bir alandan partikül madde ve mikroorganizma kontaminasyonunun girişini engellemektir.

HEPA Filtre

İlgili bir uluslararası standarda uygun olarak belirlenmiş yüksek verimli partikül hava filtresi.

Hızlı Transfer Sistemi/Portu (RTP)

Maddelerin RABS veya izolatörlere transferi için kullanılan ve kritik bölgeye yönelik riski en aza indiren sistemdir. Buna örnek olarak alfa/beta portu olan hızlı transfer konteyneri verilebilir.

Hizmet Dışı Bırakma

Bir prosesin, ekipmanın veya temiz odanın kapatılması ve bir daha kullanılmayacağı durum.

İçsel Steril Bağlantı Cihazı

Bağlantı işlemi sırasında kontaminasyon riskini azaltan bir cihaz; bunlar mekanik veya füzyon kapatma olabilir.

İlk Hava

Kritik bölgeye ulaşmadan önce havaya kontaminasyon ekleme potansiyeli olan, açıktaki ürün

ve ürünle temas eden yüzeylerle temas etmeden önce kesintiye uğramamış filtrelenmiş havayı ifade eder.

İzokinetik Numune Alma Başlığı

Havayı mümkün olduğunca az bozacak şekilde tasarlanmış, nozül olmasa bölgeden geçebilecek aynı partiküllerin nozüle girmesini sağlayan numune alma başlığıdır (yani numune probu girişine giren havanın ortalama hızının o konumdaki hava akışının ortalama hızıyla neredeyse aynı (\pm yüzde 20) olacağı numune alma koşulu oluşur).

İzolatör

İç kısmının dış ortamdan (örn. çevredeki temizoda havası ve personel) kesintisiz, sürekli izolasyonunu sağlayan A sınıfı koşulları karşılayan bir iç çalışma bölgesine sahip, tekrarlanabilir iç biyodekontaminasyona tabi tutulabilen bir muhafaza alanı. İki ana tip izolatör vardır:

i. Kapalı izolatör sistemleri, çevreye açılan açıklıklar kullanmak yerine yardımcı ekipmana aseptik bağlantı yoluyla malzeme aktarımı gerçekleştirerek izolatörün iç kısmının dışarıdan kirlenmesini önler. Kapalı sistemler operasyonlar boyunca sızdırmaz kalır.

ii. Açık izolatör sistemleri, operasyonlar sırasında bir veya daha fazla açıklıktan sürekli veya yarı sürekli malzeme girişine ve/veya çıkışına izin verecek şekilde tasarlanmıştır. Dış kirleticilerin izolatöre girmesini engellemek için mühendislik çözümleri tasarlanmıştır (örneğin sürekli aşırı basınç kullanılarak).

Kampanya Üretimi

Belirli bir süre içinde, belirlenmiş ve onaylanmış kontrol önlemlerine sıkı sıkıya bağlı kalınarak aynı ürünün bir dizi serisinin sırayla üretilmesi.

Kapalı Sistem

Ürünün çevredeki ortama maruz kalmadığı sistemdir. Örneğin, bir sistem olarak borular veya tüplerle birbirine bağlanan bulk ürün tutucuların (tanklar veya torbalar gibi) kullanılmasıyla sağlanabilir ve steril ürünler için kullanıldığında, bağlantılar yapıldıktan sonra tüm sistem sterilize edilir. Etkin madde üretiminde görülen büyük ölçekli yeniden kullanılabilir sistemler veya biyolojik ürünlerin üretiminde görülen tek kullanımlık torba ve manifold sistemleri ilave örnek olarak verilebilir (ancak bunlarla sınırlı değildir). Kapalı sistemler bir operasyon sona erene kadar açılmaz. Bu Ekte "kapalı sistemler" teriminin kullanımı kısıtlı erişimbariyer sistemleri veya izolatör sistemleri gibi sistemlere atıfta bulunmamaktadır.

Kısıtlı Erişim Bariyer Sistemi (KEBS-RABS)

Tanımlanmış hava kalitesi koşullarını (aseptik proses için A sınıfı) karşılayan ve iç kısmını çevreleyen temiz oda ortamından ayırmak için sert duvarlı bir muhafaza ve entegre eldivenler kullanılan kapalı, ancak tamamen sızdırmaz bir ortam olmayan sistemlerdir. RABS'ın iç yüzeyleri dezenfekte edilir ve sporisidal bir madde ile dekontamine edilir. Operatörler, manipülasyonları gerçekleştirmek veya malzemeleri RABS'ın iç kısmına taşımak için eldivenler, yarım giysiler, hızlı transfer portları ve diğer entegre transfer portlarını kullanır. Tasarıma bağlı olarak, kapılar nadiren ve yalnızca önceden tanımlanmış koşullar altında açılır.

Koloni Oluşturma Birimi (KOB/CFU)

Bir veya daha fazla mikroorganizmadan kaynaklanan tek bir tespit edilebilir koloniyi tanımlayan mikrobiyolojik terimdir. Koloni oluşturan birimler tipik olarak sıvı numuneler için ml başına KOB/CFU, hava numunesi için m³ başına KOB/CFU ve çökeltme veya temas plakaları gibi katı ortamlarda yakalanan numuneler için numune başına KOB/CFU olarak ifade edilir.

Kontaminasyon

Üretim, numune alma, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, depolama veya nakliye sırasında bir hammadde, ara madde, etkin madde veya ilaç ürününün içine veya üzerine mikrobiyolojik nitelikteki safsızlıkların (mikroorganizma miktarı ve türü, pirojen) veya yabancı partikül maddelerin istenmeyen şekilde girmesi ve ürün kalitesini olumsuz etkileme potansiyeli.

Kontaminasyon Kontrol Stratejisi (KKS)

Mikroorganizmalar, endotoksin/pirojen ve partiküller için, proses performansı ve ürün kalitesini güvence altına alan, mevcut ürün ve proses anlayışından türetilen planlı kontroller dizisi. Kontroller, etkin madde, yardımcı madde, ilaca ait malzemeler ve bileşenler, tesis, ekipman çalışma koşulları, proses içi kontroller, bitmiş ürün spesifikasyonları, ilgili izleme ve kontrol yöntemleri ile sıklığı, ilgili parametreleri ve nitelikleri içerebilir.

Kritik Bölge

Ürünün ve kritik yüzeylerin çevreye maruz kaldığı aseptik proses alanı içindeki konum.

Kritik Müdahale

Kritik bölgeye yapılan müdahale (düzeltici veya doğal).

Kritik Yüzeyler

Steril bir ürün veya kapları ya da kapakları ile doğrudan temas edebilecek veya bunları doğrudan etkileyebilecek yüzeyler. Kritik yüzeyler üretim işlemine başlamadan önce steril hale getirilir ve sterilite işlem boyunca korunur.

Liyofilizasyon

Hem sulu hem de susuz sistemlerden süblimasyon yoluyla çözücülerini uzaklaştırmak için tasarlanmış öncelikle ürün veya malzemeyi stabil hale getirmek için gerçekleştirilen fiziksel-kimyasal kurutma işlemidir. Liyofilizasyon, dondurarak kurutma terimiyle eş anlamlıdır.

Manuel Aseptik İşleme

Operatörün açık bir kabı steril ürünle manuel olarak birleştirdiği, doldurduğu, yerleştirdiği ve/veya kapattığı aseptik bir işlem.

Operatör

Hat kurulumu, dolum, bakım veya üretim faaliyetleriyle ilişkili diğer personel dahil olmak üzere işleme operasyonuna katılan herhangi bir kişi.

Ölü Bölge

Üç iç boru çapından daha fazla sirkülasyon olmayan boru uzunluğudur (sıvının statik kalabileceği yer).

Parison

BFS makinesi tarafından ekstrüde edilen kapların oluşturulduğu polimer "tüpü".

Pirojen

Enjeksiyon yapılan hastalarda ateşli reaksiyona neden olan bir madde.

Sınıflandırılmış Alan

Bir dizi temiz oda içeren alan (temiz oda tanımına bakın).

Sızabilen Maddeler

Normal kullanım ve/veya depolama koşulları altında proses ekipmanının veya konteynerlerin ürünle temas eden yüzeyinden ürünlere geçen kimyasal maddeler.

Sporisidal Ajan

Belirtilen temas süresi boyunca yeterli konsantrasyonda kullanıldığında bakteri ve mantar sporlarını yok eden ajandır. Tüm vejetatif mikroorganizmaları öldürmesi beklenir.

Steril Ürün

Bu kılavuzun amacı doğrultusunda steril ürün, aseptik koşullara maruz kalan ve nihayetinde steril aktif maddeyi veya bitmiş steril ürünü oluşturan sterilize edilmiş unsurlardan bir veya daha fazlasını ifade eder. Bu unsurlar bitmiş ilaç ürününün kaplarını, kapaklarını ve bileşenlerini içerir veya terminal sterilizasyon işlemi ile steril hale getirilen üründür.

Sterilizasyon Sınıfı Filtre

Uygun şekilde valide edildiği zaman steril bir çıkış suyu üreten bir sıvı veya gazdan tanımlanmış mikrobiyal zorluğu giderecek filtre. Genellikle bu tür filtreler 0,22 µm'ye eşit veya daha küçük gözenek boyutuna sahiptir.

Su Sistemi

Genellikle belirli bir farmakope derecesine uygun (örneğin arıtılmış su ve enjeksiyonluk su (WFI)) su üretimi, depolanması ve dağıtımı için oluşturulan sistemdir.

Tek Kullanımlık Sistemler (TKS/SUS)

Paslanmaz çelik transfer hatları veya bulk konteynerler gibi yeniden kullanılabilir ekipmanların yerine ürünle temas eden bileşenlerin yalnızca bir kez kullanıldığı sistemlerdir. Bu kılavuzda belirtilen TKS/SUS, steril ürünlerin üretim süreçlerinde kullanılan ve tipik olarak torbalar, filtreler, hortumlar, bağlantı aparatları, saklama şişeleri ve sensörler gibi tek kullanımlık bileşenlerden oluşan sistemlerdir.

Tek Yönlü Hava Akışı

Parçacıkları kritik işleme veya test alanından tekrarlanabilir bir şekilde uzaklaştırmak için tek bir yönde, sağlam ve düzgün bir şekilde ve yeterli hızda hareket eden hava akışıdır.

Tek Yönlü Hava Akışı (UDAF) Ünitesi

Hava akışı filtrelenmiş tek yönlü hava akışı ile sağlanan kabin (daha önce Laminer Hava Akışı Ünitesi veya LAF olarak anılırdı).

Temiz Alan

Tanımlanmış partikül ve mikrobiyolojik temizlik standartlarına sahip, genellikle bir dizi birleştirilmiş temiz oda içeren bir alan.

Temiz Oda

İlaç ürünlerinin partikül ve mikrobiyal kontaminasyonunu önlemek için tasarlanmış, bakımı yapılmış ve kontrol edilen oda. Böyle bir odanın tanımlanması uygun bir hava temizlik seviyesini karşılar ve bu durum tekrarlanabilir olmalıdır.

Temiz Oda Kalifikasyonu

Sınıflandırılmış bir temiz odanın veya temiz hava ekipmanının kullanım amacına uygunluk düzeyini değerlendirme yöntemidir.

Temiz Oda Sınıflandırması

Toplam partikül konsantrasyonunu ölçerek temiz oda veya temiz hava ekipmanın spesifikasyonlara göre hava temizliği seviyesini değerlendirme yöntemidir.

Temizlik

Ürün kalıntıları veya dezenfektan kalıntıları gibi kontaminasyonun giderilmesi için bir işlem.

Terminal Sterilizasyon

Önceden belirlenmiş 10^{-6} veya daha iyi bir sterilite güvence seviyesi (SAL) elde etmek için nihai kabındaki bir ürüne öldürücü bir sterilizasyon maddesi veya koşullarının uygulanması (örneğin, sterilize edilmiş bir ünite üzerinde veya içinde tek bir canlı mikroorganizma bulunma teorik olasılığının 1×10^{-6} 'ya (milyonda bir) eşit veya daha az olması).

Transfer Odacıkları (*Pass-through hatches*)

Hava kilidi ile eş anlamlıdır (bkz. hava kilidi tanımı) ancak tipik olarak daha küçük boyuttadır.

Türbülanslı Hava Akışı

Tek yönlü olmayan hava. Temiz odalardaki türbülanslı hava, karışık akış seyreltme yoluyla temiz odayı yıkamalı ve kabul edilebilir hava kalitesinin korunmasını sağlamalıdır.

Üfleme-Doldurma-Kapatma Teknolojisi (BFS)

Kapların termoplastik bir granülden oluşturulduğu, ürünle doldurulduğu ve ardından sürekli, entegre, otomatik bir işlemle sızdırmaz olarak kapatıldığı teknoloji. En yaygın iki BFS makinesi tipi mekik tipi (Parison kesimli) ve döner tiptir (Kapalı Parison).

Yerel İzolatlar

Sınıflandırılmış bölge/alanlar, özellikle A ve B sınıfı alanlar içinde çevresel izleme, personel izleme veya pozitif sterilite testi sonuçları yoluyla sıklıkla geri kazanılan, sahayı uygun şekilde temsil eden mikroorganizmalar.

Z-değeri

Biyolojik göstergelerin D-değerinde 10 katlık değişikliğe yol açan sıcaklık farkı.

EK-2A

İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN İMALATI

KAPSAM

İleri tedavi tıbbi ürünlerinin (İTTÜ) üretiminde kullanılan yöntemler, uygun idari kontrolün belirlenmesinde kritik bir faktördür. İTTÜ'ler bu nedenle büyük ölçüde imalat yöntemlerine atıfta bulunularak tanımlanabilir. Örneğin, gen tedavisi İTTÜ'leri için genetik modifikasyonlar çeşitli yöntemlerle (örneğin viral ve viral olmayan vektörler, mRNA, ex vivo ve in vivo genom düzenleme araçları) elde edilebilir. Genetiği değiştirilmiş hücreler, insan kaynaklı (otolog veya allojenik) veya hayvan kaynaklı (ksenojenik hücreler), birincil veya önceden kurulmuş (veya oluşturulmuş) hücre hatları olabilir. Bir tıbbi üründe genetiği değiştirilmiş hücreler veya gen tedavisi ürünleri tek başına veya tıbbi cihazlarla birlikte sunulabilir.

Bu ek, tüm İTTÜ'ler ve bunların üretiminde kullanılan etkin maddeler hakkında rehberlik sağlar. Bu ek, hem araştırma aşamasındaki İTTÜ'ler hem de piyasada ruhsatlandırılmış İTTÜ'ler için geçerlidir. Ayrıca ulusal mevzuatların izin verdiği durumlarda, hastane ortamlarında İTTÜ üretimine ve ruhsatlandırılmadan önce insani nedenlerle kullanım programları için de uygulanabilir.

Bu mevcut revizyonun amaçlarından biri uzun yıllar geçerli olacak bir belge hazırlamak olsa da alan hızla değişmektedir. Teknolojik değişime uyum sağlamak, belirsizlikleri netleştirmek veya özellikle önemli alternatifleri tanımak için değişikliklerin gerekli olabileceği kabul edilmektedir.

Bu ek iki ana bölüme ayrılır:

- 1) Kısım A, tohum serileri ve hücre bankalarının kontrolünden bitirme faaliyetleri ve testlere kadar İTTÜ'lerin üretimi hakkında tamamlayıcı rehberlik ve alternatif hükümler içerir.
- 2) Kısım B, belirli İTTÜ'lerin türleri ve içerikleri hakkında daha fazla rehberlik içerir.

BU EKİN UYGULANMASI

Bu ek İÜ Kılavuzunun diğer ekleriyle birlikte, İÜ Kılavuzunun 1. Kısım *Beşeri Tıbbi Ürünlerde Temel Gereksinimler* ve 2. Kısım *Etkin Maddelerde Temel Gereksinimler* bölümlerini tamamlayan ilave rehberlik sağlar. Bu ek, tek başına bir belge değildir ve İÜ kılavuzları ve ekleri ile birlikte uygulanmalıdır. Ancak İÜ Kılavuzu 1. Kısım, 2. Kısım ve ilgili eklerle entegre edildiğinde bağımsız bir kılavuzun geliştirilmesine olanak sağlayacak şekilde yazılmıştır.

Ürünün doğası veya teknik gereklilikler nedeniyle bu ekte özel rehberlik sağlandığından bu eke uyulması beklenir ve Kalite Risk Yönetimi ilkeleri kullanılarak uygulanan belgelenmiş sağlam bilimsel gerekçelerle yapılmaması için iyi nedenler olmadıkça İÜ Kılavuzundaki diğer bölümlere göre önceliklidir.

Bazı durumlarda İTTÜ'lerin başlangıç maddelerine diğer ulusal mevzuatlar da uygulanabilir.

Örneğin:

- a) İTTÜ'lerin başlangıç maddesi olarak kullanılan dokular ve hücreler; bağış, tedarik, test etme, işleme, koruma, depolama ve dağıtımını kapsayan diğer ulusal mevzuata tabidir.
- b) İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak kullanılan kan veya kan bileşenleri için ulusal mevzuat, donör seçimi ve kan ve kan bileşenlerinin toplanması ve test edilmesi için teknik gereklilikleri sağlayabilir.

İTTÜ'lerin üretim süreci ürüne özeldir ve farklı tasarım yaklaşımları mümkündür. İÜ gerekliliklerinin uygulanması, Klinik Araştırma Başvurusunda veya Ruhsat Başvurusunda gerekçelendirilmeli ve ulusal mevzuata uygun olarak tanımlanmalıdır. Başlangıç maddelerini, İTTÜ etkin maddesini veya bitmiş İTTÜ'yü üretmek için hangi üretim prosesi adımlarının

gerekli olduğunun tanımlanmasına önem verilebilir. Bazı durumlarda, İTTÜ etkin maddesi ile bitmiş ürün arasındaki üretim prosesi kesintisiz olarak tanımlanabilir.

Genetiği değiştirilmiş organizmaların üretimi ve kontrolü de diğer yerel, ulusal veya bölgesel mevzuat gerekliliklerine uygun olmalıdır. Genetiği değiştirilmiş herhangi bir organizmanın işlendiği tesislerde uygun muhafaza sistemleri oluşturulmalı ve sürdürülmelidir. Uygun Biyolojik Güvenlik Seviyesini oluşturmak ve sürdürmek için ulusal mevzuata göre tavsiye alınmalıdır. Bu gereksinimlerin yanı sıra İİU gerekliliklerine de uyulmalıdır.

Tablo 1, bu ekin uygulandığı yerlere örnekler vermektedir. Bu tablonun yalnızca açıklayıcı olduğu ve tabloyla kesin kapsamın tanımlanmasının kastedilmediği dikkate alınmalıdır. İlgili tabloda belirtilen üretim adımları için GMP ilkelerine bağlılık, geçerli ulusal mevzuata bağlıdır. İİU gerekliliklerinin seviyesi, İTTÜ etkin maddelerinin imalatında ilk adımlardan sonraki adımlara doğru artmaktadır. Bazı erken üretim aşamalarının bu ek kapsamına dâhil edilmesi, bu aşamaların otoritelerce rutin olarak denetleneceği anlamına gelmemektedir. Bu erken aşamalarda, İİU'nun uygulanmasında daha sıkı ya da esnek yaklaşımlar ulusal mevzuata göre geçerli olabilir. Kurumun denetim hakkı saklı kalmak üzere, bazı erken üretim aşamalarının İTTÜ üretim tesislerinden farklı tesislerde olması durumunda İİU gerekliliklerine uygunluğu ilgili dokümanların incelenmesi ile değerlendirilebilir.

Tablo 1. Ek 2A kapsamındaki üretim faaliyetlerine ilişkin açıklayıcı kılavuz

| Örnek Ürünler | Bu Ekin Uygulanması (nota bakınız ¹) | | | |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| | | | | |
| Gen tedavisi: mRNA | Lineer DNA şablonu hazırlığı | In vitro hücre dışı transkripsiyon | mRNA pürifikasyonu | Formülasyon, dolum |
| Gen tedavisi: in vivo viral vektörler | Plazmid üretimi | AHB, ÇHB ² 'in kurulması | Vektör üretimi ve pürifikasyonu | Formülasyon, dolum |
| Gen tedavisi: in vivo non-viral vektörler (çıplak DNA, lipopleksler, polipleksler, vb.) | Plazmid üretimi | Bakteriyel hücre bankasının kurulması ² | Fermantasyon ve pürifikasyon | Formülasyon, dolum |
| Gen tedavisi: ex-vivo genetiği değiştirilmiş hücreler | Başlangıç doku/hücrelerinin bağışlanması, temini ve test edilmesi | Plazmid üretimi Vektör üretimi ³ | Hücrelerin ex-vivo genetik modifikasyonu | Formülasyon, dolum |
| Somatik hücre tedavisi | Başlangıç doku/hücrelerinin bağışlanması, temini ve test edilmesi | AHB, ÇHB ya da primer hücre serisi ya da hücre havuzunun oluşturulması ² | Hücre izolasyonu, kültür pürifikasyonu, hücresel olmayan bileşenlerle kombinasyon | Formülasyon, kombinasyon, dolum |
| Doku Mühendisliği Ürünleri | Başlangıç doku/hücrelerinin bağışlanması, temini ve test edilmesi | İlk işleme, izolasyon ve pürifikasyon, AHB, ÇHB, primer hücre serisi ya da hücre havuzunun oluşturulması ² | Hücre izolasyonu, kültür, pürifikasyon, hücresel olmayan bileşenlerle kombinasyon | Formülasyon, kombinasyon, dolum |

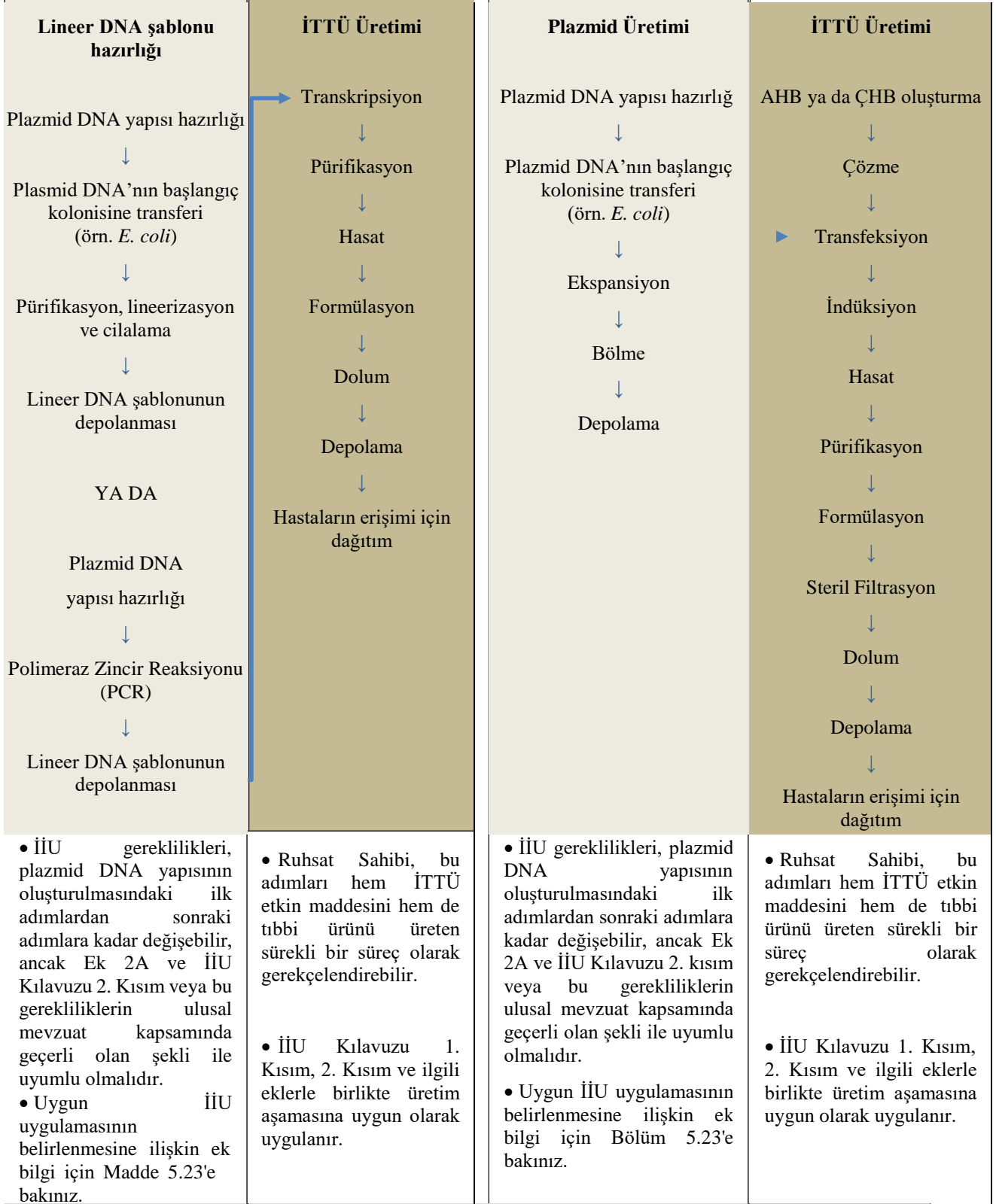
¹ Bu ek, koyu gri renkle gösterilen üretim adımları için geçerlidir. Bu ekin uygulanması veya bu ekin ilkeleri, ulusal mevzuatın gerekliliklerine bağlı olarak açık gri ile gösterilen adımlara uygulanır.

² Hücre bankalarının ve tohum serilerinin kurulması için 5.32 maddelerine bakınız.

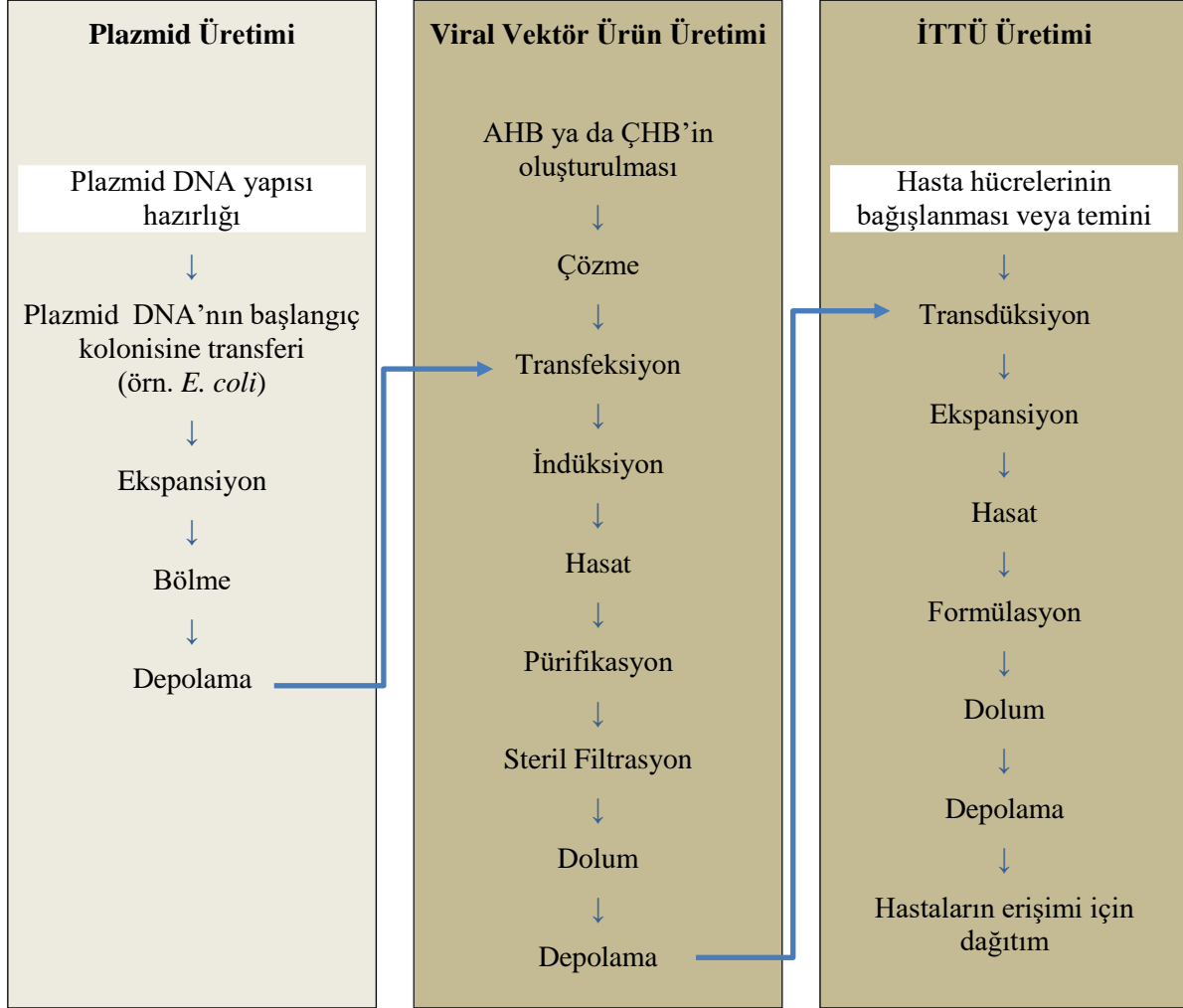
³ Gen tedavisi: ex-vivo genetiği değiştirilmiş hücreler söz konusu olduğunda; İÜ prensiplerinin uygulanmasını gerektiren ulusal yasalarca aksi belirtilmedikçe, bu kılavuz hükümleri geçerlidir.

Aşağıda bazı ürünlerin imalatına yönelik İİU uygulamalarına ilişkin kapsamlı olmayan örnekler verilmiştir:

Şekil 1: Gen tedavisi mRNA İTTÜ üretimine örnek Şekil 2: İn vivo viral vektör gen tedavisi İTTÜ üretimine örnek



Şekil 3: Otolog CAR-T tedavisi İTTÜ üretimine örnek



- İİU gereklilikleri, plazmid DNA yapısının oluşturulmasındaki ilk adımlardan sonraki adımlara kadar değişebilir, ancak Ek 2A ve İİU Kılavuzu 2. Kısım veya bu gerekliliklerin ulusal mevzuat kapsamında geçerli olan şekli ile uyumlu olmalıdır.
- Uygun İİU uygulamasının belirlenmesine ilişkin ek bilgi için Madde 5.23'e bakın.

- Bir viral vektörün üretimine uygulanan İİU gereklilikleri, Ek 2A ve İİU 2. Kısım veya bu gerekliliklerin ulusal mevzuat kapsamında geçerli olan şekli ile uyumlu olmalıdır.
- Uygun İİU uygulamasının belirlenmesine ilişkin ek bilgi için Madde 5.23'e bakın.

- Bu kılavuzun uygulanması, hasta hücrelerinin bağışlanmasını veya teminini içermez.
- Ruhsat Sahibi, bu adımları hem de İTTÜ etkin maddesini hem de tıbbi ürünü üreten sürekli bir süreç olarak gerekelebilir.
- İİU 1. Kısım, 2. Kısım ve ilgili eklerle birlikte üretim aşamasına uygun olarak geçerlidir.

İTTÜ'lerin üretimi, ürünlerin ve süreçlerin doğasından kaynaklanan bazı özel hususlar içerir. Biyolojik tıbbi ürünlerin üretim, kontrol ve uygulanma biçimleri bazı özel önlemleri gerekli kılmaktadır.

Üretim süreçlerinde kullanılan maddeler ve işleme koşulları, belirli hücre ve mikroorganizmaların büyümesi için uygun koşullar sağlaması nedeniyle, yabancı mikrobiyal kontaminantların (örn. bakteri, mantar) büyümesi için de fırsat sağlar. Ayrıca bazı ürünlerin, özellikle harici viral kontaminantları inaktive etmek veya uzaklaştırmak için tasarlanan pek çok saflaştırma tekniğine karşı dayanma yetenekleri sınırlı olabilir. Proseslerin, ekipmanların, tesislerin, yardımcı tesislerin tasarımı, tamponların ve reaktiflerin hazırlanma ve eklenme koşulları, numune alma ve operatörlerin eğitimi (vb. mühendislik ve teknik kontroller) bu tür kontaminasyon vakalarını en aza indirmek için kilit hususlardır. Ayrıca ürüne daha fazla değişkenlik katmamak için üretim süreçlerinin iyi tasarlanması ve kontrol edilmesi gerekir.

Farmakope monograflarında, Klinik Araştırma Başvurusunda ve Ruhsat Dosyasında v.b. yer alan ürün spesifikasyonları, madde ve materyallerin belirli bir biyolojik yük seviyesine sahip olup olmayacağını veya steril olmasının gerekip gerekmediğini ve bunların hangi üretim aşamasına kadar olması gerektiğini belirler. Benzer şekilde üretim, Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasında belirtilen diğer spesifikasyonlarla (örneğin, tohum serisi veya hücre bankası ile arasındaki jenerasyon (ikiye katlanma, pasaj) sayısı) tutarlı olmalıdır.

Sterilize edilemeyen (örn. filtrasyonla) biyolojik materyallerin işlenmesi, kontaminantların karışmasını en aza indirmek için aseptik olarak gerçekleştirilmelidir. Spesifik üretim yöntemlerinin (örn. Virüslerin uzaklaştırılması veya inaktivasyonu) validasyonu için, mevcutsa diğer kılavuz dokümanlarına başvurulmalıdır. Uygun çevresel kontrollerin ve izlemenin, mümkün olan her yerde kapalı sistemlerin ve ürünle temas eden ekipmanların steril tek kullanımlık olmasıyla birlikte, yerinde temizleme ve sterilizasyon sistemlerinin uygulanması kazara kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini önemli ölçüde azaltabilir.

İTTÜ kalite kontrolleri kendine has biyolojik yöntemlerin ve standart fiziko-kimyasal analizlerin bir kombinasyonunu gerektirir. Birçok hücre bazlı üründe, üretim süreci veya in-proses kontrollerle üstesinden gelinemeyecek kadar başlangıç maddesi kaynaklı değişkenlik bulunmaktadır. Başlangıç maddeleri ve hammaddelerin uygun kontrolü, İTTÜ etkin maddesinin iyi tanımlanmış karakterizasyonu ve İTTÜ bitmiş ürünü serbest bırakma testleri, kalite kontrolün önemli bölümünü oluşturur. Kontroller, İTTÜ üretimi için ihtiyaç duyulan biyolojik materyallerin kendine özgü değişkenliğini dikkate almalıdır. Bu nedenle, sağlam bir üretim süreci çok önemlidir, biyolojik etkin maddelerin ve tıbbi ürünlerin üretiminde in-proses kontroller özel bir önem kazanır.

KISIM A: GENEL HUSUSLAR

Kısım A, İİU Kılavuzunun 1. ve 2. Kısım ile eklerindeki ilgili bölümlerine gerektiğinde alternatif veya tamamlayıcı hükümler sağlar. Bu ekin İTTÜ'lerin üretimi için özel rehberlik sağladığı durumlarda (diğer bölümlerin değiştirilmesi, yerine geçmesi veya tekrarı dahil), bu açıkça belirtilecektir. İTTÜ'ler için özel bir husus olmaması durumunda, İİU Kılavuzundaki diğer bölümlerle uyumluluk beklenir.

Not: Ruhsat Sahibi terimi kullanıldığında, aksi belirtilmedikçe, Klinik Araştırma Başvurusuna veya eşdeğerine göre kullanılan araştırma amaçlı İTTÜ için "Sponsor" anlamına gelmelidir.

İİU KILAVUZU 1. KISIMA EK HÜKÜMLER

BÖLÜM 1 FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

Farmasötik Kalite Sistemi

1.1 İTTÜ'lerin her bir üretim serisi; Klinik Araştırma Başvurusu, Ruhsat Dosyası ve tıbbi ürünlerin üretimi, kontrolü ve serbest bırakılmasıyla ilgili diğer mevzuat gerekliliklerine uygun olarak üretildiği ve kontrol edildiği bir Mesul Müdür tarafından onaylanmadıkça satılamaz veya tedarik edilemez. İki aşamalı serbest bırakma sürecine sahip olan (Madde 6.14'te açıklanmıştır) veya alternatif bir tedavinin bulunmadığı durumlarda (Madde 6.11 ila 6.13'te açıklanmıştır) serbest bırakma spesifikasyonlarını karşılamayan ürünlerin tedariki için özel hükümler uygulanır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 1.4 xv'nin yerine geçer)

Kalite Risk Yönetimi

1.2 İİU; tıbbi araştırma aşamasındaki İTTÜ'lerin üretiminden, teknoloji transferinden ve ticari üretimden, ürünün üretiminin sonlandırılmasına kadar olan tüm yaşam döngüsü aşamaları için geçerlidir. Biyolojik süreçler, doğal değişkenlik gösterebilir, bu nedenle yan ürünlerin aralıkları ve doğası değişken olabilir. Sonuç olarak, Ek-20'de ayrıntıları detaylandırılan Kalite Risk Yönetimi (KRY) ilkeleri, bu tıbbi ürün sınıfı için özellikle önemlidir ve değişkenliği en aza indirmek, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon fırsatlarını azaltmak amacıyla geliştirme ve üretim adımlarının tüm aşamalarında kontrol stratejilerini geliştirmek için kullanılmalıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 1.2'nin yerine geçer)

BÖLÜM 2 PERSONEL

2.1 Ürün güvenliği için personelin sağlık durumu dikkate alınmalıdır. İTTÜ etkin maddelerinin ve ürünlerinin üretildiği ve test edildiği alanlarda çalışan personel (temizlik, bakım veya kalite kontrol ile ilgili olanlar dahil); ürünü, personeli ve çevreyi korumak için özel güvenlik önlemleri de dahil üretilen ürünlere ve kendilerine verilen görevlere yönelik eğitim ve periyodik yeniden eğitim almalıdır.

2.2 Personelin sağlık durumunda, ürünün kalitesini olumsuz etkileyebilecek herhangi bir değişiklik, üretim alanında çalışmayı engellemelidir. Personelin sağlığının izlenmesi riskle orantılı olmalıdır; tehlikeli organizmalarla ilgilenen personel için tıbbi tavsiye alınmalıdır. Tehlikeli maddelerle ilgilenen personel için ulusal mevzuatın gerektirdiği şekilde İş Sağlığı ve Güvenliğine (İSG) genel olarak önem verilmelidir.

2.3 İmalat alanlarına giren herkes, yapılacak işlemlere uygun temiz koruyucu giysiler giymelidir.

Çapraz bulaşma olasılığını en aza indirmek için gerektiğinde, tüm personelin (kalite kontrol, bakım ve temizlik personeli dahil) hareketindeki kısıtlamalar Kalite Risk Yönetimi ilkelerine göre kontrol edilmelidir.

Genel olarak personel, canlı mikro organizmalara, genetiği değiştirilmiş organizmalara, toksinlere veya hayvanlara maruz kalan alanlardan diğer ürünlerin, inaktive edilmiş ürünlerin veya farklı organizmaların işlendiği alanlara geçmemelidir. Bu kaçınılmazsa, Kalite Risk Yönetimi (KRY) ilkelerine dayalı bir Bulaşma Kontrol Stratejisi (BKS) uygulanmalıdır (bkz. Madde 3.4 BKS). (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 2.8'in yerini alır.)

BÖLÜM 3 TESİSLER VE EKİPMAN

TESİSLER

Üretim Alanları

3.1 Üretim tesislerinin uygun tasarımı ve işletimi ile tüm ürünler için çapraz bulaşma önlenmelidir. Çapraz bulaşmaya karşı alınan önlemler, ürün kalitesine yönelik risklerle orantılı olmalıdır. Risklerin değerlendirilmesi ve kontrolü için Kalite Risk Yönetimi prensipleri kullanılmalıdır.

Bazı İTTÜ'ler ve bunların üretimine dahil olan materyaller (örneğin virüsler) tarafından oluşturulan risk düzeyine bağlı olarak, riskin kontrol edilebilmesi amacıyla üretim ve/veya ambalajlama işlemleri için tesislerin ve ekipmanların tahsis edilmesi gerekli olabilir. Operasyonel ve/veya teknik önlemlerle yeterince kontrol edilemeyen bir risk arz eden İTTÜ'lerin üretimi için ayrılmış üretim alanları kullanılmalıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 3.6' nın yerini alır)

3.2 Aynı alanda iki veya daha fazla farklı İTTÜ'nün/serinin eşzamanlı üretimine, tüm üretim aşamalarında yeterli operasyonel ve/veya teknik kontrolün alınması şartıyla ve uygulanan önlemlerin KRY ilkeleri kapsamında gerçekleştirildiği takdirde izin verilebilir. Örneğin:

- (a) Çapraz bulaşmayı veya materyallerin karışmasını önlemek için uygun önlemlerin alınması şartıyla aynı odada aynı anda birden fazla kapalı izolatörün (veya diğer kapalı sistemlerin) kullanılması kabul edilebilir.
- (b) Aynı oda içinde farklı viral vektörleri işlemek için birden fazla izolatör kullanıldığında, odadan ve tesisten hava çıkışı %100 olmalıdır (yani hava devir daim olmamalıdır). Ek olarak, viral vektörlerin eşzamanlı üretimi durumunda; kapalı, ayrı ve tek yönlü atık işleminin sağlanması gereklidir.
- (c) Aynı odada birden fazla biyogüvenlik kabininin kullanılma olasılığı, ancak faaliyetleri ayırmak için etkin teknik ve organizasyonel önlemler alındığında kabul edilebilir. Birden fazla biyogüvenlik kabininin eşzamanlı kullanımı ek riskler içerir ve bu nedenle uygulanan önlemlerin, ürünün kalitesine yönelik riskleri ve herhangi bir karışıklığı önlemek için etkili olduğu gösterilmelidir. Dayanağı, KRY ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir.
- (d) Kapalı sisteme sahip olduklarının gösterilebilmesi durumunda, aynı alanda birden fazla kapalı sistemin kullanımına izin verilir. (bk. Madde 3.13)

3.3 Muhafaza için gerekli önlemler ve prosedürler (örn. çevre ve operatör güvenliği için), ürün kalitesi için olan önlem ve prosedürlerle çelişmemelidir.

3.4 Belgelenmiş bir BKS ve KRY ilkelerine göre ayrılması gereken, bulaşıcı viral vektörleri (örn. onkolitik virüsler, replikasyon yetkin vektörler) içeren üretim faaliyetlerinin olması durumunda özel önlemler alınmalıdır. Üretici, BKS'ye ve KRY ilkelerine dayalı olarak gerekli ayırma seviyesini gerekçelendirmelidir. KRY sürecinin sonucu, tesislerin ve ekipmanın belirli bir ürüne tahsis edilmesinin gerekliliğini ve kapsamını belirlemelidir. Bazı durumlarda, ulusal mevzuata uygun olarak, tahsis edilmiş tesisler, tahsis edilmiş alanlar veya tahsis edilmiş ekipman gerekli olabilir. Replikasyona yetkin vektörlerin/ürünlerin veya enfekte olmuş materyallerin/ürünlerin diğer materyaller/ürünler ile eşzamanlı inkübasyonu ve/veya depolanması kabul edilemez.

3.5 Klima santralleri, farklı üretim alanları arasında çapraz bulaşma riskini en aza indirecek şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır ve klima santrallerinin bir alana spesifik olması gerekebilir. KRY ilkelerine dayalı olarak, tek geçişli hava sistemlerinin kullanımına dikkat edilmelidir.

3.6 Materyallerin (kültür ortamı ve tamponlar gibi) üretim süreci sırasında ölçülmesi veya tartılması gerekiyorsa üretim alanında tanımlanmış kriterlere dayanarak (örn. serinin ya da kampanya üretiminin süresi) belirli bir süre boyunca küçük stoklar tutulabilir (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 3.13'ün yerini alır).

3.7 Steril ürünlerin işlenmesinde pozitif basınçlı alanlar kullanılmalıdır. Ancak muhafaza/sınırlama nedenleriyle belirli alanlardaki patojenlere maruziyet noktalarında negatif basınç bulunması kabul edilebilir. Belirli riskleri olan materyallerin (örn. patojenlerin) aseptik olarak işlenmesi için negatif basınçlı alanlar ve biyogüvenlik kabinlerinin kullanıldığı durumlarda, bunlar uygun sınıftaki pozitif basınçlı bir temiz alan ile çevrelenmelidir. Bu basınç kademeleri açık biçimde tanımlanmalı ve Ek 1'de tanımlandığı gibi uygun alarm değerleriyle sürekli olarak izlenmelidir. Bu tür alanların tasarımında, materyallerin çevreye yayılmasını önlemek için alınan önlemler, ürünün sterilite güvence düzeyini (SAL) tehlikeye atmayacak şekilde olmalıdır ve bunun tersi de geçerlidir.

3.8 Ürünün sterilitesi ile doğrudan bağlantılı olan hava filtreleri (ör. kapalı bir sistemin bütünlüğünü korumak için) hidrofobik olmalı, kullanım sırasında izlenmeli (ör. uygunsuz basınç farkı izleme) ve uygun KRY ilkelerine dayalı olarak uygun aralıklarla bütünlük testi ile belirlenmiş ömürleri valide edilmelidir. Filtre sistemi için basınç izleme veya bütünlük testi teknik olarak mümkün değilse satıcı tarafından sağlanan bilgiler onay için dikkate alınabilir. Bununla birlikte söz konusu durum, özellikle tıbbi ürünün uygulanmasından önce serinin serbest bırakılması sırasında mikrobiyolojik kalite kontrol test sonuçlarının erişilebilir olmadığı kısa raf ömürlü İTTÜ'ler için ek bir risk faktörü olarak bulaşma kontrol stratejisinde dikkate alınmalıdır.

3.9 Drenaj sistemleri, çapraz bulaşma riskini en aza indirmek için atık suların etkin bir şekilde nötralize edilebileceği veya dekontamine edilebileceği şekilde tasarlanmalıdır. Atık maddelerin biyolojik olarak tehlikeli mahiyetiyle ilişkili olarak, dış çevrenin bulaşma riskini en aza indirmek için drenaj sistemleri ulusal mevzuata uygun olmalıdır. (İÜ Kılavuzu 1. Kısım Madde 3.11'in yerini alır)

3.10 Üretim tesislerinin partikül ve mikrobiyal kontaminasyonunun çevresel kontrol derecesi, başlangıç maddelerinin potansiyel kontaminasyon seviyesi ve ürüne yönelik riskler göz önünde bulundurularak, ürüne ve üretim adımına uyarlanmalıdır. Mikrobiyolojik çevresel izlem programı, KRY ilkeleri tarafından belirtilen durumlarda, spesifik mikroorganizmaların (örn. konakçı organizma, mayalar, küfler, anaeroblar, vb.) varlığını tespit etmeye yönelik yöntemlerin dahil edilmesiyle desteklenmelidir.

3.11 Proseslerin kapalı olmadığı ve takip eden bir mikrobiyal inaktivasyon prosesi olmaksızın ürünün doğrudan ortam koşullarına maruz kaldığı durumlarda (örn. takviyelerin, besiyerlerinin, tamponların, gazların eklenmesi ve manipülasyonlar sırasında) uygun çevresel koşullar uygulanmalıdır. Aseptik manipülasyonlar için Ek 1'e uygun parametreler (yani B sınıfı arka plana sahip A sınıfı ortam) uygulanmalıdır. Çevresel izleme programı, canlı ve cansız kontaminasyon ile hava basıncı farklarının test edilmesini ve izlenmesini içermelidir. İzleme noktaları KRY ilkelerine göre belirlenmelidir. Numune sayısı, hacim, izleme sıklığı, alarm ve aksiyon limitleri, KRY ilkeleri dikkate alınarak, uygun olarak oluşturulmalıdır. Numune alma yöntemleri, üretim operasyonları için kontaminasyon riski oluşturmamalıdır. Proseste uygun kontrolün gerekli olduğu durumlarda, sıcaklık ve bağıl nem izlenmelidir. Tüm çevresel izleme sonuçları trend haline getirilmelidir.

3.12 Yalnızca istisnai durumlarda; uygun bir üretim ortamı mevcut değil ise, kapalı olmayan prosesler için yukarıda Madde 3.11'de belirtilenden daha az sıkı bir ortam koşulu, Yetkili Otorite tarafından onaylanması ve Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyası veya diğer ulusal gerekliliklere uygun olması şartıyla kabul edilebilir. Bununla birlikte, bu seçenek istisnai olarak kabul edilmeli ve yalnızca ürün, alternatif tedavi seçeneklerinin bulunmadığı yaşamı tehdit eden bir durumu tedavi etmeyi amaçlıyorsa uygulanmalıdır. Üretim ortamı belirtilmeli ve daha az sıkı koşullarda olmasından kaynaklanan önemli riske karşı hasta yararının daha ağır bastığı gerekçelendirilmelidir. Kurum onay verirse, üretici, teknolojiye gelişmeler meydana geldikçe uygun ortamı oluşturmaya devam etmelidir.

3.13 Kapalı sistemler için, bir KRY değerlendirmesinin sonucuna göre, B Sınıfı arka planda A Sınıfından daha düşük sınıflandırılmış bir alan kabul edilebilir. Uygun hava sınıflandırması ve izleme seviyesi, ürünün doğası, üretim prosesi ve kullanılan ekipman dikkate alınarak spesifik riskler ışığında belirlenmelidir. KRY, özellikle izlemenin bir kontaminasyon kaynağı olabileceği durumlarda, kullanılan teknolojinin azaltılmış izlemeyi destekleyip desteklemediğini belirlemek için kullanılmalıdır.

Ek olarak:

(a) Mikrobiyal bulaşma ve çapraz bulaşma riskini önlemek için yeterli kontrol önlemleri uygulandığı takdirde (örn. materyallerin uygun kontrolü, personel akışları ve temizlik), tek kullanımlık steril kitler içinde işleme veya kapalı, otomatik üretim platformu kullanılarak işleme veya kapalı şişelerde, torbalarda veya fermentörlerde C Sınıfında inkübasyon gibi teknolojilerin kullanımı kabul edilebilir. Materyaller daha sonra daha yüksek sınıfa sahip bir temiz alana taşınırsa özel dikkat gösterilmelidir.

(b) Kapalı sistemin tüm kullanım boyunca bütün olarak kaldığı kanıtlanabilirse, D Sınıfı bir arka plan kabul edilebilir.

Kapalı sistem oluşturulmasına ilişkin Ek-1 gereklilikleri dikkate alınmalıdır.

3.14 İstisnai durumlarda, Kurum tarafından onaylandığı takdirde ve Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyası veya diğer mevzuat gereklilikleri uyarınca, İTTÜ üreticisinin veya ruhsat sahibinin doğrudan kontrolü altında olmayan tesislerde (örneğin, üretim adımlarını gerçekleştirmek için kullanılan ekipmanın hastane odalarına veya ameliyathanelere yerleştirilmesi dahil) bir üretim adımının gerçekleştirilmesine izin verilebilir. Bu gibi durumlarda Ek-15, Ek-20 ve bu ekte yer alan ilke ve kılavuzlara uygun olarak prosesin valide durumunu koruduğu kanıtlanmalıdır. Bu düzenlemeler Kurum onayına tabi olmalıdır. Her bir tarafın sorumlulukları yazılı teknik anlaşmalarda tanımlanmalıdır.

EKİPMAN

3.15 Üretim ekipmanı, ürünler için herhangi bir tehlike oluşturmamalıdır. Üretim ekipmanının ürünle temas eden parçaları, ürünün kalitesini etkileyecek ve dolayısıyla herhangi bir tehlike oluşturacak ölçüde reaktif, ortama yabancı madde veren veya absorplayan özellikte olmamalıdır.

Ayrıca, tek kullanımlık sistemler (yani kullan at sistemler) kullanılıyorsa üretici bu tür sistemlerden kaynaklanan ekstrakte edilebilir, sızabilen, çözünmeyen partikül ve maddelerin ürün üzerindeki etkisini dikkate almalı ve doğrulamalıdır. Tek kullanımlık sistemler hakkındaki hükümlere ilişkin Ek-1 dikkate alınmalıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 3.39'un yerini alır)

3.16 Çapraz bulaşma riskini en aza indirmek için gerektiğinde, ekipmanın hareketine ilişkin kısıtlamalar uygulanmalıdır. Genel olarak, ekipman yüksek riskli alanlardan diğer alanlara veya yüksek riskli alanlar arasında taşınmamalıdır (örneğin, enfekte donörlerden elde edilen hücrelerin işlenmesi veya onkolitik virüslerin işlenmesi için kullanılan ekipman). Ekipmanın yer değiştirmesinin kaçınılmaz olduğu durumlarda, mühendislik ve/veya teknik değişiklikleri gözden geçirildikten sonra, risk KRY ilkelerine göre değerlendirilmeli, etkin bir çapraz bulaşma kontrol stratejisi sağlamak için risk azaltılmalı ve izlenmelidir (bk. Madde 3.4 Bulaşma Kontrol Stratejisi). Taşınan ekipmanın kalifikasyon durumu da ayrıca dikkate alınmalıdır.

3.17 Numune alma için olanlar da dahil olmak üzere, canlı organizmaların ve hücrelerin işlenmesi sırasında kullanılan ekipmanın tasarımı, proses sırasında herhangi bir bulaşmayı önlemek için dikkate alınmalıdır.

3.18 Primer muhafaza⁴, biyolojik ajanların yakın çalışma ortamına kaçmasını önlemek için tasarlanmalı ve periyodik olarak test edilmelidir.

3.19 İmalatı desteklemek için kullanılan elektronik sistemler, Ek-11 ve Ek-15'e göre kalifiye edilmelidir. İmalatta kullanılmayan ancak üretim prosesini bilgilendiren biyoinformatikleri (örn. hasta gen dizilimi) destekleyen materyaller üzerinde gerçekleştirilen herhangi bir analitik test valide edilmelidir. Bu tür analitik ekipmanın kullanımdan önce kalifiye olması beklenir.

⁴ "Muhafaza" için Bkz. İİU Genel Sözlüğü

BÖLÜM 4 DOKÜMANTASYON

Spesifikasyonlar

4.1 İTTÜ başlangıç maddeleri ve hammadde spesifikasyonları, mikrobiyolojik kaliteleri de dahil olmak üzere uygun bir kontrol ve gözetim düzeyi sağlamak için kaynak, köken, dağıtım zinciri, üretim yöntemi ve uygulanan kontroller hakkında ek belgelere ihtiyaç duyabilir.

4.2 Bazı ürünler, hangi materyallerin bir seriyi oluşturduğuna ilişkin özel tanımlama gerektirebilir. Otolog ve donör eşleştirilmiş durumlar için imal edilen ürün bir seri olarak görülmelidir.

İzlenebilirlik

4.3 İnsan hücreleri veya dokularının kullanıldığı durumlarda; ulusal mevzuata⁵ göre bireylerin mahremiyeti ve sağlıkla ilgili bilgilerin gizliliği korunur iken, hücreler veya dokularla temas eden tüm maddeler dahil olmak üzere başlangıç maddeleri ve hammaddelerden ürünlerin kullanım noktasında teslim alındığının teyidine kadar tam izlenebilirlik gereklidir.

4.4 İnsan kaynaklı başlangıç maddeleri için, tedarikçinin kimliği ve hücrelerin/dokuların/virüsün kaynaklandığı anatomik ortamın (veya uygun olduğu şekilde hücre hattının, ana hücre bankasının, tohum serisinin tanımlanması) da belirtilmesi gerekir.

4.5 İTTÜ'lerde yer alan hücre/dokuların bağış noktasından üretimine ve bitmiş ürünün alıcısına teslimine kadar çift yönlü takibini sağlayan bir sistem oluşturulmalıdır. Bu sistem manuel veya otomatik olabilir. Bu sistem klinik çalışmaları ve ticari serileri içerecek şekilde üretim yaşam döngüsü boyunca kullanılmalıdır.

4.6 İzlenebilirlik kayıtları, denetlenebilir bir belge olarak tutulmalı ve ilgili seri kaydıyla kesin olarak bağlantılı olmalıdır. Veri depolama sistemi, hastada advers bir reaksiyon olması durumunda, izlenebilirlik verilerinin kolay erişime izin vermesini sağlamalıdır.

4.7 Hücresel ve doku bazlı ürünler ile herhangi bir kişiselleştirilmiş İTTÜ için izlenebilirlik kayıtları, Ruhsat Dosyasında/Klinik Araştırma Başvurusunda veya ulusal mevzuatta⁶ belirtilmedikçe, ürünün son kullanma tarihinden sonra 30 yıl saklanmalıdır. Donör eşleştirilmiş hücreler gibi özel kullanım durumlarına yönelik ürünlerin izlenebilirliğini korumak için özel ihtimam gösterilmelidir. Kan bileşenlerinin tıbbi ürünlerin üretim prosesinde başlangıç maddesi ya da hammadde olarak kullanılması durumunda; kan bileşenlerinin izlenebilirlik gereklilikleri ve ciddi advers reaksiyonların ve olayların bildirilmesi hususunda uygulanan ulusal gereklilikler⁷ geçerlidir. Hematopoietik hücreler de dahil olmak üzere insan hücreleri, izlenebilirlikle ilgili ulusal mevzuatta⁸ belirtilen ilkelere uygun olmalıdır.

4.8 İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak ksenojenik hücreler kullanıldığında, Ruhsat Dosyasında/Klinik Araştırma Başvurusunda veya ulusal mevzuatta aksi belirtilmedikçe, donör hayvanın tanımlanmasına izin veren bilgiler 30 yıl süreyle saklanmalıdır.

^{5,6,8} Bk. İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

⁷ Bk. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliği.

BÖLÜM 5 ÜRETİM

Genel

5.1 İTTÜ'ler, hayvan spongiform ensefalopati ajanlarının beşeri tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskini en aza indirmeye ilişkin geçerli ulusal gerekliliklere uymalıdır.

Gen tedavisi İTTÜ'leri için viral güvenlik, üretim süreci boyunca başlangıç maddeleri (hücre bankaları ve viral tohum stokları dahil) ve hammaddelerin kalitesini sağlayan sistemlere sahip olarak sağlanmalıdır.

5.2 Enfekte donörlerden alınan replikasyon yetkin vektörleri veya materyalleri içeren numune alma, ekleme ve transfer koşulları, viral/enfekte materyalin salınımını önlemelidir.

5.3 Prosesin her aşamasında, materyal ve ürünler mikrobiyal ve diğer bulaşmalardan korunmalıdır. Uygun bulaşma kontrol ve izleme stratejileri uygulanmalıdır (bk. madde 3.4 BKS). Farklı donörlerden ve uygulanabilir olduğunda farklı pozitif serolojik belirteçlere sahip donörlerden alınan hücre preparatları arasında çapraz bulaşma riskine özellikle dikkat edilmelidir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.10'un yerini alır)

5.4 Canlı doku ve hücrelerin teminiyle ilişkili biyolojik yükü azaltmak için antimikrobiyallerin kullanımı gerekli olabilir. Ancak antimikrobiyallerin kullanımı, aseptik üretim gereksiniminin yerini almaz. Antimikrobiyaller kullanıldığında kullanımları kaydedilmelidir; bitmiş üründe mevcudiyeti Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasında özel olarak öngörülmediği sürece (örn. bitmiş ürün matrisinin bir parçası olan antibiyotikler) antimikrobiyaller mümkün olan en kısa sürede uzaklaştırılmalıdır. Ayrıca antimikrobiyallerin herhangi bir ürün mikrobiyal kontaminasyon testini veya sterilite testini etkilemediğinden ve bitmiş üründe bulunmadıklarından emin olmak önemlidir (Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasında özel olarak gerekçelendirilmedikçe).

5.5 Kaplara, ekipmana veya tesislere uygulanan etiketler açık, iyi tanımlanmış ve üreticinin kararlaştırdığı formatta olmalıdır.

Hastaya özel veya otolog ürün için herhangi bir özel metin de dahil olmak üzere etiketlerin hazırlanması, basılması, saklanması ve uygulanmasına özen gösterilmelidir. İnsan hücreleri veya dokusundan elde edilen hücreleri içeren ürünler için donörün etiketleri, tam izlenebilirlik sağlamak için gerekli tüm ilgili bilgileri içermelidir. Otolog ürünler söz konusu olduğunda, benzersiz hasta tanımlayıcısı ve "yalnızca otolog kullanım içindir" ibaresi dış ambalaj üzerinde veya dış ambalajın olmadığı durumlarda doğrudan ambalaj üzerinde ve ulusal mevzuatta⁹ tanımlandığı şekilde belirtilmelidir.

Ürünün hatalı uygulanması riski yeterince azaltıldığı sürece alternatif yaklaşımlara/önlemlere izin verilir. Araştırma aşamasındaki körlenmiş İTTÜ'ler için, "otolog kullanım" belirtme şartı, hasta güvenliğini korurken körleme sağlayan bir barkod veya alternatif bir eşdeğer mekanizma ile değiştirilebilir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.13'ün yerini alır)

5.6 Primer ve sekonder ambalajlama işlemleri için bir program kurulurken, çapraz bulaşma, karışma veya değişme riskinin en aza indirilmesine özel dikkat gösterilmelidir. Sterilite ve/veya düşük biyolojik yük gerekliliklerine uyulmalı ve ayrıştırma stratejileri uygulanmalıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.49'un yerini alır)

5.7 İTTÜ'lerin üretimi için kapalı sistemler kullanılıyorsa kapalı durumu sağlamak için ekipmanın tüm parçalarının doğru şekilde bağlandığından emin olmak için kontroller gerçekleştirilmelidir. Bu testlerin otomatik sistemlere uygulanmasına özel dikkat gösterilmelidir. Mümkünse ve KRY ilkelerine dayandırılmışsa, örneğin tedarikçiler tarafından gerçekleştirilen testler

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

hesaba katılarak, tek kullanımlık sistemlerin bütünlüğü, kullanımdan önce ve potansiyel olarak kullanımdan sonra, muhtemelen otomatik olarak, uygun sıklıkta doğrulanmalıdır. Yeniden kullanılan ekipmanın bütünlüğü, temizlik ve sterilizasyondan sonra kullanımdan önce doğrulanmalıdır.

5.8 Aseptik teknikler uygulanmadan (örn. steril bağlantılar veya aseptik olarak bağlanmış filtreler kullanılmadan) materyal eklendiğinde veya geri alındığında sistem artık kapalı olarak kabul edilmez.

5.9 Kromatografi ekipmanlarının kullanıldığı durumlarda, özellikle kampanya üretiminde ve çoklu ürün ortamlarında kullanıldığında, matrisler, yuvalar ve ilgili ekipman için uygun bir kontrol stratejisi (risklere uyarlanarak) uygulanmalıdır. Aynı matrisin farklı proses aşamalarında tekrar kullanılması, taşınan kontaminasyon riski nedeniyle önerilmez. Bu tür herhangi bir yeniden kullanım, uygun validasyon verileriyle desteklenmelidir. Kromatografi kolonlarının kabul kriterleri, çalışma koşulları, rejenerasyon yöntemleri, kullanım ömrü ve sanitizasyon veya sterilizasyon yöntemleri tanımlanmalıdır.

5.10 Herhangi bir kriyoprezervasyon aşamasında özel gereksinimlere çok dikkat edilmelidir, örn. donma veya çözülme sırasında sıcaklık değişim hızı. Depolama haznesinin tipi, yerleştirme ve geri alma prosesi, çapraz bulaşma riskini en aza indirmeli, ürünlerin kalitesini korumalı ve doğru şekilde alınmasını kolaylaştırmalıdır. Pozitif serolojik belirteçlere sahip ürünlerin güvenli bir şekilde taşınması ve depolanması için dokümanite edilmiş prosedürler mevcut olmalıdır.

5.11 Seçilen ambalaj malzemesinin uygunluğu dikkate alınmalıdır. Ultra düşük sıcaklıklarda (-60 °C veya daha düşük) saklanan kaplar için kullanılan basılı etiket metinlerinin yapışkanlığı, dayanıklılığı ve okunabilirliği doğrulanmalıdır. Ayrıca ultra düşük sıcaklıklarda depolama sırasında oluşabilecek kap kapak bütünlüğü riskini en aza indirmek için bütünsel bir yaklaşım uygulanmalıdır. Uygun primer ambalaj bileşenlerinin seçimini ve kap/kapak mühürleme sürecinin kalifikasyonunu desteklemek için kanıta dayalı veriler oluşturulmalıdır.

Üretimde Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

5.12 Üretilen ürünler tarafından oluşturulan çapraz bulaşma risklerini değerlendirmek ve kontrol etmek için kanıta dayalı bir KRY süreci uygulanmalıdır. Dikkate alınması gereken faktörler şunları içerir:

(a) kullanılan vektörler ve replikasyon yetkin virüsün meydana gelme riski (replikasyon sınırlı, replikasyon kusurlu, koşullu replikasyon yeteneği olan ve replikasyon yeteneği olmayan vektörlerin kullanımından kaynaklanan farklı risk seviyeleri dahil),

(b) tesis/ekipman tasarımı ve kullanımı,

(c) personel ve materyal akışı,

(d) mikrobiyolojik ve diğer dış kaynaklı ajan kontrolleri,

(e) başlangıç maddelerinin /etkin maddenin ve hammaddelerin özellikleri,

(f) proses karakteristikleri,

(g) temiz oda koşulları,

(h) temizlik prosesleri ve

(i) ürünlerin değerlendirilmesinden elde edilen ilgili limitlere göre analitik yetenekler.

Kalite Risk Yönetimi sürecinin sonucu; proses iş akışını ve belirli bir ürün için hangi tesis ve ekipmanların tahsis edilmiş olması veya tek kullanımlık sistemlerin kullanılması gerekliliğini ve bunların kapsamını belirlemek için temel olmalıdır. Bu, ürüne temas eden belirli parçaların tahsis edilmesi veya tüm üretim tesisinin tahsis edilmesine kadar kapsayabilir. Gereçlendirildiğinde, üretim faaliyetlerini çok ürünlü bir tesiste ayrılmış, bağımsız bir üretim alanıyla sınırlandırmak kabul edilebilir. Sonuçlar Bulaşma Kontrol Stratejisi ile birlikte gözden geçirilmelidir.

(İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.20'nin yerini alır)

5.13 Sterilizasyon, dezenfeksiyon, virüs uzaklaştırma veya inaktivasyonu için uygulanan yöntemler valide edilmelidir. Üretim sırasında virüs inaktivasyonu veya virüs uzaklaştırma işleminin yapıldığı durumlarda, tekrar bulaşma riskini ortadan kaldıracak önlemler alınmalıdır. (bk. Madde 5.19 (a))

5.14 Canlı organizmaların kazara salınmasıyla başa çıkmak için bir acil durum planı yürürlükte olmalıdır. Bu planda; sınırlama, operatörlerin korunması, temizlik, dekontaminasyon ve kullanıma güvenli geri dönüş için yöntem ve prosedürler ele alınmalıdır. Özellikle canlı organizmaların kazara dökülmesine hızlı ve güvenli bir şekilde müdahale edilmelidir. KRY süreci doğrultusunda her organizma veya ilgili organizma grupları için dekontaminasyon önlemleri mevcut olmalıdır. Dekontaminasyon önlemlerinin etkinliği valide edilmelidir.

5.15 Açık bir şekilde bulaşma olduğunda, dökülmeler veya aerosoller gibi ya da potansiyel olarak tehlikeli bir organizma söz konusu olduğunda, evrak işleri de dahil olmak üzere üretim ve kontrol materyalleri yeterince dezenfekte edilmeli veya bilgiler dışarıya başka yollarla taşınmalıdır. Etkilenen alandaki ürünler ve diğerleri üzerindeki etkilerinin bir değerlendirmesi de yapılmalıdır.

5.16 Çapraz bulaşma riskleri, ürünün özellikleri (örn. başlangıç maddelerinin biyolojik özellikleri, saflaştırma tekniklerine dayanma olasılığı) ve üretim prosesi (örn. dış kaynaklı mikrobiyal kontaminantlara üreme fırsatı sağlayan proseslerin uygulanması) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Sterilize edilemeyen İTTÜ'ler için, kontaminantların girişini en aza indirmek için tüm açık işlemler (örn. dolum) aseptik olarak gerçekleştirilmelidir.

5.17 İstenmeyen aerosol oluşumuna yol açabilecek tüm üretim adımlarında (örn. santrifüjleme, vakum altında çalışma, homojenizasyon ve sonikasyon), çapraz kontaminasyonu önlemek için uygun, hafifletici tedbirler uygulanmalıdır. Enfeksiyöz materyallerle çalışırken özel önlemler alınmalıdır.

5.18 Belirlenen risklere uygun olarak çapraz kontaminasyonu önlemek için tedbirler alınmalıdır. Çapraz bulaşmayı önlemek için değerlendirilebilecek tedbirler, aşağıdakilerle sınırlı olmamakla birlikte şunları içerir:

- (a) ayrılmış tesisler,
- (b) tüm üretim tesisini tahsis etmek veya bağımsız bir üretim alanını kampanya bazında (zamanda ayırma) tahsis etmek ve ardından etkinliği valide edilmiş bir temizlik prosesi uygulamak,
- (c) uygun temizlik prosedürleri:
 - i.temizleme prosedürü (teknik, sanitasyon adımlarının sayısı, vb.), ürünün ve üretim prosesinin spesifik karakteristiklerine uyarlanmalıdır;
 - ii.gerekli temizlik ve dekontaminasyon prosedürlerini, bunların sıklığı da dahil olmak üzere, belirlemek için bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir;
 - iii.asgari olarak her seri arasında uygun temizlik ve dekontaminasyon uygulanmalıdır; ve
 - iv. tüm temizlik ve dekontaminasyon prosedürleri valide edilmelidir.
- (d) Proses ekipmanları arasında materyal veya ürün transferi ve işleme için “kapalı sistemlerin” kullanılması,
- (e) Potansiyel hava kaynaklı kontaminantları belirli bir alan içinde sınırlandırmak için hava kilitlerinin ve kademeli basınç farklarının uygun biçimde kullanılması,
- (f) tek kullanımlık sistemlerin kullanımı,
- (g) Diğer uygun organizasyonel önlemlerden bazıları aşağıda yer almaktadır:
 - i.ekipmanın belirli parçalarının (örn. filtreler) belirli bir risk profiline sahip belirli bir ürün tipine tahsis edilmesi;

ii.yüksek kontaminasyon riski olan ürünlerin işlendiği alanlarda özel koruyucu giysiler bulundurmak;

iii.atıkların, kontamine durulama suyunun ve kirlenmiş kıyafetlerin yönetimi için yeterli önlemlerin uygulanması; ve

iv. personel hareketlerine kısıtlamalar uygulamak.

(İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.21'in yerini alır)

Validasyon

5.19 Proses validasyonu sırasında, doku/hücre miktarının sınırlı olabileceği ihtimali dikkate alınmalıdır. Proses hakkında maksimum bilgi kazanmaya yönelik bir strateji uygulanmalıdır.

Validasyon çalışmaları, tanımlanmış prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır. Özellikle aşağıda belirtilenler olmak üzere, sonuçlar ve çıkarımlar kaydedilmelidir.

(a) Araştırma amaçlı, erken aşama klinik araştırmalar (faz I ve faz I/II) için üretilen İTTÜ'lerin, ilgili faz ile ilişkili bilgi ve riskle orantılı olarak valide edilmesi beklenir. Tüm aseptik prosesler ve sterilizasyon proseslerinin yanı sıra araştırma ürünleri ve onaylanmış İTTÜ'ler için virüs uzaklaştırma veya virüs inaktivasyonunun valide edilmesi beklenmektedir. Dezenfeksiyon yöntemlerinin etkinliği kanıtlanmalıdır. Tüm fazlar için Ek 13'te belirtilen ilkeler uygulanmalıdır.

(b) Tüm aseptik prosesler için, başlangıç validasyonunun bir parçası olarak aseptik proses simülasyonları yapılmalı ve daha sonra Ek 1'e uygun olarak altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Sık olmayan üretim durumunda (yani iki partinin üretimi arasındaki süre altı aydan daha uzun ancak bir yıldan az ise), proses simülasyon testinin bir sonraki partinin imalatından önce yapılması kabul edilebilir. Bu koşul; proses simülasyon testinin sonuçlarının, üretime başlamadan önce erişilebilir olması şartıyla sağlanır. Bu yaklaşımdan herhangi bir sapma; ürünün doğası, ürün kalitesi ve hasta güvenliğinin tüm yönleri göz önünde bulundurularak KRY ilkeleriyle kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

(c) Eğer İTTÜ rutin olarak üretilmiyorsa (yani bir yıldan fazla üretilmemiş ise), aseptik proses simülasyonu, tüm ilgili operatörler dahil edilerek, üretime başlamadan önce en az üç tekrar şeklinde gerçekleştirilmelidir. KRY ilkeleri Ek 1'e uygun olarak uygulanmalıdır. Bu yaklaşımdan herhangi bir sapma; ürünün doğası, ürün kalitesi ve hasta güvenliğinin tüm yönleri göz önünde bulundurularak KRY ilkeleriyle kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

(d) Proses validasyonu sırasında temsili materyallerin kullanımı, başlangıç materyalleri kısıtlı olduğunda kabul edilebilir (örn. otolog İTTÜ'ler, eşleştirilmiş donör durumunda allojenik ürünler, hücrelerin Ana Hücre Bankasına ekspansiyonunun olmadığı allojenik ürünler). Temsili başlangıç materyalinin ürünü ne derece temsil ettiği değerlendirilmelidir (Örneğin donör yaşı, sağlıklı donörlerden alınan materyallerin kullanımı, anatomik kaynak (örn. femur vs. iliak kanat) veya diğer farklı karakteristik özellikler (örn. temsili hücre tiplerinin kullanımı veya ürün spesifikasyonlarında öngörülenden daha yüksek pasaj sayısına sahip hücrelerin kullanılması gibi)).

(e) Mümkün olduğunda; üretim prosesinin kilit yönleri için, temsili materyallerin kullanımının, gerçek başlangıç maddelerinden örneklerle tamamlanmasına dikkat edilmelidir. Örneğin, bir genetik bozukluğu tedavi etmek için otolog hücrelerin modifikasyonuna dayanan bir İTTÜ durumunda, otolog hücrelerin (koşuldan etkilenmiş) kullanıldığı proses validasyonu, prosesin genetik modifikasyonun kendisine odaklanan kısımlarıyla sınırlı olabilir. Diğer yönler, temsili bir hücre tipi kullanılarak valide edilebilir.

(İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.23'ün yerini alır)

İTTÜ Etkin Maddeleri Dahil Farklı Tür Materyallerin Kontrolü

5.20 Materyal tedarikçilerinin onaylanması ve sürdürülmesi için aşağıdakiler gereklidir:

İTTÜ Etkin maddeleri

Tedarik zinciri izlenebilirliği oluşturulmalıdır. Etkin madde başlangıç maddelerinden bitmiş tıbbi ürüne kadar, ilişkili riskler resmi olarak değerlendirilmeli ve periyodik olarak doğrulanmalıdır. Etkin maddenin kalitesine yönelik riskleri azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

Her etkin madde için tedarik zinciri ve izlenebilirlik kayıtları mevcut olmalı ve İTTÜ'nün üreticisi tarafından saklanmalıdır.

Hammaddeler ve yardımcı maddeler

Üretim prosesini belirlemeden önce ve ilgili materyalde bir değişiklik uygulandığında, bir KRY süreciyle, ilgili materyalden kontaminasyon riski ve bunların tüm üretim süreci ve ortaya çıkan ürün üzerindeki etkisi değerlendirilmelidir. Materyallerin kalitesine yönelik riskleri azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

Üretim ve depolama sırasında İTTÜ ile doğrudan temas eden materyal

İTTÜ ile doğrudan temas eden tüm materyaller uygun kalitede olmalıdır. Özellikle tek kullanımlık sistemler için mikrobiyolojik kontaminasyon riski değerlendirilmelidir.

(İİU Kılavuzu Kısım I Bölüm 5.29'un yerini alır)

5.21 Yalnızca Kalite Birimi tarafından serbest bırakılan ve son kullanma tarihi veya retest tarihi geçmemiş materyaller kullanılmalıdır. Gerekli testlerin sonuçlarının henüz erişilebilir olmadığı durumlarda, test sonuçları tamamlanmadan önce materyallerin işlenmesine izin verilebilir. Bu durumda; potansiyel olarak test sonucu uygun olmayan bir materyal kullanma riski ve bunun diğer seriler üzerindeki potansiyel etkileri açıkça tanımlanmalı ve KRY ilkeleri kapsamında değerlendirilmelidir. Bu gibi durumlarda, bitmiş ürünün serbest bırakılması, bu testlerin tatmin edici sonuçlarına bağlıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.34'ün yerine geçer)

5.22 İlgili İİU gerekliliklerine uyduklarını doğrulamak için tüm materyallerin tedarikçilerinin (örn. üreticiler ve distribütörler) düzenli olarak kalifikasyonu gerçekleştirilmelidir. Bir üreticinin veya distribütörün tesislerinde yerinde denetim yapılması gerekip gerekmediği, KRY ilkelerine dayalı olarak belirlenmelidir. Genel olarak, ürün risk profiline (PRP) göre, üretim süreci için kritik olarak tanımlanan tüm materyallerin tedarikçilerinde denetimlerin yapılması gereklidir. Bu ek tarafından değiştirilen şekliyle Bölüm 7'de ayrıntıları verilen hükümlere bakınız.

5.23 KRY ilkelerinin toplam tedarik zincirine uygulanması, materyal kalitesine yönelik riskleri anlama sürecinin kritik bir parçasıdır. ICH Q8 Farmasötik Geliştirme Kılavuzunda açıklanan tasarım yoluyla kalite ilkeleri (QbD) uygulanabilir:

(a) Ruhsat Sahibi, Ürün Risk Profilleri (PRP) aracılığıyla üretim sırasında ürünle doğrudan temas halinde olan tek kullanımlık sistemler, primer ambalaj malzemeleri ve diğer malzemeler gibi, İTTÜ etkin maddelerini, başlangıç maddelerini, hammaddeleri ve diğer materyalleri nelerin oluşturduğunu tanımlamalıdır. Ürün Risk Profilleri, her bir materyale uygulanan kontrol seviyelerini doğrulamak için kullanılmalıdır.

(b) Ürün Risk Profilini uygun biçimde oluşturabilmek için; İTTÜ için Hedef Ürün Kalite Profili (QTPP) oluşturulmalı ve Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ve Kritik Proses Parametreleri (CPP) tanımlanmalıdır.

(c) Kullanılan her materyal için, kaynağından bitmiş ürün dozaj formuna dahil edilmesine kadar, kalite, güvenlik ve fonksiyona yönelik riskler belirlenmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken alanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içermelidir:

- i. bulaşıcı spongiform ensefalopati;

- ii. viral kontaminasyon potansiyeli;
- iii. mikrobiyolojik kontaminasyon veya endotoksin/pirojen kontaminasyonu potansiyeli;
- iv. genel olarak, hammaddelerden kaynaklanan veya prosesin bir parçası olarak ortaya çıkan ve taşınan herhangi bir safsızlık potansiyeli;
- v. steril olduğu iddia edilen materyaller için sterilite güvencesi;
- vi. tahsis edilmiş ekipman ve/veya tesislerin olmadığı durumda diğer proseslerden taşınan safsızlık potansiyeli;
- vii. uygulanabilir olduğunda, soğuk zincir yönetimi dahil depolama/taşıma koşulları ve çevresel kontrol
- viii. stabilite

(d) Her materyalin kullanımı ve fonksiyonuyla ilgili olarak aşağıdakiler göz önünde bulundurulmalıdır:

- i. Materyali içerecek tıbbi ürünün farmasötik formu ve kullanımı;
- ii. Materyalin formülasyondaki fonksiyonu ve gen tedavisi tıbbi ürünleri için bu materyalin gen ekspresyonuna etkisi;
- iii. Nihai ürünün fonksiyonunun değerlendirilen materyale bağlı olma derecesi ve üretim prosesinde daha fazla kontrol edilme olasılığı (örn. eğer gen sekansı yanlışsa, bu durum ne kadar kolay tespit edilebilir ve düzeltilebilir veya eğer ürün kontamine olmuşsa bu durum üretim sürecinin ilerleyen aşamalarında ne kadar olasılıkla tespit edilebilir veya düzeltilebilir);
- iv. Nihai ürünün uygulama zamanına göre materyallerin hazırlanma zamanı;
- v. Nihai ürün seri boyutunun küçük olması durumunda (örn. 5-50 mg), bu duruma özel referansla materyal miktarı;
- vi. Materyalle ilgili olarak hem küresel hem de yerel bir şirket düzeyinde bilinen herhangi bir kalite kusuru/sahte ürün/tağış durumu;
- vii. İTTÜ' nün Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ve Kritik Proses Parametreleri (CPP) üzerindeki bilinen veya potansiyel etkisi;
- viii. Hasta güvenliğini sağlamakla ilgili olduğu bilinen veya tanımlanan diğer faktörler.

(e) Yukarıda belirtilen değerlendirmeye göre risk profili düşük, orta veya yüksek olarak belgelenmeli ve bunun sonucu Ürün Risk Profilini belirlemek için kullanılmalıdır. Bu temelde, Ruhsat Sahibi, Hedef Ürün Kalite Profilini kontrol etmek ve sürdürmek için yürürlükte olması gereken İÜ unsurlarını oluşturmalı ve belgelemelidir.

(f) Ürün Risk Profili ve uygun İÜ düzeyi tanımlandıktan sonra, aşağıdaki mekanizmalar vb. aracılığıyla sürekli risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir:

- i. İlgili materyalden alınan serilerle ilişkili kusurların sayısı;
- ii. Bu tür kusurların türü/şiddeti;
- iii. Materyal kalitesinin izlenmesi ve trend analizi;
- iv. Bitmiş ürün kalite özelliklerindeki trendlerin gözlemlenmesi; bu, materyalin doğasına ve rolüne bağlı olacaktır;
- v. Materyal üreticisinde gözlemlenen organizasyonel, prosedürel değişiklikler veya teknik/proses değişiklikleri.

(g) Uygulanabilir olduğu şekilde Ürün Risk Profili, Klinik Araştırma Başvurusuna veya Ruhsat Dosyasına dahil edilmelidir.

(h) Hedef Ürün Kalite Profili; Kurum tarafından onaylandıktan sonra üretim prosesinde, hangi kontrollerin önemli olduğu ve beklendiği, hangilerinin muaf tutulabileceği konusunda üreticiye rehberlik etmelidir. Üretici, gelen başlangıç maddeleri için gerçekleştirilen test seviyesini gereeklendiren bir kontrol stratejisi oluşturmalıdır.

5.24 Bulaşmanın önlenmesine ve materyallerin değişkenliğinin en aza indirilmesine özellikle dikkat edilmelidir. Ürünle ilgili spesifikasyonlar (Farmakope monograflarında, Klinik Araştırma Başvurusunda ve Ruhsat Dosyasında vb. yer alan), maddelerin ve materyallerin belirli bir biyolojik yük seviyesine sahip veya steril olup olmayacağını ve bu özelliğin hangi aşamada olması gerektiğini belirleyecektir.

5.25 Terminal sterilizasyonun mümkün olmadığı ve mikrobiyal yan ürünlerin uzaklaştırılmasının sınırlı olduğu ürünler için, materyallerin kalitesi ve aseptik üretim prosesi için gerekli kontroller daha büyük önem kazanır. Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasının, izin verilen bir biyolojik yük türü ve seviyesi sađladđı durumlarda, örneğin İTTÜ etkin madde aşamasında, kontrol stratejisi bu durumun belirtilen limitler içinde sürdürülmesinin yollarını ele almalıdır.

5.26 Başlangıç maddeleri, hammaddeler ve ürünlerle doğrudan temas eden materyallerin (örn. tek kullanımlık sistemler); tedarikçilerinin seçimi, kalifikasyonu, onaylanması ve sürdürülmesi, satın alma ve kabulleri ile birlikte farmasötik kalite sisteminin bir parçası olarak belgelendirilmelidir. Gözetim düzeyi; materyallerin kaynakları, üretim prosesi, tedarik zincirinin karmaşıklığı ve nihai kullanımı dikkate alınarak İTTÜ'ye konulan her bir materyalin oluşturduğu risklerle orantılı olmalıdır. Her tedarikçi / materyal onayı için destekleyici kanıtlar muhafaza edilmelidir. Bu faaliyetlere dahil olan personel; tedarikçiler, tedarik zinciri ve ilgili riskler hakkında güncel bilgiye sahip olmalıdır. Mümkünse, bu materyaller doğrudan üreticiden veya üretici tarafından onaylanmış bir tedarikçiden satın alınmalıdır. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.27'nin yerini alır)

5.27 İnsan kaynaklı başlangıç maddeleri için, İTTÜ üreticisi (veya uygun olduğunda Ruhsat Sahibi) ve tedarikçi (kan ve doku kuruluşları dahil) arasındaki anlaşma, bilgi aktarımına ilişkin açık hükümler içermelidir. Bu durum, özellikle, tedarikçi tarafından gerçekleştirilen test sonuçlarını, izlenebilirlik verilerini ve üretilen İTTÜ'lerin kalitesi veya güvenliği üzerinde etkisi olabilecek ve tedarikten sonra erişilebilir olan donör bilgilerinin iletimini kapsamalıdır. İnsan kanı ve kan bileşenleri, hematopoietik progenitör hücreler, insan dokuları ve hücrelerinin üretim amaçlı bağışı ve temini kapsamında gerekli olan ulusal mevzuata^{10,11} uyulması gerekmektedir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.28'in yerini alır).

5.28 Kalite Risk Yönetimi sürecinde (Ürün Risk Profiline göre) kritik olarak sınıflandırılan materyaller için Ruhsat Dosyasında veya Klinik Araştırma Başvurusunda üretici tarafından belirlenen kalite gereksinimleri, ürün yaşam döngüsü boyunca tedarikçilerle tartışılmalı ve anlaşmaya varılmalıdır. Taşıma, etiketleme, ambalajlama ve dağıtım gereksinimleri, şikayetler, geri çekme ve reddetme prosedürleri dahil olmak üzere üretim, test ve kontrolün ilgili kısımları resmi bir kalite anlaşmasında belgelendirilmelidir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 5.28'in yerini alır)

Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan İnsan Kanı, Dokuları ve Hücreleri

5.29 İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak kullanılan insan kanı, dokuları ve hücrelerinin bağışı, tedariki ve test edilmesi, geçerli ulusal mevzuata^{10,11} uygun olmalıdır.

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

¹¹ Bk. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliği

- (a) Ülkemizde; kan, hücre ve dokuların temini, bağışlanması ve test edilmesi düzenlenmiştir^{12,13}. Bu tür tedarik tesisleri, Bakanlıkça verilen uygun onaylara sahip olmalıdır ve bu durumun tedarikçi yönetiminin bir parçası olarak doğrulanması gereklidir.
- (b) Hücre tedavileri için; hücrelerin tedarik edilmesinden üretimine ve hastaya geri uygulanmasına kadar aseptik prosesin sürdürülmesi sağlanmalıdır.
- (c) Bu tür insan hücreleri veya dokuları ithal edildiğinde, ulusal kalite ve güvenilirlik standartlarına eşdeğer standartları karşılamalıdır. İzlenebilirlik, ciddi advers reaksiyon ve ciddi advers olay bildirim gereklilikleri ulusal mevzuatta belirtilmektedir.
- (d) İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak kullanılan kan, doku ve hücrelerin işlenmesinin kan veya doku kuruluşlarında gerçekleştirileceği bazı durumlar olabilir. Bu duruma, yalnızca ulusal mevzuat tarafından onaylandığı takdirde (örn. aksi takdirde materyal tehlikeye girer ise ve işleme yalnızca minimal manipülasyon içerirse) izin verilebilir.
- (e) Kan, doku ve hücreler; İTTÜ üreticisine gönderilmeden önce kan veya doku kuruluşunda Merkez Sorumlusu tarafından serbest bırakılmalıdır. Bundan sonra normal tıbbi ürün başlangıç maddesi kontrolleri uygulanır. Doku kuruluşu tarafından sağlanan tüm dokuların/hücrelerin test sonuçları tıbbi ürünün üreticisine sunulmalıdır. Bu tür bilgiler, uygun materyal ayrımı ve depolama kararlarını vermek için kullanılmalıdır. Doku kuruluşundan test sonuçları alınmadan önce üretime başlanması gereken durumlarda, doku kuruluşunda Merkez Sorumlusu tarafından serbest bırakılan doku ve hücrelerle çapraz kontaminasyonu önlemek için kontrollerin mevcut olması koşuluyla, doku ve hücreler tıbbi ürün üreticisine gönderilebilir.
- (f) İlgili tüm taraflar (örn. üreticiler, doku kuruluşu, sponsorlar, ruhsat sahibi) arasındaki sorumlulukları açıkça tanımlayan bir teknik anlaşma yürürlükte olmalıdır.
- (g) Kan, doku ve hücrelerin üretim sahasına taşınması, sorumlu taraflar arasındaki yazılı bir anlaşma ile kontrol edilmelidir. Üretim tesisleri, belirtilen depolama ve nakliye koşullarına uyulduğunun belgeli kanıtına sahip olmalıdır.
- (h) Hücreler veya dokularla temas halindeki materyaller de dahil olmak üzere, doku kuruluşlarında başlayan ve alıcıya/alıcılara kadar uzanan izlenebilirlik gereksinimlerinin devamlılığı (her iki yönde de) sağlanmalıdır.

Tohum Serisi ve Hücre Bankası Sistemi

5.30 Allojenik İTTÜ üretimi, hücre kültürü veya embriyolarda ve hayvanlarda çoğaltmayı içeriyorsa, ana ve çalışma virüs tohum serileri ve/veya hücre bankalarından oluşan bir sistem önerilir. Bu, tekrarlanan alt kültürlerden veya çoklu nesillerden kaynaklanabilecek istenmeyen özellik kaymasını önleyebilir.

5.31 Tohum serisi veya hücre bankası, etkin madde ve bitmiş ürün arasındaki jenerasyon sayısı (ikiye katlanma, pasajlar), Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasındaki spesifikasyonlarla uyumlu olmalıdır.

5.32 Ürün yaşam döngüsü yönetiminin bir parçası olarak, ana ve çalışma hücre bankası jenerasyonları da dahil olmak üzere tohum serilerinin ve hücre bankalarının oluşturulması, ayrıca bakımı ve depolanması, uygun İÜ koşulları altında gerçekleştirilmelidir. Bu koşullar, tohum serisini, hücre

¹² Bk. İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

¹³ Bk. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliği

bankasını ve bunları idare eden personeli korumak için uygun şekilde kontrol edilen bir ortamı içermelidir. Tohum serisi ve hücre bankasının oluşturulması sırasında, aynı alanda veya aynı kişiler tarafından başka hiçbir canlı veya enfeksiyöz materyal (örn. virüsler, hücre hatları veya hücre suşları) eş zamanlı olarak işlenmemelidir. Ana tohum veya hücre bankası jenerasyonunun kurulmasından önceki tüm aşamalar için İÜ prensipleri uygulanabilir. Ana hücre bankası öncesi tüm bankalama aşamaları için, izlenebilirliği destekleyecek dokümanlar mevcut olmalıdır. Geliştirme sırasında kullanılan ve ürün güvenliği üzerinde potansiyel etkisi olan bileşenlerle (örn. biyolojik kaynaklı reaktifler) ilgili tüm hususlar, ilk kaynaktan ve genetik geliştirmeden itibaren dokümante edilmelidir.

5.33 Ana ve çalışma hücre bankaları ile ana ve çalışma tohum serilerinin kurulmasını takiben karantina ve serbest bırakma prosedürlerine uyulmalıdır. Bu uyum, kontaminantlar için uygun karakterizasyonu ve testleri içermelidir. Devam eden kullanım uygunlukları, ardışık ürün serilerinin özelliklerinin ve kalitelerinin tutarlılığı ile daha da kanıtlanmalıdır. Tohum serilerinin ve hücre bankalarının stabilitesi ve geri kazanımının kanıtları dokümante edilmeli ve kayıtlar, trend değerlendirmesine izin verecek şekilde tutulmalıdır.

5.34 Tohum serileri ve hücre bankaları, kontaminasyon veya karışıklık risklerini en aza indirecek şekilde (örn. sıvı azotun buhar fazında kapalı kaplarda) saklanmalı ve kullanılmalıdır. Farklı tohumların ve/veya hücrelerin aynı alanda veya ekipmanda depolanmasıyla ilgili kontrol önlemleri, karışmayı engellemeli ve çapraz kontaminasyonu önlemek için materyallerin bulaşıcı yapısını hesaba katmalıdır.

5.35 Hücre bazlı İTTÜ'ler genellikle sınırlı sayıda pasajdan elde edilen bir hücre stokundan üretilir. Ana ve Çalışma hücre bankalarının iki kademeli sisteminin aksine, bir hücre stokundan gerçekleştirilen üretim sayısı, ekspansiyon sonrası elde edilen alikotların sayısı ile sınırlıdır ve ürünün tüm yaşam döngüsünü kapsamaz. Hücre stoğu değişiklikleri Ruhsat Dosyası/Klinik Araştırma Başvurusunda ele alınmalı ve donörler arası değişkenlik ürünü değiştirebileceğinden bir validasyon ve karşılaştırılabilirlik protokolü kapsamında değerlendirilmelidir.

5.36 Saklama kapları sızdırmaz biçimde kapatılmalı, anlaşılır şekilde etiketlenmeli ve uygun sıcaklıkta tutulmalıdır. Bir stok envanteri tutulmalıdır. Saklama sıcaklığı ve kullanıldığı durumlarda sıvı nitrojen seviyeleri sürekli olarak izlenmelidir. Belirlenen limitlerden sapmalar ve alınan düzeltici ve önleyici aksiyonlar kaydedilmelidir.

5.37 Tümünden kayıp riskini en aza indirmek için stokların bölünmesi ve bölünmüş stokların farklı yerlerde depolanması tercih edilir. Bu tür yerlerdeki kontroller, önceki paragraflarda belirtilen güvenceleri sağlamalıdır.

5.38 Stoklar için depolama ve taşıma koşulları aynı prosedür ve parametrelere göre yönetilmelidir. Konteynerler, bir defa tohum serisi/hücre bankası yönetim sisteminden çıkarıldıktan sonra stoğa iade edilmemelidir.

BÖLÜM 6 KALİTE KONTROL

6.1 İn-proses kontroller, İTTÜ'lerin kalitesinin sürekliliğinden emin olunmasında konvansiyonel ürünlerde olduğundan daha büyük öneme sahiptir. İn-proses kontrol testleri, bitmiş ürünün kalitesi açısından önemli olan koşulları kontrol altında tutmak için uygun üretim aşamalarında gerçekleştirilmelidir.

Genel Hususlar

6.2 Kalite kontrol sorumlusu; etkin maddelerin, başlangıç maddelerinin, hammaddelerin, ürünle doğrudan temas eden materyallerin ve primer ambalajlama gibi diğer malzemelerin kontrolünden sorumlu olduğu gibi kombine İTTÜ'lerde kullanılan tıbbi cihazların kontrolünden de sorumludur. Bununla birlikte kalite kontrol sorumlusu, üretimin tüm aşamalarında İTTÜ'nün kalitesini kontrol

etmekten de sorumludur. Otolog veya donör eşleştirilmiş allojenik ürünlerde ise başlangıç materyallerinin kökeni ile alıcı arasındaki ilişki değerlendirilmelidir.

6.3 Numuneler, alınmış oldukları materyal veya ürün serisini temsil etmelidir. Prosesin en kötü koşul durumları için de numune alınabilir (örneğin, bir prosesin başlangıcı veya sonu). Kullanılan numune alma planı uygun biçimde gerçekleştirilmeli ve bir risk yönetim yaklaşımına dayanmalıdır. Belirli tipteki hücreler (örn. İTTÜ'lerde kullanılan otolog hücreler) kısıtlı miktarlarda mevcut olabilir ve ruhsat dosyası veya klinik araştırma izninde müsaade edildiğinde, uyarlanmış bir test ve numune saklama stratejisi geliştirilip dokümanite edilebilir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 6.12'nin yerini alır)

6.4 Numune kaplarının üzerinde; kabın içeriği, seri numarası, numunenin alındığı tarih ve numunelerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır. Bu kaplar, karışma riskini en aza indirecek ve numuneleri olumsuz saklama koşullarından koruyacak biçimde yönetilmelidir. Numune kaplarının çok küçük olması durumunda bu bilgilere erişime izin veren nitelikli bir barkod veya benzeri diğer araçlar kullanılabilir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 6.13'ün yerini alır)

6.5 Ek-19 gerekliliklerine uygun olarak başlangıç maddesi, hammaddeler, ambalaj malzemesi ve bitmiş ürün serisinin referans numunesi alınmalıdır. Genel bir ilke olarak referans numunesi, klinik araştırma başvurusu veya ruhsat dosyası gereğince seri üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek miktarda olmalıdır. İTTÜ etkin maddesinin hemen İTTÜ bitmiş ürününe dönüştürüldüğü kesintisiz bir prosesin söz konusu olduğunda İTTÜ bitmiş ürününden sadece bir referans numunesi alınması gereklidir. Bununla birlikte materyal azlığı veya sınırlı seri büyüklüğü nedeniyle referans numunesi alınmasının her zaman mümkün olmayabileceği kabul edilmektedir (örneğin otolog ürünler, uyumlu donör eşleştirilmiş allojenik ürünler, ultra nadir hastalıklar için ürünler ve çok küçük ölçekli üretime sahip ilk insan klinik denemelerinde kullanılacak ürünler). Bu durumlarda alternatif yaklaşımlar klinik araştırma başvurusunda veya ruhsat dosyasında gerçekleştirilmeli ve yetkilendirilmelidir.

6.6 Başlangıç maddelerinin numuneleri genellikle serinin serbest bırakılmasından itibaren iki yıl süreyle saklanmalıdır. Bununla birlikte, materyallerin azlığı nedeniyle numunelerin saklanması zor olabileceği kabul edilmektedir. Bu içsel sınırlama nedeniyle, otolog İTTÜler ve belirli allojenik İTTÜ'ler (eşleştirilmiş donör uyumu) durumunda başlangıç materyali olarak kullanılan hücrelerin/dokuların referans numunelerinin bulundurulmaması gerçekleştirilmelidir. Materyal azlığının endişe kaynağı yarattığı diğer durumlarda, numune alma stratejisi, risk değerlendirmesine ve uygun biçimde yerine getirilen etki azaltıcı önlemlere dayalı olarak uyarlanabilir. Başlangıç maddesinin önceden kurulmuş (veya oluşturulmuş) bir hücre bankası sistemi olması durumunda, özellikle referans numune saklama amacıyla hücre bankası flakonlarının tutulmasına gerek yoktur.

6.7 Ek-19'un gereklilikleri doğrultusunda, son kullanma tarihinden itibaren en az bir yıl boyunca her seri için tam paketli bir numune (saklama numunesi) saklanmalıdır (ulusal mevzuat farklılık gösterebilir)¹⁴. Bununla birlikte, otolog ürünler veya allojenik ürünler (örneğin eşleştirilmiş donör uyumu) söz konusu olduğunda hastanın dokuları/hücreleri ile üretilen birim, hastaya uygulanması gerekeni oluşturduğundan, bir saklama numunesi tutulması beklenmez. Bir saklama numunesinin tutulmasının mümkün olmadığı durumlarda, seri kayıtlarına dahil edilmek üzere etiketin fotoğrafları veya kopyaları kabul edilebilir.

6.8 Ürünün stabilitesi ve raf ömrüne bağlı olarak madde 6.6 ve 6.7'de belirtildiği gibi daha kısa saklama süreleri gerçekleştirilebilir. Raf ömrünün kısa olduğu durumlarda üretici raf ömrünü uzatan kriyoprezervasyon gibi koşullar altında saklanan numunenin kullanım amacını temsil edip etmediğini değerlendirmelidir. Örneğin, taze hücrelerin dondurularak saklanması, numuneyi karakterizasyon amaçları için yetersiz hale getirebilir, ancak numune, sterilite veya viral güvenlik kontrolleri için yeterli olabilir (numunelerin hacmi, kullanım amacına göre azaltılabilir). Bir numunenin dondurularak saklanması, kullanım amacı için yetersiz görüldüğünde üretici, bilimsel olarak gerçekleştirilmiş alternatif yaklaşımları değerlendirmelidir.

¹⁴ Bk. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği

Devam Eden Stabilite Programı

6.9 Protokolde gerekçelendirildiği ve belgelendirildiği takdirde, devam eden stabilite programı protokolü, ruhsat dosyasında sunulan ilk uzun süreli stabilite çalışmasından farklı olabilir (örneğin, test sıklığı veya ICH/VICH tavsiyelerine göre güncellendiğinde). çözülmüş ve yeniden oluşturulmuş(rekonstitü edilmiş) ürün üzerindeki stabilite çalışmaları, ürün geliştirme sırasında gerçekleştirilir ve sürekli olarak izlenmesine gerek yoktur.Tüm serinin hastaya uygulanması gerektiği otolog ürünler (veya eşleştirilmiş donör) söz konusu olduğunda temsili materyallerin (yani sağlıklı gönüllülerden elde edilen materyaller) veya alternatif olarak bilimsel açıdan uygun yaklaşımların kullanılması kabul edilebilir. (İİU Kılavuzu 1.Kısım Madde 6.31'in yerini alır.)

Serbest bırakma

6.10 Genel olarak, İTTÜ serileri, yalnızca Mesul Müdür tarafından onaylandıktan sonra satışa veya piyasaya arz için serbest bırakılmalıdır. Seri serbest bırakma spesifikasyonları, analitik sonuçlarla sınırlı değildir (ayrıca spesifikasyon dışı (OOS) sonuçlara bakın). İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 1.4 (xv), 2.6 ve 6.34 uyarınca Mesul Müdür, üretim kayıtları, çevresel izleme sonuçları, proses parametrelerinin izlenmesi, analitik sonuçlar ve standart prosedürler ve protokollerden tüm sapmaları dikkate alarak her serinin kalitesini değerlendirmelidir. Bir seri sertifikalandırılıncaya kadar üretim yerinde kalmalı veya Mesul Müdür tarafından onaylanmış ve üreticinin kalite sistemi kapsamında uygun şekilde kontrol edilen başka bir tesise karantina koşulları altında gönderilmelidir. Aksi gerekçelendirilmedikçe, genel olarak serbest bırakma spesifikasyonlarını karşılamayan bitmiş ürün hastaya uygulanmamalıdır.

6.11 Serbest bırakma spesifikasyonunu karşılamayan ürünlerin hastaya uygulanması, ulusal mevzuatın izin verdiği istisnai durumlarda gerçekleştirilebilir. (örneğin, aynı terapötik sonucu sağlayacak alternatif bir tedavi olmadığında veya başarısız ürünlerin uygulanması hayat kurtarıcı olduğunda).

6.12 Madde 6.11'de atıfta bulunulan, ürünün serbest bırakma spesifikasyonunu karşılamadığı durumlarda, hasta tedavisinin sorumluluğu ve kararı yalnızca tedaviyi yapan hekime aittir ve bu ekin kapsamı dışındadır. Mesul müdür, ruhsat sahibi ve/veya klinik araştırma sponsoru, ürünü kullanıma sunarken aşağıdakileri dikkate almalıdır:

Tedaviyi yapan doktor, Mesul müdüre ve ruhsat sahibine yazılı olarak bir gerekçe ve/veya talep sunmalıdır.

- (a) Tedavi eden hekime sağlanan seri üretim kayıtları ve belgeler, serinin serbest bırakma spesifikasyonlarını karşılamadığını açıkça belirtmeli ve karşılanmayan parametreleri açıklamalıdır.
- (b) Ruhsat sahibi, doktorun talebine yanıt verirken, ürünün uygulanmasına ilişkin risklerin değerlendirmesini yapmalıdır. Ancak serbest bırakma spesifikasyonlarını karşılamayan bitmiş ürünü uygulamak yalnızca doktorun kararıdır.
- (c) Mesul müdür (veya vekili), ürünün tedarikini yasal yükümlülüklerine uygun olacak şekilde ruhsat sahibi adına Kuruma bildirmelidir.

6.13 Klinik araştırma sponsoru veya ruhsat sahibi, serbest bırakma spesifikasyonunu karşılamayan ürünün serbest bırakılması için atılacak adımları açıklayan prosedürlere sahip olmalıdır. Serbest bırakma spesifikasyonlarını karşılamayan istisnai durumlar; ulusal mevzuatta var olan seri bazında serbest bırakma, duruma göre özel risk bazlı değerlendirmeler yoluyla ele alınabilir.

6.14 Mevcut analitik testlerin ürünün uygulanmasından önce serinin serbest bırakılmasına izin vermeyebileceği kısa raf ömrüne sahip İTTÜ'ler için eşdeğer verilerin elde edilmesi için alternatif yöntemler dikkate alınmalıdır (örneğin hızlı mikrobiyolojik yöntemler).

Kalite kontrol test sürelerinin ürünü hastaya etkili bir şekilde ulaştırılmasına izin vermediği durumlarda kalite kontrol sürecinin tamamlanmasından önce kısa raf ömrüne sahip ürünlerin seri sertifikasyonuna Kurumdan onay alınmak şartıyla izin verilir.

- (a) Ürün ve proses performansının pekiştirilmesi üzerine kurulmuş uygun bir kontrol stratejisi yürürlükte olmalıdır. Bu strateji kurulurken başlangıç maddelerinin, hammaddelerin ve ara ürünlerin kontrolleri ile özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- (b) Seri sertifikasyon prosedürü, üretim ve analitik verilerin değerlendirilmesine katkı sağlayan tüm personelin sorumlulukları da dahil olmak üzere serbest bırakma prosedürünün tam ve ayrıntılı bir tanımını sağlamalıdır.
- (c) Seri sertifikasyonu ve kısa raf ömürlü İTTÜ' nün serbest bırakılması prosedürü iki veya daha fazla aşamada gerçekleştirilebilir:
 - i. Belirlenmiş kişi(ler) tarafından seri üretim kayıtlarının, üretim koşullarını kapsaması gereken çevresel izleme sonuçlarının (mevcutsa), standart prosedürlerden ve protokollerden tüm sapmaların ve Mesul müdür tarafından ilk sertifikasyon hazırlığında inceleme için mevcut analitik sonuçların değerlendirilmesi.
 - ii. Mesul müdür tarafından nihai sertifikasyon için mevcut olan nihai analitik testlerin ve diğer bilgilerin değerlendirilmesi. Spesifikasyon dışı test sonuçlarının elde edildiği durumlarda (klinik personel ile irtibat dahil) alınacak önlemleri tanımlayan bir prosedür mevcut olmalıdır. Bu tür olaylar tam olarak araştırılmalı ve tekrarı önlemek için ilgili düzeltici ve önleyici faaliyetler gerçekleştirilmelidir.
- (d) Güven sağlamış bir proses validasyonu, tam bir analitik sonuç dosyasının yokluğunda, araştırma aşamasındaki İTTÜ'lerde bile seri serbest bırakma için destekleyici veriler olarak düşünülmelidir.
- (e) Farmasötik kalite sisteminin etkinliğinin sürekli bir değerlendirmesi mevcut olmalıdır. Bu, trend değerlendirmesine izin verecek şekilde tutulan kayıtları içermelidir.

BÖLÜM 7 DIŞARDAN ALINAN HİZMETLER

DİĞERLERİ

7.1 Ulusal mevzuatın izin verdiği şekilde¹⁵ yüksek özellikli testler (ör. karyotip testi, ekzom dizilimi) üçüncü taraflara aşağıdaki koşullarda yaptırılabilir:

- (a) kalite sisteminin bulunması;
- (b) sözleşmeyi veren, sözleşmeyi kabul edenin ürüne ve Ek-20'deki ilkeler kullanılarak gerçekleştirilen faaliyetlere yönelik riskle orantılı olarak uygun İİU seviyesi sağlama sorumluluğunu üstlenmesi;
- (c) faaliyetlerin üretilen ürünün kalitesine zarar vermediğini göstermek için uygun şekilde orantılı kalifikasyonlar/validasyonların (Ek-15 ve Ek-20'ye atıfta bulunarak) bulunmasıdır.

BÖLÜM 8 ŞİKAYETLER VE ÜRÜN GERİ ÇEKME

¹⁵ Bk. "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği", "İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ" ve "Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Yurt İçinde Kontratlı Analiz Hizmeti Alınan Laboratuvarlar Hakkında Kılavuz"

ÜRÜN GERİ ÇEKME VE DİĞER MUHTEMEL RİSK AZALTICI AKSİYONLAR

8.1 Tedarik işleminden sonra ürün kalitesini etkileyen, ek donör (insan veya hayvan) sağlık bilgileri elde edilirse, bir iz sürme (geçmiş inceleme) prosedürü başlatılmalıdır. Bu prosedür, risk(ler)in ve düzeltici veya önleyici tedbirlere duyulan ihtiyacın analizini içerir.

8.2 Geri çekmelere ek olarak, kalite kusurlarından kaynaklanan riskleri yönetmek için, sağlık uzmanlarına önemli olabilecek uygun bilgilerin iletilmesi gibi diğer risk azaltıcı eylemler düşünülebilir:

- (a) Tek bir seri ürün (örneğin, tüm serinin uygulandığı otolog İTTÜ) veya
- (b) Hasta tedavisine ara verilmesinin, geri çekilen ürünün sürekli kullanımına göre daha yüksek risk oluşturduğu ürünler.

Bu gibi durumlarda, ruhsat sahibinin/üreticinin tedaviyi yapan hekime ve Kuruma bilgi sağlaması gerekir. Kalite kusur bildirimleri, farmakovijilans uyarıları ve diğer bildirimler de ulusal mevzuatta belirtildiği şekilde gönderilmelidir (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 8.31'in yerini alır).

8.3 Geri çekme prosedürünün (veya sağlık uzmanı bildiriminin) sağlamlığını teyit etmek için temsili geri çekme tatbikatı veya sağlık uzmanlarına uygun bilgilerin temsili iletiminin yapılmasına dikkat edilmelidir. Bu tür değerlendirmeler, hem çalışma saatleri içindeki durumları hem de çalışma saatleri dışındaki durumları kapsamalıdır.

Temsili geri çekmenin (veya uygun bilgilerin sağlık uzmanlarına temsili iletiminin) sıklığı, ürün geliştirme aşaması ve tedarik karmaşıklığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak üretici tarafından gerçekleştirilmelidir. Ruhsatlı ürünler için aksi gerçekleştirilmedikçe yılda bir kez gerçekleştirilmesi önerilir. (İİU Kılavuzu 1. Kısım Madde 8.30'un yerini alır)

KISIM B: SEÇİLMİŞ ÜRÜN TİPLERİNE YÖNELİK SPESİFİK REHBER

B1. HAYVAN KAYNAKLI ÜRÜNLER

Bu rehber, kesimhane gibi kuruluşlardan gelen materyallerin dâhil olduğu hayvansal maddelere uygulanır. Tedarik zincirleri yayılmış ve karmaşık olabildiğinden, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanan kontrollerin uygulanması gereklidir. Ayrıca belirli aşamalarda yapılacak spesifik test gereksinimi dâhil, uygun farmakope monograf gerekliliklerine bakınız. Tedarik zinciri izlenebilirliğini¹⁶ göstermek ve tedarik zincirindeki paydaşların görevlerini açıklamak için tipik olarak yeterince detaylı ve güncel bir proses haritasını da içeren dokümantasyon mevcut olmalıdır.

B 1.1 İnsan sağlığını ilgilendiren hayvan hastalıkları için izleme programları bulunmalıdır. Organizasyonlar, kendi risk ve azaltma faktörlerinin değerlendirme verilerini derlerken, güvenilir kaynakların ulusal hastalık prevalansı ve kontrol önlemleri hakkındaki raporlarını göz önünde bulundurmalıdır. Bu tür organizasyonlar, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nü (OIE)¹⁷ de kapsar. Bu izlem programı, ulusal ve bölgesel seviyedeki sağlık izlemi ve kontrol program(lar)ı bilgileri ile desteklenmelidir ve hayvanların alındığı kaynakları (örneğin çiftlik veya besleme yeri) ve kesimhanelere sevkیات sırasında uygulanan kontrol önlemlerini içerir.

B 1.2 Başlangıç maddeleri ve hammaddeler için kesimhaneler gibi kuruluşlardaki kontrol önlemleri, tatmin edici düzeyde operatör eğitimi, materyal izlenebilirliği, kontrol ve tutarlılık sağlamak amacıyla Kalite Yönetim Sisteminin uygun bileşenlerini içermelidir. Bu önlemler İİU Kılavuzu dışındaki kaynaklardan alınabilir, ancak eşdeğer kontrol seviyeleri sağladıkları gösterilmelidir. Ksenojenik başlangıç materyali diğer ulusal mevzuat gerekliliklerine uygun olmalıdır.

¹⁶ Bkz İİU Kılavuzu Bölüm 5

¹⁷ <http://www.oie.int/en>

B 1.3 Başlangıç maddelerinin veya hammaddelerin kalitesini etkileyebilen müdahaleleri önleyen veya en azından bu tür aktiviteler için üretim ve tedarik zinciri boyunca materyallerin ilerleme sürecinde kanıt sağlayan, materyallere yönelik kontrol önlemleri mevcut olmalıdır. Bu, materyallerin; ilk toplama, kısmî ve nihai saflaştırma tesisleri, depolar aktarma merkezleri, konsolidatörler ve komisyoncular arasındaki hareketlerini de kapsar. Bu tür düzenlemelerin ayrıntıları izlenebilirlik sistemi dahilince kayıt altına alınmalı ve herhangi bir ihlal kaydedilmeli, araştırılmalı ve aksiyon alınmalıdır.

B 1.4 Farklı üretim aşamalarındaki materyale yönelik kontrollere riayet edildiğini doğrulayan, düzenli hammadde tedarikçisi denetimleri yerine getirilmelidir. Sorunlar önem derecelerine uygun derinlikte incelenmeli ve dokümantasyon eksiksiz mevcut olmalıdır. Etkin düzeltici ve önleyici aksiyon alındığını garanti edecek sistemler bulunmalıdır.

B 1.5 Ksenojenik hücre bazlı tıbbi ürünlerin üretimine yönelik olan hücreler, dokular ve organlar yalnızca kafeste ve özellikle bu amaç için yetiştirilen (bariyer sistemli tesis) hayvanlardan sağlanmalı ve hiçbir durumda vahşi hayvanlardan veya kesimhanelerden gelen hücreler, dokular ve organlar kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, öncül hayvanların dokuları da kullanılmamalıdır. Hayvanların sağlık durumları izlenmeli ve dokümanite edilmelidir.

B2. GEN TEDAVİSİ TIBBİ ÜRÜNLERİ (GTTÜ)

Birkaç çeşit gen tedavisi ürünü vardır. Sentetik GTTÜ'ler bu bölümdeki kılavuz kapsamındadır. Hücre bazlı gen tedavisi ürünleri için B3 kısmındaki rehberliğin bazı yönleri tatbik edilebilir.

B2.1 Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin üretimi ve test edilmesi, bitmiş ürünün güvenliliği ve kalitesiyle ilgili özel konular ile alıcılar ve personel için emniyet konularını gündeme getirmektedir. Operatör, çevre ve hasta emniyeti için risk bazlı bir yaklaşım kullanılmalı ve biyolojik tehlike sınıfını temel alan kontroller devreye alınmalıdır. Mevzuatta yer verilen yerel ve uygulanabilir durumlarda uluslararası güvenlik tedbirleri tatbik edilmelidir.

B2.2 Başlangıç maddesinden (plazmidler, ilgi konusu gen ve düzenleyici diziler, hücre bankaları ve viral ya da non-viral vektör stoku) bitmiş ürüne kadar ürünlerin izlenebilirliğini güvence altına almak için viral ya da non-viral vektörlerin, nükleik asitlerin (örneğin plazmidler, doğrusal (linear) DNA, mRNA, siRNA), genetiği değiştirilmiş hücrelerin üretimine dair yeterli detayda bir tanımlama mevcut olmalıdır.

B2.3 Alıcı hücrelerine ex-vivo gen transferinde aşağıdaki değerlendirmeler uygulanır:

- (a) İzlenebilirlik gereklilikleri devam ettirilmelidir. (bkz. Madde 4.3 - 4.8)
- (b) Hücre kaynağından bitmiş ürün kabına/kaplarına kadar bir serinin açık bir tanımı bulunmalıdır. (bkz. Madde 4.2)
- (c) Gen transferi için biyolojik olmayan vasıtalardan yararlanan ürünlerde, bu ürünlerin fiziko-kimyasal özellikleri belgelendirilmeli ve test edilmelidir.
- (d) Hücrenin manipülasyonu için kullanılan vektör bitmiş ürünün bir parçası olmasa bile, viral vektörlerin üretimindeki tüm erken üretim aşamaları (örneğin tasarımından plazmidin imalatına ve ayrıca hücre bankalarının kurulmasına kadar) kritik kabul edilir ve kalitelerinin kontrol altında olması gerekir. Ulusal mevzuatın viral vektör üretimi için tam anlamıyla İÜ gerektirmediği durumlarda, yeterli kalite standartları (İÜ prensipleri) tatbik edilmelidir.

“İÜ Prensipleri” Kapsamında Viral Vektörlerin ve Plazmitlerin Üretimi

B2.4 Ek 2A ve İÜ Kılavuzunun 2. Kısımında yer alan unsurlar, uygun olduğunda viral vektörlerin ve plazmitlerin üretimi için dikkate alınabilir (Tablo 1'deki açık gri örneklerle bakın).

Viral vektör ve plazmit üreticileri, bitmiş ürünün kalitesi, güvenliği ve etkinliği ile ilgili riskleri göz önünde bulundurarak başlangıç maddelerinin kalitesinden emin olmak için kılavuzun ilgili bölümlerini uygulamalarına izin veren bir kalite yönetim sistemine sahip olmalıdır.

B2.5 İTTÜ üreticisi, başlangıç materyalleri olarak kullanılan viral vektörlerin ve plazmitlerin kalitesinin uygun olmasından sorumludur. Bu kılavuzun 5.23 ila 5.28 maddelerinde açıklanan gereksinimlere özel dikkat gösterilmelidir.

(a) İTTÜ üreticisi, ulusal mevzuat gerekliliklerini takip etmeli ve Ek 2A'nın ve İİU Kılavuzu 2. Kısımın hangi bölümlerinin viral vektörlerin ve plazmitlerin üretimi ve test edilmesi için geçerli olduğunu doğrulamak için vektörün İTTÜ'nün güvenliliği ve kalitesine sunduğu riski göz önünde bulundurarak kalite risk yönetimi prensiplerini uygulamalıdır. Sonuç olarak tanımlanmış ve kontrollü bir üretim prosesi uygulanmalıdır.

(b) Vektörlerin oluşturulması veya mRNA GTTÜ'lerinin erken üretim aşamaları için kullanılan plazmitlerin üretimlerinde yeterli kalite standartları uygulanmalıdır (bkz. Tablo 1). Moleküler biyolojik ve bilgisayar ortamındaki(in silico) yöntemlerle nükleik asit (plazmit) preparasyonunun yapımına kadar olan tasarım, araştırma ve geliştirme kapsamında değerlendirilir ve bu nedenle bu ekin bir parçası değildir.

(c) Ek 1'deki ilgili hükümler de geçerlidir. Üretici, uygulanabilirlik kapsamını kalite risk yönetimi prensiplerini kullanarak doğrulamalıdır. Genel olarak steril filtrelenebilen ürünler Ek 1'deki ilgili bölümlere uygun olmalıdır, aksi takdirde aseptik üretim hükümlerine uyulmalıdır.

B2.6 Vektörlerin üretimi dış kaynaklı ise, İTTÜ üreticisi vektörün İTTÜ'nün kalite ve güvenliğine sunduğu riski değerlendirmeli ve böylece ulusal mevzuatın gerektirdiği İİU standartlarına uyabilecek uygun bir vektör tedarikçisi seçmelidir.

Ek 2A'nın uygun bölümleri ve İİU Kılavuzu 2. Kısım'ın belirli ürünle ilgili prensipleri, İTTÜ üreticisi ile vektör üreticisi arasındaki anlaşmada belirlenmeli ve ilgili hususları kapsamalıdır (örn. kalite yönetimi, dokümantasyon, hammaddeler, hücre bankaları, üretim, test ve kontrol, depolama ve uygun şekilde taşıma ile dağıtımın diğer yönleri). Ayrıca vektör üreticisi, İTTÜ üreticisinin tedarikçi kalifikasyonu programının bir parçası olmalıdır. İTTÜ imalatçısı tarafından gerçekleştirilen denetim ve ileri testler, tek tek tüm materyallerin oluşturduğu risklerle orantılı olmalıdır.

B3 SOMATİK İNSAN VE KSENOGENİK HÜCRE TEDAVİ ÜRÜNLERİ, DOKU MÜHENDİSLİĞİ ÜRÜNLERİ VE KOMBİNE İTTÜ'LER

GTTÜ olarak sınıflandırılmayan genetiği değiştirilmiş hücre bazlı ürünler için Bölüm B2'deki rehberliğin bazı yönleri uygulanabilir.

B3.1 İnsan veya ksenogenik hücreler içeren bu tür ürünlerin imalatında, izlenebilirlik gerekliliklerine (bk. Madde 4.3 ila 4.8) ve seri tanımına (bk. Madde 4.2) özel dikkat gösterilmelidir.

B3.2 Mümkün olan yerlerde, ruhsatlı tıbbi ürün veya tıbbi cihaz olan hücresel ürünler, biyomoleküller, biyomateryaller, doku iskeleleri, matrisler ve diğer maddelerin izinli kaynakları kullanılmalıdır.

B3.3 Özel yapım cihazlar da dahil olmak üzere cihazların ürünün bir parçası olarak birleştirildiği ürünün yaşam döngüsü boyunca, cihazın kalitesinin tutarlılığını sağlamak için üretici ve cihaz tedarikçileri arasında uygun bir Kalite Anlaşması yapılmalıdır.

EK 2A ve 2B GENEL SÖZLÜĞÜ

Ana İİU Kılavuzundaki Sözlük, Ek 2A ve B için de geçerlidir. Bu ortak sözlükteki bilgiler, yalnızca terimlerin Ek 2A ve B'de kullanıldığı ve daha fazla açıklama gerektirdiği durumlar için dahil edilmiştir. Halihazırda var olan tanımlar uygun görülmüştür.

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

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

Alergoidler: IgE reaktivitesini azaltmak için kimyasal olarak modifiye edilmiş alerjenler.

Ana hücre bankası (AHB): Genellikle seçili bir hücre klonundan tanımlı koşullar altında hazırlanan, birçok kaba bölünen ve tanımlı koşullarda saklanan, tek bir hücre havuzunun bir bölümü. AHB, tüm çalışma hücre bankalarını türetmek için kullanılır.

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

Ana virüs tohumu (AVT): Üstteki tanımın virüsler için olan şeklidir.

Antijenler: Spesifik immün yanıt indüklemeye kapasitesine sahip maddeler (örneğin toksinler, yabancı proteinler, bakteriler, doku hücreleri).

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

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

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

Besleyici hücreler: Pluripotent kök hücre kültürlerini devam ettirebilmek için birlikte kültür edildikleri hücreler. İnsan embriyonik kök hücre kültürü için tipik besleyici katmanlar, fare embriyonik fibroblastlarını (MEF'ler) veya bölünmelerini önlemek için tedavi edilmiş insan embriyonik fibroblastlarını içerir.

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

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

Biyolojik tıbbi ürün: Biyolojik tıbbi ürün, etkin maddesi biyolojik madde olan bir üründür. Biyolojik bir madde, niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için, imalat süreci ve kontrolü ile birlikte

fizikokimyasal, biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş bir maddedir.

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

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

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

Çalışma virüs tohumu (ÇVT): Üstteki tanımın virüsler için olan şeklidir.

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

Doku iskelesi (Scaffold): Hücrelerin ve/veya biyoaktif moleküllerin göçünü, bağlanmasını veya taşınmasını kolaylaştıran veya yapı sağlayan bir destek, dağıtım aracı veya matris.

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

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

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

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

Genetiği değiştirilmiş organizma (GDO): Doğal olarak çiftleşmeyle ve/veya doğal rekombinasyon yoluyla oluşmayacak biçimde genetik materyali değiştirilen, insan dışındaki organizma anlamını taşır. Bu ekin amaçları doğrultusunda, GDO'nun doğal bir olay nedeniyle değil insan müdahalesi ile oluşturulan mutasyonları kapsaması amaçlanmıştır.

Hammaddeler: Üretim prosesi sırasında ürünle doğrudan temas eden ancak nihai formülasyonun bir parçası olması gerekmeyen tüm maddeler (örn. kriyoprotektanlar, besleyici hücreler, reaktifler, besiyeri, tamponlar, serum, enzimler, sitokinler ve büyüme faktörleri).

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

Hibridoma: İstenen (monoklonal) antikorları salgılayan ve tipik olarak B lenfositlerinin tümör hücreleriyle füzyonu sonucu elde edilen ölümsüzleştirilmiş bir hücre dizisi.

In vivo: Canlı organizmalarda yürütülen işlemler.

İİU Prensipleri: İİU kılavuzları ve ekleri ile birlikte Ek 2A, İTTÜ etkin maddelerinin ve İTTÜ bitmiş ürünlerinin üretimini açıklar. Bununla birlikte, bu kılavuzların bazı yönleri, ulusal mevzuat kapsamında tam İİU'nun gerekli olmadığı İTTÜ üretiminin (örneğin viral vektörlerin, plazmitlerin imalatı) erken aşamaları için de geçerlidir. Sonuç olarak, İTTÜ imalatçısı, proses kontrolü ve tutarlılığı, anormalliklerin araştırılması ve değişiklik kontrolü sağlayan bu süreçte tüm ilgili İİU hususlarının uygulandığından emin olmalıdır.

İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri (İTTÜ): İTTÜ, aşağıdaki beşeri tıbbi ürünlerden herhangi biri anlamına gelir:

(a) Gen tedavisi tıbbi ürünleri: Aşağıdaki özelliklere sahip biyolojik bir tıbbi ürün anlamına gelir:

i. Genetik bir dizilimi düzenlemek, onarmak, değiştirmek, eklemek veya çıkarmak amacıyla insanlarda kullanılan veya insanlara uygulanan rekombinant bir nükleik asit içeren veya bunlardan oluşan bir etkin madde içerir;

ii. Ürünün terapötik (tedavisel), profilaktik (önleyici) veya diyagnostik (tanısal) etkisi, doğrudan içerdiği rekombinant nükleik asit dizisi veya bu dizinin genetik ekspresyonu ile ilgilidir.

Normalde GTTÜ'ler, Ek 2B'ye göre düzenlenecek olan bulaşıcı hastalıklara karşı aşılı içermemelidir. Ancak Kurum, Ek 2A'nın takip edilmesinin faydalı ve uygun olduğu yönünde karar verebilir (örneğin, aynı platform kullanılarak üretilen mRNA aşılı).

(b) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü: Aşağıdaki özelliklere sahip biyolojik bir tıbbi ürün anlamına gelir:

i. Hücre veya dokudan oluşan veya içeren, önemli manipülasyona tabi olarak biyolojik özelliği, fizyolojik fonksiyonu veya yapısal özellikleri klinik kullanıma yönelik olarak değiştirilmiş veya alıcıda donördeki ile aynı temel görev(ler)i yerine getirmek için kullanılmayan doku veya hücreleri içerir veya bunlardan oluşur.

ii. İnsana uygulanan veya insanda kullanılan, hücre veya dokusunun farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkisi yolu ile bir hastalığın tedavisi, önlenmesi veya teşhisine yönelik özelliğe sahiptir.

(c) Doku Mühendisliği ürünleri: Aşağıdaki özelliklere sahip ürünü ifade eder:

i. İşlenmiş hücre veya dokuları içerir ya da bunlardan oluşur;

ii. Bir insan dokusunun yenilenmesi, onarılması veya değiştirilmesi amacıyla insanlarda kullanılan veya insanlara uygulanan veya bu özelliklere sahip olan üründür.

Bir doku mühendisliği ürünü, insan veya hayvan kaynaklı hücreler veya dokular veya her ikisini birden içerebilir. Hücreler veya dokular, canlı veya cansız olabilir. Ayrıca hücresel ürünler, biyomoleküller, biyomateryaller, kimyasal maddeler, yapı iskeleleri veya matrisler gibi ek maddeler de içerebilir. Canlı hücre veya doku içermeyen ve esas olarak farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermeyen cansız insan veya hayvan hücreleri ve/veya dokuları içeren veya bunlardan oluşan ürünler, bu tanımın dışında tutulacaktır.

Hücreler veya dokular, aşağıdaki koşullardan en az birini yerine getiriyorlarsa "işlenmiş" yani önemli ölçüde manipülasyon geçirmiş olarak kabul edilecektir:

i. hücreler veya dokular, amaçlanan rejenerasyon, onarım veya değişim ile ilgili biyolojik özelliklerin, fizyolojik fonksiyonların veya yapısal özelliklerin elde edilmesi için önemli ölçüde manipülasyona tabi tutulmuştur; veya

ii. hücreler veya dokular, alıcıda donördeki ile aynı temel işlev(ler) için kullanılmayacaktır.

(d) Kombine İTTÜ'ler: Aşağıdaki koşulları karşılayan ileri tedavi tıbbi ürünü anlamına gelir:

i. ürünün ayrılmaz bir parçası olarak bir veya daha fazla tıbbi cihazı veya bir veya daha fazla aktif implante edilebilir tıbbi cihazı içermelidir, ve

ii. hücre veya doku kısmı canlı hücreler veya dokular içermelidir veya cansız hücreler veya dokular içeren kısım, ürünün insan vücuduna etkisinin temel kabul edilebilecek tarafı olarak hareket etmelidir.

(e) PIC/S'ye üye bir otorite tarafından ulusal mevzuatına göre kendi yetki alanında İTTÜ olarak sınıflandırılan veya belirlenen bir ürün.

İTTÜ Etkin madde: Bir ürünün etkin maddesi, ilgili klinik araştırma dosyası veya ruhsat dosyasında tanımlanır. İTTÜ etkin maddesi, bir API'ye eşdeğer olarak kabul edilir.

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

Kan veya doku kuruluşu merkez sorumlusu: Bu terim, mevzuattaki "mesul müdür" terimine eşdeğerdir. Bu kişi, başlangıç materyalinin İTTÜ üreticisine verilmesinden sorumludur.

Kan veya doku kuruluşu: Bu terim, bu ekin amacı doğrultusunda, insan kaynaklı başlangıç materyalinin işlenmesini (minimal manipülasyon) gerçekleştirmek için ulusal mevzuata göre yetkilendirilmiş tesistir.^{18,19}

Kalite Hedefi Ürün Profili: Bir bitmiş ürününün, istenen kaliteyi sağlamak için ideal olarak elde edilecek kalite özelliklerinin, bitmiş ürününün güvenlik ve etkinliğini dikkate alarak ileriye dönük bir özeti. (ICHQ8R2)

¹⁸ Bk. İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ

¹⁹ Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik

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

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

Kritik Proses Parametresi: Değişkenliğinin bir kritik kalite özelliği üzerinde etkisinin olduğu ve dolayısıyla prosesin istenen kalitede ürün ürettiğini güvence altına almak için izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken bir proses parametresi. (ICH Q8R2)

Kritik Kalite Özelliği: İstenen ürün kalitesini güvence altına almak için onaylanmış limit, aralık veya dağılım dâhilinde olması gereken; bir fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya ayırt edici nitelik. (ICH Q8R2)

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

Not: İÜ Kılavuzundaki tanımın ötesinde daha da anlaşılır olması için Mesul müdür, ruhsat dosyasına/klinik araştırma başvurusuna uygun olarak serilerin sertifikalandırılmasını gerçekleştirir. Sertifikasyondan sonra, tıbbi ürün serileri satış veya piyasaya arz için serbest bırakılabilir. Mesul Müdür, ürünlerin serbest bırakılmasına ilişkin kapsamlı bir sorumluluğa sahiptir.

Monosepsis (axenik): Başka herhangi bir organizmayla kontamine olmamış kültür halindeki tek bir organizma.

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

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

Proses yardımcıları: Bitmiş üründe bulunabilecek etkin madde ve tıbbi ürünün üretiminde kullanılan madde örn. köpürme önleyici maddeler, tampon ve besiyeri katkı maddeleri (tuzlar, pH göstergeleri), hammadde olarak kabul edilmeyen enzimler.

Somatik hücreler: Bir insan veya hayvanın vücudunu oluşturan üreme (germ line) hücreleri dışındaki hücreler. Bu hücreler ex vivo olarak manipüle edilmiş veya değiştirilmiş, insanlarda terapötik, diyagnostik veya önleyici etki elde etmek için uygulanan olog (hastanın kendisinden alınan), allojenik (başka bir insandan alınan) veya ksenogenik (hayvandan alınan) somatik canlı hücreler olabilir.

Tanımlı patojen içermeyen: Biyolojik tıbbi ürünün üretiminde veya kalite kontrolünde kullanılan, spesifik patojen içermeyen hayvan gruplarından (ör: sürüler ya da kümeler) elde edilen hayvan materyalleri (ör: tavuklar, embriyolar ya da hücre kültürleri). Bu tür sürüler ya da kümeler, ortak bir

çevreyi paylaşan ve TPİ özelliğinde olmayan gruplarla teması bulunmayan, kendilerine ait bir bakıcıya sahip hayvanlar olarak tanımlanmıştır.

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

Üretim ve depolama sırasında İTTÜ ile doğrudan temas eden materyal: Kapsamlı olmayan örnek liste: Üretim kapları (ör. fermentörler, hücre kültürü şişeleri (flasklar) ve petripleri, kan torbası sistemleri, otomatik üretim platformlarında kullanılan tek kullanımlık ekipman, ayırma teknikleri için boncuklar, kromatografik kolon malzemesi), depolama için kriyo-kaplar ve primer ambalaj malzemesi.

Vektör: Genetik bilgiyi bir hücreden veya organizmadan diğerine aktaran bir iletim aracı, örn. plazmitler, lipozomlar, virüsler.

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

Viral Vektör replikasyonu yetersiz/yoksun: Çoğalma yeteneği olmayan vektör.

Viral Vektör replikasyonu sınırlı / kusurlu / koşullu replikasyon: Gen tedavisinin klinik etkinliği için gerekli planlı bir entegrasyon ile kullanılan vektörün belirli bir dokuyu veya hedef hücre tipini hedeflemesi amacıyla kısıtlı çoğalma yeteneği

Zoonoz (zoonotik): İnsanlara bulaşabilen hayvan hastalıkları.

EK-2B

BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI

KAPSAM

Biyolojik etkin maddelerin ve ürünlerin (biyolojik etkin maddeler ve tıbbi ürünler) imalatında kullanılan yöntemler, uygun idari kontrolün belirlenmesinde kritik bir faktördür. Bu yüzden biyolojik etkin maddeler ve tıbbi ürünler, büyük ölçüde imalat yöntemlerine referansla tanımlanabilir. Bu ek, İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri (İTTÜ'ler) haricinde biyolojik olarak tanımlanan tüm etkin maddelerin ve tıbbi ürünlerin tüm çeşitleri üzerine rehberlik sağlar. İTTÜ'ler, bu ek kapsamında değildir. İTTÜ üreticileri, insan kullanımına yönelik İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerinin İmalatı İİU Kılavuzu Ek 2A'ya başvurmalıdır.

Bu ek iki temel bölüme ayrılmıştır:

- a) Kısım A: Tohum seri ve hücre bankalarının kontrolünden sonlandırma işlemleri ve testlere kadar, biyolojik etkin maddelerin ve tıbbi ürünlerin üretimi hakkında tamamlayıcı rehberlik içermektedir.
- b) Kısım B: Seçilmiş biyolojik etkin madde ve tıbbi ürün türleri üzerine daha ileri rehberlik içermektedir.

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

- a) Üretim aşaması – biyolojik etkin maddelerin steril hale getirilmelerinin hemen öncesindeki noktaya kadar birincil kılavuz kaynağı 2. Kısım'dır. Biyolojik ürünlerin daha sonraki üretim aşamaları için rehberlik 1. Kısım'da yer almaktadır.
- b) Ürün tipi – bu ek, İTTÜ'ler dışındaki biyolojik olarak tanımlanan tıbbi madde ve ürünlerin tüm çeşitleri üzerine rehberlik sağlar.

Bu iki yön Tablo-1'de gösterilmiş olup tablonun yalnızca açıklayıcı olduğu ve tabloyla kesin kapsamın tanımlanmasının kastedilmediği dikkate alınmalıdır. Ayrıca 2. Kısım'daki ilgili tabloyla uyumlu olarak, İİU seviyesinin biyolojik maddelerin üretimindeki erken aşamalardan sonraki aşamalara doğru detay bazında arttığı, ancak İİU prensiplerine daima bağlı kalınması gerektiği bilinmelidir. Bazı erken üretim aşamalarının ek kapsamına dâhil edilmesi, bu aşamaların Kurumca rutin olarak denetleneceği anlamına gelmemektedir. Bununla birlikte Kurumun denetim hakkı saklı kalmak üzere, bazı erken üretim aşamalarının (başlangıç maddesi toplanması/temini, tohum serilerinin ve hücre bankalarının (AHB/ÇHB, ATL/ÇTL, AVT/ÇVT) kurulması, idamesi ve muhafazası vb.) etkin madde üretim tesislerinden farklı tesislerde olması durumunda İİU gerekliliklerine uygunluğu ilgili dokümanların incelenmesi ile değerlendirilebilir.

Antibiyotikler biyolojik tıbbi ürünler olarak tanımlanmaz, bununla birlikte biyolojik üretim aşamalarının görülmesi halinde bu ekteki rehberlik kullanılabilir.

Fraksiyone insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler hakkındaki rehberlik Ek-14'te, transgenik olmayan bitkisel ürünler hakkındaki rehberlik Ek-7'de yer almaktadır.

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

- (a) Tıbbi ürünlerde başlangıç materyali olarak kullanılan doku ve hücreler için doku ve hücrelerin bağışlanması, temini, test edilmesi, işlenmesi, korunması, saklanması ve dağıtımı ulusal mevzuat kapsamında olabilir. Bu tip dokular ve hücreler, İİU ve diğer tıbbi ürün mevzuatı gerekliliklerinin geçerli olduğu bu ek kapsamında bazı biyolojik tıbbi ürünler için etkin maddeler sağlayabilirler.

(b) Tıbbi ürünler için kan ve kan bileşenlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı durumlarda ulusal mevzuat, donörlerin seçimi ile kan ve kan bileşenlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması ve dağıtılması hakkında teknik gereklilikleri sağlayabilir.²⁰

Ek olarak genetiği değiştirilmiş organizmaların üretimi ve kontrolü yerel ve ulusal gerekliliklere uymalıdır. Genetiği değiştirilmiş mikro-organizmalarla uğraşan²¹ her tesiste uygun muhafaza sistemleri kurulmalı ve idame ettirilmelidir. Uygun Biyolojik Güvenlik Seviyesini saptamak ve idame etmek için ulusal mevzuata göre önerilere ulaşılmalıdır. İÜ gereklilikleriyle herhangi bir uyumsuzluk olmamalıdır.

²⁰ Bk. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi

²¹ Bk. 2009/41/EC sayılı direktif

Tablo 1. Ek 2B kapsamındaki üretim aktiviteleri hakkında açıklayıcı rehber

| Madde tipi ve kaynağı | Örnek Ürün | Bu kılavuzun uygulandığı üretim aşamaları gri ile gösterilmiştir. | | | |
|---|---|--|---|---|---------------------------------|
| | | | | | |
| 1. Hayvansal veya bitkisel kaynaklar: Trangenik-olmayan | Heparinler, insülin, proteinler, allerjen ekstat, antiserum | Bitki, organ, doku veya sıvının ²² toplanması | Kesme, karıştırma ve/veya ilk işleme | İzolasyon ve saflaştırma | Formülasyon, dolum |
| 2. Virüs veya bakteri/fermantasyon/hücre kültürü | Viral veya bakteriyel aşılarda; enzimler, proteinler | AHB ²³ , ÇHB, AVT, ÇVT kurulması ve idamesi | Hücre kültürü ve/veya fermentasyon | Uygulanabilir hallerde inaktivasyon, izolasyon ve saflaştırma | Formülasyon, dolum |
| 3. Biyoteknoloji fermentasyon/hücre kültürü | Rekombinant ürünler, MAb, allerjenler, aşılarda | AHB ve ÇHB, ATL, ÇTL kurulması ve idamesi | Hücre kültürü ve/veya fermentasyon | İzolasyon, saflaştırma, modifikasyon | Formülasyon, dolum |
| 4. Hayvansal kaynaklar: transgenik | Rekombinant ürünler | Transgenik ana ve çalışma bankası | Toplama, kesme, karıştırma ve/veya ilk işleme | İzolasyon, saflaştırma, modifikasyon | Formülasyon, dolum |
| 5. Bitkisel kaynaklar: transgenik | Rekombinant proteinler, aşılarda, allerjenler | Transgenik ana ve çalışma bankası | Yetiştirme, hasat ²⁴ | İlk ekstraksiyon, izolasyon, saflaştırma, modifikasyon | Formülasyon, dolum |
| 6. Beşeri kaynaklar | İdrardan elde edilen proteinler, hormonlar | Sıvının ²⁵ toplanması | Karıştırma ve/veya ilk işleme | İzolasyon, saflaştırma | Formülasyon, dolum |
| 7. Beşeri kaynaklar | İTTÜ olarak sınıflandırılmayan hücre/doku | Başlangıç doku/hücrelerin ²⁶ bağıışı, temini ve test edilmesi | | | Formülasyon, kombinasyon, dolum |

Artan İİU Gereklilikleri

Kısaltmaların açıklamaları için sözlüğe bakınız.

PRENSİP

²² İİU prensiplerinin uygulanma kapsamı için B1 bölümüne bakınız.

²³ İİU'nun uygulanma kapsamı için 'Tohum seri ve hücre bankası sistemi' bölümüne bakınız.

²⁴ Açık alanlarda yetiştirme, hasat ve ilk işleme için İyi Tarım Uygulamaları tatbik edilebilir.

²⁵ Uygulanan İİU prensipleri için 'Kapsam'da yer alan açıklayıcı metne bakınız.

²⁶ Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ve İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

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

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

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

Ürünlerle ilgili spesifikasyonlar (farmakope monografları, ruhsat dosyası ve klinik araştırma iznindekiler gibi), madde ve materyallerin tanımlı bir biyoyük seviyesine sahip olup olamayacağını veya steril olmalarının gerekip gerekmediğini ve bunların hangi aşamaya kadar olacağını belirleyecektir. Benzer şekilde, üretim, klinik araştırma veya ruhsat dosyasında belirtilen diğer spesifikasyonlarla (örneğin, tohum serisi veya hücre bankası arasındaki nesil sayısı (çiftleme, pasaj) ile tutarlı olmalıdır).

Sterilize edilemeyen (örn. filtrasyonla) biyolojik materyallerin işlenmesi, kontaminantların karışmasını minimize etmek için aseptik olarak yürütülmelidir. Uygun olduğunda belirli üretim yöntemlerinin (örn. virüsten arındırma veya inaktivasyon) validasyonu için diğer kılavuz dokümanlara başvurulmalıdır. Uygun çevre kontrollerinin ve izlemlerinin tatbik edilmesi ve uygulanabilir durumlarda yerinde temizlik ve sterilizasyon sistemleri ile kapalı sistemlerin kullanılması, kontrol dışı kontaminasyon ve çapraz bulaşma riskini belirgin olarak azaltabilir.

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

İnsan doku ve hücrelerini bünyesinde barındıran biyolojik tıbbi ürünler, kodlama, işleme, saklama, depolama ve dağıtım tedarik ve test aşamaları²⁷ yönünden ulusal gerekliliklere uymalıdır. Bu materyalin toplanması ve test edilmesi uygun bir kalite sistemi uyarınca ve ulusal gerekliliklere²⁸ uygun olarak yapılmalıdır. Buna ilave olarak, donörden (donör gizliliği sürdürülerek) başlayarak doku merkezinde uygulanabilir aşamalar boyunca ilerleyen ve daha sonra ilaç mevzuatı dâhilinde ürünün kullanıldığı kuruluştaki devam eden izlenebilirlik hususundaki ulusal gereklilikler²⁹ uygulanır.

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

^{27,28, 29} Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ve İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

KISIM A. GENEL REHBERLİK

PERSONEL

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

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

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

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

TESİS VE EKİPMAN

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

6. Üretim ve depolama tesisleri, prosesler ve çevre sınıflandırmaları, ürünlerin dış kaynaklı kontaminasyonunu önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Fermantasyon ve hücre kültürü gibi işlemler sırasında kontaminasyon meydana gelmesi muhtemel olmakla birlikte, kontaminasyonun önlenmesi, tespit ve uzaklaştırmaya göre daha uygundur. Proseslerin kapalı olmadığı ve dolayısıyla ürünün doğrudan oda şartlarına (örn. takviyelerin, besiyerinin, tamponun, gazların eklenmesi sırasında) maruziyetinin bulunduğu durumlarda, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanılarak mühendislik ve çevre kontrolleri dâhil olmak üzere, önlemler devrede olmalıdır. Bu kalite risk yönetimi prensipleri, çevre sınıfı kademelerini ve ilgili kontrolleri belirlerken Ek-1'in³⁰ uygun kısımlarındaki ilkeleri ve gereklilikleri gözetmelidir.

7. Canlı hücrelerle çalışılması için tahsis edilmiş üretim alanları kullanılmalıdır. Patojenik organizmaların imalatı için tahsis edilmiş üretim alanları kullanılmalıdır (örn. Biyogüvenlik seviyesi 3 veya 4)

³⁰ Ek-1'in başlığı, steril tıbbi ürün imalatına atıfta bulunsa da düşük biyoyükün uygun olduğu ve izin verildiği bir alanda steril ürün imalatını zorlama amacı bulunmamaktadır. Ek-1'in kullanımı, alt sınıflar D ve C alanları içeren tüm sınıflandırılmış üretim alanları için GMP rehberlik kaynağı olmasıdır.

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

- a) Aynı tesisteki tüm hücrelerin, organizmaların ve herhangi bir dış kaynaklı ajanın tüm anahtar karakteristiklerinin bilgisi (örn. patojeniteliği, tespit edilebilirlik, kalıcılık, inaktivasyona duyarlılık).
- b) Üretimin farklı başlangıç maddelerinden birçok küçük seri ile karakterize olması durumunda; kontrol stratejisinin geliştirilmesi sırasında eşzamanlı çalışmanın kabulü düşünüldüğünde, donörün sağlık durumu ve ürünün toplam kayıp riski gibi faktörler dikkate alınmalıdır.
- c) Tüm potansiyel çapraz bulaşma yolları ele alınarak, tek kullanımlık bileşenler ve kapalı sistemler gibi mühendislik önlemleri kullanılarak canlı organizmaların ve sporların ilgili olmayan alanlara veya ekipmanlara girmesi engellenmelidir.
- d) Diğer ürünlerin müteakip üretimi öncesi, organizmaların ve sporların uzaklaştırılması için kontrol önlemleri bulunmalı; bu önlemler ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemini de hesaba katmalıdır. Organizmaların ve sporların uzaklaştırılması için yapılan temizlik ve dekontaminasyon valide edilmelidir.
- e) Çevre izlemi, üretilen mikroorganizmaya özgü olarak, üretim sırasında ve temizlik ile dekontaminasyonun tamamlanması sonrası bitişik alanlarda da gerçekleştirilmelidir. Canlı ve/veya spor oluşturan organizmalarla çalışılan alanlarda belli izleme ekipmanlarının (örn. hava kaynaklı partikül izlemi) kullanımıyla ortaya çıkan risklere de dikkat edilmelidir.
- f) Ürünler, ekipmanlar, yardımcı ekipmanlar (örn. kalibrasyon ve validasyon için) ve tek kullanımlık materyaller ancak diğer alanların, diğer ürünlerin ve farklı ürün aşamalarının (örn. inaktive veya toksoide ürünlerin inaktive edilmemiş ürünlerle kontaminasyonunun önlenmesi) kontaminasyonunu engelleyecek biçimde bu tür alanlar içerisinde taşınmalı veya bu alanlardan uzaklaştırılmalıdır.
- g) Kampanya bazlı üretim.

9. Sonlandırma (ikincil) işlemleri³¹ için tahsis edilmiş tesis ihtiyacı, yukarıdaki değerlendirmelerle birlikte, biyolojik ürünün spesifik gereksinimleri gibi ilave değerlendirmelere ve biyolojik olmayan herhangi bir ürün de dâhil olmak üzere aynı tesisteki diğer ürünlerin karakteristiklerine bağlı olacaktır. Sonlandırma işlemleri için diğer kontrol önlemleri; spesifik ekleme sıraları, karıştırma hızları, zaman ve sıcaklık kontrolleri, ışığa maruziyet limitleri ve saçılma durumunda muhafaza/sınırlama ve temizlik prosedürleri gereksinimlerini içerebilir.

10. Muhafaza için gereken önlemler ve prosedürler (örn. çevre ve operatör güvenliği için) ürün kalitesi için alınan önlemlerle ters düşmemelidir.

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

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

³¹ Formülasyon, dolum ve ambalajlama

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

14. Birincil(primer) muhafaza³², içinde bulunulan çalışma ortamına biyolojik ajanların kaçmasını engellemeye yönelik güvence verecek şekilde tasarlanmalı ve periyodik olarak test edilmelidir.

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

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

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

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

HAYVANLAR

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

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

b) Öldükten sonra ve kesimhane gibi kuruluşlardan sağlanan hayvan dokuları ve hücreleri. Örnekler şunları içerir: enzimler için kesimhane kaynakları, antikoagülanlar ve hormonlar (koyunlar ve domuzlar).

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

20. Bulaşıcı spongiform ensefalopati mevzuatına uyuma ilave olarak, diğer ilgili dış kaynaklı ajanlar (zoonotik hastalıklar, kaynak hayvanlardaki hastalıklar) sürekli bir sağlık programı ile izlenmeli ve kaydedilmelidir. Bu tür programlar oluşturulurken uzman tavsiyesi alınmalıdır. Kaynak hayvanlarda görülen hastalık vakaları, hayvanların uygunlukları ve temas halindeki hayvanların devam eden kullanımlar için uygunluğu (üretimde başlangıç maddesi kaynağı olarak, kalite kontrolde ve güvenilirlik testlerinde) yönünden araştırılmalı, alınan kararlar dokümanite edilmelidir. Materyallerin kullanıldığı veya birleştirildiği tıbbi madde(ler) veya ürün(ler)in uygunluğunun sürdüğüne dair karar verme sürecini haberdar eden bir iz sürme prosedürü yürürlükte olmalıdır. Bu karar verme süreci, son negatif bağış belirlenmek için (uygulanabilir hallerde) aynı donörden önceki toplama işlemlerinde alınan saklama

³² Muhafaza sistemleri için kılavuzun genel sözlüğüne bakınız.

numunelerinin yeniden test edilmesini içerebilir. Kaynak hayvanların tedavisinde kullanılan tedavi ajanlarının vücuttan uzaklaştırılması için gereken süre belgelendirilmeli ve bu, tanımlı süreler için bu hayvanların program dışında tutulmasını belirlemek için kullanılmalıdır.

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

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

23. Bilimsel amaçlarla kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin ulusal gerekliliklere³³ dikkat edilmelidir. Biyolojik ürünlerin üretiminde ve kontrolünde kullanılan hayvanlara ait barınaklar, üretim ve kontrol alanlarından ayrılmalıdır.

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

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

DOKÜMANTASYON

26. Başlangıç maddeleri ve hammaddeler mikrobiyolojik kaliteleri de dâhil olmak üzere uygun bir kontrol seviyesi sağlamak için kaynak, menşe, dağıtım zinciri, imalat metodu ve uygulanan kontrollere ilişkin ek dokümantasyona ihtiyaç duyulabilir.

27. Bazı ürün türleri, bir seriyi hangi materyallerin oluşturduğuna ilişkin spesifik tanımlama gerektirebilir; özellikle hücreler.

28. İnsan hücre ve doku bağışçısının kullanıldığı durumlarda; başlangıç materyallerinden ve hammaddelerden itibaren, bireylerin mahremiyetinin ve sağlıkla ilgili bilgilerin gizliliğinin muhafazasıyla³⁴ birlikte, hücrelere veya dokulara temas eden tüm maddeler de dâhil, ürünlerin kullanım noktasında teslim alındığının teyit edilmesine kadar tam bir izlenebilirlik gereklidir. İzlenebilirlik kayıtları, ürünün son kullanım tarihinin bitmesinden sonra 30 yıl süreyle saklanmalıdır. Özel kullanım durumları olan ürünlerin, örneğin donör-eleştirilmiş hücrelerin, izlenebilirliğinin sürdürülmesine özel bir önem gösterilmelidir. Tıbbi ürünlerin üretim prosesinde destek amaçlı veya hammadde olarak kan bileşenleri kullanıldığında izlenebilirlik gereklilikleri ve ciddi advers reaksiyonların ve olayların bildirimini ile ilgili olarak ulusal gereklilikler³⁵ geçerlidir.

³³ Bk. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik, 2010/63/EC Sayılı Direktif.

³⁴ Bk. İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

³⁵ Bk. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi.

ÜRETİM

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

30. Kültür koşulları, besi ortamı ve reaktifler, hücrenin veya mikrobiyal organizmaların tipik olarak bir saflık (aksenik) durumunda büyümesini destelemek amacıyla tasarlandığından, istenmeyen biyoyüklerin ve ilişkili metabolitler ile endotoksinlerin oluşumunu engelleyen veya en aza indiren sağlam basamakların bulunduğunu güvence altına almak için kontrol stratejisine önem verilmelidir. Üretim serilerinin kullanıldığı hücre ve dokulardan elde edilen tıbbi ürünler için çeşitli sağlık durumlarına sahip farklı donörlerden alınan hücre preparatları arasında çapraz kontaminasyon riski genellikle küçüktür, tanımlanmış prosedürler ve gereksinimler altında kontrol edilmelidir.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

31. Biyolojik başlangıç maddelerinin ve hammaddelerin (örn. kriyoprotektanlar, besleyici hücreler, reaktifler, kültür vasatı, tamponlar, serum, enzimler, sitokinler, büyüme faktörleri) kaynağı, menşei ve uygunluğu açıkça tanımlanmalıdır. Gerekli testlerin uzun zaman aldığı durumlarda, test sonuçları alınmadan önce başlangıç maddelerinin işlenmesine izin verilebilir. Bu durumda, potansiyel olarak olumsuz bir madde kullanma riski ve bunun diğer partiler üzerindeki muhtemel etkisi, kalite risk yönetimi prensipleri dâhilinde net bir şekilde anlaşılabilir değerlendirilmiş olmalıdır. Bu tür durumlarda, bitmiş ürünün serbest bırakılması, bu testlerin tatminkar sonuçlarına göre şarta bağlıdır. Tüm başlangıç maddelerinin tanımlanması, üretim aşamasına uyan gereklilikleri karşılamalıdır. Biyolojik tıbbi ürünler için ilave yönlendirmeler 1. Kısım ve Ek-8'de, biyolojik etkin maddeler için 2. Kısım'da bulunabilir.

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

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

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

35. Canlı doku ve hücrelerin teminiyle ilişkili biyoyükün azaltılması, erken üretim aşamalarında antibiyotik kullanılması gibi diğer önlemlerin kullanılmasını gerektirebilir. Bundan sakınılmalıdır, ancak gerekmesi halinde, antibiyotiklerin kullanımı gerektendirilmelidir. Ruhsat dosyası veya klinik araştırma izninde belirtilen aşamada üretim prosesinden uzaklaştırılmalıdır.

36. Biyolojik tıbbi ürünler için başlangıç maddesi olarak kullanılan insan doku ve hücrelerinin bağıışı, tedariki ve test edilmesi, ulusal mevzuat gerekliliklerine uygun olmalıdır³⁶. Biyolojik tıbbi ürünler için başlangıç maddesi olarak kullanılan insan dokuları ve hücreleri için izlenebilirlik, donörden bitmiş tıbbi ürün serisine kadar korunmalıdır. Üretici ile doku ve hücre tedarikçisi arasında, başlangıç materyalinin tedarikinden sonra mevcut olabilecek ve buradan üretilen tıbbi ürünün kalitesi veya güvenliliği üzerinde etkisi olabilecek donör bilgilerinin aktarımına ilişkin uygun düzenlemeler yapılmalıdır.

a) Tedarikleri, bağıış ve test işlemleri mevzuatta düzenlenmiştir³⁷. Bu tedarik tesisleri yetkili otorite(ler)den uygun izinleri almış olmalı ve bu, başlangıç maddesi tedarikçi yönetiminin bir parçası olarak doğrulanmalıdır.

b) Bu tür insan hücreleri ve dokuları ithal edildiğinde, bunlar eşdeğer ulusal kalite ve güvenlilik standartlarına uymalıdır³⁸. İzlenebilirlik ve ciddi beklenmeyen reaksiyon ile ciddi beklenmeyen olay bildirim gereklilikleri ulusal mevzuatla ortaya konulmuş olabilir³⁹.

c) Biyolojik tıbbi ürünler için başlangıç maddesi olarak kullanılan hücre ve dokuların işlenmesinin, doku kuruluşlarında gerçekleştirileceği bazı durumlar olabilir⁴⁰.

d) Doku ve hücreler, tıbbi ürün üreticisine gönderilmeden önce doku merkezi sorumlusu tarafından serbest bırakılır ve sonrasında normal tıbbi ürün başlangıç maddesi kontrolleri uygulanır. Doku merkezi tarafından sağlanan tüm doku ve hücrelerin test sonuçları, tıbbi ürün üreticisine erişilebilir olmalıdır. Bu tür bilgiler uygun madde ayırımı ve depolama kararlarını oluşturmak için kullanılmalıdır. Doku merkezinden sonuçlar alınmadan önce üretimin başlatılması gereken durumlarda, doku merkezinde sorumlu kişi tarafından serbest bırakılan doku ve hücreler ile çapraz bulaşmanın önlenmesi için kontrollerin devrede olması şartıyla, bu doku ve hücreler tıbbi ürün üreticisine sevk edilebilir.

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

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

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

^{36, 37, 38, 39} Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

⁴⁰ EAA ile ilgili Direktif 2004/23 EC

⁴¹ Bu maddede yer alan hususlar Ek 2A kapsamına alındığından, PIC/S S İÜ Kılavuzunun biçimlendirme yapısıyla uyum sağlamak için boş bırakılmıştır.

37. (...)⁴¹

38. İnsan veya hayvan hücrelerinin üretim prosesinde besleyici olarak kullanıldığı durumlarda, kaynak kullanımı, test etme, sevkiyat ve depolama üzerinde, insan hücreleri ile ilgili ulusal gerekliliklere uyumu da içeren uygun kontroller bulunmalıdır⁴².

TOHUM SERİSİ VE HÜCRE BANKASI SİSTEMİ

39. Tekrarlanan alt kültürlerden veya nesil sayısının çoğaltılmasından doğabilen niteliklerdeki istenmeyen sapmaları önlemek amacıyla; mikrobiyal kültür, hücre kültürü veya hayvanda veya embriyo içerisinde çoğaltma yoluyla elde edilen biyolojik tıbbi madde ve ürünlerin üretimi, bir ana ve çalışma virüs tohum seri ve/veya hücre bankası sistemine dayandırılarak yapılmalıdır.

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

41. Ürün yaşam döngüsünün parçası olarak, tohum serilerinin ve hücre bankalarının kurulması, ana ve çalışma hücreleri oluşturulma aşamaları dâhil, uygun İÜ koşulları altında gerçekleştirilmelidir. Bu; tohum serisini, hücre bankasını ve bunlarla çalışan personeli korumaya yönelik uygun biçimde kontrol altında tutulan bir ortamı kapsamalıdır. Tohum seri veya hücre bankası oluşturulurken başka canlı veya enfeksiyon nedeni materyal (örneğin virüs, hücre hatları veya hücre suşları gibi) ile, eşzamanlı olarak aynı alan içerisinde veya aynı kişilerce, işlem yapılmamalıdır. Ana tohum veya hücre bankası kurulmasından önceki tüm aşamalar için İÜ prensipleri uygulanabilir. Tüm ana hücre bankası öncesi aşamaları için, izlenebilirliği destekleyecek belgeler mevcut olmalıdır. Geliştirme sırasında kullanılan ve ürün güvenliliği üzerinde potansiyel etkisi olan bileşenlerle (ör. biyolojik kökenli reaktifler) ilgili tüm konular, ilk kaynaktan ve genetik gelişimden itibaren dokümanite edilmelidir. Tohum serileri, ana hücre bankası ve çalışma hücre bankasının kurulması ve öncesi aşamalarının İÜ gerekliliklerine uygunluğu doküman üzerinden yapılacak inceleme ile değerlendirilebilir. Aşılar için ise, farmakope monograf gereklilikleri geçerli olacaktır⁴³.

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

43. Tohum serileri ve hücre bankaları, kontaminasyon ve değişme/bozulma riskini en aza indirecek şekilde saklanmalı (örn. mühürlü kaplarda sıvı azotun buhar fazında saklanmalı) ve kullanılmalıdır. Farklı tohumların ve/veya hücrelerin aynı alanda veya ekipmanda saklanmasına yönelik tedbirlere uygunluğun sağlanması, karışmayı engellemeli ve materyallerin bulaşıcı mahiyetini hesaba katılarak çapraz bulaşmayı önlemelidir.

⁴² Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

⁴³ AEA, Avrupa Farmakopesi Monografı 2005;153 “Beşeri Kullanım Amaçlı Aşılar”.

⁴⁴ Bu madde, PIC/S İÜ Kılavuzunun biçimlendirme yapısına uyum sağlamak için boş bırakılmıştır.

44. (...)44

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

46. Tümünden kayıp riskini en aza indirmek için stokların bölünmesi ve bölünmüş stokların ayrı yerlerde muhafaza edilmesi tercih sebebidir. Bu tür yerlerdeki kontroller, geçen paragraflarda belirtilen güvenceleri temin etmelidir.

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

ÇALIŞMA PRENSİPLERİ

48. Değişiklik yönetimi, periyodik olarak nihai ürünün kalitesi, güvenliği ve etkililiği üzerine etkileri, değişimlerin toplam etkileri de dâhil (örn. prosese yönelik) dikkate alınmalıdır.

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

50. Malzeme ve materyallerin üretim alanlarına girmesine yönelik kontrol stratejisi, kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalıdır. Aseptik proseslerde, ısıya dayanıklı malzeme ve materyaller, temiz bir alana veya temiz/muhafazalı alana çift taraflı bir otoklav veya fırın vasıtasıyla giriş yapmalıdırlar. Isıya hassas malzeme ve materyaller ise etkin yüzey sanitasyon prosedürlerine tâbi tutularak ve aynı anda açılmayan kapı sistemine sahip bir hava kilidi yoluyla geçmelidir. Malzeme ve materyallerin başka yerde sterilizasyonu, temiz alana girişteki aşama sayısına uygun olarak çok katlı pakete sahip olmaları ve uygun yüzey sanitasyon önlemlerine sahip bir hava kilidinden geçiş yapmaları şartıyla kabul edilebilir.

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

52. Fermentörlere ve diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı önlemek için, dikkatle kontrol edilen koşullar altında yapılmalıdır. Materyal ekleme veya numune alma işlemi gerçekleştiğinde, tankların doğru şekilde bağlandığından emin olunmalıdır.

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

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

55. Kazara dökülmeler, özellikle canlı organizmaların saçılması, hızla ve emniyetli biçimde çözümlenmelidir. Her bir organizma veya ilgili organizma grupları için kalifiye edilmiş

dekontaminasyon tedbirleri bulunmalıdır. Tek bir bakteri türünün farklı suşlarının veya çok benzer virüslerin söz konusu olması durumunda, karşılaştıkları ajan/ajanlara karşı dirençlerinin belirgin biçimde değişkenlik gösterdiğini kabul etmek için bir sebep olmadığı müddetçe, dekontaminasyon prosesi bir temsil edici suşla valide edilebilir.

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

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

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

59. Kromatografi için çok çeşitli ekipmanlar kullanılmaktadır. Kampanya üretiminde ve birden çok ürün üretilen alanlarda kullanıldığında; matrislere, bağlantı aparatlarına ve ilişkili ekipmanlara yönelik kontrol stratejisi tasarlanırken kalite risk yönetimi prensipleri kullanılmalıdır. Aynı matrisin farklı proses aşamalarında tekraren kullanımı istenmemektedir. Kolonların kabul kriterleri, çalışma koşulları, rejenerasyon metotları, kullanım ömürleri, sanitize veya sterilize edilme metotları tanımlanmalıdır.

60. Tıbbi ürünlerin üretiminde iyonize edici radyasyonun kullanıldığı durumlarda, ileri yönlendirmeler için Ek-12'ye başvurulmalıdır.

61. Bitmiş ürünlerin veya yarı mamullerin özel bir risk arz ettiği durumlarda, dolum sonrası kapların bütünlüğünü ve kapanmasını garanti edecek bir sistem ve herhangi bir sızıntı veya dökülmeye başa çıkmak için prosedürler bulunmalıdır. Dolum ve ambalajlama işlemleri, zaman ve sıcaklık gibi ürünü belirtilen limitler içinde tutmak için prosedürlere sahip olmalıdır.

62. Canlı biyolojik ajanları içeren flakonlarla yapılan işlemler, diğer ürünlerin kontaminasyonunu veya canlı ajanların çalışma ortamına veya dış çevreye çıkmasını önleyecek biçimde gerçekleştirilmelidir. Bu tür organizmaların canlılığını muhafaza etme yeteneği ve biyolojik sınıflandırması risk yönetiminin bir parçası olarak hesaba katılmalıdır.

63. Hastaya özel ürünlerde veya içeriklerde, primer ve dış ambalajdaki herhangi bir özel metin de dâhil olmak üzere, etiketlerin hazırlanmasına, basımına, depolanmasına ve tatbikine özen gösterilmelidir.

Otolog kullanımlı ürünlerde, tekil hasta tanımlayıcısı ve “yalnızca otolog kullanım için” ibaresi dış ambalajda, dış ambalajın olmadığı durumlarda primer ambalajda belirtilmelidir.

64. Etiketlerin çok düşük saklama sıcaklıklarındaki uygunluğu, bu tür sıcaklıkların kullanıldığı durumlarda doğrulanmalıdır.

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

KALİTE KONTROL

66. Biyolojik etkin madde ve tıbbi ürünlerin kalitesinin sürekliliğinden emin olunmasında in-proses kontroller, konvansiyonel ürünlerde olduğundan daha büyük öneme

sahiptir. İn-proses kontrol testleri, bitmiş ürünün kalitesi açısından önemli olan koşulları kontrol altında tutmak için uygun üretim aşamalarında gerçekleştirilmelidir.

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

68. (...) ⁴⁵

69. Hücresel ürünlerdeki sterilite testleri, bakteri ve mantar kontaminasyonun bulunmadığına dair kanıt sağlamak için antibiyotik içermeyen hücre kültürlerinde veya hücre bankalarında gerçekleştirilmelidir ve gerekli durumlarda zor gelişen organizmaların tespitine olanak sağlamalıdır.

70. Bu Ek'in amaçları doğrultusunda, tüm bitmiş ürün kalite kontrol testlerinin (örn. sterilite testleri) tamamlanmasından önce 14 gün veya daha kısa süre süren sterilite test sonuçları sağlandığında seri sertifikasyonu gereken kısa raf ömrüne sahip biyolojik tıbbi ürünler için uygun bir kontrol stratejisi mevcut olmalıdır. Bu tür kontroller, pekiştirilmiş ürün ve proses performansı üzerine kurulmalı, başlangıç ve hammaddelerin kontrollerini ve özelliklerini hesaba katmalıdır. Üretim ve analitik verilerin değerlendirilmesinde yer alan farklı personelin sorumluluklarını da içerecek biçimde bütün bir serbest bırakma prosedürünün tam ve detaylı tanımı temel önemdedir. Kayıtların trend değerlendirmesine izin verecek şekilde saklanması da dâhil, kalite güvence sisteminin etkinliğinin sürekli bir değerlendirmesi mevcut olmalıdır.

Ürünün raf ömrünün kısa olmasından dolayı bitmiş ürün testlerinin uygun olmadığı durumlarda, seri sertifikasyonuna olanak vermek için eşdeğer verilerin elde edilmesine yönelik alternatif metotlar düşünülmelidir (örn. hızlı mikrobiyolojik metotlar). Seri sertifikasyonu ve serbest bırakma prosedürü iki veya daha çok aşamada uygulanabilir:

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

b) Mesul Müdür tarafından sertifikasyon için nihai analitik testlerin ve mevcut olan diğer bilgilerin değerlendirilmesi. Spesifikasyon dışı sonuçlar elde edildiğinde, alınması gereken önlemleri (klinik ekiple irtibat dâhil) tarif eden bir prosedür mevcut olmalıdır. Bu tür olaylar tam olarak araştırılmalı ve tekrarı önlemek için alınan ilgili düzeltici ve önleyici aksiyonlar belgelendirilmelidir.

KISIM B. SEÇİLMİŞ ÜRÜN TİPLERİNE YÖNELİK SPESİFİK REHBER

B1. HAYVAN KAYNAKLI ÜRÜNLER ⁴⁶

Bu rehber, kesimhane gibi kuruluşlardan gelen materyallerin dâhil olduğu hayvansal maddelere uygulanır. Tedarik zincirleri yayılmış ve karmaşık olabildiğinden, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanan kontrollerin uygulanması gereklidir. Ayrıca, belirli aşamalarda yapılacak spesifik test gereksinimi dâhil, uygun farmakope monograf gerekliliklerine bakınız. Tedarik zinciri izlenebilirliğini ⁴⁷ göstermek ve tedarik zincirindeki paydaşların görevlerini

⁴⁵ Bu madde PIC/S İÜ Kılavuzunun biçimlendirme yapısına uyum sağlamak için boş bırakılmıştır.

⁴⁶ AEA, Avrupa Farmakopesi Monograf Gereklilikleri, 0333

⁴⁷ İÜ Bölüm 5

açıklamak için, tipik olarak yeterince detaylı ve güncel bir proses haritasını da içeren, dokümantasyon mevcut olmalıdır.

1. İnsan sağlığını ilgilendiren hayvan hastalıkları için izleme programları bulunmalıdır. Organizasyonlar, kendi risk ve azaltma faktörlerinin değerlendirme verilerini derlerken, güvenilir kaynakların ulusal hastalık prevalansı hakkındaki raporlarını göz önünde bulundurmalıdır. Bu tür organizasyonlar, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nü (OIE, Office International des Epizooties⁴⁸) de kapsar. Bu izlem programı, ulusal ve mahallî seviyedeki sağlık izlemi ve kontrol program(lar)ı bilgileri ile desteklenmelidir– bu sonucusu (kontrol programlarına ait bilgi), hayvanların alındığı kaynakları (örn. çiftlik veya besleme yeri) ve kesimhanelere sevkiyat sırasında mevcut olan kontrol önlemlerini içerir.

2. Hayvan dokularının tedarikinde kesimhanelerin kullanıldığı durumlarda, bunların sıkı standartlara uygun çalıştıkları gösterilmelidir. Gıda güvenliği ve kalite, hayvan ve bitki sağlığı mevzuatı gerekliliklerine uyumu denetleyen ulusal düzenleyici yapıların⁴⁹ raporları dikkate alınmalıdır.

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

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

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

B2. ALLERJEN ÜRÜNLER

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

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

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

⁴⁸ http://www.oie.int/eng/en_index.htm

⁴⁹ Tarım ve Orman Bakanlığı

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

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

B3. HAYVAN ANTİSERUM ÜRÜNLERİ

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

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

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

B4. AŞILAR

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

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

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

4. Yarı mamul veya bitmiş ürünün formülasyonu esnasında etkin maddelerin, adjuvanların ve yardımcı maddelerin eklenme sırası spesifikasyonlarla uyumlu olmalıdır.

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

B5. REKOMBİNANT ÜRÜNLER

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

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

B6. MONOKLONAL ANTİKOR ÜRÜNLERİ

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

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

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

B7. TRANSGENİK HAYVAN ÜRÜNLERİ

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

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

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

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

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

B8. TRANSGENİK BİTKİ ÜRÜNLERİ

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

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

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

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

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

5. Kalite özelliklerini ve rekombinant proteinlerin verimini etkileyebilecek çevresel koşullar (sıcaklık, yağmur), ekim zamanından başlayarak yetiştirme, hasat ve hasat edilmiş materyallerin geçici depolanması boyunca dokümanite edilmelidir. Bu tür kriterlerin oluşturulmasında, "Bitkisel Kökenli Başlangıç Maddelerine dair İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları"⁵⁰ gibi dokümanlardaki prensipler dikkate alınmalıdır.

SÖZLÜK

Bk. Ek 2A

⁵⁰ EMA ve WHO dokümanları

EK-3

RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

PRENSİP

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

Not i. Ruhsatlı veya izinli jeneratörler ya da kitler kullanılarak hastanelerde radyofarmasötik preparatların hazırlanışı bu kılavuzun kapsamında değildir.

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

Not iii. Bu ek klinik araştırmalarda kullanılan radyofarmasötikler için de geçerlidir.

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

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

GİRİŞ

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

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

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

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

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

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

4. Bitmiş radyofarmasötik üreticisi, etkin madde ve bitmiş tıbbi ürün üretiminin aşamalarını açıklamalı ve gerekçelerini sunmalıdır ve spesifik proses/üretim aşamaları için hangi GMP (1. ve 2. kısım) bölümünün uygulandığını belirtmelidir.

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

6. Parenteral olarak uygulanacak radyofarmasötikler, parenteral ürünlerin sterilite gerekliliklerine ve ilgili olduğunda, İİU Kılavuzu Ek-1 kapsamında değinilen, steril tıbbi ürünlerin üretimine yönelik aseptik çalışma koşullarına uygun olmalıdır.

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

Klinik Çalışmalar

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

KALİTE GÜVENCE

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

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

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

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

PERSONEL

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

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

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

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Genel

16. Radyoaktif ürünler, kontrollü (çevresel ve radyoaktif) alanlarda üretilmelidir. Tüm üretim

aşamaları, radyofarmasötiklere özgü bağımsız tesislerde gerçekleştirilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Steril üretim

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

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

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

28. Üretim başlamadan önce, sterilize ekipmanın ve sarf malzemelerin (borular, sterilize filtreler ve steril kapalı ve sızdırmaz flakonların sızdırmaz bir sıvı yoluna) montajı aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

DOKÜMANTASYON

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

30. Ham maddeler, etiketleme ve ambalaj malzemeleri, kritik ara ürünler ve bitmiş radyofarmasötiklere yönelik spesifikasyonlar belirlenmeli ve belgelenmelidir. Üretim prosesinde kullanılan, proses destekleri, contalar, steril filtrasyon kitleri gibi kalite üzerinde kritik etkiye sahip olabilecek diğer kritik öğeler için de spesifikasyonların bulunması gerekmektedir.

31. Serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları da dahil olmak üzere, radyofarmasötikler için kabul kriterleri belirlenmelidir (örn. izotopun kimyasal tanımı, radyoaktivite konsantrasyonu, saflık ve spesifik aktivite).

32. Ana ekipmanların kullanımı, temizliği, sanitizasyonu veya sterilizasyonu ve bakımına ilişkin kayıtlarda, tarih, saat ve aktivitelerde çalışan personelin imzalarının yanı sıra uygun olduğunda seri numarası ve ürün ismi de yer almalıdır.

33. İlgili mevzuatta başka bir süre belirtilmedikçe, kayıtlar en az 3 yıl boyunca saklanmalıdır.

ÜRETİM

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

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

36. Kritik parametreler normal olarak validasyon sırasında veya öncesinde belirlenmeli ve tekrarlanabilir çalışma için gereken aralıklar tanımlanmalıdır.

37. Radyasyon koruması ve filtre sterilitesinin sürdürülme ihtiyacı göz önünde tutularak, aseptik olarak doldurulan ürünler için membran filtrenin bütünlük testi gerçekleştirilmelidir.

38. Radyasyon maruziyeti sebebiyle, primer kap üzerinde gerçekleştirilen etiketleme işlemlerinin çoğunun üretim öncesinde yapılması kabul edilmektedir. Bu prosedürün steriliteyi tehlikeye atmadığı veya dolu flakonun görsel kontrolünü engellemediği sürece, steril boş flakonlara dolum öncesinde kısmi bilgilerin bulunduğu etiket yapıştırılabilir.

KALİTE KONTROL

39. Bazı radyofarmasötiklerin, tüm kimyasal ve mikrobiyoloji testleri tamamlanmadan önce seri dokümantasyonu değerlendirilerek dağıtılması ve kullanılması gerekebilir. Radyofarmasötik ürün serbest bırakma işlemi, iki veya daha fazla aşamada, analitik testlerin tümü tamamlanmadan önce ve sonra gerçekleştirilebilir:

a) Karantina statüsündeki radyofarmasötik ürünün klinik departmana gönderilmesine izin verilmeden önce, şimdiye kadar gerçekleştirilmiş analitik testleri ve üretim koşullarını kapsaması gereken seri işleme kayıtlarının, atanan bir kişi tarafından değerlendirilmesi.

b) Normal prosedür sapmalarının tamamının belgelendirildiğinden, doğrulandığından ve mesul müdür tarafından verilen belgeli sertifikasyon öncesinde uygun şekilde serbest bırakıldığından emin olunmasını sağlayan nihai analitik verilerin incelenmesi. Ürün kullanımından önce bazı testlerin sonuçlanmadığı durumlarda, mesul müdür kullanım öncesinde ilacı şartlı olarak onaylamalı ve tüm test sonuçları elde edildikten sonra ürüne nihai onay vermelidir.

40. Birçok radyofarmasötiğin kısa bir zaman dilimi içinde kullanılması amaçlandığından, radyoaktif raf ömrü ile ilgili geçerlilik periyodu açıkça belirtilmelidir.

41. Uzun yarılanma ömrüne sahip radyonüklit içeren radyofarmasötiklerin serbest bırakılmadan ve mesul müdür tarafından onaylanmadan önce ilgili tüm kabul kriterlerini karşıladığının gösterilmesi için test edilmesi gerekmektedir.

42. Test gerçekleştirilmeden önce, numuneler yeterli radyoaktivite kaybına uğramaları için

saklanabilir. Sterilite de dâhil olmak üzere tüm testler mümkün olduğunda çabuk gerçekleştirilmelidir.

43. Seri dağıtılmadan önce göz önde bulundurulması gereken, üretim ve analitik verilerin değerlendirilmesi konusunu ayrıntılı biçimde açıklayan yazılı bir prosedür bulunmalıdır.

44. Kabul kriterlerini karşılamayan ürünler reddedilmelidir. Materyal tekrar işlendiğinde, önceden belirlenen prosedürler izlenmelidir ve bitmiş ürün serbest bırakılmadan önce kabul kriterlerini karşılamalıdır. Geri gönderilen ürünler tekrar işlenmemeli ve radyoaktif atık olarak saklanmalıdır.

45. Sevkiyat sonrasında ve son kullanma tarihinden önce, tatmin edici olmayan test sonuçları (spesifikasyon dışı) elde edildiğinde, mesul müdürün alması gereken önlemler bir prosedür ile tanımlanmalıdır. Bu tip olaylar, sonraki olayları engellemek üzere alınan ilgili düzeltici ve önleyici önlemleri de içerecek şekilde incelenmelidir. Bu proses belgelendirilmelidir.

46. Gerekli takdirde, klinikteki sorumlu kişilere bilgi verilmelidir. Bunu kolaylaştırmak adına, radyofarmasötikler için bir izleme sistemi uygulanmalıdır.

47. Başlangıç materyallerinin kalitesinin doğrulanması için bir sistem kullanılmalıdır. Tedarikçi onayında, materyalin tutarlı olarak spesifikasyonları karşıladığı konusunda uygun güvence sağlayan bir değerlendirme de bulunmalıdır. Başlangıç materyalleri, ambalaj malzemeleri ve kritik proses destekleri onaylı tedarikçilerden satın alınmalıdır.

REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

48. Radyofarmasötikler için, aksi risk yönetimi ile doğrulanmadığı süreçte, her bir formüle edilmiş yarı mamul ürün serisine ait yeterli miktarda numune, bitmiş tıbbi ürünün son kullanma süresi geçtikten sonra en az 6 ay boyunca saklanmalıdır.

49. Üretim prosesinde kullanılan çözücüler, gazlar veya su dışındaki diğer tüm başlangıç materyalleri numuneleri, ürün serbest bırakıldıktan sonra en az 2 yıl boyunca saklanmalıdır. İlgili spesifikasyonda materyalin stabilite periyodunun daha kısa olması durumunda, bu periyot kısaltılabilir.

50. Ayrı ayrı veya az miktarda üretilen başlangıç materyalleri ve ürünlerden numune alma ve saklama konusunda veya saklamaları sırasında özel problemler oluşması durumunda, Kurum ile anlaşma sağlanarak başka koşullar da tanımlanabilir.

DAĞITIM

51. Radyofarmasötikler için, tüm uygun test sonuçlarının elde edilmeden önce, bitmiş ürünün kontrollü koşullarda dağıtımı; alıcı enstitüdeki belirlenmiş kişi tarafından ürüne dair tatmin edici test sonuçlarının alındığı ve değerlendirildiği verisi ile desteklenerek, kabul edilebilir.

SÖZLÜK

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

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

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

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

EK-4

[...]*

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

EK-5

[...]*

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

EK-6

MEDİKAL GAZLARIN İMALATI

PRENSİP

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

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

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

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

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

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

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

Etkin Madde Gazlarının İmalatı

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

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

(a) Etkin madde üretiminde kullanılan başlangıç maddelerine yönelik gereklilikler (Kısım 2, Bölüm 7) hava ayrıştırılması ile elde edilen etkin madde gazlarının üretimi için geçerli değildir (ancak, üretici, ortam havasının kalitesinin belirlenen proses için uygun olduğundan ve ortam havasının kalitesindeki değişikliklerin etkin madde gazının kalitesini etkilemediğinden emin olmalıdır).

(b) İlk stabilite çalışmaları bibliyografik verilerle değiştirildiği takdirde, saklama koşullarının ve son kullanma/re-test tarihlerinin doğrulanması (Kısım 2, Bölüm 11.6) için kullanılan "devam etmekte olan stabilite çalışmaları" ile ilgili gereklilikler (Bölüm 2, Kısım 11.5) uygulanmaz ve

(c) Aksi belirtilmediği sürece, rezerve/saklama numuneleri ile ilgili gereklilikler (Kısım 2, Bölüm 11.7) etkin madde gazları için uygulanamaz.

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

3. Buna ek olarak:

(a) bulk etkin madde gazlarının transferi ve dağıtımı, aşağıda tıbbi gazlar için belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır (bu ekte yer alan bölüm 19 ila 21),

(b) etkin madde gazlarının tüplere veya mobil kriyojenik kaplara dolumu, aşağıda tıbbi

gazlar için belirtilen gerekliliklerin yanı sıra (bu ekte yer alan bölüm 22 ila 37) Bölüm 2 Kısım 9'a da uygun olmalıdır.

Tıbbi Gazların İmalatı

Tıbbi gazların imalatı genellikle kapalı ekipmanlarda gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple, ürünün çevresel kontaminasyon riski çok düşüktür. Ancak, özellikle kapların tekrar kullanımına bağlı kontaminasyon riskleri (veya diğer gazlar ile çapraz kontaminasyon) doğabilir.

4. Tüpler için geçerli olan gereklilikler aynı zamanda tüp grupları için de geçerlidir (kapalı depolama ve nakliye haricinde).

PERSONEL

5. Tıbbi gazların üretimi ve dağıtımında görev alan tüm personel, bu tip ürünlere yönelik uygun İİU eğitimi almalıdır. Bu ürünlerin kritik önem taşıyan özelliklerinin ve hastalara ilişkin potansiyel tehlikelerinin farkında olmalıdırlar. Eğitim programları tankları taşıyan kamyon şoförlerini de kapsamalıdır.

6. Tıbbi gazların kalitesini etkileyebilecek altyüklenici personelinin de (tüplerin veya vanaların bakımından sorumlu personel gibi) uygun şekilde eğitilmesi gerekmektedir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Tesisler

7. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplar tıbbi olmayan gazlardan ayrı bir alanlar kontrol edilmeli, hazırlanmalı, doldurulmalı ve saklanmalıdır ve bu alanlar arasında herhangi bir tüp/ kriyojenik mobil kap değişimi olmamalıdır. Ancak, tıbbi gazların spesifikasyonlarına uyan ve üretim çalışmaları İİU standartlarına göre gerçekleştirilen diğer gazların, aynı alanlarda kontrol edilmesi, hazırlanması, doldurulması ve saklanması kabul edilebilir.

8. Tesislerde herhangi bir karışma riskinin önlenmesi amacıyla üretim, test ve saklama çalışmaları için yeterli alan sağlanması gerekmektedir. Tesisler aşağıdaki hususları sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır:

(a) farklı gazlar için ayrı ayrı işaretlenmiş alanlar;

(b) prosesin farklı aşamalarında tüplerin/mobil kriyojenik kapların net bir biçimde tanımlanması ve ayrılması (örn. "kontrol için bekliyor", "dolum için bekliyor", "karantina", "onaylandı", "reddedildi", "hazırlanan sevkiyatlar").

Bu çeşitli ayırma düzeylerinin elde edilmesine ilişkin yöntem, genel çalışmanın yapısına, kapsamına ve karmaşıklığına bağlı olacaktır. İşaretlenmiş zemin alanları, bölmeler, bariyerler, işaretler, etiketler ve diğer uygun araçlar kullanılabilir.

9. Sınıflandırma veya bakım sonrasında boş tüpler/ev tipi kriyojenik kaplar ve dolu tüpler/ev tipi kriyojenik kaplar, üzerleri örtülüp olumsuz hava koşullarından korunarak saklanmalıdır. Dolu tüpler/mobil kriyojenik kaplar, temiz ve kullanılacakları ortama uygun bir durumda teslim edilecek şekilde saklanmalıdır.

10. Spesifikasyonları gereğince özel saklama koşulları sağlanmalıdır (örn. faz ayrışmasının dondurma sırasında olduğu gaz karışımları için).

Ekipman

11. Ekipmanlar doğru kaba doğru gazın doldurulmasının sağlanacağı şekilde tasarlanmalıdır. Farklı gazları taşıyan boru hatları arasında çapraz bağlantılar bulunmamalıdır. Çapraz bağlantı gerekli

olduğu takdirde (örn. karışımlara yönelik dolun ekipmanları), kalifikasyon ile farklı gazlar arasında çapraz kontaminasyon riski bulunmadığı gösterilmelidir. Buna ek olarak, manifoldlara spesifik bağlantılar takılmalıdır. Bu bağlantılar uluslararası veya ulusal standartlara uygun olabilir. Tesis, aynı anda farklı standartları karşılayan bağlantıların kullanımı ve bazı spesifik dolun bağlantı sistemlerine bypass uygulamak için bazı durumlarda adaptör kullanılması ihtiyacı bakımından dikkatlice kontrol edilmelidir.

12. Tanklar ve tankerler tek ve belirli kalitede gazı tahsis edilmelidir. Ancak, tıbbi olmayan gazların kalitesi en azından tıbbi gazın kalitesine eşitse ve İİU standartları korunuyorsa, tıbbi gazlar tıbbi olmayan gazlar ile aynı tanklarda, ara saklama için kullanılan kaplarda veya tankerlerde saklanabilir veya taşınabilir. Bu durumda, kalite risk yönetimi gerçekleştirilmeli ve belgelenmelidir.

13. Tıbbi ve tıbbi olmayan gaz manifoldlarına gaz sağlayan ortak sistemlere, yalnızca tıbbi olmayan gaz hattından tıbbi gaz hattına geri akışı önleyen valide edilmiş bir yöntem bulunduğu takdirde izin verilmektedir.

14. Dolun manifoldları tek bir tıbbi gaz veya belirtilen tıbbi gaz karışımı için ayrılmalıdır. Bazı istisnai durumlarda, bu durumun doğrulanması ve kontrol altında gerçekleştirilmesi kaydıyla, tıbbi gazlara tahsis edilmiş manifoldlarda diğer tıbbi amaçlara yönelik gazların dolunu yapılabilmektedir. Bu tip durumlarda, tıbbi olmayan gazın kalitesinin en azından tıbbi gaz için gereken kaliteye eşit olması ve İİU standartlarının korunması gerekmektedir. Dolun daha sonra kampanyalar ile gerçekleştirilmelidir.

15. Ekipmanların bakım ve onarım çalışmaları (temizlik ve arındırma dâhil) tıbbi gazların kalitesini olumsuz yönde etkilememelidir. Özellikle, sistemin bütünlüğünün bozulması da dâhil olmak üzere, onarım ve bakım çalışmaları sonrasında alınması gereken önlemler prosedürler ile tanımlanmalıdır. Ekipman kullanım için serbest bırakılmadan önce, ekipmanın bitmiş ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek kontaminasyon içermediğinin özellikle kanıtlanması gerekmektedir. Kayıtlar tutulmalıdır.

16. Bir tanker tıbbi gaz hizmetine geri döndüğünde (madde 12'de belirtilen koşullarda tıbbi olmayan gaz taşındıktan sonra veya bir bakım çalışmasından sonra) alınacak önlemler bir prosedür ile tanımlanmalıdır. Buna analitik testler de dâhil edilmelidir.

DOKÜMANTASYON

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

- (a) ürün adı,
- (b) seri numarası,
- (c) dolun faaliyetlerinin tarihi ve zamanı,
- (d) Her bir önemli adımı (hat temizliği, mal kabul, dolun öncesi hazırlama, dolun, vb.) gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimlik bilgileri,
- (e) statü de dâhil olmak üzere, madde 22'de belirtilen dolun çalışmalarında kullanılan gaz(lar)a ilişkin seri(ler)in referans(lar)ı,
- (f) kullanılan ekipmanlar (örn. dolun manifoldu),
- (g) her bir tanımlama referansı ve su kapasite(ler)i de dâhil olmak üzere, dolun öncesinde tüplerin/mobil kriyojenik kapların miktarı,
- (h) gerçekleştirilen dolun öncesi faaliyetler (bkz. madde 30),
- (i) standart koşullarda doğru dolunu sağlamak için gereken temel parametreler,
- (j) tüplerin/mobil kriyojenik kapların dolumundan emin olmak için gerçekleştirilen uygun kontrollerin sonuçları,

- (k) seri etiketine ait bir numune,
 - (l) bitmiş ürün spesifikasyonu ve kalite kontrol testlerinin sonuçları (test ekipmanının kalibrasyon durumu referansı da dâhil),
 - (m) tanıma referansları ve reddetme sebepleri ile birlikte, reddedilen tüplerin/mobil kriyojenik kapların miktarı,
 - (n) problemlerin veya olağandışı durumların ayrıntıları ve dolun talimatı sapmalarına ilişkin imzalı onay ve
 - (o) mesul müdürün sertifikasyonu, imzası ve tarih.
- 18.** Hastane tanklarına dağıtılması amaçlanan her bir gaz serisinin kaydı tutulmalıdır. Bu kayıtlarda, uygun olduğu takdirde, aşağıdakiler yer almalıdır:
- (a) ürün adı,
 - (b) seri numarası,
 - (c) serinin sertifikasyonunun yapıldığı tanka (tankere) ilişkin kimlik (ID) referansı,
 - (d) dolun çalışmasının tarihi ve zamanı,
 - (e) tank (tanker) dolununu gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimliği (ID'si),
 - (f) kaynak tankerin (tankın) referansı, kaynak gaz referansı (geçerli olduğu takdirde),
 - (g) (g)dolun çalışmaları ile ilgili ayrıntılar,
 - (h) bitmiş ürün spesifikasyonu ve kalite kontrol testinin sonuçları (test ekipmanının kalibrasyon durumuna ilişkin referans da dâhil),
 - (i) problemlerin veya olağandışı durumların ayrıntıları ve dolun talimatı sapmalarına ilişkin imzalı onay ve
 - (j) mesul müdürüm sertifikasyon beyanı, imzası ve tarih.

ÜRETİM

Kriyojenik ve sıvılaştırılmış gazın transferi ve dağıtımı

19. Transfer öncesi kontroller de dâhil olmak üzere, kriyojenik veya sıvılaştırılmış gazın primer depodan transferi, herhangi bir kontaminasyonu önlemek için tasarlanmış valide prosedürlere uygun olmalıdır. Transfer hatlarına tek yönlü vanalar ve diğer uygun alternatifler takılmalıdır. Esnek bağlantılar ile bağlama hortumları ve bağlantı parçaları kullanım öncesinde ilgili gaz ile temizlenmelidir.

20. Tankların ve tankerlerin dolunu için kullanılan transfer hortumlarına ürüne özel bağlantı parçaları takılmalıdır. Aynı gazlara tahsis edilmemiş tankların ve tankerlerin bağlanmasına izin veren adaptörlerin kullanımı uygun şekilde kontrol edilmelidir.

21. Numunenin; dağıtılan gazın kalitesinin kabul edilebilir olduğundan emin olmak için test edilmesi şartıyla, aynı kaliteye sahip gazı içeren tanklara gaz eklemesi yapılabilir. Bu numune, dağıtılacak gazdan veya dağıtım sonrasında ekleme yapılan tanktan alınabilir.

Not: Müşterinin tesislerinde müşteriler tarafından tutulan tankların dolunu için madde 42'deki spesifik düzenlemelere bakınız.

Tüp ve mobil kriyojenik kapların dolunu ve etiketlenmesi

22. Tüp ve mobil kriyojenik kapları doldurmadan önce, bir gaz(lar) serisi (serileri) belirlenmeli, spesifikasyonlar uyarınca kontrol edilmeli ve dolunu onaylanmalıdır.

23. 'Prensip' bölümünde bahsedilen sürekli proseslerin söz konusu olması halinde, gazın spesifikasyonlara uygunluğunu sağlamak için yeterli proses kontrolü olmalıdır.

24. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanalar uygun teknik spesifikasyonları ve ilgili tüm gereklilikleri karşılamalıdır. Bunlar tek bir tıbbi gaza veya belirtilen tıbbi gaz karışımına özel olmalıdır. Tüpler, ilgili standartlara göre renklerle kodlanmalıdır. Kontaminasyona karşı yeterli koruma elde etmek için, tercihen tek yönlü mekanizmaya sahip minimum basınç tutma vanalarına uygun olmalıdırlar.

25. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanalar, üretimde ilk kez kullanılmadan önce kontrol edilmeli ve uygun şekilde bakımı yapılmalıdır. CE işaretli tıbbi cihazlar kullanıldığında, bunların bakımı tıbbi cihaz üreticisinin talimatlarına göre yapılmalıdır.

26. Kontroller ve bakım işlemleri tıbbi ürünün kalitesini ve güvenliğini etkilememelidir. Tüpler üzerinde gerçekleştirilen hidrostatik basınç testi için kullanılan su en azından içme suyu kalitesinde olmalıdır.

27. Tüplerin suyla veya diğer kontaminantlarla kontamine olmadığından emin olmak için, vanalar takılmadan önce, kontroller ve bakım işlemlerinin bir parçası olarak tüpler iç kısma ilişkin bir görsel incelemeye tabi tutulmalıdır. Bu, şu durumlarda yapılmalıdır:

- Yeni olduklarında ve tıbbi gaz hizmetine ilk olarak sunulduklarında,
- Vana çıkarıldığında gerçekleştirilen hidrostatik basınç testi veya eşdeğer testin ardından,
- Vana değiştirildiğinde.

Tüpün kontaminasyonunu önlemek için, vana takıldıktan sonra kapalı tutulmalıdır. Tüpün iç kısmının durumuyla ilgili herhangi bir şüphe varsa, tüpün kontamine olmadığından emin olmak için vana çıkarılmalı ve tüpün içi incelenmelidir.

28. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanaların bakımı ve onarımı, tıbbi ürün üreticisinin sorumluluğundadır. Bu işlemler fason olarak yaptırılacaksa, onaylı taşeronlar tarafından yapılmalı ve teknik anlaşmalar içeren sözleşmeler oluşturulmalıdır. Uygun standartların korunduğundan emin olmak için taşeronlar denetlenmelidir.

29. Tüplerin, mobil kriyojenik kapların ve vanaların izlenebilirliğini güvence altına almak için yürürlükte olan bir sistem bulunmalıdır.

30. Dolum öncesinde yapılacak kontroller aşağıdakileri içermelidir:

(a) tüpler söz konusu olduğunda, her bir tüpte pozitif artık basınç bulunduğundan emin olunması için, tanımlı prosedüre göre gerçekleştirilen bir kontrol;

• tüpe, bir minimum basınç tutma vanası takılmışsa, pozitif bir artık basınç bulunduğunu gösteren herhangi bir sinyal olmadığında, vananın doğru şekilde işleyip işlemediği kontrol edilmeli ve vananın düzgün şekilde işlemediği görülürse tüp bakıma gönderilmelidir,

• tüpte minimum basınç tutma vanası yoksa, pozitif artık basınç olmadığında, suyla veya diğer kontaminantlarla kontamine olmadığından emin olmak için tüp ek ölçümler için kenara ayrılmalıdır; bu ek ölçümlerde iç kısma ilişkin görsel inceleme ve ardından valide edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılan temizlik yer alabilir;

(b) önceki seri etiketlerinin çıkarıldığından emin olmak için yapılan bir kontrol,

(c) zarar görmüş ürün etiketlerinin çıkarılıp değiştirildiğine yönelik bir kontrol,

(d) her bir tüp, mobil kriyojenik kap ve vananın ezilme, ark yanığı, çökme, diğer hasarlar ve yağ veya gres yağı ile kontaminasyon bakımından tabi tutulduğu görsel dış kontrol; gerekirse temizleme yapılmalıdır,

(e) tüp veya mobil kriyojenik kap çıkış bağlantısının ilgili gaz için uygun tipte olup olmadığını belirlemeye yönelik bir kontrol,

(f) vana üzerinde gerçekleştirilecek bir sonraki testin tarihine ilişkin bir kontrol (periyodik olarak test edilmesi gereken vanalar için),

(g) ulusal ve uluslararası mevzuatın gerektirdiği testlerin (örn.; tüplere yönelik hidrostatik basınç testi veya eşdeğeri) gerçekleştirildiğinden ve hala geçerli olduğundan emin olmak üzere

silindirler veya kriyojenik kaplara yönelik olarak yapılan bir kontrol,

(h) her bir kabın, belirtilen renklerle kodlanmış olduğunu saptamaya yönelik bir kontrol (renk kodlamasıyla ilgili ulusal/uluslararası standartlar).

31. Dolum işlemleri için bir seri tanımlanmalıdır.

32. Tekrar dolum için gönderilen tüpler, kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla, önceden hazırlanmış prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde doldurulmalıdır. Tahliye ve/veya arındırma işlemlerini içermesi gereken bu prosedürler valide edilmelidir.

Not: Basınçlı gazlarla ilgili olarak, 15°C'de 200 bar düzeyinde bir dolum basıncı (ve diğer dolum basınçları için eşdeğeri) için 500 ppm h/h değerinde maksimum teorik saflık elde edilmelidir.

33. Tekrar dolum için gönderilen mobil kriyojenik kaplar, kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla, tanımlı prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Özellikle, artık basınca sahip olmayan mobil kaplar valide edilmiş bir yöntem kullanılarak hazırlanmalıdır.

34. Her bir tüpün/mobil kriyojenik kabın uygun şekilde doldurulmasını sağlamaya yönelik uygun kontroller olmalıdır.

35. Doldurulan her bir tüp, açılmayı belli eden kapama bandı veya cihaz takılmadan önce uygun bir yöntem kullanılarak sızdırma testine tabi tutulmalıdır (bkz. madde 36). Bu test yöntemi vana çıkışına herhangi bir kontaminantın girmesine neden olmamalıdır ve geçerli olduğu takdirde, kalite numunesi alındıktan sonra uygulanmalıdır.

36. Dolumdan sonra, çıkışların kontamine olmasını önlemek amacıyla tüp vanalarına kapak takılmalıdır. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplar, açılmayı belli eden kapama bantları veya cihazlarla kapatılmalıdır.

37. Her bir tüp veya mobil kriyojenik kap etiketlenmelidir. Seri numarası ve son kullanma tarihi ayrı bir etikette bulunabilir.

38. İki veya daha fazla farklı gaz karıştırılarak üretilen tıbbi gazlar söz konusu olduğunda (dolun veya tüplere doğrudan aktarılmadan önce hat içi); tüm tüplerde gazların doğru şekilde karıştırıldığından ve bu karışımın homojen olduğundan emin olmak için karıştırma prosesi valide edilmelidir.

KALİTE KONTROL

39. Her bir tıbbi gaz serisi (tüpler, mobil kriyojenik kaplar, hastane tankları) spesifikasyonlara göre test edilmeli ve onaylanmalıdır.

40. Tüpler açısından gerçekleştirilecek olan numune alma planı ve analiz aşağıdaki gerekliliklere uygun olmalıdır.

(a) Çoklu tüp manifoldu aracılığıyla doldurulan tek bir tıbbi gaz söz konusu olduğunda, manifolddaki tüpler her değiştirildiğinde, her bir manifold dolun döngüsünde en az bir tüpten alınan gaz tanıma testi ve miktar tayinine tabi tutulmalıdır.

(b) Tüplere bir seferde tek bir tıbbi gaz doldurulması durumunda, her bir kesintisiz dolun döngüsünde en az bir tüpten alınan gaz tanıma testi ve miktar tayinine tabi tutulmalıdır. Aynı personel, ekipman ve doldurulacak olan aynı gaz serisi kullanılarak tek vardiyada yapılan üretim kesintisiz dolun döngüsüne bir örnektir.

(c) Bir tıbbi gazın iki veya daha fazla gazın aynı manifolddan alınan bir tüpte karıştırılmasıyla üretilmesi durumunda, her bir tüpten alınan gazın miktar tayini yapılmalı ve bileşimindeki gazlar için tanıma testine tabi tutulmalıdır. Yardımcı maddeler varsa, manifold dolun döngüsü (veya bir seferde doldurulan tüpler söz konusu olduğunda, kesintisiz dolun döngüsü) başına bir tüp üzerinde tanıma testi gerçekleştirilmelidir. Valide edilmiş otomatik dolun sistemi söz konusuysa, daha az sayıda tüp test edilebilir.

(d) Doldurulacak karışıma ilişkin sürekli hat içi test gerçekleştirilirse, önceden karıştırılmış gazlar için tekli gazlarla aynı prensipler izlenmelidir.

Doldurulacak karışıma ilişkin herhangi bir sürekli hat içi test yoksa önceden karıştırılmış gazlar için gazların tüplerde karıştırılmasıyla üretilen tıbbi gazlarla aynı prensip izlenmelidir.

Aksi ispatlanmadıkça, nem içeriği testi gerçekleştirilmelidir.

En azından eşdeğer düzeyde kalite güvence sunan diğer numune alma ve test prosedürleri doğrulanabilir.

41. Mobil kriyojenik kaplara ilişkin nihai test, her bir kaba ilişkin bir miktar tayini ve tanıma testi içermelidir. Serilerle test, yalnızca tekrar dolumdan önce her bir kapta kalan gazın kritik özelliklerinin korunduğu gösterildiği takdirde gerçekleştirilmelidir.

42. Teslimatın yanında tankerin içindekilere ilişkin bir analiz sertifikasının da bulunması şartıyla, özel tankerlerden yerinde doldurulan, müşteriler tarafından saklanan kriyojenik kaplardan (hastane tankları veya ev tipi kriyojenik kaplar) dolumdan sonra numune alınması gerekli değildir. Bununla birlikte, kaplardaki gaza ilişkin spesifikasyonun başarılı tekrar dolumlarda korunduğu gösterilmelidir.

43. Aksi belirtilmedikçe, referans ve saklama numuneleri gerekli değildir.

44. İlk stabilite çalışmalarının bibliyografik verilerle değiştirilmesi halinde, devam eden stabilite çalışmaları gerekmemektedir.

AMBALAJLANMIŞ GAZLARIN NAKLİYESİ

45. Doldurulmuş gaz tüpleri ve ev tipi kriyojenik kaplar nakliye sırasında korunmalıdır, böylece, müşterilere kullanılacakları ortama uygun şekilde temiz olarak dağıtılmalıdır

SÖZLÜK

Bu ekte kullanılan ancak mevcut İİU Kılavuzu sözlüğünde yer verilmemiş olan medikal gazların üretimiyle alakalı terimlere ait tanımlar aşağıda verilmiştir:

Arındırma

Bir kaptaki/sistemdeki artık gazın, ilk önce basıncının artırılıp sonra 1,013 bar basınca düşürülerek arındırılmasıdır.

Basınçlı gaz

Basınç altında ambalajlandığında, -50 °C üzerindeki tüm sıcaklıklarda tamamen gaz niteliğinde olan gaz.

Etkin madde olarak gaz

Bir tıbbi ürün için etkin madde olarak tasarlanan herhangi bir gaz.

Ev tipi kriyojenik kap

Hastaların evlerinde, sıvı oksijeni depolamak ve gaz halindeki oksijeni tevzi etmek amacıyla tasarlanmış mobil kriyojenik kap.

Gaz

1,013 bar ve +20 °C'de tamamen gaz halinde olan veya +50 °C'de 3 barı aşan bir buhar basıncına sahip herhangi bir madde.

Hava ayrıştırması

Atmosferik havanın, kriyojenik sıcaklıklarda fraksiyonel distilasyon kullanılarak kendisini oluşturan gazlara ayrışması.

Havalandırma

Basıncı 1,013 bara kadar düşürmek için, kabı/sistemi atmosfere açık hale getirerek kaptaki/ sistemdeki kalan gazın uzaklaştırılması.

Hidrostatik basınç testi

Test, basınçlı kapların kabın tasarlanan basıncına kadar basınca dayanabildiğinden emin olmak için, ulusal veya uluslararası mevzuatlar uyarınca gerçekleştirilir.

Kap

Kriyojenik kap (tank, tanker veya başka bir mobil kriyojenik kap tipi), tüp, tüp grubu veya gazla doğrudan temas eden diğer ambalajlar.

Kriyojenik gaz

-150 °C'nin altındaki sıcaklıklarda 1,013 barda sıvılaştıran gaz.

Maksimum teorik artık safsızlık

Dolum öncesinde tüplerin ön işleme prosesinden kalan olası bir geri akış kaynaklı gaz safsızlıktır. Maksimum teorik artık safsızlık hesabı, yalnızca basınçlı gazlarla ilgilidir ve bu gazların ideal gaz olarak davrandığını varsayar.

Manifold

Bir veya birden fazla gaz kabının aynı anda boşaltılması ve doldurulması için tasarlanmış ekipman veya cihazdır.

Minimum basınç tutma vanası

Kullanım sonrasında tüpün dâhilî kontaminasyonunu önlemek için atmosfer basıncının üzerinde pozitif bir basıncı korunmasını sağlayan tüp vanasıdır.

Mobil kriyojenik kap

İçeriği sıvı halde tutmak için tasarlanmış hareketli, termal yalıtıma sahip kap. Ek içinde bu terim, tankerleri kapsamamaktadır.

Sıvılaştırılmış gaz

-50°C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta, nakliye için ambalajlandığında kısmen sıvı (veya katı) olan bir gazdır.

Tahliye

Bir vakum sistemi kullanarak basıncı 1,013 bar'ın altına düşürerek kapta/sistemde kalan gazın uzaklaştırılması.

Tank

Sıvılaştırılmış gaz veya kriyojenik gazın saklanması için tasarlanmış statik, termal yalıtımlı kaptır. Bunlara "Sabit kriyojenik kaplar" da denmektedir.

Tanker

Ekte, sıvılaştırılmış veya kriyojenik gazın nakliyesine yönelik araca monte edilmiş termal yalıtımlı kaptır.

Tek yönlü vana

Yalnızca tek yönde akışa izin veren vanadır.

Tıbbi (medikal) gaz

Tıbbi ürün olarak sınıflandırılan bir gaz veya gaz karışımıdır.

Tüp

Sıkıştırılmış, sıvılaştırılmış veya çözülmüş gaz için genellikle silindir şeklinde olan, atmosfer basıncı ve oda sıcaklığında eş zamanlı gaz akışını düzenlemeye yönelik bir cihaza sahip kap.

Tüp grubu

Birlikte bağlanan, bir manifold ile birleştirilen ve tek bir birim olarak nakledilen ve kullanılan tüp grubudur.

Vana

Kapların açılıp kapatılmasını sağlayan cihaz.

EK-7

BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

SÖZLÜK

- 1. Bitkisel Tıbbi Ürün:** Bir ürünün içeriğini oluşturan aktif maddelerden bir veya daha fazlası veya bir veya daha fazla preparat veya bir veya daha fazla sayıda bu tip bitki kaynaklı preparatla birleşen bitkisel maddelerdir.
- 2. Bitkisel Maddeler:** İşlenmemiş, genellikle kuru ve bazen de taze formda olan bütün halindeki, parçalara ayrılmış veya kesilmiş bitkiler, bitki kısımları, algler, mantarlar, likenler. Hususi bir işleme tabi olmayan belirli eksudalar da bitkisel maddeler olarak değerlendirilirler. Bitkisel maddeler kullanılan bitki kısmı ve binominal sisteme uygun botanik adı ile (cins, tür, varyete ve yazar) net olarak tanımlanır.
- 3. Bitkisel Preparatlar:** Bitkisel maddelerin ekstraksiyon, damıtma, sıkma, ayrıştırma, saflaştırma, yoğunlaştırma ya da fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş müstahzarlar. Bunlar ufalanmış veya toz bitkisel ürünleri, renklendiricileri, özütleri, esansiyel yağları, sıkma suları ve işlenmiş eksudaları kapsamaktadır.
- 4. İyi Tarım Uygulamaları:** Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nca yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik.

PRENSİP

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

Bitkisel tıbbi ürün¹ imalatında "başlangıç maddesi", tıbbi bir bitki, bitkisel bir madde² veya bitkisel bir preparat¹ olabilir. Bitkisel madde uygun kalitede olmalı ve bitkisel preparat/bitkisel tıbbi ürün üreticisi için destekleyici veriler sağlamalıdır. Bitkisel maddenin kalitesinde tutarlılık sağlamak için maddenin tarımsal üretimi hakkında daha detaylı bilgiler gerekebilir. Tohum seçimi, yetiştirme ve toplama koşulları, bitkisel maddenin kalitesi ile ilgili önemli hususları temsil etmekte olup bitmiş ürünün tutarlılığını etkileyebilir. İyi tarım ve toplama uygulamasına yönelik uygun kalite güvence sistemi üzerine öneriler, İyi Tarım Uygulamaları Yönetmeliğinde ve bitkisel kökenli başlangıç materyali hakkındaki uluslararası İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları kılavuzlarında verilmiştir³.

Bu ek, tüm bitkisel başlangıç maddelerine: tıbbi bitkiler, bitkisel madde veya bitkisel preparatlara uygulanır.

¹ Bu ek boyunca, aksi belirtilmedikçe "bitkisel tıbbi ürün/preparat" tabiri "geleneksel bitkisel tıbbi ürün/preparat"ı da kapsamaktadır.

² Bitkisel madde ve bitkisel preparat tabirleri bitkisel ilaç ve bitkisel ilaç preparatı tabirlerine eşdeğer olarak görülmüştür.

³ Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veya dengi.

İyi Uygulamaların Bitkisel Tıbbi Ürün Üretimine Tatbikine Yönelik Açıklayıcı Tablo⁴

| Aktivite | İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik | İİU Kılavuzunun II. Kısmı* | İİU Kılavuzunun I. Kısmı* |
|---|---|----------------------------|---------------------------|
| Bitki, su yosunu, mantar ve likenlerin yetiştirilmesi ve toplanması ile eksudaların toplanması | | | |
| Bitki, su yosunu, mantar, liken ve eksudaların kesilmesi ve kurutulması** | | | |
| Bitkiden ekspresyon ve distilasyon*** | | | |
| Ezme/ufalama, eksüdaların işlenmesi, bitkilerden ekstraksiyon, bitkisel maddelerin fraksiyonasyonu, saflaştırılması, konsantre edilmesi ya da fermentasyonu | | | |
| Tıbbi bir ürün olarak, ambalaj dâhil, dozaj formuna getirme işlemi | | | |

Açıklayıcı Notlar:

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

** Üreticiler, bu aşamaların ürünün ruhsatına göre gerçekleştirilmesini sağlamalıdır. Ruhsatında doğrulandığı üzere, bitki kaynaklı başlangıç maddelerine yönelik ulusal veya uluslararası İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları (GACP) standartları, sahada yer alan ilk aşamalar için geçerlidir. İİU, sonraki kesme ve kurutma aşamaları için geçerlidir.

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

⁴ Bu tablonun; İİU Kılavuzu, 2. Kısım'da bulunan Tablo 1'in bitki bölümünde detayları genişlemektedir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Saklama Alanları

1. Bitkisel maddeler ayrı alanlarda saklanmalıdır. Bu saklama alanları, böcek ya da diğer hayvanların (özellikle kemirgenler) alana girişini önleyecek şekilde donatılmalıdır. Bu tür hayvanların ve işlenmemiş madde ile alana taşınan mikroorganizmaların yayılmasını, fermantasyonu ya da küf büyümesini ve çapraz kontaminasyonu önlemek için etkili önlemler alınmalıdır. Yeni gelen bitkisel maddeleri karantina altına almak için ve onaylanan bitkisel maddeler için farklı kapalı alanlar kullanılmalıdır.

2. Saklama alanı iyi havalandırılmalı ve kaplar serbest hava dolaşımına izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.

3. Özellikle toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, saklama alanlarının temizliğine ve iyi durumda tutulmasına ayrıca önem verilmelidir.

4. Bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların saklanması, ışık, nem ya da sıcaklık korumasına ilişkin özel koşullar gerektirebilir; bu durumda söz konusu koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir.

Üretim Alanı

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

Ekipman

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

DOKÜMANTASYON

Başlangıç Maddelerine Yönelik Spesifikasyonlar

7. Bitkisel tıbbi ürün üreticileri, sadece İÜ ve ruhsat dosyasına uygun olarak üretilen bitkisel başlangıç maddeleri kullandıklarını garanti etmelidir. Bitkisel tıbbi ürün üreticisi adına veya tarafından gerçekleştirilen bitkisel başlangıç maddesi tedarikçilerine yönelik denetim ile ilgili kapsamlı dokümanlar bulunmalıdır. Etkin maddeye yönelik denetleme çalışmaları, başlangıç maddesinin kalitesi için esastır. Üretici, bitkisel madde/preparat tedarikçilerinin, uygulanabilir durumlarda, İyi Tarım ve Toplama Uygulamalarına uyup uymadığını doğrulamalıdır ve –eğer olumsuzsa- Kalite Risk Yönetimi (KRY) doğrultusunda uygun kontrolleri tatbik etmelidir.

8. Kılavuzun (Bölüm 4) temel gerekliliklerinde tanımlı spesifikasyon gerekliliklerini karşılamak için bitkisel maddeler/preparatlara ilişkin dokümantasyon aşağıdakileri içermelidir:

- bitkinin iki terimli (binomial) bilimsel adı (familya, tür, alt tür/çeşit ve bitkinin teşhisini yapan ve bulan kişi yazar (örn. Linnaeus)); bitki çeşidi adı ve uygun olan yerde kemotipi sunulmalıdır,
- bitkinin kaynağı ile ilgili ayrıntılar (menşe ülkesi ya da bölgesi ve mümkünse, yetiştirme şekli, toplama zamanı, toplama prosedürleri, kullanılan olası pestisitler, olası radyoaktif kontaminasyon vb.),
- bitkinin kullanılan bölümü/bölemleri,

- kurutulmuş bir bitki kullanılması durumunda, kurutma sistemi belirtilmelidir,
- bitkisel maddenin tanımı ve bitkisel maddeye ilişkin makro ve mikroskobik inceleme,
- uygulanabilir durumlarda, bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlere yönelik tanıma testleri ya da göstergeleri kapsayan uygun tanıma testleri. Bitkisel maddeye yabancı madde katma/sübstütüsyon durumları söz konusu olduğunda, özel ayırıcı testler gerekli olmaktadır. Tanıma amacına yönelik olarak özgün bir referans örnek bulunmalıdır,
- ilgili farmakopeye göre belirlenen bitkisel maddeye ilişkin su içeriği,
- uygulanabilir durumlarda, bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin ya da göstergelerin tayini; ilgili farmakope yöntemleri veya onların bulunmaması halinde, aksi doğrulanmadıkça, valide edilmiş uygun bir yöntem uyarınca, olası pestisit kontaminasyonunu ve kabul edilebilir sınırları belirlemeye uygun yöntemler,
- uygulanabilir durumlarda, aflatoksinler, diğer mikotoksinler, haşare istilası ve kabul edilen sınırlar dâhil olmak üzere mantar ve/veya mikrobiyal kontaminasyon tayinine yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, toksik metaller ve kontaminantlar ve saflık bozucu maddelere ilişkin testler,
- uygulanabilir durumlarda, yabancı maddelere yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, ilgili farmakopenin bitkisel maddelerle alakalı genel 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 saklanmasıyla önce ya da üretimin başlamasından önce temizleme/ bitki maddesinin seçimine yönelik uygun prosedürler de tanımlanmalıdır.

12. Bir bitkisel preparatın üretimine yönelik talimatlar; ekstraksiyon çözücüsü, süresi ve sıcaklıkları ile ilgili ayrıntıları, tüm konsantrasyon basamaklarıyla ve kullanılan yöntemlerle ilgili detayları içermelidir.

KALİTE KONTROL

Numune Alma

13. Tıbbi bitki/bitkisel maddeler doğada heterojen olarak bulunduğu için dolaylı olarak, bu maddelerden numune alma işlemi özel deneyimli personel tarafından titizlikle gerçekleştirilmelidir. Her bir seri kendi dokümanı ile tanımlanmalıdır.

14. Özellikle bitkisel maddenin ilgili farmakopede tanımlı olmadığı durumlarda bitki materyaline ait bir referans numune gereklidir. Tozların kullanıldığı durumlarda işlenmemiş bitki materyali numunesi gerekmektedir.

15. Kalite kontrol personeli, tanıma testlerini gerçekleştirebilmek ve safsızlık, mantar büyümesi, istilası, hammaddenin eşit şekilde dağılmaması gibi durumların varlığını tespit edebilmek için bitkisel maddeler, bitkisel preparatlar ve/veya bitkisel tıbbi ürünler konusunda özel uzmanlık ve tecrübeye sahip olmalıdır.

16. Bitkisel maddenin, bitkisel preparatların ve bitkisel tıbbi ürünlerin tayini ve kalitesi, bitkisel tıbbi ürünlerin ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin kalite ve spesifikasyonları ile alakalı olan, ilgili ulusal veya uluslararası güncel kılavuzlara uygun biçimde ve uygulanabilir durumlarda, spesifik farmakope monograflarına göre belirlenmelidir.

EK-8

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN NUMUNE ALINMASI

PRENSİP

Bir serinin sadece küçük bir kısmının alındığı numune alma işlemi önemli bir işlemdir. Ait olduğu seriyi temsil etmeyen numuneler üzerinde yürütülen testlere dayanılarak geçerli kararlar alınmaz. Dolayısıyla doğru numune almak, kalite güvencesi sisteminin temel bir parçasıdır.

Not:

İİU'nun 6. Bölümünde (6.11'den 6.14'e kadar) numune almadan bahsedilmektedir. Bu ek rehberler başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinden numune alınmasına ilişkin ek bilgiler vermektedir.

PERSONEL

1. Numune alan personel, başlangıçta ve daha sonra sürekli olarak, doğru numune almaya ilişkin eğitim almalıdır. Bu eğitim şu konuları kapsamalıdır:

- numune alma planları,
- yazılı numune alma talimatları,
- numune alma için kullanılan teknikler ve ekipman,
- çapraz bulaşma riskleri,
- stabil olmayan ve/veya steril olan maddeler için alınması gereken önlemler,
- materyallerin, kapların ve etiketlerin görünüşünün değerlendirilmesi ve bunun önemi,
- beklenmeyen veya olağandışı durumların kaydedilmesinin önemi.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

2. Başlangıç maddelerinin bir serisini oluşturan tüm kapların aynı maddeyi içerdiğinden emin olmak, normalde ancak her kaptan ayrı ayrı numune alınması ve bu numunelerin tanıma testlerinin yapılmasıyla mümkündür. Etiketinde yanlış tanımlanan hiçbir başlangıç maddesi kabının bulunmayacağını garanti eden valide bir prosedürün oluşturulduğu durumlarda, kapların sadece bir kısmından numune alınması kabul edilebilir.

3. Bu validasyonda en az aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

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

Bu tür düzenlemeler altında, valide ediliş bir prosedürle, başlangıç maddelerinin gelişinde her kabın tek tek tanıma testine tabi tutulmaması, aşağıda belirtilen durumlar için kabul edilebilir:

- tek ürün üreten imalatçı veya fabrikadan gelen başlangıç maddeleri,
- satın alan (tıbbi ürün imalatçısı veya resmi olarak akredite edilmiş bir yapı) tarafından, imalatçının Kalite Güvence sisteminin güvenilirliğine ve düzenli olarak denetlendiğine ilişkin bir

geçmiş bulunduğunda, doğrudan imalatçısından veya imalatçının mühürlü kaplarıyla gelen başlangıç maddeleri.

Aşağıdaki şartlar altında tatminkâr bir validasyon prosedürü hazırlanması mümkün değildir:

- üreticisi bilinmeyen veya denetlenmeyen ve komisyoncular gibi araçlardan sağlanan başlangıç maddeleri;

- parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri.

4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesine, seriyi temsil eden numunelerin alınması ve test edilmesi ile karar verilebilir. Bu amaçla, tanıma testi için alınan numuneler kullanılabilir. Seriyi temsil edebilecek numunelerin hazırlanması amacıyla alınacak numune sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve numune alma planında belirtilmelidir. Kompozit bir numune oluşturmak için karıştırılması gereken numune sayısı, maddenin yapısı, satıcısı hakkında bilgiler ve kompozit numunenin homojenitesi dikkate alınarak belirlenmelidir.

AMBALAJ MALZEMESİ

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

EK-9

SIVILARIN, KREMLERİN VE POMADLARIN İMALATI

PRENSİP

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

Not: Sıvıların, kremlerin ve pomatların üretimi İİU Kılavuzunda tarif edilen ilkeler ve uygulanabilir durumlarda ilave kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır. Mevcut kılavuzlar yalnızca bu tür üretime özel olan noktalara vurgu yapmaktadır.

TESİSLER VE EKİPMAN

1. Ürünü bulaşmadan korumak amacıyla, proses ve aktarma işlemlerinde kapalı sistemlerin kullanılması tavsiye edilir. Ürünün ve temiz açık kapların ortama açık olduğu üretim alanları normalde filtre edilmiş havayla etkin biçimde havalandırılmalıdır.

2. Tanklar, kaplar, boru tesisatı ve pompalar, kolaylıkla temizlenebilecek ve gerektiğinde sanitize edilebilecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Özellikle ekipman tasarımı, artıkların birikerek mikrobiyal üremeyi teşvik edebilecek ölü noktaları veya yerleri en az düzeyde içerecek şekilde yapılmalıdır.

3. Cam malzemenin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ürün ile temas eden parçaların yüksek kalitede paslanmaz çelikten olması genelde tercih edilir.

ÜRETİM

4. Üretimde kullanılan suyun kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi belirlenmeli ve izlenmelidir. Mikrobiyolojik üreme riskini önlemek amacıyla, su sistemlerinin bakımına dikkat edilmelidir. Su sistemleri herhangi bir kimyasal yolla sanitize edilmişse, valide edilmiş bir yıkama prosedürü uygulanarak sanitizasyon maddesinin etkin biçimde 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 fiç veya tahta palet gibi lif veya diğer bulaştırıcıları çevresine yayan malzeme sokulmamalıdır.

8. Dolum sırasında, karışımların, süspansiyonları, v.b ürünlerin homojenitesinin muhafaza edilmesine dikkat gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum işlemleri valide edilmelidir. Dolum işleminin başında, sonunda ve duraklamalardan sonra homojenitenin devam ettiğinden emin olmak için özel bir dikkat sarf edilmelidir.

9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK-10

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BASINÇLI ÖLÇÜLÜ DOZ AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

PRENSİP

İnhalasyon yoluyla kullanılan ve ölçüm valfi bulunan basınçlı aerosollerin imalatı, bu farmasötik formun kendisine has yapısından doğan bazı özel tedbirleri gerekli kılar. Bu tip ürünlerin imalatı, mikrobiyal ve partiküler bulaşmayı en az düzeyde tutacak koşullarda yapılmalıdır. Valf parçalarının kalitelerinin garanti altına alınması, ayrıca süspansiyonlar söz konusu ise süspansiyonun tekdüzeliği özel önem taşır.

Not: Ölçülü doz aerosollerin üretimi, İİU Kılavuzunda tarif edilen ilkeler ve uygulanabilir durumlarda ilave kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır. Mevcut kılavuzlar yalnızca bu tür üretime özel olan noktalara vurgu yapmaktadır

GENEL HUSUSLAR

1. Halen, yaygın olarak iki imalat ve dolum metodu mevcuttur. Bunlar;
 - a) İki kademeli (basınçlı dolum) sistem: Etkin madde, yüksek kaynama noktalı bir itici gaz içerisinde süspanse edilir, doz kap içine doldurulur, valf kap üzerine geçirilir, sıvanır ve düşük kaynama noktalı sürükleyici gaz valf ucundan içeri enjekte edilerek bitmiş ürün elde edilir. Buharlaşma kayıplarını azaltmak için, etkin maddenin itici gaz içindeki süspansiyonu soğukta muhafaza edilir.
 - b) Tek kademeli (soğukta dolum) sistemi: Etkin madde, itici gazlar karışımı içerisinde süspanse edilir ve yüksek basınç ve/veya soğukta muhafaza edilir. Ardından süspansiyon bir kerede doğrudan kabına doldurulur.

TESİSLER VE EKİPMAN

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

ÜRETİM VE KALİTE KONTROL

4. Aerosol ölçüm valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik ürünüdür. Spesifikasyonlar, numune alma ve test yöntemleri bu durum için uygun olmalıdır. Valf imalatçısının Kalite Güvence sisteminin denetlenmesi özel önem taşır.

5. Tüm akışkanlar (örneğin: sıvı veya gaz halinde iticiler), 0.2 mikrondan daha büyük partikülleri 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 dolunun hemen öncesinde hat üzerinde temizlenmelidir.

7. Tüm dolum işlemi boyunca, dolum noktasındaki süspansiyonun tekdüze oluşunu sağlayacak önlemler alınmalıdır.

8. İki kademeli dolum prosesi kullanıldığında, doğru bileşimde bir ürün elde etmek amacıyla, her iki dolum kademesinde de, doğru ağırlıkta dolum yapılması gereklidir. Bu amaçla, her safhada %100 ağırlık kontrolü yapılması önerilir.

9. Dolum sırasında, istenmeyen sızıntıların (kaçakların) olmadığı kontrol edilmelidir. Sızıntı testleri, mikrobiyal bulaşmaya veya artık neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

EK-11

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

PRENSİP

Bu ek, İÜ'ya göre düzenlenmiş aktivitelerinin parçası olarak kullanılan bilgisayarlı sistemlerin tüm formları için geçerlidir. Bilgisayarlı sistem, belirli fonksiyonları birlikte yerine getiren yazılım ve donanım bileşenleri dizisidir.

Uygulama valide edilmelidir; bilgi teknolojileri (IT) altyapısı kalifiye edilmelidir.

Bilgisayarlı bir sistem manüel bir işlemin yerini aldığı anda, ürün kalitesinde, proses kontrolünde veya kalite güvencede hiçbir düşüş ortaya çıkmamalıdır. Genel proses riskinde hiçbir artış olmamalıdır.

GENEL

1. Risk Yönetimi

Risk yönetimi, hasta güvenliği, veri bütünlüğü ve ürün kalitesi dikkate alınarak bilgisayarlı sistemlerin yaşam döngüleri boyunca uygulanmalıdır. Bir risk yönetim sisteminin parçası olarak validasyon ve veri bütünlüğü kontrolleri kapsamındaki kararlar, bilgisayarlı sistemlerin doğrulanmış ve belgelendirilmiş risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

2. Personel

Proses sahibi, sistem sahibi, mesul müdür ve bilgi teknolojisi personeli gibi ilgili tüm personel yakın işbirliği içinde olmalıdır. Tüm personel uygun kalifikasyonlara ve kendilerine verilen görevleri yerine getirmeleri için erişim düzeyine ve tanımlanmış sorumluluklara sahip olmalıdır.

3. Tedarikçiler ve Servis Sağlayıcılar

3.1 Üçüncü kişiler (örneğin tedarikçiler, servis sağlayıcılar) örneğin bir bilgisayar sistemini veya ilgili servisi sağlamak, kurmak, konfigüre etmek, entegre etmek, valide etmek, bakımını yapmak (örneğin uzaktan erişim yoluyla), modifiye etmek veya tutmak veya veri işlemek için kullanıldığında, üretici ve üçüncü kişiler arasında resmi sözleşme yapılmalıdır ve bu sözleşmelerde üçüncü kişinin sorumlulukları açıkça tanımlanmalıdır. Bilişim teknolojisi departmanları benzer olarak düşünülmelidir.

3.2 Bir tedarikçinin yetkinliği ve güvenilirliği bir ürün veya servis sağlayıcısını seçerken temel etkenlerdendir. Denetim ihtiyacı, bir risk değerlendirmesini esas almalıdır.

3.3 Ticari kullanıma hazır ürünlerle verilen dokümanlar, kullanıcı gerekliliklerinin karşılanıp karşılanmadığını kontrol etmek üzere ilgili kullanıcılar tarafından incelenmelidir.

3.4 Yazılım ve uygulanan sistemlerin tedarikçilerini veya geliştiricilerine ilişkin kalite sistemi ve denetim bilgileri talep edildiğinde denetçilere sunulmalıdır.

PROJE AŞAMASI

4. Validasyon

4.1 Validasyon dokümanları ve raporları yaşam döngüsünün ilgili adımlarını kapsamalıdır. Üreticiler, standartlarını, protokollerini, kabul kriterlerini, prosedürlerini ve kayıtlarını risk değerlendirmelerine dayanarak doğrulamalıdır.

4.2. Validasyon dokümanları değişiklik kontrol kayıtlarını (varsa) ve validasyon prosesi

boyunca gözlenen sapmalara ilişkin raporları içermelidir.

4.3. İlgili tüm sistemlerin ve İİU işlevselliklerinin (envanter) güncel bir listesi mevcut olmalıdır. Kritik sistemlere yönelik olarak, fiziksel ve mantıksal düzenlemeleri detaylandıran güncel sistem tanımı, veri akışları ve diğer sistem veya proseslerle olan arayüzler, donanım ve yazılımın ön gereklilikleri ve güvenlik önlemleri mevcut olmalıdır.

4.4. Kullanıcı Gereksinimleri Spesifikasyonları, bilgisayar sistemlerinin gerekli işlevlerini açıklamalı ve risk değerlendirme dokümanlarına ve İİU etkisine dayanmalıdır. Kullanıcı gereklilikleri yaşam döngüsü boyunca izlenebilir olmalıdır.

4.5. Mevzuata tabi olan kullanıcı, sistemin uygun kalite yönetim sistemine uygun olarak geliştirilmesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır. Tedarikçi uygun şekilde değerlendirilmelidir.

4.6. Ismarlama veya özelleştirilmiş bilgisayar sistemlerinin validasyonu için, sistemin tüm yaşam döngüsü evrelerine ilişkin kalite ve performans ölçütlerinin resmi değerlendirmesi ve raporlanmasını sağlayan bir proses mevcut olmalıdır.

4.7. Uygun test yöntemleri ve test senaryolarının kanıtı gösterilmelidir. Özellikle sistem (proses) parametre sınırları, veri sınırları ve hata düzeltme dikkate alınmalıdır. Otomatik test araçları ve test ortamları, yeterlilikleri bakımından değerlendirme dokümanlarına sahip olmalıdır.

4.8 Veriler başka bir veri formatına veya sistemine transfer edilirse validasyon, verilerin bu taşıma işlemi boyunca değer ve/veya anlam açısından değiştirilmediğinin kontrolünü içermelidir.

İŞLEMSEL AŞAMA

5. Veriler

Diğer sistemlerle elektronik olarak veri değişimi yapan bilgisayar sistemleri, riskleri azaltmak adına doğru veri girişi ve işlenmesini güvence altına almaya ilişkin uygun yerleşik kontrolleri içermelidir.

6. Doğruluk Kontrolleri

Manüel olarak girilen kritik verilere yönelik olarak verilerin doğruluğunun ek bir kontrolü olmalıdır. Bu kontrol ikinci bir operatör veya valide edilmiş elektronik yollarla gerçekleştirilmelidir. Sisteme hatalı olarak veya yanlışlıkla girilen verilerin kritikliği ve potansiyel sonuçları risk yönetimi kapsamında olmalıdır.

7. Veri Depolanması

7.1 Veriler hasara karşı fiziksel ve elektronik yollarla korunmalıdır. Saklanan veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve doğruluk açısından kontrol edilmelidir. Saklama periyodu boyunca verilere erişim sağlanmalıdır.

7.2 İlgili tüm dosyaların düzenli yedeklemesi yapılmalıdır. Yedeklenen verilerin bütünlüğü ve doğruluğu ve verileri geri yükleme kapasitesi validasyon sürecinde kontrol edilmeli ve düzenli olarak izlenmelidir.

8. Çıktılar

8.1 Elektronik olarak saklanan verilerin temiz basılı kopyalarını elde etmek mümkün olmalıdır.

8.2 Serinin serbest bırakılmasını destekleyen kayıtlar için verilerin herhangi birinin orijinal girişten itibaren değiştirilip değiştirilmediğini gösteren çıktılar almak mümkün olmalıdır.

9. İşlem Geçmiş Kayıtları (Audit Trails)

Risk değerlendirmesine dayanarak, sistemde tüm İİU ile ilgili değişikliklerin ve silme işlemlerinin bir kaydının oluşturulmasına dikkat edilmelidir (sistem tarafından oluşturulan "işlem geçmişi kaydı"). İİU ile ilgili verilerin değişikliği veya silinmesine ilişkin gerekçe belgelendirilmelidir. İşlem geçmişi kayıtları ulaşılabilir ve genel olarak anlaşılır bir forma dönüştürülebilir olmalı ve düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

10. Değişiklik ve Konfigürasyon Yönetimi

Bilgisayarlı bir sisteme yapılan sistem konfigürasyonu dâhil tüm değişiklikler belirlenen prosedüre uygun olarak kontrollü bir şekilde yapılmalıdır.

11. Periyodik Değerlendirme

Bilgisayarlı sistemler, kabul edilir bir durumda olduklarını ve İİU'ya uygunluklarını doğrulamak için periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler mümkün olduğunda mevcut işlevsellik aralığını, sapma kayıtlarını, olayları, problemleri, geliştirme geçmişini, performansı, güvenilirliği, güvenlik ve validasyon durum raporlarını içermelidir.

12. Güvenlik

12.1 Yetkili kişilerin bilgisayar sistemlerine erişimini sınırlamak için fiziksel ve/veya mantıksal kontroller mevcut olmalıdır. Sistemlere izinsiz girişi engelleme için uygun yöntemleri; anahtar kullanımı, şifre kartları, şifreli personel kodları, biyometrikler, bilgisayar ekipmanlarına ve veri saklama alanlarına sınırlı erişim olabilir.

12.2 Güvenlik kontrollerinin kapsamı bilgisayar sisteminin kritikliğine bağlıdır.

12.3 Erişim izinlerinin oluşturulması, değiştirilmesi ve iptal edilmesi kayıt altına alınmalıdır.

12.4 Veri ve dokümanların yönetim sistemi, tarih ve saati kapsayan verileri giren, değiştiren, onaylayan veya silen operatörün kimliğini kaydedecek şekilde tasarlanmalıdır.

13. Olay Yönetimi

Sistem başarısızlıkları ve veri hatalarının yanı sıra tüm olaylar raporlanmalı ve değerlendirilmelidir. Kritik bir olayın temel nedeni açıklanmalı ve düzeltici ve önleyici önlemlerin dayanağını oluşturmalıdır.

14. Elektronik İmza

Elektronik kayıtlar elektronik olarak imzalanmalıdır. Elektronik imzaların şu niteliklerde olması beklenmektedir:

- Şirket sınırları dâhilinde ıslak imza ile aynı etkiye sahip olması
- ilgili kayıtlarına kalıcı olarak bağlantılı olması
- uyulandığı saat ve tarihi içermesi

15. Seri Serbest Bırakma

Bir bilgisayar sistemi sertifikasyona ve seri serbest bırakmaya yönelik kullanıldığında sistem, sadece mesul müdürün seri serbest bırakma işlemini doğrulamasına izin vermelidir ve serileri serbest bırakan ya da sertifikasyon yapan kişiyi açıkça belirtmeli ve kaydetmelidir. Bu, elektronik imza

kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

16. İş Sürekliliği

Kritik prosesleri destekleyen bilgisayar sistemlerinin kullanılabilirliği için, bir sistem arızası durumunda bu proseslere olan desteğin devamlılığını sağlaması için koşullar belirlenmelidir (örneğin; manuel veya alternatif sistem). Alternatif düzenlemeleri kullanıma sunmak için gerekli olan süre, riske ve belirli bir sisteme uygunluğuna ve desteklediği ticari prosese dayalı olmalıdır. Bu düzenlemeler yeterince belgelendirilmeli ve test edilmelidir.

17. Arşivleme

Veriler arşivlenebilir. Bu veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve bütünlük açısından kontrol edilmelidir. Eğer sisteme (örneğin bilgisayar ekipmanı veya programı) ilgili değişiklikler yapılacaksa, verilere ulaşma kapasitesi güvence altına alınmalı ve test edilmelidir.

SÖZLÜK

Bilişim Teknolojisi Altyapısı: Uygulamanın çalışmasını mümkün kılan, ağ yazılımı ve işletim sistemleri gibi donanım ve yazılım.

İsmarlama / Özelleştirilmiş bilgisayar sistemi: Özel bir ticari prosesi gerçekleştirmesi için özel olarak tasarlanan bir bilgisayar sistemi.

Proses sahibi: Ticari prosesten sorumlu olan kişi.

Sistem Sahibi: Bilgisayar sisteminin kullanılabilirliğinden ve bakımından ve bu sistemde bulunan verilerin güvenliğinden sorumlu olan kişi.

Ticari kullanıma hazır yazılım: Kullanım uygunluğu geniş kullanıcı kitlesi tarafından gösterilmiş olan, ticari kullanıma hazır yazılım.

Üçüncü Taraf: Üretim izni ve/veya ithalat ruhsatı sahibinin doğrudan kontrolü altında olmayan taraflar.

Uygulama: Özel işlevsellik sunan belirli bir platforma/donanıma kurulmuş yazılım.

Yaşam döngüsü: Tasarım, spesifikasyon, programlama, test etme, kurulum, çalıştırma ve bakım dâhil olmak üzere sistemin başlangıç gerekliliklerinden son kullanımına kadar olan kullanım süresinin tüm aşamaları.

EK-12

TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI

GİRİŞ

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

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

Gamma Radyasyonu

İki değişik işlem modu uygulanabilir:

- Seri Mod: Ürünler, radyasyon kaynağı civarındaki sabit yerlerde yerleştirilmiştir ve radyasyona maruz kaldığı sürece yüklenemez veya boşaltılamaz.
- Devamlı Mod: Ürün, otomatik bir sistem vasıtasıyla ürünleri radyasyon hücresine taşır, 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 taşır.

SORUMLULUKLAR

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

DOZİMETRİ (Radyasyon Ölçümlemesi)

- Dozimetri, absorbe edilen dozun, dozimetreler kullanılarak ölçülmesi şeklinde tanımlanır. Tekniğin anlaşılması ve doğru kullanılması, validasyon, devreye alma ve prosesin kontrolü için esastır.
- Rutin dozimetrelerin her serisinin kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası standarta karşı izlenebilir olmalıdır. Kalibrasyonun geçerlilik süresi belirtilmeli, geçerliliği kanıtlanmış olmalı ve buna uyulmalıdır.
- 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 bağı olarak, rutubet miktarındaki değişiklik, ısı derecesindeki değişiklik, ışınlama ile ölçümlene arasında geçen zaman ve doz oranı da dâhil olmak üzere beklenen hataların sebepleri hesaba alınmalıdır.

8. Dozimetrelerin absorbansındaki değişikliği ölçmek için kullanılan aletin dalga boyu ve onların kalınlığını ölçmek için kullanılan alet, stabilitesine, amaç ve kullanım esasına göre tespit edilmiş aralıklarla düzenli kalibrasyon kontrollerine tabi olmalıdır.

PROSES VALİDASYONU

9. Validasyon, prosesin (örneğin absorbe edilmesi hedeflenmiş dozun ürüne verilmesinin), beklenen sonuçlara ulaşılacağıın ispat edilmesi faaliyetidir. (Validasyon gereklilikleri, "EMA Note for guidance on the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products" da daha kapsamlı olarak verilmiştir.)

10. Validasyon kapsamında, ürünle birlikte belirli bir yerleşim düzeninde paketlenmiş ışınlama kabındaki absorbe edilen doz dağılımını gösterecek doz haritalaması da yer almalıdır.

11. Bir radyasyon proses spesifikasyonu en azından aşağıdakileri ihtiva etmelidir:

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

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

TESİSİN DEVREYE ALINMASI

Genel

12. Devreye alma; ışınlama 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.

- a) Tasarım,
- b) Doz haritalaması,
- c) Dokümantasyon,
- d) Tekrar devreye alışı için gerekler.

Gamma Işınlayıcılar

Dizayn

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

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

15. Absorblanan total doz ayrıca, devamlı ışınlayıcı içinden kapların geçtiği yola veya seri ışınlayıcılar içinde yükleme şekline ve etkide bırakılma devrelerinin sayısına bağlıdır.

16. Sabit geçiş yolu olan devamlı ışınlayıcılar veya sabit yükleme şekli olan seri ışınlayıcılar ve belirli bir kaynak gücü ve ürün tipi için operatör tarafından kontrol edilen kilit parametre, taşıyıcı band hızı ve zaman ayarıdır.

Doz Haritalaması

17. Doz haritalaması yöntemi için; ışınlayıcı, taklit ürünlerle veya eşit yoğunluktaki temsili bir ürünle paketlenmiş ışınlanma kapları ile doldurulmalıdır. Dozimetreler en az üç yüklenmiş ışınlanma kabına yerleştirilmeli ve bu kaplar etrafları benzer veya taklit ürünlerle çevrelenmiş olarak ışınlayıcı içinden geçmelidir. Eğer ürün tek düze olarak paketlenmemişse, dozimetreler daha fazla sayıda kaplara yerleştirilmelidir.

18. Dozimetrelerin konumlandırılması, ışınlanma kabının ebadına bağlı olacaktır. Örneğin; 1x1x0,5 metreye kadar olan kaplarda; kap boyunca dış yüzeyler dâhil 3 boyutlu 20 cm'lik ızgara düzeni uygun olabilir. Eğer en düşük ve en yüksek dozun beklendiği konumlar, daha önceki ışınlayıcı performans karakterinden biliniyorsa, bazı dozimetreler, ortalama doz bölgelerinden kaldırılabilir ve en fazla doz alan bölgelerde 10 cm. lik bir ızgara düzeni teşkil etmek üzere yerleştirilir.

19. Bu işlemin sonuçları, belirlenmiş fabrika parametreleri, ürün yoğunluğu ve yükleme şekli için üründe ve kabın yüzeyindeki minimum ve maksimum absorblanan dozları verecektir.

20. İdeal olarak, doz detay planlaması denemelerinde, daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle referans dozimetreler kullanılmalıdır. Rutin dozimetrelere izin verilebilir, ancak onların yanına referans dozimetrelerin, en düşük ve en yüksek dozun beklenen pozisyonlarına ve her bir tersine katlanmış ışınlanma kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, tekrarlanmış ölçümlerin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecektir.

21. Rutin dozimetrelerle ölçülen gözlemlenen en düşük doz, tüm ışınlanma kaplarının gereken en düşük dozu aldıklarından emin olunması için, kullanılan rutin dozimetrenin tesadüfi değişkenliği hakkındaki bilgilere göre ayarlanacaktır.

22. Doz haritalaması esnasında, ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve meydana getirilen diğer kayıtlarla beraber saklanmalıdır.

Elektron Demeti Işınlayıcıları

Tasarım

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

- a) Demet karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama demet akımı, tarama genişliği ve tarama tekdüzeliğidir;
 - b) Taşıyıcı bandın hızı;
 - c) Ürün bileşimi ve yoğunluğu;
 - d) Çıkış penceresi ile ürünün belirli bölümü arasındaki materyalin bileşimi, yoğunluğu ve kalınlığı;
 - e) Çıkış penceresinin kaba olan mesafesi.
24. Operatör tarafından kontrol edilen kilit parametreler, ışının karakteristikleri ve taşıyıcı bandın hızıdır.

Doz Haritalaması

25. Doz detay planlaması talimatı için, dozimetreler; sahte ürün meydana getiren homojen absorbe edici levhaların tabakaları arasına veya tek düze yoğunluktaki temsil eden ürünlerin tabakaları arasına, elektronların en yüksek yayılma aralığında en az 10 ölçümleme yapılabilecek şekilde yerleştirilmelidir. 18'den 21'inci maddeye kadar da atıf yapılmalıdır.

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

Tekrar Devreye Alma

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

TESİSLER

28. Tesisler, çapraz bulaşmayı önlemek için ışınlanmış ürünlerin ışınlanmamış ürünlerden ayrılmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalı ve çalıştırılmalıdır. Materyallerin kapalı ışınlanma kaplarında işlem gördüğu yerlerde, birinin diğeri ile bulaşması (karışması) riskinin hiç olmaması koşulu ile, farmasötik ürünleri, farmasötik olmayan ürünlerden ayırmak gerekmebilir. 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 tasarlandığı şekilde bir defadan daha fazla etkide bırakılma veya

birden fazla tesis içinden geçiriliş ile veriliyorsa, bu “Ruhsatname” sahibinin kabulü ile olmalı ve önceden saptanmış zaman dilimi içinde meydana gelmelidir. Işınlama sırasında planlanmamış duraklamalar, eğer ışınlanma prosesinde önceden kabul edilmiş zaman sınırını aşıyorsa, bu duraklamalar ruhsatname sahibine bildirilmelidir.

34. Işınlanmış ürünler, her zaman ışınlanmamış ürünlerden mutlaka ayrılmış olmalıdır. Bu; ışınlanma indikatörlerinin kullanılması (Madde 31) ve tesislerin uygun tasarımı (Madde 28) gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.

Gamma Işınlayıcılar

35. Devamlı proses modu için, dozimetrelerden en az ikisi ışınlamanın tüm zamanı içinde ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.

36. Seri mod için, dozimetrelerin en az ikisi en düşük ışın pozisyonu ile bağlantılı olarak, ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.

37. Devamlı proses modu için, kaynağın doğru pozisyonunun pozitif bir göstergesi olmalı ve kaynak pozisyonu ile taşıyıcı band hareketi arasında birbirini kilitleyen sistem bulunmalıdır. Band hızı devamlı izlenmeli ve kaydedilmelidir.

38. Seri proses modu için, kaynağın hareketi ve etkide kalma süreleri her seri için izlenmeli kaydedilmelidir.

39. İstenilen dozun 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 Demeti Işınlayıcıları

40. Her kap üzerine bir dozimetre yerleştirilmelidir.

41. Ortalama demet akımının, elektron enerjisinin, tarama genişliğinin ve taşıyıcı bant hızının devamlı kaydı yapılmalıdır. Taşıyıcı bant hızı dışındaki bu değişkenler, ana değişikliklerin etkisinde olduklarından, devreye alınma sırasında saptanmış ve belirlenmiş limitler içinde oldukları kontrol edilmelidir.

DOKÜMANTASYON

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

43. Işınlanma tesisi operatörü, bir seri veya sevkiyat içinde, her ışınlanmış kabın aldığı doz aralığını yazılı olarak belgelendirmelidir.

44. Her ışınlanma serisinin proses ve kontrol kayıtları, mesul müdür tarafından kontrol edilmeli, imzalanmalı ve saklanmalıdır. Saklamanın metodu ve yeri, tesis operatörü ile ürün ruhsat sahibi arasında anlaşma ile tespit edilmiş olmalıdır.

45. Validasyon ve tesisin devreye alınması ile ilgili dokümantasyon, tesis tarafından proses edilmiş en son ürünün son kullanım tarihinden bir yıl sonrasına veya serbest bırakılıştından en az 5 yıl sonrasına kadar (hangisi daha uzun süre ise) saklanmalıdır.

MİKROBİYOLOJİK İZLEME

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

EK-13

TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI

GİRİŞ

Kılavuzlar iyi üretim uygulamaları açısından tıbbi araştırma ürünleri ile ilgili spesifik sorunları ele almak için uygun araçları ortaya koymaktadır. Bu araçlar, süreç bilgisi arttıkça değişiklikleri sağlayacak şekilde esnekliktedir ve ürünün geliştirme aşamasına uygundur.

Tıbbi araştırma ürünü şu şekilde tanımlanmaktadır: İzin verilen formdan farklı bir şekilde kullanılan veya bir araya getirilen (formüle edilen veya ambalajlanan), ya da endikasyon dışı kullanılan, ya da izin verilen forma yönelik daha fazla bilgi toplamak için kullanılan etkin maddenin farmasötik formu (ruhsatlı bir ürün de dahil)/placebo/referans ürün.

Ulusal mevzuatta aksi belirtilmediği sürece imalat, toplam ve kısmi imalatın yanı sıra çeşitli bölme, ambalajlama ve etiketleme işlemleri (körleme dahil) olarak tanımlanır.

Tıbbi araştırma ürünleri, gönüllünün güvenliliğini sağlamak ve klinik araştırmada oluşturulan klinik verilerin güvenilirliğini ve sağlamlığını korumak için bu tür tıbbi ürünlerin kalitesini sağlayan üretim uygulamaları ("iyi üretim uygulamaları") uygulanarak üretilmelidir.

Tıbbi araştırma ürünleri için iyi üretim uygulamaları gereklilikleri bu kılavuzlarda belirtilmiştir. İİU Kılavuzunun diğer bölümleri de faydalı rehberlik sağlamakta olup bu bölümler de dikkate alınmalıdır.

Prosedürlerin prosese ait bilgilerin artmasından kaynaklanan değişiklikleri karşılayacak esneklikte ve ürünlerin geliştirme aşamalarına uygun olması gerekir.

Klinik araştırmalarda yer alan gönüllüler, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarla kıyasla ek risklere sahip olabilir. Tıbbi araştırma ürünlerinin imalatı ve ithalatı için iyi imalat uygulamalarının uygulanması, gönüllülerin gereksiz risk altına girmemesini ve klinik araştırmaların sonuçlarının tatmin edici olmayan üretim veya ithalattan kaynaklanan yetersiz kalite, güvenlilik veya etkililikten etkilenmemesini sağlamayı amaçlar. (Not: Burada ve bu ekin diğer kısımlarında belirtilen "İthalat" ifadesi, ilgili ülkeye ilgili ulusal mevzuatta/gereksinimlere uygun olarak gerçekleştirilmesi gereken ithalat faaliyetlerine atıfta bulunmaktadır.) Eşit bir şekilde, aynı tıbbi araştırma ürününün aynı veya farklı klinik araştırmalarda kullanılan serileri arasında tutarlılık olması ve tıbbi araştırma ürününün geliştirilmesi sırasındaki gerçekleşen değişikliklerin yeterli şekilde belgelenmesi ve bu değişikliklerin gereçlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Tıbbi araştırma ürünlerinin üretimi, sabit rutinlerin olmaması, klinik araştırma tasarımlarının çeşitliliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan farklı ambalajlama tasarımları nedeniyle, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlere kıyasla karmaşıktır. Randomizasyon ve körleme, bu karmaşıklığa, ürünün artan çapraz bulaşma ve karışma riskini de ekler. Ayrıca, ürünün potansi ve toksisitesi hakkında eksik bilgi ve proses validasyonu eksikliği olabilir. Dahası yeniden ambalajlama yapılan veya bir şekilde modifiye edilmiş ruhsatlı ürünlere kullanılabilir. Bu zorluklar, tıbbi araştırma ürünlerine iyi üretim uygulamalarının uygulanması konusunda kapsamlı bilgi ve eğitime sahip personel gerektirir. Üretim operasyonlarındaki artan karmaşıklık oldukça etkili bir kalite sistemi gerektirir.

İmalatçıların tıbbi araştırma ürünlerine iyi imalat uygulamaları prensiplerini uygulayabilmeleri ve gerekliliklere uyum sağlayabilmeleri için, imalatçılar ve klinik araştırma destekleyicileri arasında işbirliği gereklidir. Bu işbirliği, destekleyici ile imalatçı arasındaki gerçekleştirilecek teknik bir anlaşmada tanımlanmalıdır.

1. KAPSAM

Bu kılavuz, beşeri tıbbi araştırma ürünlerinin imalatı veya ithalatı için geçerlidir.

Tıbbi araştırma ürünlerinin rekonstitüsüyonu/sulandırması ulusal mevzuatlarda aksi belirtilmediği müddetçe imalat olarak değerlendirilmez. Bu nedenle bu konu kılavuz kapsamında değerlendirilmemiştir.

Rekonstitüsyon, araştırmaya katılan gönüllüye tıbbi araştırma ürününün uygulanması için çözülmesi veya dağıtılması gibi basit bir proses veya araştırmaya katılan gönüllüye tıbbi araştırma ürününün uygulama amacıyla taşıyıcı olarak kullanılan diğer bazı madde(ler) ile seyreltilmesi veya karıştırılması olarak anlaşılmaktadır.

Rekonstitüsyon, tıbbi araştırma ürününün üretimde yer alan etkin madde de dahil olmak üzere çeşitli hammaddelerin karıştırılması değildir. Bir prosesin sulandırma olarak tanımlanması için öncesinde tıbbi araştırma ürününün mevcut olması gerekir.

Rekonstitüsyon, işlemi, uygulamaya mümkün olduğunca yakın bir zamanda gerçekleştirilmeli ve bu durum klinik araştırma başvuru dosyasında ve klinik araştırma merkezinde bulunan dokümanlarda tanımlanmalıdır.

Aşağıda belirtilen faaliyetler bu kılavuz kapsamında yer almamakla birlikte PIC/S üyesi ülkeler kendi ulusal mevzuatları doğrultusunda, gönüllü güvenliliğini ve klinik araştırmada ortaya çıkan verilerin sağlamlığını ve güvenirliliğini sağlamak için bu süreçleri uygun ve orantılı gerekliliklere tabi tutmalıdır:

- Eğer tıbbi araştırma ürününün sadece aynı klinik araştırma içerisinde yer alan ve aynı ülkede yer alan hastanelerde, sağlık merkezlerinde veya kliniklerde kullanılması amaçlanıyorsa; hastanelerde, sağlık merkezlerinde veya kliniklerde eczacılar veya yasal olarak yetkili diğer personel tarafından gerçekleştirilen yeniden etiketleme veya yeniden ambalajlama prosesi;
- Tıbbi araştırma ürününün aynı klinik araştırma içerisinde yer alan ve aynı ülkede bulunan hastanelerde, sağlık merkezlerinde veya kliniklerde eczacılar veya yasal olarak yetkili personel tarafından tanı amaçlı araştırma ürünü olarak kullanıldığı radyofarmasötik araştırma ürünlerinin hazırlığı;
- Tıbbi araştırma ürününün aynı klinik araştırma içerisinde yer alan ve aynı ülkede bulunan hastanelerde, sağlık merkezlerinde veya kliniklerde uygulandığı ve yasal olarak gerçekleştirilen faaliyetleri uygulamaya yetkili hastanelerde, sağlık merkezlerinde veya kliniklerde araştırma ürünü olarak kullanılacak tıbbi ürünün hazırlanması.

2. FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

Tıbbi araştırma ürünlerine yönelik imalatçı tarafından tasarlanan, kurulan ve doğrulan farmasötik kalite sistemi İİU Kılavuzunun 1. Kısım 1. Bölümü dikkate alınarak yazılı prosedürlerde tanımlanmalıdır.

Ürün spesifikasyonları ve üretim talimatları geliştirme aşamasında değiştirilebilir ancak bu değişikliklerin tam kontrolü ve izlenebilirliği belgelendirilmeli ve saklanmalıdır. Önceden tanımlanmış spesifikasyonlardan ve talimatlardan sapmalar kayıt altına alınmalı, araştırılmalı ve uygun düzeltici önleyici faaliyetler başlatılmalıdır.

Tedarik zincirinin bütünlüğünü sağlamak ve sahte ürünlere karşı koruma sağlamak için satın alma ve kabul kriterleri de dahil başlangıç malzemelerine ait tedarikçilerinin seçimi, kalifikasyonu, onayı ve bakımı farmasötik kalite sisteminin bir parçası olarak belgelenmelidir. Denetimlerin seviyesi; malzemelerin kaynağı, üretim prosesi, tedarik zincirinin kompleksliği ve tıbbi araştırma ürününe ilave edilen malzemenin nihai kullanımı gibi riskler dikkate alınarak her bir malzemenin sahip olduğu riskler ile orantılı olmalıdır. Her bir materyal ve tedarikçi onayı ile ilgili destekleyici dokümanlar, belgelenmeli ve saklanmalıdır.

2.1. Ürün Spesifikasyon Dosyası

1. Ürün spesifikasyon dosyası tıbbi araştırma ürününün iyi imalat uygulamaları doğrultusunda ve klinik araştırma iznine göre üretildiğini belgeleyen tüm önemli referans dokümanları içermektedir. Ürün spesifikasyon dosyası farmasötik kalite sisteminin temel unsurlarından biridir.

2. Ürün spesifikasyon dosyasının uygulanabilir bölümleri klinik araştırmada kullanılan tıbbi araştırma ürününe ait ilk serisinin imalatına başlarken mevcut olmalıdır.

3. Ürünün geliştirilme süreci ilerledikçe, ürün spesifikasyon dosyası daha önceki sürümleri uygun şekilde izleyebilmeyi temin edecek biçimde, sürekli güncellenmelidir. Ürün spesifikasyon dosyası asgari olarak aşağıda belirtilen dokümanları içermeli veya refere etmelidir:

- i. Başlangıç malzemeleri, ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürün için spesifikasyonlar ve analitik yöntemleri,
- ii. İmalat yöntemleri,
- iii. İn-proses testleri ve yöntemleri,
- iv. Onaylı etiketin kopyası,
- v. İlgili klinik araştırma izinleri, bu konular ile ilgili değişiklikler, gerekli olduğunda klinik araştırma protokolleri ve randomizasyon kodları,
- vi. Gerekli olduğunda, kontrat veren ve kabul eden ile yapılan ilgili teknik anlaşmalar,
- vii. Stabilite planı ve raporları,
- viii. Referans ve saklama numunelerinin detaylı planları ve anlaşmaları,
- ix. Depolama ve sevkiyat koşulları,
- x. Tıbbi araştırma ürününün üretim, ambalajlama, etiketleme ve test tesisleri dahil detaylı tedarik zinciri, tercihen kapsamlı bir diyagram formatında.

4. Dokümanların listesi ne çok kapsamlı ne de çok spesifikdir.

5. Ürün spesifikasyon dosyasının içeriği ürüne ve ürünün geliştirilme aşamasına bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir.

6. Ayrı yerlerde, farklı mesul müdürlerin kontrolü altında gerçekleşen farklı üretim basamakları için ilgili lokasyonlardaki faaliyetlerle ilgili bilgilerle sınırlı olarak ayrı dosyaların tutulması kabul edilebilir. Üretim tesisi, ilgili faaliyetlerin gerçekleştirilebilmesi için değişiklikler de dahil olmak üzere ürün spesifikasyon dosyasının gerekli belgelerine erişebilmelidir.

3. PERSONEL

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin üretimiyle ilgili olarak İÜ Kılavuzunun 1. Kısım 2. Bölümünde yer alan bilgiler dikkate alınmalıdır.

2. Tıbbi araştırma ürünlerinin üretimi, ithalatı, depolanması veya taşınmasına dahil olan tüm personel, bu tip ürünlere özgü gereklilikler konusunda uygun şekilde eğitilmelidir.

3. Tıbbi araştırma ürünlerinin imalatında veya ithalatında yer alan personel sayısının az olduğu durumlarda dahi, her seri için üretim ve kalite kontrolünden sorumlu ayrı kişiler bulunmalıdır.

4. Tıbbi araştırma ürünlerinin bitmiş ürün serisini onaylayan Mesul Müdür, iyi imalat uygulamaları gerekliliklerini karşılayan sistemlerin yürürlükte olduğundan emin olmalı ve ilgili serinin farmasötik gelişimi, klinik araştırma süreçleri ve tedarik zinciri hakkında geniş bilgiye sahip olmalıdır.

4. TESİSLER VE EKİPMAN

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin toksisite, etkinlik ve duyarlılık potansiyelleri tam olarak anlaşılabilir. Bu durum tüm çapraz bulaşma risklerini asgariye indirme ihtiyacını doğurur. Tesisler ve ekipmanların tasarımı, denetim / test yöntemleri ve temizlemeden sonra kullanılacak kabul limitleri bu risklerin niteliğini yansıtmalı ve değerlendirmeler sırasında İÜ Kılavuzu 1. Kısım 3. Bölüm ve 5. Bölümde detaylandırılan kalite risk yönetimi prensipleri dikkate alınmalıdır.

2. Kampanya üretimin gerçekleştiği durumlara dikkat edilmelidir. Temizleme çözeltilisinin seçimine dair bir karar verirken, ürünün çözünürlüğü hesaba katılmalıdır.

3. Tıbbi araştırma ürününün üretiminden kaynaklı çapraz bulaşma riskini değerlendirmek ve

kontrol edebilmek için potens ve toksikolojik değerlendirmelerin de dahil edildiği bir kalite risk yönetim süreci bulunmalıdır. Dikkate alınması gereken parametreler Şunları içerir:

- i. Bina/ekipman tasarımı ve kullanımı,
- ii. Personel ve materyal akışı
- iii. Mikrobiyolojik kontroller,
- iv. Etkin maddeye ait fiziko-kimyasal özellikler,
- v. Proses zellikleri,
- vi. Temizlik prosesi,
- vii. Tıbbi araştırma ürünün değerlendirilmesinden elde edilen ilgili limitlere yönelik analitik kapasite.

4. Tesisler ve ekipmanlar İİU Kılavuzu Ek-15 gereklilikleri doğrultusunda kalifiye edilmelidir.

5. DOKÜMANTASYON

1. Dokümantasyon BT İİU Kılavuzu 1. Kısım 4. Bölüm gerekliliklerine göre hazırlanmalı ve saklanmalıdır. İyi imalat uygulamalarına uyumu göstermek için gerekli olan talimat ve kayıtların saklama süresi, ilgili ulusal mevzuata uyumlu Şekilde tanımlanmalıdır. Dokümantasyon rn spesifikasyon dosyası ile uyumlu olmalıdır. rn Spesifikasyon Dosyasının bir parçası olan belgeler, ilgili ulusal mevzuatlarda aksi belirtilmedikçe en az 5 yıl süreyle saklanmalıdır.

2. Destekleyici, ilgili ulusal mevzuatlara göre klinik araştırma ana dosyasının saklanması konusunda özel sorumluluklara sahip olabilir ancak ulusal mevzuatlarda aksi belirtilmedikçe bu tür belgeler, araştırmanın bitiminden sonra en az 14 yıl süreyle saklamalıdır. Destekleyici ve üretici aynı kişi değilse, destekleyicinin klinik araştırma ana dosyasını saklama gerekliliğini yerine getirmek için üreticiyle uygun düzenlemeleri yapması gerekir. Bu tür belgelerin saklanmasına ilişkin düzenleme ve saklanacak belgelerin türü, destekleyici ve üretici arasındaki anlaşmada tanımlanmalıdır.

5.1. Spesifikasyonlar ve Talimatlar

1. Spesifikasyonlar (başlangıç malzemeleri, birincil ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ve nihai ürünler için), imalat formülleri, 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 almalı ve bir önceki belgeyi izlemeye olanak vermelidir. Her bir değişiklik, stabilite ve biyodeğerlik gibi ürün kalitesi üzerindeki tüm tesirlere değinen, yazılı bir usule uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Talimatlar ve bunlara ilişkin değişikliklere yönelik onay sürecine üretim tesisindeki sorumlu personel de dahil edilmelidir.

2. Değişiklik gerekçeleri kaydedilmeli, değişikliğin ürün kalitesi ve devam eden herhangi bir klinik araştırma üzerindeki neticeleri araştırılmalı ve belgelenmelidir.

5.2. Siparişler

İmalatçı tıbbi araştırma ürünlerine yönelik sipariş kayıtlarını seri dokümantasyonun bir kaydı olarak saklamalıdır. 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 (elektronik araçlarla da iletilebilir) ve kesin olmalıdır. Sipariş destekleyici veya onun temsilcisi tarafından resmi olarak onaylanmalı ve ürün spesifikasyon dosyası ile ilgili klinik araştırma protokolüne uygun hallerde atıfta bulunulmalıdır.

5.3. Üretim Formülü ve İşlem Talimatları

1. Her bir imalat operasyonu ya da tedarik için açık, yeterli düzeyde yazılı talimatlar ve yazılı kayıtlar bulunmalıdır. Bu yazılı talimatlar ve kayıtlar ürün spesifikasyon dosyasında detaylandırılan spesifik klinik çalışma bilgilerinden hareketle hazırlanır. Kayıtlar özellikle, ruhsat verildikten sonra rutin imalatla kullanılacak belgelerin son sürümlerinin hazırlanması için önemlidir.

2. Ürün spesifikasyon dosyasındaki bilgiler, saklama koşulları da dahil olmak üzere proses, ambalajlama, kalite kontrol testleri ve saklama hakkında taslak yazılı talimatları hazırlamak için kullanılmalıdır.

5.4. Ambalajlama Talimatları

1. Tıbbi araştırma ürünleri normalde, klinik araştırmaya dâhil edilen her bir gönüllü için ayrı ayrı ambalajlanır. Kalite kontrolün gerçekleştirilmesi için ambalajlanacak birim sayısı, muhafaza edilecek herhangi bir şahit numune de dâhil olacak şekilde gerekli birimler ile ambalajlama işleminin başlangıcından önce belirlenmelidir. Her ürünün doğru miktarı için, tüm işlem safhalarının da hesaplanmış olduğunu temin edecek şekilde yeterli mutabakat sağlanmalıdır.

2. Prosedürler, tıbbi araştırma ürünlerinin ambalajlanması için kullanılan her randomizasyon koduna ait spesifikasyonu, hazırlanışı, test edilmesi, güvenliği, dağıtımı ve saklanmasını açıklamalıdır. Aynı şekilde kod kırma mekanizması da prosedürlerde tanımlanmalıdır. Uygun kayıt tutulmalıdır.

5.5. Seri Kayıtları

1. 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 arttırmalı ve imalat işlemlerini geliştirmelidir.

2. Seri imalat kayıtları, serinin kullanıldığı son klinik araştırmanın tamamlanmasından veya resmi olarak durdurulmasından sonra en az 14 yıl süreyle veya ulusal mevzuatların gerekliliklerine uygun olarak üretici tarafından saklanmalı saklanmalıdır.

6. ÜRETİM

6.1. Ambalaj Malzemeleri

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

6.2. İmalat Operasyonları

1. Prosesi kontrol etmek için öncelikle inproses kontroller ve kritik parametreler geliştirme esnasında tanımlanmalıdır. Geçici üretim parametreleri ile inproses kontroller daha önceki geliştirme çalışmalarındaki dâhil olmak üzere önceki deneyimlerden faydalanarak oluşturulabilir. 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 zamanki mevcut bilgilere dayanılarak savunulabilir olmalıdır.

2. Tıbbi araştırma ürünlerinin üretim süreçlerinin, rutin üretim için gerekli olduğu ölçüde valide edilmesi beklenmemektedir. Ancak ürün geliştirme aşaması dikkate alınarak, uygun olduğu ölçüde valide edilmelidir. Validasyonlar İİU Kılavuzu Ek 15'te detaylandırılan gerekliliklere uygun olarak dokümanite edilmelidir. İmalatçı, gönüllülerin güvenliliğini ve klinik çalışmada oluşturulan klinik

araştırma verilerinin güvenilirliğini ve sağlamlığını koruyan proses adımlarını tanımlamalıdır.

3. Çapraz bulaşmayı önlemek için, yazılı temizleme prosedürleri ve temizleme sürecini doğrulamak için analitik metotlar bulunmalıdır.

4. Steril ürünler için, steriliteyi güvence altına alınmasıyla ilgili prosesler sterilizasyon sürecinin valide edilmesi, ruhsat verilmiş ürünler ile aynı standartta olmalı ve İİU Kılavuzu Ek-1'de ayrıntılı olarak açıklanan steril tıbbi ürünlerin imalatına ilişkin prensipler dikkate alınmalıdır. Benzer şekilde, gerektiğinde, bu alandaki mevcut kılavuzda tanımlanan bilimsel prensipler ve teknikler izlenerek biyoteknolojik olarak türetilmiş ve biyolojik ürünlerin güvenliğini sağlamak için virüs inaktivasyonu/uzaklaştırılması ve biyolojik kökenli diğer safsızlıkların uzaklaştırılması kanıtlanmalıdır.

5. Aseptik süreçlerin validasyonu, parti boyutunun küçük olduğu durumlarda özel sorunlar ortaya çıkarır; bu durumlarda, doldurulan birim sayısı, üretimde doldurulan maksimum sayı olabilir. Uygulanabilirse ve prosesin simülasyonu ile tutarlıysa, elde edilen sonuçlara daha fazla güven sağlamak için daha fazla sayıda birim besiyeri ile doldurulmalıdır. Doldurma ve kapatma genellikle sterilite için büyük zorluklar oluşturan manuel veya yarı otomatik bir işlemdir, bu nedenle operatör eğitimine ve bireysel operatörlerin aseptik tekniğinin doğrulanmasına daha fazla dikkat edilmelidir.

6.3. Karşılaştırma Ürünlerinin Modifikasyonu

1. Bir ürün modifiye edilmişse, yapılan değişikliklerin ürünün orijinal kalite özelliklerini önemli ölçüde değiştirmediğini gösteren veriler (örn. stabilite, karşılaştırmalı çözünme veya biyoyararlanım) mevcut olmalıdır.

2. Karşılaştırma ürünü için orijinal ambalajında belirtilen son kullanma tarihi, eşdeğer koruma sağlayamayan veya ürünle uyumlu olmayan farklı bir kaptan yeniden ambalajlanan ürün için geçerli olmayabilir. Sponsor tarafından veya sponsor adına ürünün doğası, kabın özellikleri ve ürünün tabii tutulabileceği saklama koşulları dikkate alınarak uygun bir yeniden test tarihi belirlenebilir. Bu tür bir tarih gerekçelendirilmeli ve orijinal ambalajın son kullanma tarihinden daha geç tarihten olmamalıdır. Son kullanma tarihi ve klinik araştırma süresi uyumlu olmalıdır.

3. Körleme amacıyla yeniden ambalajlanmış veya fazla kapsüllenmiş karşılaştırma ürününün referans numunesi, ilave işlemeyi temsil eden bir noktada alınmalı ve ilave işleme adımının stabilite üzerinde bir etkisi olabileceğinden ya da ticari saklama numunesinin kapsamadığı bir kalite kusurunun araştırması durumunda tanımlama amacıyla gerekli olabileceği için muhafaza edilmelidir.

6.4. Körleme İşlemleri

1. Ürünlerin körlendiği durumlarda, gerektiğinde körleme işleminden önce ürünlerin parti numaraları da dahil olmak üzere, "körleştirilmiş" ürünlerin tanımlanmasına izin verirken, körlüğün elde edilmesini ve sürdürülmesini sağlayan sistemler mevcut olmalıdır. Acil bir durumda ürünün hızlı bir şekilde tanımlanması da mümkün olmalıdır. İmalatçıya randomizasyon kodlarının oluşturulması sorumluluğunun verildiği durumlarda; imalatçı, araştırma amaçlı tıbbi ürünler tedarik edilmeden önce körlmeyi kaldırma bilgilerinin ilgili sorumlu araştırmacı tesis personeline sunulmasını sağlamalıdır.

2. Ürünler körleştirildiğinde, tüm ürünlere atanan son kullanma tarihi, körlemenin devam etmesi için en kısa tarihten ürünün son kullanma tarihi ile belirtilmelidir.

6.5. Ambalajlama

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin ambalajlanması sırasında, farklı ürünlerin aynı ambalajlama hattında aynı anda işlenmesi gerekebilir. Ürünün kasıtsız karışma (karıştırılma) riski, uygun prosedürler ve/veya uygun şekilde özel ekipman ve ilgili personel eğitimlerinden yararlanılarak en aza indirilmelidir. Dokümantasyon, herhangi bir ambalajlama işlemi sırasında uygun ayırımın sağlandığını kanıtlamak için yeterli olmalıdır.

2. Tıbbi araştırma ürünlerinin ambalajlanması ve etiketlenmesi, özellikle benzer görünüme sahip körülenmiş ürünler kullanıldığında, ruhsatlı tıbbi ürünlere göre daha karmaşık ve tespit edilmesi daha zor olan hatalara daha yatkın olabilir. Bu yüzden, uygun şekilde eğitilmiş personel tarafından mutabakat, hat temizliği, süreç içi kontrol gibi yanlış etiketlemeye karşı alınabilecek önlemler yoğunlaştırılmalıdır.

3. Ambalaj, tıbbi araştırma ürününün ara varış noktalarında nakliye ve depolama sırasında iyi durumda kalmasını sağlamalıdır. Nakliye sırasında dış ambalajın herhangi bir şekilde açılması veya kurcalanması kolayca fark edilmelidir.

4. Yeniden ambalajlama işlemleri yetkili personel tarafından ilgili ulusal mevzuatların gerekliliklerini veya koşullarını (iyi üretim uygulamalarına tabi olmayan sağlık kuruluşlarında) karşılayan bir hastanede, sağlık merkezinde veya klinikte gerçekleştirilebilir.

6.6 Etiketleme

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin etiketlenmesi, ilgili ulusal mevzuatın veya gerekliliklerin koşullarına uygun olmalıdır ve bu tür gerekliliklerin olmadığı durumlarda, aşağıdaki bilgiler yokluğuna haklı bir sebep gösterilmedikçe, örn; merkezi elektronik randomizasyon sistemi kullanımı gibi, etiketlerin üzerine konmalıdır:

- i. Destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun, sorumlu araştırmacının ismi, adresi ve telefon numarası (ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma üzerine temas kurulacak esas kişi),
- ii. İsim/tanımlayıcı ve güç/etki ve körleme denemeleri söz konusu olduğunda, tüm ürün etiketlerinde "plasebo/karşılaştırmacı veya [isim/tanımlayıcı] + [güç/etki]" belirtilmelidir;
- iii. Farmasötik dozaj formu, kullanım yolu, dozaj birimi miktarı;
- iv. İçeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;
- v. Şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmacının, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkân veren bir araştırma referans kodu;
- vi. Gönüllü kodu /tedavi numarası ve ilgili olduğunda, protokol numarası
- vii. Sorumlu araştırmacının ismi (eğer (i) veya (v) kısmına dâhil edilmemişse);
- viii. Kullanma talimatları (gönüllü veya ürünü kullanan kişiye hitap eden bir kitapçık ya da diğer açıklayıcı bir belgeye atıfta bulunulabilir));
- ix. Sadece klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi ya da benzer ifadeler;
- x. Saklama koşulları
- xi. Kullanım süresi (hangisi uygunsa; kullanılabilirliği tarihi, son kullanma tarihi, ya da yeniden test tarihi), ay/yıl biçiminde ve herhangi bir belirsizliği önleyecek şekilde;
- xii. Ürünün gönüllü tarafından araştırma merkezinde kullanılmayıp, eve götürüldüğü durumlarda "çocukların erişebileceği yerlerden uzak tutunuz" ibaresi.

2. Etiketlemede yer alacak bilgiler, ilgili ulusal mevzuat veya gerekliliklere uygun olmalıdır. Etiketleme işlemi, ilgili ulusal mevzuat veya gerekliliklere uygun olarak yetkili bir üretim tesisinde gerçekleştirilmelidir.

3. Son kullanma tarihinin değiştirilmesi gerekirse, tıbbi araştırma ürününe ek bir etiket yapıştırılmalıdır. Bu ilave etiket, yeni kullanım tarihini belirtmeli ve seri numarası ile klinik araştırma referans numarasını tekrar içermelidir. İlave etiket eski kullanım tarihi üzerine konabilir ama kalite kontrol sebeplerinden ötürü, orijinal seri numarası üzerine konamaz. İlave etiketleme işlemi, Kurumca izinli üretici tarafından yapılmalıdır. Ancak, geçerli gerekçeler gösterildiği takdirde ve Kurum izni olduğu durumlarda bu işlem tercihen eczacı veya uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapılabilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan "Klinik Araştırmalarda Kullanılan Araştırma

Ürünlerinin Depolanması ve Dağıtılmasına İlişkin Kılavuz” ve İİU (GMP) ilkelerine göre denetlenerek uygun bulunan araştırma ürünü depolama faaliyeti gösteren depolarda; yalnızca klinik araştırma ürünü/ürünlerinin kullanım tarihini değiştirme faaliyeti ile sınırlı kalmak kaydıyla yapılabilir. Söz konusu depolarda bu işlem; depodan sorumlu eczacı mesuliyetinde, uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından, İİU (GMP) ilkelerine, standart çalışma yöntemlerine ve ilgili mevzuata uygun olarak ve uygulanabilir olduğu durumlarda sözleşme altında gerçekleştirilmelidir.

4. Yeniden etiketleme işlemi, iyi üretim uygulamaları ilkelerine ve belirli standart çalıştırma prosedürlerine uygun olarak eğitilmiş personel tarafından yapılmalı ve ikinci bir kişi tarafından kontrol edilmelidir. Bu ek etiketleme, seri kayıtlarında uygun şekilde belgelenmelidir. Hataları önlemek adına ek etiketleme işlemi, diğer işlemlerden ayrılmış bir alanda gerçekleştirilmelidir. İşlemin başında ve sonunda hat temizliği yapılmalı ve etiket mutabakatı sağlanmalıdır. Mutabakat sırasında gözlemlenen herhangi bir tutarsızlık, ürün serbest bırakılmadan önce araştırılmalı ve nedeni açıklanmalıdır.

5. Yeniden etiketleme işlemi yetkili personel tarafından ilgili ulusal mevzuat gerekliliklerini veya koşullarını (iyi üretim uygulamalarına tabi olmayan sağlık kuruluşlarında) karşılayan bir hastanede, sağlık merkezinde veya klinikte yapılabilir.

7. KALİTE KONTROL

1. İmalatçı, gerekli niteliklere sahip ve üretimden bağımsız bir kişinin yetkisi altında faaliyet gösteren bir kalite kontrol sistemi oluşturmalı ve sürdürmelidir.

2. Süreçler standartlaştırılmayacağından ya da tam olarak valide edilemeyeceğinden, her bir serinin kendi spesifikasyonlarını karşılamasının temininde test işlemi daha çok önem kazanır.

3. Karşılaştırma ürünü de dâhil tıbbi araştırma ürününün kalite kontrolü, ilgili ülke tarafından yetkilendirildiği şekilde klinik araştırma başvurusunda sunulan bilgilere göre gerçekleştirilmelidir.

4. Körlemenin etkinliğinin doğrulaması yapılmalı ve kaydedilmelidir.

5. Tıbbi araştırma ürünü numunelerinin saklama süreleri, ilgili ulusal mevzuat veya diğer gerekliliklere uygun olmalıdır.

6. Numuneler iki amacı gerçekleştirmek için tutulur: ilk olarak, gelecekteki analitik testler için numune sağlamak ve ikinci olarak, bitmiş tıbbi araştırma ürününden bir ürün kalite kusurunun araştırılmasında kullanılacak bir numune sağlamak.

7. Numuneler bu nedenle iki kategoriye ayrılabilir:

- **Referans numunesi:** ihtiyaç halinde analiz edilebilmesi amacıyla bir serinin başlangıç maddesi, ambalajlama materyali, primer ambalajı içindeki ürün veya bitmiş ürünlerinden saklanan numune. Stabilitenin izin verdiği durumlarda, kritik ara basamakların (örn. analitik test ve serbest bırakma gerektirenler) veya yarı mamullerin üretici kontrolü dışına gönderildiği durumlarda, bunlardan referans numunesi alınmalıdır.
- **Saklama numunesi:** bir bitmiş ürün serisinden alınan tam olarak ambalajlanmış bir birim numunesi. Tanımlama amacıyla saklanır. Örneğin ilgili partinin raf ömrü boyunca ihtiyaç duyulması halinde sunum, ambalajlama, etiketleme, kullanma talimatı, parti numarası, son kullanma tarihi.

8. Bu gerekliliğin mükerrer numuneler saklanmadan karşılanabileceği istisnai durumlar olabilir. Örneğin; farklı pazarlar için veya çok pahalı tıbbi ürünlerin üretiminde bir partinin küçük miktarlarda ambalajlandığı durumlar.

9. Saklama numuneleri için, nihai ambalaj ile ilgili bilgilerin yazılı, fotoğraflı veya elektronik kayıtlar olarak saklanması, bu tür kayıtların yeterli bilgi sağlaması durumunda kabul edilebilir (örn. ambalaj örnekleri, etiketleme ve ürünün kullanımıyla ilgili soruşturmalara izin veren belgeler gibi). Elektronik kayıtlar söz konusu olduğunda, sistem İİU Kılavuzu Ek-11 gerekliliklerine uygun olmalıdır.

10. Referans numunelerin ve saklama numunelerinin aynı şekilde sunulduğu durumlarda, örn. tamamen ambalajlanmış birimler olarak, referans ve saklama numuneleri birbiriyle değiştirilebilir.

11. Orijinal ambalajının içinde körlemesi kırılmış karşılaştırma ürünü olan ve klinik araştırmanın yapılacağı ülkedeki yetkili tedarik zincirinden temin edilen tıbbi araştırma ürününden veya klinik araştırmanın yapılacağı ülkenin ulusal yetkili otoritesince verilen ruhsata sahip bir üründen numune alınması beklenmez.

12. Numunelerin saklanma lokasyonları destekleyici ve imalatçı arasındaki teknik bir anlaşmada tanımlanmalıdır ve yetkili otoritelerin zamanında erişimine açık olmalıdır.

13. Bitmiş ürünün referans numuneleri, imalatçının bulunduğu ülkede veya tıbbi araştırma ürün imalatçısının en azından PIC/S GMP Kılavuzunda belirtilen koşullara eşdeğer iyi üretim uygulamaları standartları uygulamasını sağlamak için iki ülke arasında (veya adına) anlaşmaların yapıldığı yerlerde saklanmalıdır. Bu tür istisnai durumlarda; destekleyici, imalatçı ve saklama tesisi arasındaki teknik bir anlaşma ile bitmiş ürün referans numunesinin hangi koşullarda başka bir ülkede saklanacağı gerektirilmeli ve belgelenmelidir.

14. Referans numune, ilgili ülke tarafından ruhsatlandırılan tıbbi araştırma ürünü dosyasında tanımlanan tüm kritik kalite özellik testlerini en az iki kez gerçekleştirmek için yeterli büyüklükte olmalıdır. Bu durumla ilgili herhangi bir istisna, ulusal yetkili otorite için gerektirilmeli ve bu konuda mutabakata varılmalıdır.

8. SERİLERİN SERBEST BIRAKILMASI

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin serbest bırakılması, mesul müdürün ilgili gerekliliklerin karşılandığını onaylamasına dek gerçekleşmemelidir. Mesul Müdür uygun olması halinde aşağıda listelenen unsurları dikkate almalıdır.

2. Sertifikasyonun kapsamı, ürünlerin klinik araştırma iznine uygun olduğunun güvence altına alınması ve üretici tarafından körleme, araştırmaya özel ambalajlama ve etiketleme amacıyla imalatçı tarafından gerçekleştirilen sonraki herhangi bir işlemle sınırlı olabilir.

3. Ürün spesifikasyon dosyasındaki bilgiler, Mesul Müdür tarafından belirli bir serinin sertifikasyon ve serbest bırakma için uygunluğunun değerlendirilmesi için temel oluşturmalı ve bu nedenle Mesul Müdür tarafından erişilebilir olmalıdır.

4. Serbest bırakma öncesi her serinin Mesul Müdür tarafından sertifikasyon açısından değerlendirilmesinde İÜ Kılavuzu Ek-16'da ayrıntıları verilen ilkeler dikkate alınmalıdır ve uygun olması halinde aşağıdakileri kapsayabilir:

- i. Ürün spesifikasyon dosyasına, siparişe, protokole ve randomizasyon koduna uygunluğu gösteren kontrol raporları, süreç içi test raporları ve serbest bırakma raporları dahil seri kayıtları. Bu kayıtlar, tüm sapmaları veya planlanan değişiklikleri ve müteakip ek kontrolleri ve testleri içermeli ve kalite sistemine göre bunu yapmaya yetkili personel tarafından tamamlanmalı ve onaylanmalıdır;
- ii. Üretim koşulları;
- iii. Temizlik kayıtları;
- iv. Tesislerin kalifikasyon durumu, proses ve metotların validasyon durumu;
- v. Bitmiş ambalajların incelenmesi;
- vi. İlgili olması halinde ithalat sonrasında gerçekleştirilen analiz ya da test sonuçları;
- vii. Stabilitate planı ve raporları;
- viii. Saklama ve sevkiyat koşullarının kaynağı ve doğrulanması;
- ix. İmalatçının kalite sistemine ilişkin denetim raporları;
- x. İmalatçının tıbbi araştırma ürününün ihracata yönelik olarak üretme yetkisine sahip olduğunu onaylayan belgeler (ulusal mevzuatlar uyarınca geçerli olduğu şekilde); ilgili ülkedeki yetkili otoriteler tarafından;
- xi. İlgili olduğu durumlarda, ruhsat için düzenleyici gereklilikler, uygulanabilir iyi üretim uygulamaları standartları ve iyi üretim uygulamalarına uygunluğun herhangi bir resmi doğrulanması;
- xii. Tıbbi araştırma ürünleri için üretim, ambalajlama, etiketleme ve test tesisleri dahil olmak

üzere tedarik zincirinin doğrulanması;
xiii. Mesul Müdürün serinin kalitesiyle ilgili olduğunu bildiği tüm etkenler.

5. Yukarıdaki unsurların ilişkili olup olmadığını ürünün menşei ülkesi, imalatçı, ürünün pazar durumu (Türkiye’de veya diğer ülkelerde ruhsatlı olup olmadığı) ile geliştirme süreci gibi etkenler belirler.

6. Tıbbi araştırma ürünlerinin, farklı mesul müdürlerin gözetimi altında, birbirinden farklı tesislerde üretilmesi ve ambalajlanması durumunda, bir serinin uygunluğuna ilişkin Mesul Müdürler arasında sorumlulukların paylaşımı, tüm taraflarca resmi olarak kabul edilen bir belgede tanımlanmalıdır.

7. Sertifikasyonu desteklemek gerektiğinde, Mesul Müdür, tıbbi araştırma ürününün, ürün kalitesini ve tedarik zinciri güvenliğini koruyan koşullar altında saklanması ve taşınmasını sağlamalıdır. İlgili durumlar, nihai Mesul Müdür sertifikasyonundan önce piyasaya sürülen kısa son kullanma tarihi olan ürünleri veya tıbbi araştırma ürünlerinin yeniden etiketleme ve yeniden ambalajlama için yetkili bir imalatçıya iade edilmesinin mümkün olduğu durumları içerebilir.

8. İmalatçının Mesul Müdür tarafından ürünü sertifikalandırma işlemine ilave olarak resmi serbest bırakmayı gerçekleştirmesi için sponsor tarafından yetkilendirildiği durumlarda, düzenlemeler, destekleyici ve imalatçı arasındaki bir anlaşmada tanımlanmalıdır. İlgili klinik araştırma izni ve değişiklik bilgileri, ürün spesifikasyon dosyasında referans olarak mevcut olmalıdır ve imalatçı, ürünü araştırmada kullanılmak üzere göndermeden önce gerekli klinik araştırma izinlerinin mevcut olduğundan emin olmalıdır.

9. Mesul Müdür tarafından onaylandıktan sonra, tıbbi araştırma ürünü, ürün kalitesini ve tedarik zinciri güvenliğini koruyan koşullarda saklanmalı ve nakledilmelidir.

10. Mesul Müdürün, ilgili ulusal mevzuat veya gerekliliklerin koşullarını karşılayan bir hastane, sağlık merkezi veya klinikte yetkili personel tarafından gerçekleştirilen yeniden ambalajlamayı (bölüm 6.5) veya yeniden etiketlemeyi (bölüm 6.6) onaylaması gerekmez.

9. DIŞARIDAN HİZMET ALINAN İŞLEMLER

Dışarıdan hizmet alınan işlemler, İÜ Kılavuzunun 1. Kısım 7. Bölümünde detaylandırılan ilkelere uygun olarak hizmet alan ve hizmet veren arasındaki işlemler yazılı sözleşmeler ile tanımlanmalı, kararlaştırılmalı ve kontrol edilmelidir.

10. ŞİKAYETLER

1. Şikâyetlere yönelik yapılacak işlemler hakkında imalat, depolama veya ithalat tesisinde yazılı prosedürler bulunmalıdır. Tüm şikâyetler belgelendirilmeli ve olası bir kalite kusurunu veya başka bir sorunu temsil edip etmediğini belirlemek için değerlendirilmelidir. Prosedürler, şikâyetlerin ciddi bir ihlalin ilgili yetkili otoriteye bildirilmesini belirlemek için destekleyicinin, şikâyetleri değerlendirebilmesini sağlamalıdır.

2. Kalite kusurunun araştırılması, İÜ Kılavuzu 1. Kısım 8. Bölümde ayrıntıları verilen ilkelere uygun olarak yapılmalıdır.

3. Araştırmanın sonuçları, farklıysa, şikâyete yönelik zaman yönetimi de göz önüne alınarak imalatçı ve destekleyici arasında tartışılmalıdır. Bu tartışmaya araştırma, ürün geliştirme ve gönüllüler üzerindeki herhangi bir potansiyel etkiyi değerlendirmek için Mesul Müdür ve ilgili klinik araştırmadan sorumlu kişiler dahil edilmelidir.

11. GERİ ÇEKME ve İADELER

11.1 Geri Çekmeler

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin geri çekilmesine ve bu tür geri çekmelerin belgelenmesine ilişkin prosedürler, ilgili ulusal mevzuatlar ve kılavuzlara uygun olmalıdır. Farklılık olması durumunda, imalatçı ile iş birliği içinde destekleyici tarafından mutabakat sağlanmalıdır. İmalatçı, araştırmacı ve destekleyicinin temsilcisi, geri çekme prosedürü kapsamındaki yükümlülüklerini anlamalıdır. Tıbbi araştırma ürünlerinin geri çekilmesine yönelik prosedürler, İÜ Kılavuzu 1. Kısım 8. Bölüm 'de ayrıntıları verilen ilkelere uygun olmalıdır.

2. Geri çekmeyi kolaylaştırmak için imalatçı tarafından yapılan sevkiyatların ayrıntılı bir envanteri tutulmalıdır.

11.2 İadeler

İade edilen tıbbi araştırma ürünleri, açıkça tanımlanmalı ve uygun şekilde kontrol edilen, bu amaca tahsis edilmiş bir alanda saklanmalıdır. İade edilen ürünlerin envanter kayıtları tutulmalıdır.

11.3 İmha

1. İmalatçı veya destekleyici temsilcisi tıbbi araştırma ürünlerini yalnızca destekleyicinin önceden yazılı iznini alarak imha etmelidir. Tıbbi araştırma ürünlerinin imhasına ilişkin düzenlemeler protokolda açıklanmalıdır. Bu kapsamda destekleyici ve imalatçı arasındaki herhangi bir düzenleme, teknik sözleşmelerinde tanımlanmalıdır.

2. Kullanılmamış tıbbi araştırma ürünlerinin imhası, yalnızca teslim edilen, kullanılmış ve geri kazanılan ürünlerin mutabakatından ve ancak tüm fireler araştırıldıktan, tatmin edici şekilde açıklandıktan ve mutabakatın kabulünden sonra gerçekleştirilmelidir.

3. İmha işlemlerinin kayıtları, imha sertifikasının tarihi veya destekleyiciye verilen bir imha makbuzu dâhil saklanmalıdır. Bu belgeler, ilgili partileri ve/veya hasta numaraları ve imha edilen gerçek miktarları açıkça tanımlamalı veya izlenebilirliğe olanak sağlamalıdır.

12. SÖZLÜK

Araştırmacı

Bir merkezde, klinik araştırmaların yürütülmesinden sorumlu kişidir. Araştırma eğer bir takım tarafından gerçekleştiriliyorsa, araştırmacı takımın sorumlu lideridir ve sorumlu araştırmacı olarak tanımlanabilir.

Destekleyici

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden ve/veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; TÜBİTAK, DPT veya üniversitelerin bilimsel araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda doğrudan projenin sorumlu araştırmacısını; araştırmayı destekleyen kurum veya kuruluş yok ise çok merkezli klinik araştırmalarda araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacısını ifade eder.

Düzenleyici Serbest Bırakma

Seri sertifikasyonunun ve klinik araştırma merkezinin eğitilmiş, kalifiye ve gerekli onaylara sahip

olduğunun ve dolayısıyla tıbbi araştırma ürününü almaya hazır olduğunun doğrulanması.

Hazırlama

Aşağıdaki "İmalat" bölümüne bakın.

İmalat

Tıbbi araştırma ürünlerinin tüm malzeme ve ürünlerinin satın alma işlemleri, üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması, depolanması, dağıtımı ve ilgili kontrolleri. Bu Ek'te kullanılan hazırlama kelimesinin 'imalat' kelimesiyle eşanlamlı olarak anlaşılması gerektiği dikkate alınmalıdır.

Kampanya Üretimi

Belirli bir süre içinde aynı üründen bir dizi serinin üretilmesi ve ardından uygun (valide edilmiş) bir temizlik prosedürü.

Karşılaştırma Ürünü

Bir klinik araştırmada plasebo dahil olmak üzere referans olarak kullanılan tıbbi araştırma ürünü.

Klinik Araştırma

Bir araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik ve/veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak veya doğrulamayı ve/veya araştırma ürününe/ürünlerine karşı herhangi bir advers reaksiyonu tanımlamayı ve/veya bir ya da daha fazla tıbbi araştırma ürününün/ürünlerinin güvenilirliğini ve/veya etkililiğini araştırmak amacıyla bunların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımını incelemeyi amaçlayan insan denekler üzerinde yapılan her tür araştırma.

Körleme

Araştırmada yer alan bir veya birden çok tarafın, tedavi tasarım(lar)ı hakkında habersiz bırakıldığı bir uygulamadır. Tek körleme, genellikle gönüllünün bilgilendirilmemesini; çift körleme ise genellikle gönüllü, araştırmacı, izleyici ve bazı durumlarda veri analist(ler)inin tedavi tasarım(lar)ı hakkında bilgilendirilmemesini ifade etmektedir. Tıbbi araştırma ürünüyle ilgili olarak körleme, destekleyicinin talimatları doğrultusunda ürün kimliğinin kasten gizlenmesi demektir. Körlemeyi kaldırmak ise körleştirilmiş ürünlerin kimliğinin açıklanması anlamına gelir.

Nakliye

Klinik deneyler için sipariş edilen tıbbi ürünlerin sevkiyatı ve gönderimi için ambalajlama işlemi.

Randomizasyon

Yanlılığı (bias) azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının bir şans ögesi kullanılarak yapılması işlemidir.

Randomizasyon Kodu

Randomizasyon sürecinden her deneğe atanan tedavinin tanımlandığı bir liste.

Sipariş

Tıbbi araştırma ürününün/ürünlerinin belli bir sayıdaki birimini proses, ambalajlama ve/veya sevk etme talimatıdır.

Son Kullanma Tarihi

Tıbbi araştırma ürünlerinin kabı/etiketleri üzerine konulan ve tıbbi araştırma ürünlerinin tanımlanmış koşullar altında saklanması durumunda belirlenen raf ömrü spesifikasyonlarında kalmasının beklendiği ve bu sürenin sonunda kullanılmamasının gerektiği süreyi belirten tarih.

Tıbbi Araştırma Ürünü

Araştırılan etkin maddenin, test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün farmasötik formudur. Buna ruhsatlandırılmış bir ürünün onaylanmış formundan farklı şekilde kullanılan veya birleştirilen (formüle edilmiş veya ambalajlanmış) veya onaylanmamış bir endikasyon için kullanılan veya onaylanmış bir kullanımla ilgili olarak daha fazla bilgi elde etmek amacıyla kullanılan ürünler de dâhildir.

Tıbbi Araştırma Ürünlerinin İmalatçısı/İthalatçısı

İmalat/ ithalat yetkisine sahip herhangi bir kişi.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

Bir tıbbi araştırma ürününün işlenmesi, ambalajlanması, kalite kontrol testleri, seri serbest bırakılması ve nakliyesi hakkında ayrıntılı yazılı talimatların taslağını hazırlamak için gerekli tüm bilgileri içeren veya bu dosyalara atıfta bulunan bir referans dosyasıdır.

Yeniden Test Tarihi

Bir materyalin hala kullanıma uygun olduğundan emin olmak için yeniden incelenmesi gereken tarih.

EK-14

İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

İÇİNDEKİLER

Sözlük

1. Kapsam
2. Prensipler
3. Kalite Yönetimi
4. İzlenebilirlik ve Toplama Sonrası Önlemler
5. Tesisler ve Ekipmanlar
6. Üretim
7. Kalite Kontrol
8. Yarı Mamul ve Bitmiş Ürünlerin Serbest Bırakılması
9. Plazma havuzu numunelerinin saklanması
10. Atık imhası

SÖZLÜK

Fraksiyonasyon amaçlı plazma

Fraksiyonasyon amaçlı plazma; antikoagülan içeren bir kaptan toplanan kandan hücresel elementlerin ayrılmasından sonra veya bir aferez prosedüründe anti-koagüle edilmiş kanın sürekli filtrasyonu veya santrifügasyonu ile ayrıştırılmasını takiben insan kanının geride kalan sıvı kısmı olup plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin, özellikle insan kaynaklı albümin, koagülasyon faktörleri ve immüno globulinlerin üretimi için kullanılmaktadır ve Avrupa (veya ilgili diğer) Farmakopesi (A.F.) "Fraksiyonasyon amaçlı insan plazması" monografında tanımlanmıştır.

Fraksiyonasyon, fraksiyonasyon tesisi

Fraksiyonasyon, bir tesiste (fraksiyonasyon tesisi) plazma bileşenlerinin çöktürme ve kromatografi gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemlerle ayrıştırıldığı/saflaştırıldığı bir üretim prosesidir.

İnsan kanı veya insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünler

İnsan kanı veya insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünler, özel kuruluşlar veya kamu kuruluşları tarafından endüstriyel olarak hazırlanmış kan bileşenlerine dayanan tıbbi ürünlerdir.

İşleme

İşleme, kanın toplanmasından bir kan bileşeninin elde edilmesine kadarki sürede gerçekleştirilen kan bileşeninin hazırlanmasındaki herhangi bir adımdır; örneğin kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve dondurulması. Bu ekte, işleme, aynı zamanda fraksiyonasyon için kullanılacak olan plazmaya özgü olarak kan kuruluşunda gerçekleştirilen işlemleri de kapsamaktadır.

İyi Uygulama Kılavuzları

İyi uygulama kılavuzları, kan kuruluşlarındaki kalite sistemleri için tanımlanan ulusal standartlar ve spesifikasyonlar hakkında yorum sunmaktadır.

Kan

Tek bir (insan) donörden alınan ve transfüzyon veya diğer üretim amaçları için işlenen tam kandır.

Kan bileşeni

Bir kan bileşeni, konvansiyonel kan bankacılığı metodolojisi (örn. santrifügasyon, filtrasyon, dondurma) kullanılarak çeşitli yöntemlerle hazırlanabilen terapötik bir kan ögesidir (kırmızı hücreler, beyaz hücreler, plateletler ve plazma). Hematopoetik progenitör hücreleri kapsamaz.

Kan kuruluşu

Bir kan kuruluşu, amacı ne olursa olsun insan kanının ve kan bileşenlerinin toplanması ve test edilmesinden ve bunların işlenmesinden, saklanmasından ve transfüzyon amacıyla dağıtımından sorumlu olan herhangi bir kurum veya kuruluştur. Hastane kan bankaları bu tanım içinde yer almazken, plazma aferezi gerçekleştirilen merkezler bu tanıma dâhildir.

Kan Kuruluşu Sorumlu Kişisi

Kan veya kan bileşenlerinin her ünitesinin; yürürlükteki yasalara uygun olarak toplanmasını, test edilmesini, işlenmesini, depolanmasını ve dağıtılmasını sağlamakla yükümlü ve ruhsatlandırma gibi işlemlerde Bakanlığa bilgi temin edebilecek kişi.

Kan ürünleri

Kan ürünü, insan kanı veya plazmasından üretilen herhangi bir terapötik üründür.

Kontratlı Fraksiyonasyon Programı

Bir fraksiyonasyoncunun/üreticinin ulusal tesisinde, başka ülkelerden gelen başlangıç maddesini kullanarak iç piyasasına sürülme amacı taşımayan ürünler ürettiği kontratlı fraksiyonasyondur.

Mesul Müdür

Mesul müdür; (biyolojik) etkin maddelerin veya bitmiş ürünlerin her bir serisinin, yürürlükteki yasalara göre ve spesifikasyonlarına ve/veya ruhsat gerekliliklerine uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini güvence altına almakla sorumlu olan ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelikte bahsedilen kişidir.

Plazma Ana Dosyası (PMF)

Plazma Ana Dosyası müstahzar ruhsatnamesine yönelik dosyadan ayrı olan, tek başına kullanılan bir dokümandır. Plazma, plazmadan elde edilen ilaçlar veya tıbbi cihazların bir parçası olan etkin maddelerin, alt/ara fraksiyonların ve yardımcı madde bileşenlerinin üretimi için bir başlangıç maddesi ve/veya ham madde olarak kullanılan insan plazmasının bütünü hakkındaki ayrıntılı bilgileri içermektedir.

Not: Bu ekte geçen Kurum tabiri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nu, Bakanlık tabiri ise bir bütün olarak Sağlık Bakanlığı'nı ifade eder.

1. KAPSAM

1.1 Bu ekteki hükümler, ülkede fraksiyonlarına ayrılmış veya ülkeye ithal edilmiş olan, insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler için geçerlidir. Ek, aynı zamanda bu ürünlerin başlangıç maddeleri için de (örn. insan plazması) geçerlidir. Ulusal mevzuata uyumlu olarak, bu gereklilikler aynı zamanda tıbbi cihazlara yerleştirilmiş stabil insan kanı veya insan plazması türevleri (örn. albümin) için de kullanılabilir.

1.2 Bu ek; insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi ve fraksiyonasyonu için kullanılan insan plazmasının toplanması, işlenmesi, saklanması ve sevkiyatına yönelik spesifik İyi İmalat Uygulamaları (İİU) gerekliliklerini tanımlamaktadır.

1.3 Bu ek, başlangıç maddesinin diğer ülkelerden ithal edilmesi ve diğer ülkeler için kontratlı fraksiyonasyon programları durumları için spesifik hükümlere de değinir.

1.4 Bu ek, transfüzyona yönelik kan bileşenleri için geçerli değildir.

2. PRENSİPLER

2.1 İnsan kanından veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler (ve başlangıç maddeleri olarak kullanılan etkin maddeleri), İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen şekilde prensiplere ve ilgili ürün ruhsat dosyasında belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır. Bunlar biyolojik tıbbi ürün olarak kabul edilmektedir ve başlangıç maddeleri, insan kaynaklı hücre veya sıvı (kan veya plazma dâhil) gibi biyolojik maddeleri içermektedir. Kaynak materyalin biyolojik yapısına bağlı olarak bazı özellikler söz konusudur. Örneğin, hastalık bulaştırıcı maddeler, özellikle virüsler, kaynak materyali kontamine edebilmektedir. Bu sebeple, bu ürünlerin kalitesi ve güvenilirliği, menşeleri ve kaynak materyallerinin kontrolüne ve enfeksiyöz marker testi, virüs uzaklaştırma ve virüs inaktivasyonu da dâhil olmak üzere sonraki üretim prosedürlerine bağlıdır.

2.2 Prensip, tıbbi ürünler için başlangıç materyali olarak kullanılacak etkin maddelerin İyi İmalat Uygulamaları (bk. 2.1) prensipleri ve kılavuzlarına uygun olması gerekmektedir. İnsan kanından veya plazmasından elde edilen başlangıç maddeleri için ise; toplama, hazırlama ve test işlemlerinde rol alan kan kuruluşları için ulusal veya uluslararası gereklilikler takip edilmelidir. Toplama, hazırlama ve test işlemleri, standartların ve spesifikasyonların tanımlandığı uygun bir kalite sistemi uyarınca gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, izlenebilirlik ve istenmeyen ciddi etkiler ile donörden alıcıya kadar istenmeyen ciddi olay bildirimleri için ulusal veya uluslararası gereklilikler uygulanmalıdır. Buna ek olarak, ilgili farmakope monografları da gözetilmelidir.

2.3 Başka ülkelerden ithal edilen ve ülke içerisinde kullanımı veya dağıtımı düşünülen, insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi amacıyla kullanılan başlangıç maddesinin ulusal standartları karşılaması gerekmektedir.

2.4 Kontratlı fraksiyonasyon programları için; diğer ülkelerden ithal edilen başlangıç maddesi, kan bileşenlerine dair ulusal veya eşdeğer düzeydeki kalite ve güvenilirlik gerekliliklerine uygun olmalıdır. Ülke içerisinde yürütülen faaliyetler İİU ile tamamen uyumlu olmalıdır. Kan kuruluşlarının kalite sistemiyle alakalı ulusal standartlara ve spesifikasyonlara, izlenebilirlik gerekliliklerine, istenmeyen ciddi etkilerin ve olayların bildirimleri ile DSÖ kılavuzları ve tavsiyelerine önem verilmelidir.

2.5 Bu nedenle, toplama işlemi ve testlerini takip eden sonraki tüm adımlar (örn. işleme (ayırıştırma dâhil), dondurma, saklama ve üreticiye sevkiyat) İyi İmalat Uygulamaları prensipleri ve kılavuzları uyarınca gerçekleştirilmelidir. Normal koşullarda, bu aktiviteler, üretim yeri izin belgesi olan bir kuruluşta mesul müdür gözetiminde gerçekleştirilmelidir. Ancak bir kan kuruluşunda, fraksiyonasyon amaçlı plazma ile ilgili spesifik bir proses adımı gerçekleştirildiğinde, bir kan kuruluşu sorumlu kişinin bulunması ve sorumluluğu halinde, özel bir mesul müdür ataması uygun olmayabilir.

Bu husus ile ilgili olarak ve mesul müdürün yasal sorumluluklarının uygun şekilde yerine getirildiğinden emin olmak üzere, fraksiyonasyon tesisi/üretici, kan kuruluşu ile İÜ Kılavuzu Bölüm 7'de belirtilen şekilde, uygunluğun sağlanması için ayrıntılı gereklilikleri ve ilgili sorumlulukları tanımlayan bir sözleşme imzalamalıdır. Kan kuruluşunun sorumlu kişisi ve fraksiyonasyon/üretim tesisinin (bk. 3.5) mesul müdürü bu sözleşmenin oluşturulmasında rol almalıdır. Mesul müdür, kan kuruluşunun sözleşmeye uygun olduğunu doğrulamak için denetimler gerçekleştirmelidir.

2.6 Ulusal mevzuata bağlı olarak, plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin başlangıç maddesiyle alakalı dokümantasyona ve diğer düzenlemelere ilişkin spesifik gereklilikler Plazma Ana Dosyası'nda tanımlanmaktadır.

3. KALİTE YÖNETİMİ

3.1 Kalite yönetimi; kan kuruluşunda donör seçiminden, bitmiş ürün üreticisi tarafından bitmiş ürünün sevkiyatına kadar tüm aşamaları kapsamalıdır. Ulusal veya uluslararası gereklilikler uyarınca izlenebilirlik, her bir bağışa kadar ve plazmanın fraksiyonasyon tesisine sevkiyatı da dâhil kan kuruluşu tarafından doğru tanımlama prosedürleri, kayıt muhafazası ve uygun etiketleme sistemi yoluyla güvence altına alınmalı ve üretici tarafından, bitmiş ürünün ileriki üretim ve dağıtım süreci boyunca sürdürülmelidir.

3.2 Tıbbi ürünlerin üretimi için kaynak materyal olarak kullanılan kan veya plazma kan kuruluşları tarafından toplanmalı ve işlenmeli ve ulusal veya uluslararası standartlara uygun kalite sistemlerine sahip olan laboratuvarlarda test edilmelidir. Kan kuruluşları ruhsatlı olmalı ve ülke yetkili otoritesi tarafından düzenli olarak denetlenmelidir. Kontratlı fraksiyonasyon programları, üretici tarafından Bakanlığa bildirilmelidir.

3.3 Plazma başka ülkelerden ithal ediliyorsa, yalnızca onaylanmış tedarikçilerden satın alınmalıdır (örn: kan kuruluşları, dış depolar dâhil). Fraksiyonasyon tesisi/üretici tarafından tanımlandığı şekilde başlangıç materyali spesifikasyonlarında tedarikçilerin adları verilmeli ve ithalatı yapan ülke yetkili otoritesi (örn. bir denetimi müteakiben) ve ithalatı yapan fraksiyonasyon tesisinin mesul müdürü tarafından kabul edilmelidir. Başlangıç materyali olarak plazmanın (fraksiyonasyon amaçlı plazma) sertifikasyonuna ve serbest bırakılmasına Bölüm 6.8'de değinilmiştir.

3.4 Denetimler de dâhil tedarikçi kalifikasyonu, fraksiyonasyon tesisi/bitmiş ürün üreticisi tarafından, test laboratuvarını da içerecek şekilde, yazılı prosedürlere göre gerçekleştirilmelidir. Tedarikçilerin yeniden kalifikasyonu, risk bazlı bir yaklaşım göz önüne alınarak düzenli aralıklarla gerçekleştirilmektedir.

3.5 Fraksiyonasyon tesisi/bitmiş ürün üreticisi tedarikçi kan kuruluşları ile yazılı sözleşmeler oluşturmalıdır. Bu sözleşmeler en azından aşağıdaki temel hususlara değinmelidir:

- Görevlerin ve ilgili sorumlulukların tanımı
- Kalite sistemi ve dokümantasyon gereklilikleri
- Donör seçim kriteri ve testleri
- Kanın kan bileşenlerine/plazmaya ayrılmasına ilişkin gereklilikler
- Plazmanın dondurulması
- Plazmanın saklanması ve aktarılması
- İzlenebilirlik ve bağış sonrası / toplama bilgileri (yan etkiler de dâhil).

Kan kuruluşu tarafından tedarik edilen tüm birimlerin test sonuçları, fraksiyonasyon tesisine / tıbbi ürün üreticisine sunulmalıdır. Buna ek olarak, hizmet alınan herhangi bir fraksiyonasyon basamağı yazılı bir sözleşmede tanımlanmalıdır.

3.6 Ürünlerin kalitesini, güvenilirliğini veya izlenebilirliği etkileyebilecek tüm değişikliklerin planlanması, değerlendirilmesi ve belgelenmesi için resmi bir değişiklik kontrol sistemi uygulanmalıdır. Önerilen değişikliklerin potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Başta viral inaktivasyon

ve uzaklaştırma adımları olmak üzere, ilave testler ve validasyon ihtiyacı belirlenmelidir.

3.7 Enfeksiyöz maddeler ve yeni enfeksiyöz maddelerden kaynaklanan riskin en aza indirilmesi için uygun bir güvenlik stratejisi bulunmalıdır. Bu strateji, aşağıdakilerin yer aldığı bir risk değerlendirmesini içermelidir:

- Plazma işlenmeden (iz sürme ünitelerini¹ ayırmak için) önce envantere bekletme süresi (dâhili karantina süresi) tanımlanmalıdır.
- Enfeksiyöz maddeler veya yerine geçen maddelere yönelik testlerin ve/veya virüs azaltma aşamasının tüm özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Virüs azaltma kapasitesi, havuz boyutu ve üretim proseslerinin diğer ilgili özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

4. İZLENEBİLİRLİK VE TOPLAMA SONRASI ÖNLEMLER

4.1 Her bağışın, kan kuruluşu aracılığıyla donörden ve bağıştan başlayarak tıbbi ürün serisi, vb.'e kadar izlenebilmesine olanak sağlayan bir sistem bulunmalıdır.

4.2 Ürünün izlenebilirliğine ilişkin sorumluluklar tanımlanmalıdır (açık bir husus kalmamalıdır):

- Kan kuruluşundaki donörden ve bağıştan, fraksiyonasyon tesisine kadar (bu, kan kuruluşundaki sorumlu kişinin sorumluluğundadır),
- Fraksiyonasyon tesisinden tıbbi ürün üreticisi ve sekonder tesislere kadar (tıbbi ürün üreticisi veya tıbbi cihaz üreticisi) (bu mesul müdürün sorumluluğundadır).

4.3 Tam izlenebilirlik için gerekli veriler en az 30 yıl boyunca saklanmalıdır.

4.4 Kan kuruluşları (test laboratuvarları da dâhil) ile fraksiyonasyon tesisi/üretici arasındaki sözleşmeler (3.5'te belirtildiği gibi), izlenebilirliğin ve toplama sonrası önlemlerin, plazmanın toplanmasından itibaren nihai ürünlerin serbest bırakılmasından sorumlu tüm üreticilere kadarki zinciri kapsadığından emin olunmalıdır.

4.5 Kan kuruluşları, istenmeyen ciddi olaylar ve etkiler dâhil olmak üzere, ürünün kalitesini ve güvenilirliğini etkileyebilecek olayları ve donör kabulünden veya plazmanın serbest bırakılmasından sonra tespit edilen ilgili bilgileri, örn. iz sürme bilgileri² (toplama sonrası bilgiler) fraksiyonasyon tesisine/üreticiye bildirmelidir. Fraksiyonasyon tesisi/üretici başka bir ülkede bulunuyorsa, bu bilgi, ilgili plazmadan herhangi bir ürünün üretildiği ülkedeki serbest bırakmadan sorumlu üreticiye iletilmelidir. Her iki durumda da, bitmiş ürünün kalite ve güvenilirliği ile alakalı ise, bu bilgi Kuruma iletilir.

4.6 Bölüm 4.5'te tanımlanan bildirim prosedürü, Bakanlıkça kan kuruluşunda yapılan denetimin, mevcut bir ruhsatın/sertifikanın/onayın iptaliyle sonuçlanması durumunda da geçerlidir.

4.7 Toplama sonrası bilgilerin yönetimi, Bakanlığın bilgilendirilmesine ilişkin zorunluluklar ve prosedürler göz önünde bulundurularak, standart çalışma prosedürlerinde tanımlanmalıdır. Avrupa İlaç Ajansı tarafından yayınlanan "Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products"ın güncel versiyonunda tanımlanan şekilde toplama sonrası önlemler bulunmalıdır.

Kan kuruluşu ve fraksiyonasyon tesisi/üretici birbirlerini şu durumlarda bilgilendirmelidirler, bağışı takiben:

¹ Yüksek riskli bir donörden alınan kanın, işlenmekten hariç tutulması gerektiği tespit edilmeden önce (örneğin bir pozitif test sonucundan dolayı), tanımlı bir süre boyunca (ulusal veya AB bazlı tanımlandığı şekilde) donörlerce bağışlanan plazma üniteleridir.

² Daha önce viral markerleri negatif bulunan bir donörün sonraki kan bağışında, viral markerlerden herhangi biri veya viral enfeksiyona yol açabilecek herhangi bir diğer risk faktörü pozitif bulunduğu anda ortaya çıkan bilgi.

- Donörün gerekli donör sağlık kriterlerini karşılamadığı tespit edildiğinde,
- Daha önce viral markerleri negatif bulunan bir donörün sonraki kan bağışında viral markerlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda,
- Viral markerlerin kabul edilen prosedürler doğrultusunda test edilmediği anlaşıldığında,
- Donörde, plazmadan elde edilen ürünlerle potansiyel olarak bulaşabilen bir ajanın yol açtığı enfeksiyöz bir hastalık geliştiğinde (HBV, HCV, HAV ile diğer non-A, non-B, non-C hepatit virüsleri, HIV1 ve 2 ve mevcut bilgiler ışığında diğer ajanlar),
- Donörde, Creutzfeldt-Jakob hastalığı gelişirse (CJD veya vCJD),
- Kan veya kan bileşeni alıcısında, donörle ilişkisi olduğunu gösteren veya kaynağı bulunmaya dönük donöre kadar taranabilecek, transfüzyon sonrası enfeksiyon gelişirse.

Yukardaki vakaların herhangi birinde, seri dokümanlarının daima yeniden bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Söz konusu seri için geri çekme gereği; olayda rol alan bulaşıcı ajan, havuzun boyutu, bağış ile serokonversiyon arasındaki süre, ürünün doğası ve üretim metodu gibi hususlar göz önüne alınarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

5. TESİSLER VE EKİPMANLAR

5.1 Mikrobiyolojik kontaminasyonu veya plazma havuzuna yabancı madde girişini en aza indirmek için, plazma ünitelerinin eritilmesi ve birleştirilmesi, en azından İÜ Kılavuzu Ek 1'de tanımlanan Sınıf D gerekliliklerine uygun bir alanda gerçekleştirilmelidir. Yüz maskeleri ve eldivenler de dâhil olmak üzere, uygun kıyafetler giyilmelidir. Üretim prosesi sırasındaki diğer tüm açık müdahaleler, İÜ Kılavuzu Ek 1'in gerekliliklerine uygun koşullar altında yapılmalıdır.

5.2 Çevresel izleme, plazma kaplarının "açılması" sırasında ve sonraki eritme ve birleştirme proseslerinde, İÜ Kılavuzu Ek 1 uyarınca düzenli olarak gerçekleştirilmelidir.

5.3 Plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin üretiminde, uygun viral inaktivasyon veya uzaklaştırma prosedürleri kullanılmalı ve işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile çapraz kontaminasyonuna karşı önlem alınmalıdır. Viral inaktivasyon işleminden önce ve sonra, üretim adımları için dedike ve farklı alanlar ve ekipmanlar kullanılmalıdır.

5.4 Rutin üretimin validasyon çalışmaları sırasında kullanılan virüsler ile kontamine olma riskini önlemek için, üretim sırasında virüs azaltma yöntemlerinin validasyonu gerçekleştirilmemelidir. Validasyon, Avrupa İlaç Ajansı tarafından yayımlanan "Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses"ın son versiyonuna göre yapılmalıdır.

6. ÜRETİM

Başlangıç maddesi

6.1 Başlangıç maddesi, ilgili farmakopenin ilgili tüm monograflarındaki gerekliliklere ve Plazma Ana Dosyası da dâhil olmak üzere, ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara uygun olmalıdır. Bu gereklilikler kan kuruluşu ile fraksiyonasyon tesisi/üretici arasındaki yazılı sözleşmede tanımlanmalı ve kalite sistemi ile kontrol edilmelidir.

6.2 Kontratlı fraksiyonasyon programları için ithal edilen başlangıç materyali 2.4'te belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır.

6.3 Toplama türüne bağlı olarak (tam kan toplama veya otomatik aferez) farklı proses adımları gerekli olabilir. Tüm proses adımları (santrifüjasyon ve/veya ayırıştırma, numune alma, etiketleme, dondurma) yazılı prosedürlerle tanımlanmalıdır.

6.4 Başta etiketleme sırasında olmak üzere, birim ve numunelerde meydana gelebilecek karışıklıklar ve kontaminasyondan (örn. tüp segmentlerini keserken/kapları kapatırken) kaçınılmalıdır.

6.5 Dondurma, plazmada değişken halde bulunan proteinlerin (örn. pıhtılaşma faktörü) geri kazanımı için kritik bir adımdır. Bu sebeple, dondurma işlemi, valide edilmiş bir yöntem uyarınca toplama işleminden sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde gerçekleştirilmelidir (bkz. Avrupa Farmakopesi monograf no. 0853 “*Fraksiyonasyon Amaçlı İnsan Plazması*” ile ilgili olduğu takdirde monograf no. 1646 “*Virüs inaktivasyonu için birleştirilmiş ve işlem görmüş insan plazması*” veya ilgili diğer farmakopeler).

6.6 Kan veya plazmanın saklanması ve nakliyesi, fraksiyonasyon tesisine aktarım zincirinde yer alan her aşamada tanımlanmalı ve kaydedilmelidir. Tanımlanan sıcaklıktaki sapmalar fraksiyonasyon tesisine bildirilmelidir. Kalifiye edilmiş ekipman ve valide edilmiş prosedürler kullanılmalıdır.

Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın başlangıç maddesi olarak sertifikasyonu/serbest bırakılması

6.7 Fraksiyonasyon amaçlı plazma, sadece bitmiş ürünün üretimi için gerekli kaliteyi sağlayan sistemler ve prosedürler ile serbest bırakılmalıdır (bir karantina statüsünden). Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın ilgili yazılı sözleşmelerde tanımlı gereklilikler ve spesifikasyonlara uygun olduğu ve tüm adımların uygun görülen şekilde İyi Uygulama ve İİU Kılavuzları uyarınca gerçekleştirildiği, kan kuruluşu sorumlu kişi (veya diğer ülkelerde kanın/plazmanın toplanması durumunda, eşdeğer sorumluluklara ve kalifikasyona sahip bir kişi) tarafından belgelendirildikten sonra plazma fraksiyonasyon tesisi/üreticisine gönderilmelidir.

6.8 Plazma birimleri fraksiyonasyon tesisine alındıktan sonra mesul müdür sorumluluğunda fraksiyonasyon için serbest bırakılmalıdır. Bu mesul müdür, plazmanın ilgili tüm monograflara ve ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara (uygulanabilir ise, Plazma Ana Dosyası dâhil) veya plazmanın kontratlı fraksiyonasyon programları için kullanılacağı durumlarda, 2.4’te belirtilen gerekliliklere uyduğunu doğrulamalıdır.

Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın işlenmesi

6.9 Fraksiyonasyon prosesinde kullanılan adımlar, ürün ve üreticiye göre değişiklik göstermekte olup, genelde potansiyel kontaminasyonun inaktivasyonuna ve/veya uzaklaştırılmasına katkıda bulunabilecek birkaç fraksiyonasyon/saflaştırma prosedürü içermektedir.

6.10 Birleştirme, havuzdan numune alma ve fraksiyonasyon/saflaştırma ve virüs inaktivasyonu/uzaklaştırma proseslerine ilişkin gereklilikler tanımlanmalı ve bütünüyle uygulanmalıdır.

6.11 Viral inaktivasyon prosesinde kullanılan yöntemler, valide edilmiş prosedürlere ciddi bir şekilde bağlı kalınarak ve virüs validasyon çalışmalarında kullanılan yöntemlere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Virüs inaktivasyon prosedürlerindeki başarısızlıklara ilişkin ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır. Virüs azaltma prosedürlerinde herhangi bir sapma nihai ürün bakımından bir güvenilirlik riski ile sonuçlanabileceğinden, valide edilmiş üretim prosesine bağlılık bu prosedürlerde özellikle önemlidir. Bu riskin dikkate alındığı prosedürler kullanılmalıdır.

6.12 Yeniden işleme veya yeniden çalışma ancak bir kalite risk yönetimi uygulaması gerçekleştirildikten sonra ve ilgili ürün ruhsatında tanımlı işleme adımları kullanılarak gerçekleştirilebilir.

6.13 Bir virüs azaltma prosesine tabi tutulmuş ürünleri veya yarı mamulleri böyle bir prosese tabi tutulmayanlardan açıkça ayırmaya/ayırt etmeye yönelik bir sistem kullanılmalıdır.

6.14 Kapsamlı bir risk yönetim prosesinin sonucuna bağlı olarak (epidemiyolojideki olası farklılıkları dikkate alarak), farklı kaynakları olan plazma/yarı mamullerin aynı tesiste işlenmesi durumunda, net bir ayırımı ve tanımlı valide edilmiş temizlik prosedürlerini içerecek şekilde, kampanya bazında üretim benimsenmelidir. Bu tür önlemlerle ilgili gereklilikler, “Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04”a dayandırılabilir.

6.15 Risk değerlendirme süreci, kontratlı fraksiyonasyon programı durumlarında, dedike

ekipman kullanımı gerekip gerekmediğini göz önünde tutmalıdır.

6.16 Saklanması planlanan yarı mamuller için stabilite verilerine dayalı bir raf ömrü belirlenmelidir.

6.17 Nakliye zincirinin herhangi bir aşamasındaki yarı mamul ve bitmiş tıbbi ürünlere ilişkin saklama ve taşıma aşaması belirtilip kaydedilmelidir. Kalifiye edilmiş ekipman ve valide edilmiş prosedürler kullanılmalıdır.

7. KALİTE KONTROL

7.1 Virüsler veya diğer enfeksiyöz ajanlara yönelik test gereklilikleri, enfeksiyöz ajanlarla ilgili edinilen yeni bilgiler ışığında ve uygun, valide edilmiş test yöntemlerinin mevcudiyetine göre değerlendirilmelidir.

7.2 İlk homojen plazma havuzu (kriyo çökeltinin plazma havuzundan ayrılmasından sonra), ilgili farmakope monografları uyarınca, uygun hassasiyet ve özgünlükteki test yöntemleri kullanılarak test edilmelidir.

8. YARI MAMUL VE BİTMİŞ ÜRÜNLERİN SERBEST BIRAKILMASI

8.1 Sadece test edilmiş plazma havuzlarından elde edilen, virüs markerleri/antikorları bakımından negatif olduğu tespit edilen ve spesifik virüs yok etme (cut-off) sınırları dahil olmak üzere ilgili Avrupa Farmakopesi monografları ve onaylanmış spesifikasyonlar (örn. uygulanabilir ise, Plazma Ana Dosyası) ile uyumlu bulunan seriler serbest bırakılmalıdır.

8.2 Kurum içinde işlenmesi ve farklı bir tesise dağıtımı planlanan yarı mamuller ve bitmiş ürünler mesul müdür tarafından, onaylı ürün ruhsatnamesine uygun olarak serbest bırakılmalıdır.

8.3 Kontratlı fraksiyonasyon programlarında kullanılan yarı mamullerin ve bitmiş ürünlerin serbest bırakılması, kontratı veren taraf ile anlaşılacak standartlara dayanarak ve İİU standartlarına uyumlu bir şekilde, mesul müdür tarafından gerçekleştirilmelidir.

9. PLAZMA HAVUZU NUMUNELERİNİN SAKLANMASI

Bir plazma havuzu birden fazla seri ve/veya ürün üretiminde kullanılabilir. Her bir havuzdan alınan numuneler ve ilgili kayıtlar, havuzdan elde edilen en uzun raf ömrüne sahip bitmiş tıbbi ürünün son kullanma tarihinden sonra en az bir yıl süreyle saklanmalıdır.

10. ATIK İMHASI

Atık, tek kullanımlık ve reddedilmiş ürünlerin (örn; kontamine birimler, enfekte donörlerden alınan birimler, tarihi geçmiş kan, plazma, yarı mamul veya bitmiş ürünler) güvenli ve belgelendirilmiş şekilde saklanması ve imhası için yazılı prosedürler bulunmalıdır.

Kan ve Kan ürünleri ile ilgili mevzuat:

Aşağıda, bunlarla kısıtlı olmamak üzere bu ek ile ilişkili ilave mevzuata yer verilmiş olup üretim yeri izni, ruhsatlandırma, İİU ve ilgili diğer konular ile ek boyunca yapılan atıfları kapsamaz.

| Mevzuat | Dayanak/Atıflar |
|--|-----------------|
| 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu | - |

| | |
|--|---|
| Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği | 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu |
| Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi | 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği 2002/98/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2004/33/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2005/61/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2005/62/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi |

EK-15

KALİFİKASYON VE VALİDASYON

PRENSİP

Bu ek, tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan tesislere, ekipmanlara, yardımcı ünitelere ve proseslere uygulanabilecek kalifikasyon ve validasyon prensiplerini tarif eder ve ayrıca etkin maddeler için, Kısım 2'ye ilave gereklilikler getirmeksizin, destekleyici opsiyonel bir kılavuz olarak kullanılabilir. Üreticilerin, ürünün ve prosesin yaşam döngüsü boyunca kalifikasyon ve validasyon yoluyla belirli işlemlerinin kritik yönlerini kontrol etmeleri bir İİU gerekliliğidir. Ürünün kalitesini etkileyebilecek olan tesislerdeki, ekipmanlardaki, yardımcı ünitelerdeki ve proseslerdeki planlı tüm değişiklikler resmi olarak belgelendirilmeli ve valide durum veya kontrol stratejisi üzerindeki etki değerlendirilmelidir. Tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan bilgisayarlı sistemler de Ek 9 gereklilikleri doğrultusunda valide edilmelidir. ICH Q8, Q9, Q10 ve Q11'de sunulan ilgili görüşler ve yönlendirmeler de ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

GENEL

Tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kalite risk yönetimi yaklaşımı uygulanmalıdır. Kalite risk yönetim sisteminin bir parçası olarak kalifikasyon ve validasyonun kapsamı ve sınırları üzerine verilen kararlar; tesislere, ekipmanlara, yardımcı ünitelere ve proseslere dair gerçekleştirilmiş ve belgelendirilmiş bir risk değerlendirmesine dayandırılmalıdır. Geriye dönük validasyon artık kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görülmektedir.

Üreticinin kendi programları dışındaki kaynaklardan elde edilmiş olarak kalifikasyon ve/veya validasyon çalışmalarını destekleyen veriler, bu yaklaşımın ispatlanması ve bu tür verilerin kazanımı sırasında kontrollerin devrede olduğunun yeterli güvencesi bulunması kaydıyla kullanılabilir.

1. KALİFİKASYON VE VALİDASYON İÇİN ORGANİZASYON VE PLANLAMA

1.1 Tüm kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri planlanmalı ve bu aktiviteler tesislerin, ekipmanların, yardımcı ünitelerin, prosesin ve ürünün yaşam döngüsünü göz önünde tutmalıdır.

1.2 Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri yalnızca uygun biçimde eğitilmiş ve onaylı prosedürleri izleyen personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

1.3 Zorunlu olarak bir kalite yönetimi veya bir kalite güvence fonksiyonu olmamasına rağmen, kalifikasyon/validasyon personeli farmasötik kalite sisteminde tanımlanan şekilde raporlama yapmalıdır. Bununla birlikte, validasyon yaşam döngüsünün bütünü üzerinde yeterli kalite gözetimi bulunmalıdır.

1.4 Tesis kalifikasyonunun ve validasyon programının ana elemanları açıkça tarif edilmeli ve bir validasyon ana planı (VAP) veya eşdeğeri bir doküman dâhilinde belgelendirilmelidir.

1.5 VAP veya eşdeğer doküman; kalifikasyon/validasyon sistemini tanımlamalı ve en azından aşağıdaki bilgileri içermeli veya referans vermelidir:

- i. Kalifikasyon ve Validasyon politikası,
- ii. Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri için görev ve sorumlulukları da içerecek şekilde organizasyonel yapı,
- iii. Kuruluştaki tesislerin, ekipmanların, sistemlerin, proseslerin özeti ile kalifikasyon ve validasyon statüleri,
- iv. Kalifikasyon ve validasyon için değişiklik kontrolü ve sapma yönetimi,

- v. Gelişen kabul kriterleri üzerine rehberlik,
- vi. Mevcut dokümanlara referanslar,
- vii. Kalifikasyon ve validasyon stratejisi, uygulanabilir hallerde yeniden kalifikasyon dâhil.

1.6 Büyük ve karmaşık projelerde planlama ilave önem kazanır ve müstakil validasyon planları anlaşılabilirliği artırabilir.

1.7 Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri için bir kalite risk yönetimi yaklaşımı kullanılmalıdır. Proje fazı sürecindeki veya ticari üretim esnasındaki herhangi bir değişiklikten dolayı artmış olan bilgi ve kavrayışın ışığında, gerekli görülürse, risk değerlendirmesi tekrarlanmalıdır. Risk değerlendirmelerinin kalifikasyon ve validasyon aktivitelerini desteklemek için kullanılma usulü açıkça belgelendirilmelidir.

1.8 Elde edilen tüm verilerin bütünlüğünü güvence altına almak için kalifikasyon ve validasyon çalışmaları kapsamına uygun kontroller dâhil edilmelidir.

2. DOKÜMANTASYON (VAP DÂHİL)

2.1 Ürünün yaşam döngüsü boyunca bilgi yönetiminin desteklenmesi açısından İyi Dokümantasyon Uygulamaları önemlidir.

2.2 Kalifikasyon ve validasyon sırasında oluşturulan tüm dokümanlar farmasötik kalite sisteminde tanımlandığı şekliyle uygun personel tarafından onaylanmalı ve geçerli kılınmalıdır.

2.3 Karmaşık validasyon projelerinde, dokümanlar arası ilişki net olarak tanımlanmalıdır.

2.4 Kritik sistemler, özellikler ve parametreler ile bunlara ilişkin kabul kriterlerini tanımlayan validasyon protokolleri hazırlanmalıdır.

2.5 Kalifikasyon dokümanları, uygun hallerde birleştirilebilir, örneğin kurulum kalifikasyonu (KK) ve işlevsel kalifikasyon (İK).

2.6 Validasyon protokollerinin ve diğer dokümantasyonun hizmet sunan üçüncü bir tarafça sağlandığı hallerde, onay öncesi, üretim tesisindeki uygun personel tarafından iç prosedürlere olan uygunluk ve uyum doğrulanmalıdır. Tedarikçi protokolleri, kullanım öncesi, ek dokümanlarla/test protokolleriyle desteklenebilir.

2.7 Uygulama sırasında onaylı protokollerdeki herhangi bir önemli değişiklik, örn. kabul kriterleri, işlem parametreleri gibi, bir sapma olarak belgelendirilmeli ve bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

2.8 Önceden belirlenen kabul kriterlerini karşılamayan sonuçlar sapma olarak kaydedilmeli ve yerel prosedürler uyarınca tam olarak incelenmelidir. Validasyon üzerindeki olası sonuçlar raporda tartışılmalıdır.

2.9 Validasyonun gözden geçirilmesi ve validasyon çıkarımları raporlanmalı ve kabul kriterlerine karşılık elde edilen sonuçlar özetlenmelidir. Kabul kriterlerinde sonradan ortaya çıkan herhangi bir değişiklik bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve validasyonun sonucuna göre nihai bir tavsiyede bulunulmalıdır.

2.10 Validasyon rapor onayının bir parçası olarak veya ayrı bir özet dokümanda, ilgili sorumlu personel tarafından kalifikasyon ve validasyon prosesindeki gelecek aşama için resmi bir serbest bırakma izni verilmelidir. Belirli kabul kriterlerinin veya sapmaların tam olarak karşılanmadığı/ele alınmadığı ve gelecek aşama için önemli bir etkinin olmadığına dair belgelendirilmiş bir değerlendirmenin bulunduğu durumlarda, bir sonraki aşamaya geçiş için koşullu onay verilebilir.

3. EKİPMAN, TESİSLER, YARDIMCI ÜNİTELER VE SİSTEMLER İÇİN KALİFİKASYON AŞAMALARI

3.1 Kalifikasyon aktiviteleri, kullanıcı gereksinimleri spesifikasyonunun ilk geliştirilmesinden; ekipman, tesis, yardımcı ünite veya sistemin kullanımının sonuna dek tüm aşamaları gözetmelidir. Ana aşamalar ve her bir aşamaya dâhil edilebilecek bazı tavsiye kriterler (her ne kadar bu kriterler, münferit olarak proje şartlarına bağlı olup farklı olabilseler de) aşağıda belirtilmiştir:

Kullanıcı Gereksinimleri Spesifikasyonu (KGS)

3.2 Ekipmanlara, tesislere, yardımcı ünitelere ve sistemlere ait spesifikasyonlar bir KGS'de ve/veya bir fonksiyonel spesifikasyonda tanımlı olmalıdır. Kalitenin temel unsurları bu aşamada tesis edilmeli ve herhangi bir İÜ riski kabul edilebilir bir seviyeye indirilmelidir. KGS, validasyonun yaşam döngüsü boyunca bir referans noktası olmalıdır.

Dizayn Kalifikasyonu (DK)

3.3 Ekipmanların, tesislerin, yardımcı ünitelerin veya sistemlerin kalifikasyonundaki sonraki aşama, dizaynın İÜ'ya uyumunun gösterildiği ve dokümanite edildiği DK'dir. . Kullanıcı gereksinimleri spesifikasyonu gereklilikleri dizayn kalifikasyonu sırasında denetlenmelidir.

Fabrika kabul testleri (FKT) /Tesis kabul testleri (TKT)

3.4 Ekipman, özellikle de yeni veya karmaşık teknoloji barındıranlar, mümkünse, gönderim öncesi tedarikçide değerlendirilmelidir.

3.5 Kurulum öncesi ekipmanın KGS /fonksiyonel spesifikasyonu ile uyumu, mümkünse tedarikçinin tesisinde onaylanmalıdır.

3.6 Uygun hallerde ve geçerliliğin ispatlandığı durumlarda, fonksiyonelliğin sevkiyat ve kurulumdan etkilenmediği gösterilebilirse, tesiste yapılacak KK/İK esnasında tekrara gerek kalmaksızın, FKT sırasında veya diğer aşamalarda dokümantasyon incelemesi ve bazı testler gerçekleştirilebilir.

3.7 FKT, ekipmanın üretim tesisinde teslimatını müteakiben bir TKT uygulaması ile desteklenebilir.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

3.8 Ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler veya sistemler için KK gerçekleştirilmelidir.

3.9 KK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

i. Bileşenlerin, cihazların, ekipmanların, boru sisteminin ve servislerin doğru kurulduğunun, mühendislik çizimleri ve spesifikasyonları ile teyit edilmesi,

ii. Doğru kurulumun önceden belirlenen kriterlerle teyidi,

iii. Tedarikçi işlem ve çalışma talimatlarının ve bakım gerekliliklerinin toplanması ve derlenmesi,

iv. Cihaz kalibrasyonları,

v. Yapı malzemelerinin onaylanması.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

3.10 İK normalde KK'nin ardından gelir ancak, ekipmanın karmaşıklığına bağlı olarak

bütünleşik bir Kurulum/İşlevsel Kalifikasyon (KİK) şeklinde de gerçekleştirilebilir.

3.11 İK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

- i. Sistemin dizayn edildiği şekliyle işlediğini güvence altına almak için proseslerin, sistemlerin ve ekipmanların bilgisiyle geliştirilmiş testler;
- ii. alt ve üst işletim limitlerini ve/veya “en kötü koşul” şartlarını doğrulamak için testler.

3.12 İK'nin başarılı bir şekilde tamamlanması; standart işlem ve temizlik prosedürlerinin, operatör eğitiminin ve önleyici bakım gereklerinin sonuçlandırılmasına izin vermelidir.

Performans Kalifikasyonu (PK)

3.13 PK normalde, KK'nin ve İK'nin başarıyla tamamlanmasının ardından gelmelidir. Ancak, bazı durumlarda İK veya Proses Validasyonu ile birlikte yapılması uygun olabilir.

3.14 PK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

- i. Üretim materyali, kalifiye denk ürün veya en kötü koşul seri büyüklüğüyle normal işletim şartları altında eşdeğer davranışa sahip olduğu kanıtlanmış temsilî ürün kullanılarak yapılan testler;
- ii. Geliştirme safhalarına ait işletim aralıklarını doğrulayan belgelendirilmiş kanıtlar bulunmadıkça, testler hedef prosesin normal işletim aralığını kapsamalıdır.

4. YENİDEN KALİFİKASYON (RE-KALİFİKASYON)

4.1 Ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler ve sistemler; bir kontrol durumunda kaldıklarının tasdik edilmesi açısından uygun aralıklarla değerlendirilmelidir.

4.2 Yeniden kalifikasyonun gerekmesi ve belirli bir zaman diliminde gerçekleştirilmesi durumunda, bu periyodun uygunluğu ispatlanmalı ve değerlendirme kriterleri tanımlanmalıdır. Ayrıca, zamanla küçük değişikliklerin oluşma ihtimali de değerlendirilmelidir.

5. PROSES VALIDASYONU

Genel Hususlar

5.1 Bu bölümde ana hatları verilen prensipler ve gereklilikler tüm farmasötik dozaj formlarının üretimine uygulanabilir. Bunlar; yeni proseslerin ilk validasyonunu, modifiye edilen proseslerin sonraki validasyonunu, tesis transferlerini ve devam eden proses doğrulamasını kapsar. Bu ekte, başarılı bir proses validasyonunu mümkün kılmak üzere sağlam bir ürün geliştirme prosesinin mevcut olduğu dolaylı olarak yer alır.

5.2 Bu 5. bölüm Proses Validasyonu ile ilgili diğer kılavuzlarla birlikte kullanılmalıdır (örn. bk. EMA Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions).

5.2.1 Proses validasyonu hakkındaki bir kılavuzla, yalnızca ruhsat başvurusunda sunulacak bilgi ve veriler üzerine rehberlik sağlanması amaçlanmıştır. Ancak, proses validasyonu için İİU gereklilikleri, prosesin yaşam döngüsü boyunca devam etmektedir.

5.2.2 Bu yaklaşım normalde, ürün ve proses geliştirme arasında köprü kurmak amacıyla uygulanmalıdır. Bu, ticari üretim prosesinin validasyonunu ve prosesin rutin üretim süresince kontrol altında kalmasını güvenceye alacaktır.

5.3 Üretim prosesleri geleneksel bir yöntemle ya da sürekli doğrulama yaklaşımıyla geliştirilebilir. Bununla birlikte kullanılan yöntemden bağımsız olarak, proseslerin sağlam olduğu gösterilmeli ve prosesler, herhangi bir ürünün piyasaya sürülmesinden önce istikrarlı olarak ürün kalitesini garanti etmelidir. Geleneksel yaklaşımın kullanıldığı üretim prosesleri, mümkün olan

durumlarda ürünün ruhsatlandırılmasından önce, ileriye dönük bir validasyon programından geçmelidir. Geriye dönük validasyon, artık, kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

5.4 Yeni ürünlerin proses validasyonları, piyasaya sürülmesi amaçlanan tüm dozları ve üretim tesislerinin tamamını kapsamalıdır. Yeni ürünler için bloklama, geçerli bir devam eden doğrulama programı ile birlikte geliştirme evresinden gelen kapsamlı bilgiye dayanarak gerçekleştirilebilir.

5.5 Bir tesisten diğer tesise veya tesis içinde transferi yapılan ürünlerin proses validasyonu için validasyon seri sayısı bloklama yaklaşımıyla azaltılabilir. Ancak mevcut ürün bilgisi, bir önceki validasyonun içeriği de dâhil olmak üzere, erişilebilir olmalıdır. Gerçekleştirilmek şartıyla; farklı dozlar, seri büyüklükleri, ambalaj büyüklükleri/ kap tipleri için de bloklama yaklaşımı kullanılabilir.

5.6 İntikal/miras ürünlerin¹ bir tesisten diğerine transferinde, üretim prosesi ve kontrolleri ruhsat dosyasıyla uyumlu olmalı ve o ürün tipi için mevcut ruhsatlandırma standartlarını karşılamalıdır. Gerektiğinde, ruhsat varyasyon başvuruları yapılmalıdır.

5.7 Proses validasyonu; valide durumun ve kabul edilebilir ürün kalitesinin güvence altına alınması için önemli görülen tüm kalite özelliklerinin ve proses parametrelerinin, proses tarafından istikrarlı olarak karşılanıp karşılanmadığını ortaya koymalıdır. Proses parametrelerinin ve kalite özelliklerinin kritik veya kritik olmayan şeklinde belirlendiği dayanak, herhangi bir risk değerlendirme aktivitesinin sonuçlarını da hesaba katarak, açık bir biçimde belgelendirilmelidir.

5.8 Normalde proses validasyonu için üretilen seriler, hedeflenen ticari seri boyutuyla aynı büyüklükte olmalıdır ve herhangi bir diğer seri büyüklüğünün kullanımı gerçekleştirilmeli veya İÜ Kılavuzunun diğer bölümlerinde belirtilmiş olmalıdır.

5.9 Proses validasyonu için kullanılan ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler ve sistemler kalifiye edilmiş olmalıdır. Test metotları da, kullanım amaçları için valide edilmiş olmalıdır.

5.10 Kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak tüm ürünler için, geliştirme çalışmalarından gelen bilgi veya diğer kaynaklar üretim tesisince ulaşılabilir olmalı, aksi gösterilmedikçe de validasyon aktivitelerine dayanak teşkil etmelidir.

5.11 Proses validasyon serilerine; üretim, geliştirme veya diğer tesisin transfer personeli dâhil edilmelidir. Seriler yalnızca, İÜ uyarınca eğitilmiş personel tarafından, onaylı dokümanlar kullanılarak üretilmelidir. Validasyon serilerinin üretimine, ürünün anlaşılmasını kolaylaştırmak için üretim personelinin katılımı da beklenmektedir.

5.12 Kritik başlangıç ve ambalaj materyalleri tedarikçileri validasyon serilerinin üretimi öncesinde kalifiye edilmelidir, eğer bu yapılmazsa kalite risk yönetimi prensiplerinin uygulanmasına dayanan bir gerekçe dokümanla edilmelidir.

5.13 Bir proses kontrol stratejisini doğrulamak amacıyla; (kullanıldıysa) tasarım alanının geçerliliğinin gösterilmesinin ve (kullanıldıysa) herhangi bir matematiksel modelin geliştirilmesinin altında yatan proses bilgisinin mevcut olması özellikle önemlidir.

5.14 Validasyon serilerinin pazara sürüldüğü durumlarda, bu önceden tanımlanmış olmalıdır. Bu serilerin üretildiği koşullar; İÜ, validasyon kabul kriterleri, (kullanıldıysa) herhangi bir kesintisiz proses doğrulama kriteri ve ruhsat dosyası veya klinik araştırma izni ile tamamen uyumlu olmalıdır.

5.15 Tıbbi araştırma ürünlerinin (TAÜ) proses validasyonu için lütfen Ek-13'e bakınız.

Eşzamanlı Validasyon

5.16 Hasta lehine güçlü bir yarar-risk oranının bulunduğu istisnai durumlarda, rutin üretimin başlamasından önce bir validasyon programının tamamlanmaması kabul edilebilir ve eşzamanlı validasyon kullanılabilir.

¹ İntikal/miras ürün: Geliştirilmesi eskilere dayanan ancak hâlâ piyasada bulunan ürün.

Bununla birlikte, eşzamanlı validasyonun uygulanma kararı gerekçelendirilmeli, görülmesi açısından VAP'da dokümanite edilmeli ve yetkili bir personel tarafından onaylanmalıdır.

5.17 Eşzamanlı validasyon yaklaşımının benimsendiği durumlarda, elde edilen herhangi bir ürün serisinin tekdüze olduğu ve tanımlı kabul kriterlerini karşıladığı çıkarımını destekleyecek yeterli veri bulunmalıdır. Sonuçlar ve çıkarımlar resmi olarak belgelendirilmeli ve seri sertifikasyonu öncesinde Mesul Müdürün kullanımına hazır olmalıdır.

Geleneksel Proses Validasyonu

5.18 Geleneksel yaklaşımda, yeniden üretilebilirliği doğrulamak amacıyla bitmiş ürünün birkaç serisi rutin üretim şartları altında üretilir.

5.19 Üretilmesi gereken seri sayısı ve alınması gereken numune adedi kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalı; normal varyasyon aralığını ve trendleri oluşturmaya ve değerlendirme için yeterli veri sağlayamaya müsaade etmelidir. Her bir üretici, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğunu yüksek bir güvence seviyesiyle göstermeye yeterli olacak seri sayısını belirlemeli ve bunu gerekçelendirmelidir.

5.20 Madde 5.19'u etkilemeksizin, normal üretim şartlarında üretilen en az üç ardışık serinin, prosesin validasyonunu ortaya koyabildiği genellikle kabul edilebilir görülmektedir. Üretimdeki standart metotların kullanılıp kullanılmadığını ve tesiste hâlihazırda benzer ürünlerin veya proseslerin kullanılıp kullanılmadığını hesaba katarak alternatif bir seri sayısının da geçerliliği ispatlanabilir. Üç seri ile yapılacak bir başlangıç validasyon uygulamasının, devam eden proses doğrulaması uygulamasının parçası olan müteakip serilerden elde edilen verilerle desteklenmesi gerekebilir.

5.21 Geliştirme verilerine ve dokümanite edilmiş proses bilgisine dayandırılması gereken kritik proses parametrelerini (KPP), kritik kalite özelliklerini (KKÖ) ve ilişkili kabul kriterlerini tanımlayan bir proses validasyon protokolü hazırlanmalıdır.

5.22 Proses validasyon protokolleri bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

- i. İşlemin kısa bir tanımı ve ilgili master seri kaydına bir referans,
- ii. Fonksiyonlar ve sorumluluklar,
- iii. Araştırılacak KKÖ'lerin bir özeti,
- iv. KPP'lerin özeti ve ilişki limitler,
- v. Validasyon faaliyeti sırasında araştırılacak veya izlenecek olan diğer (kritik olmayan) özelliklerin ve parametrelerin özeti ve eklenme nedenleri,
- vi. Kalibrasyon durumlarıyla birlikte kullanılacak ekipmanların/tesislerin listesi (ölçüm/görüntüleme/kayıt ekipmanları dâhil),
- vii. Uygun olduğunda, analitik metotlar ve metot validasyon listesi,
- viii. Kabul kriterleri ile birlikte, öngörülen in-proses kontrolleri ve her bir in-proses kontrolün seçilme neden(ler)i,
- ix. Kabul kriterleri ile birlikte, yürütülecek ilave testler,
- x. Numune alma planı ve bu planın arkasındaki gerekçe,
- xi. Sonuçların kaydedilmesi ve değerlendirilmesi için metotlar,
- xii. Serilerin serbest bırakılması ve sertifikasyonuna ilişkin süreç (uygulanabilir hallerde).

Kesintisiz Proses Doğrulaması

5.23 Tasarımla kalite yaklaşımıyla geliştirilen ve geliştirme sırasında tesis edilen kontrol stratejisinin yüksek derecede bir ürün kalite güvencesi sağladığının bilimsel olarak ortaya konulduğu

durumlarda, geleneksel proses validasyonuna bir alternatif olarak kesintisiz proses doğrulaması kullanılabilir.

5.24 Prosesin doğrulanacağı metot tanımlı olmalıdır. Ürün realizasyonunu takviye amacıyla, gelen materyallerin gereken özellikleri, kritik kalite özellikleri ve kritik proses parametreleri için bilimsel temelli bir kontrol stratejisi bulunmalıdır. Bu ayrıca, kontrol stratejisinin düzenli olarak değerlendirmesini de içermelidir. Proses Analitik Teknolojisi ve çok değişkenli istatistiksel proses kontrolü araç olarak kullanılabilir. Her üretici, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğunu yüksek bir güvence seviyesiyle göstermeye yeterli olacak seri sayısını belirlemeli ve bunu gerekçelendirmelidir.

5.25 Yukarıda madde 5.1 – 5.14’de ortaya konan genel prensipler yine geçerlidir.

Hibrit Yaklaşım

5.26 Üretim deneyiminden ve geçmiş seri verilerinden kazanılan önemli miktarda proses bilgisinin ve kavrayışının bulunduğu durumlarda, geleneksel yaklaşımın ve kesintisiz proses doğrulamasının bir karışımı kullanılabilir.

5.27 Bu yaklaşım aynı zamanda, değişiklikler sonrası herhangi bir validasyon aktivitesi için veya ürün başlangıçta geleneksel yaklaşım kullanılarak valide edilmiş olsa da devam eden proses doğrulaması boyunca da kullanılabilir.

Yaşam Döngüsü Boyunca Devam Eden Proses Doğrulaması

5.28 Paragraf 5.28-5.32 yukarıda bahsedilen her üç proses validasyonu yaklaşımına; yani geleneksel, kesintisiz ve hibrit, uygulanabilir.

5.29 Üreticiler, ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kontrol durumunun sürdürüldüğünü garanti etmek için ürün kalitesini, ilgili proses trendlerinin değerlendirilmesiyle birlikte, izlemelidir.

5.30 Devam eden proses doğrulamasının sınırları ve sıklığı periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Ürün yaşam döngüsünün herhangi bir noktasında, proses kavrayışının ve proses performansının mevcut seviyesini hesaba katarak gereksinimlerin uyarlanması uygun olabilir.

5.31 Devam eden proses doğrulaması, onaylanmış bir protokol veya eşdeğer dokümanlar uyarınca yürütülmeli ve elde edilen sonuçları belgelemek için buna karşılık bir rapor hazırlanmalıdır. Uygun durumlarda, belirli bir prosesin değişkenliğine ve kapasitesine ilişkin tüm sonuçların desteklenmesi ve bir kontrol durumunun garanti edilmesi amacıyla istatistiksel araçlar kullanılmalıdır.

5.32 Ürün kalitesinin gözden geçirilmesi dâhilinde dokümante edilen ürünün valide statüsünü desteklemek için, ürünün yaşam döngüsü boyunca devam eden proses doğrulaması kullanılmalıdır. Zamanla katlanan değişiklikler de göz önünde bulundurulmalı ve herhangi bir ilave aksiyon ihtiyacı, örn. artırılan numune alma, değerlendirilmelidir.

6. SEVKİYAT DOĞRULAMASI

6.1 Bitmiş tıbbi ürünler, tıbbi araştırma ürünleri, bulk ürün ve numuneler; üretim tesislerinden, ruhsat dosyasında tanımlanan şartlarla, onaylanmış etiketle, ürün spesifikasyon dosyasıyla uyumlu olarak ya da üretici tarafından ispatlandığı şekilde sevk edilmelidir.

6.2 Sevkiyat doğrulamasının, sürece dâhil olan çeşitli faktörlere bağlı olarak zorlu olabildiği kabul edilmekle birlikte; sevkiyat güzergâhları net olarak tanımlanmalıdır. Mevsimsel ve diğer değişimler de sevkiyat doğrulaması sırasında göz önünde tutulmalıdır.

6.3 Sürekli kontrol edilen veya izlenen koşulların dışında kalan; sevkiyat sırasındaki gecikmeler, izleme cihazlarının arızalanması, ilave sıvı azot eklenmesi, ürün hassasiyeti ve ilgili diğer

faktörler gibi sevkiyat sürecindeki değişkenlerin etkisini dikkate almak için bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

6.4 Aksi ispatlanmadıkça, sevkiyat sırasında beklenen değişken koşullara bağlı olarak, ürünün maruz kalabileceği herhangi bir kritik çevre koşulunun sürekli izlemi gerçekleştirilmeli ve kaydı yapılmalıdır.

7. AMBALAJLAMA VALİDASYONU

7.1 Ekipman proses parametrelerindeki çeşitliliğin, özellikle primer ambalajlama esnasındakilerin, ambalajın bütünlüğü ve doğru fonksiyon göstermesi üzerinde belirgin bir etkisi olabilir, örn. blister şeritleri, saşeler ve steril bileşenler; dolayısıyla bitmiş ve bulk ürünlerin primer ve sekonder ambalaj ekipmanları kalifiye edilmelidir.

7.2 Primer ambalajlamada kullanılan ekipmanların kalifikasyonu; sıcaklık, makine hızı ve sıvama basıncı gibi kritik proses parametreleri veya herhangi bir diğer faktör için tanımlanan minimum ve maksimum işletim aralıklarında yerine getirilmelidir.

8. YARDIMCI ÜNİTELERİN KALİFİKASYONU

8.1 Buhar, su, hava, diğer gazlar vd.'nin kalitesi, kurulumu takiben üstte bölüm 3'te tarif edilen kalifikasyon aşamaları kullanılarak doğrulanmalıdır.

8.2 Kalifikasyon periyodu ve sınırları, herhangi bir mevsimsel değişimi ve uygulanabilir hallerde yardımcı ünitenin amaçlanan kullanımını yansıtmalıdır.

8.3 Ürünle doğrudan temasın olabileceği, örneğin ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemleri ya da eşanjörler gibi yollarla dolaylı temasın olabileceği durumlarda, herhangi bir arıza riskini azaltmak için bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

9. TEST METOTLARININ VALİDASYONU

9.1 İİU Kılavuzunun 1. Kısım 6. Bölümünde tanımlandığı gibi; kalifikasyon, validasyon veya temizlik uygulamaları sırasında kullanılan tüm analitik metotlar, gerekli hallerde uygun bir tespit ve tayin limitiyle, valide edilmelidir.

9.2 Ürünün mikrobiyal testinin yapıldığı durumlarda, ürünün mikroorganizmaların geri kazanımını etkilemediğinin onaylanması amacıyla metot valide edilmelidir.

9.3 Temiz odalarda yüzeylerin mikrobiyal testlerinin gerçekleştirildiği durumlarda, sanitasyon ajanlarının mikrobiyal testlerinin geri kazanımını etkilemediğinin onaylanması amacıyla test metodu üzerinde validasyon yapılmalıdır.

10. TEMİZLİK VALİDASYONU

10.1 Ürüne temas eden tüm ekipmanlar için herhangi bir temizlik prosedürünün etkinliğini teyit etmek amacıyla temizlik validasyonu yapılmalıdır. Uygun bilimsel gerekçelerle temsilî ajanlar kullanılabilir. Benzer tip ekipmanların birlikte gruplandırıldığı durumlarda, temizlik validasyonu için seçilen belirli ekipmanlara ait bir gerekçelendirme beklenmektedir.

10.2 Temizlik durumu için görsel bir kontrol, temizlik validasyonu kabul kriterlerinin önemli bir parçasıdır. Bu kriterin tek başına kullanılması genel olarak uygun değildir. Kabul edilebilir kalıntı sonuçlarını elde edene dek mükerrer temizlik ve yeniden test etme geçerli bir yaklaşım olarak görülmektedir.

10.3 Bir temizlik validasyon programının tamamlanmasının bir miktar zaman alabildiği ve bazı ürünler için, örn. tıbbi araştırma ürünleri, her bir seri sonrasında doğrulama ile validasyonun gerekli

olabildiği kabul edilmektedir. Ekipmanın temiz ve sonraki kullanımlar için uygun olduğu çıkarımını destekleyecek doğrulama kaynaklı yeterli veri bulunmalıdır.

10.4 Validasyon, temizlik prosesindeki otomasyon düzeyini göz önünde bulundurmalıdır. Otomatik bir prosesin kullanıldığı durumda, yardımcı ünitelerin ve ekipmanların belirlenen normal işletim aralığı valide edilmelidir.

10.5 Tüm temizlik prosesleri için, temizlik etkinliğini ve performansını etkileyen değişken faktörlerin belirlenmesi amacıyla bir değerlendirme yapılmalıdır; örn. operatörler, durulama sayısı gibi prosedürlerdeki detay düzeyi, vb. Değişken faktörler saptanırsa, temizlik validasyon çalışmalarının temeli olarak en kötü koşul durumları kullanılmalıdır

10.6 Ürün kalıntıları bulaşma/taşınma limitleri toksikolojik bir değerlendirmeye dayandırılmalıdır (örn. bk. EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities). Seçilen limitler için gerekçe, destekleyici tüm referansları içeren bir risk değerlendirmesi dâhilinde dokümanite edilmelidir. Kullanılan herhangi bir temizlik ajanının uzaklaştırılması için limitler oluşturulmalıdır. Kabul kriterleri, proses ekipman dizisindeki birçok ekipman ögesinin potansiyel kümülatif etkisini göz önünde bulundurmalıdır.

10.6.1 Terapötik makro-moleküller ve peptitler, uç pH değerlerine ve/veya ısıya maruz kaldıklarında bozunma ve denatüre olmalarıyla bilinirler ve farmakolojik olarak in-aktif hale gelebilirler. Dolayısıyla böyle durumlarda toksikolojik bir değerlendirme uygulanamayabilir.

10.6.2 Belirli ürün kalıntılarının test edilmesi mümkün değilse, diğer temsil edici parametreler seçilebilir; örn. total organik karbon (TOC) ve iletkenlik.

10.7 Mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu tarafından ortaya konan risk, temizlik validasyon protokollerinin geliştirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır.

10.8 Üretim ile temizlik arasındaki sürenin ve temizlik ile kullanım arasındaki sürenin etkisi, temizlik prosesi için kirli ve temiz kalma sürelerinin tayininde hesaba katılmalıdır.

10.9 Kampanya üretimin uygulandığı durumlarda, kampanya sonunda temizliğin kolaylığı üzerindeki etki dikkate alınmalı ve bir kampanyanın maksimum uzunluğu (süre ve/veya seri sayısı olarak) temizlik validasyon uygulamaları için temel teşkil etmelidir.

10.10 Temizlik validasyon modeli olarak en kötü koşul ürün yaklaşımının kullanıldığı durumlarda, en kötü koşul ürününün seçimine ve tesise yeni olan ürünlerin etkisinin değerlendirilmesine ilişkin bilimsel bir temel sağlanmalıdır. En kötü koşulun belirlenme kriterleri şunları içerebilir; çözünürlük, temizlenebilirlik, toksisite ve potens.

10.11 Temizlik validasyon protokolleri; numune alınacak noktaları, bu noktaların seçimine ilişkin nedenleri belirtmeli veya referans vermeli ve kabul kriterlerini tanımlamalıdır.

10.12 Numune alma işlemi, üretim ekipmanlarına bağlı olarak swab ve/veya durulama veya diğer yollarla yapılabilir. Numune alma materyalleri ve metodu sonucu etkilememelidir. Kullanılan bütün metotlarla, numune alma işleminin yapıldığı ekipmanlardaki tüm ürüne temas eden materyallerden geri kazanımın mümkün olduğu gösterilmelidir.

10.13 Temizlik metodunun valide olduğunu kanıtlamak için bir risk değerlendirmesine dayanan uygun bir tekrar adedinde temizlik prosedürü uygulanmalı ve kabul kriterleri karşılanmalıdır.

10.14 Bir temizlik prosesinin bazı ekipmanlar için yetersiz olduğu veya uygun olmadığı durumlarda, her bir ürün için, İİU Kılavuzunun 3. ve 5. Bölümlerinde belirtildiği gibi, tahsis edilmiş ekipmanlar veya diğer uygun önlemler kullanılmalıdır

10.15 Ekipmanın manuel temizliğinin yapıldığı durumlarda, uygunluğu gösterilmiş aralıklarla manuel proses etkinliğinin doğrulanması özellikle önemlidir.

11. DEĞİŞİKLİK KONTROLU

11.1 Bir değişikliğin kontrol edilmesi bilgi yönetiminin önemli bir parçasıdır ve farmasötik kalite sistemi dâhilinde ele alınmalıdır.

11.2 Ürün kalitesini veya yeniden üretilebilirliği etkileyebilecek; bir başlangıç materyaline, ürün bileşenine, işleme, ekipmana, tesise, ürün gamına, üretim veya test metoduna, seri büyüklüğüne, tasarım alanına yönelik planlı bir değişiklik ya da yaşam döngüsü boyunca herhangi bir başka değişiklik yapılması öngörüldüğünde, alınacak aksiyonları tarif eden yazılı prosedürlerin bulunması gereklidir.

11.3 Tasarım alanı kullanıldığında, tasarım alanı değişiklikleri üzerindeki etki ruhsat dosyasında kayıtlı tasarım alanı ile karşılaştırılarak dikkate alınmalı ve ruhsatlandırma yönünden herhangi bir aksiyon gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir.

11.4 İstenmeyen sonuçlarının önlenmesi adına, planlı değişikliklerin; ürün kalitesi, farmasötik kalite sistemleri, dokümantasyon, validasyon, ruhsat durumu, kalibrasyon, bakım ve herhangi bir diğer sistem üzerindeki potansiyel etkisini belirleyerek değerlendirmek amacıyla ve gereken herhangi bir proses validasyonu, doğrulama veya re-kalifikasyon girişimini planlamak için kalite risk yönetimi kullanılmalıdır.

11.5 Mesul Müdür veya farmasötik kalite sistemi uyarınca ilgili fonksiyonel personel tarafından değişikliklere izin ve onay verilmelidir.

11.6 Destekleyici veriler, örn. dokümanların kopyaları, son onay öncesinde değişikliğin etkisinin gösterildiğini teyit etmek amacıyla gözden geçirilmelidir.

11.7 Değişikliklerin hayata geçirilmesini takiben ve uygun durumlarda, değişikliğin başarılı olduğunu teyit etmek için değişikliğin etkinliğine dair bir değerlendirme yapılmalıdır

SÖZLÜK

Kalifikasyon ve validasyonla ilgili terimlerin -mevcut İİU Kılavuzunun diğer bölümlerinde verilmeyen- tanımları aşağıda verilmiştir.

Bilgi Yönetimi

Bilgiyi kazanmak, analiz etmek, depolamak ve yaymak için sistematik bir yaklaşım. (ICH Q8)

Bloklama Yaklaşımı (Bracketing)

Proses validasyonları esnasında yalnızca, doz, seri büyüklüğü ve/veya ambalaj büyüklüğü gibi önceden saptanmış ve gerekçelendirilmiş belirli dizayn faktörlerinin uç değerlerindeki serilerin test edildiği bilimsel ve risk bazlı bir validasyon yaklaşımıdır. Bu tasarım, herhangi bir ara seviyenin validasyonunun, uç değerlerin validasyonu ile temsil edildiğini varsayar. Farklı dozların valide edileceği durumlarda, dozlar özdeş veya bileşimleri birbirine çok yakınsa, bloklama uygulanabilir; örn. benzer esas granülasyonun farklı baskı ağırlıklarından elde edilen bir tablet gamı veya aynı temel bileşimin farklı büyüklüklerdeki kapsül kabuklarına, farklı toz kitlesi dolmuş ağırlıklarında konulmasıyla elde edilen bir kapsül gamı. Bloklama, farklı kap büyüklüklerine veya aynı kap- kapak sistemindeki farklı dolumlara da uygulanabilir.

Değişiklik Kontrolü

Uygun disiplinlerin kalifiye temsilcilerince; tesislerin, sistemlerin, ekipmanların ve proseslerin validasyon durumunu etkileyebilecek öngörülen veya hayata geçirilen değişikliklerin incelendiği resmi bir sistem. Buradaki amaç, sistemin valide edilmiş bir halde tutulduğunu güvence altına almak ve

belgelendirmek için gereken aksiyon ihtiyacının belirlenmesidir.

Devam Eden Proses Doğrulaması (aynı zamanda sürdürülen proses doğrulaması olarak da bilinir)

Ticari üretim boyunca, prosesin bir kontrol durumunda kaldığının belgelendirilmiş kanıtıdır.

Dizayn Kalifikasyonu (DK)

Tesis, sistem ve ekipmanın öngörülen dizaynının, kullanım amacına uygun olduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

En Kötü Koşul

İdeal koşullarla karşılaştırıldığında ürüne veya prosese en büyük başarısızlık riski arz eden, standart işlem prosedürleri dâhilindeki üst ve alt işlem limitlerini ve durumlarını ihtiva eden bir koşul veya bir koşullar dizisi. Bu tip koşullar mutlaka ürün veya proses başarısızlığına yol açmaz.

Eşzamanlı Validasyon

Validasyon protokolünün validasyon serilerinin ticarileştirilmesiyle eşzamanlı olarak icra edildiği istisnai koşullarda yapılan, anlamlı hasta yararının bulunması temelinde gereçlendirilen validasyondur.

Geleneksel Yaklaşım

Tekrar üretilebilirliği güvence etmek amacıyla proses parametreleri için normal ayar noktalarının ve işletim aralıklarının tanımlandığı bir ürün geliştirme yaklaşımı.

İleriye Dönük Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi öncesinde yapılan validasyon.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulduğu veya uyarıldığı halleriyle, öngörülen işletim aralıkları dâhilinde amaçlanan doğrultuda çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Kalite Risk Yönetimi

Yaşam döngüsü boyunca kaliteye dair risklerin değerlendirilmesine, kontrolüne, iletişimine ve gözden geçirilmesine yönelik sistematik bir proses. (ICH Q9)

Kesintisiz Proses Doğrulaması

Proses performansının kesintisiz olarak izlendiği ve değerlendirildiği bir alternatif proses validasyon yaklaşımıdır. (ICH Q8)

Kontrol Durumu

Kontroller dizisinin istikrarlı olarak kabul edilebilir proses performansı ve ürün kalitesi güvencesi

sağladığı bir durumdur.

Kontrol Stratejisi

Proses performansını ve ürün kalitesini güvence eden, mevcut ürün ve proses kavrayışından çıkarılmış planlı bir kontroller dizisi. Kontroller; ilaç etkin maddesi ve bitmiş ürün materyalleri ve bileşenleri ile ilgili parametreleri ve özellikleri, tesis ve ekipman çalıştırma koşullarını, in-proses kontrolleri, bitmiş ürün spesifikasyonlarını ve ilişkili metotları ve izleme ve kontrol sıklığını içerebilir. (ICH Q10)

Kritik Kalite Özelliği (KKÖ)

İstenen ürün kalitesini güvence altına almak için onaylanmış limit, aralık veya dağılım dâhilinde olması gereken; bir fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya ayırt edici nitelik. (ICH Q8)

Kritik Proses Parametresi (KPP)

Değişkenliğinin bir kritik kalite özelliği üzerinde etkisinin olduğu ve dolayısıyla prosesin istenen kalitede ürün ürettiğini güvence altına almak için izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken bir proses parametresi. (ICH Q8)

Kullanıcı Gereksinimleri Spesifikasyonu (KGS)

Sistemin kullanım amacını karşılayan uygulanabilir bir tasarım oluşturmak için gerekli ve yeterli olan sahip, kullanıcı ve mühendislik gereksinimleri kümesi.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulduğu veya uyarlandığı halleriyle, onaylı dizayna ve üretici tavsiyelerine uyduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

Performans Kalifikasyonu (PK)

Sistemlerin ve ekipmanların, onaylı proses metotları ve ürün spesifikasyonları temel alınarak etkin ve tekrarlanabilir biçimde çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Proses Validasyonu

Tesis edilmiş parametreler dâhilinde çalıştırılan prosesin, önceden belirlenmiş spesifikasyonları ve kalite özelliklerini karşılayan tıbbi ürünler üretmek için etkin ve tekrar üretilebilir biçimde işlediğinin belgelenmiş kanıtıdır.

Tasarım Alanı

Kalite güvencesini temin ettiği gösterilen girdi değişkenlerinin -örn. materyal özellikleri- ve proses parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi. Tasarım alanı dâhilinde çalışmak bir değişiklik olarak görülmez. Tasarım alanının dışına çıkmak bir değişiklik olarak görülür ve normalde bir ruhsat sonrası değişiklik prosesini başlatır. Tasarım alanı başvuru sahibi tarafından teklif edilir ve idarenin değerlendirmesine ve onayına tabidir. (ICH Q8)

Tasarımla Kalite

Önceden belirlenen hedeflerle başlayan ve ürün ve proses kavrayışı ile proses kontrolüne vurgu yapan geçerli bilimsel bilgiye ve kalite risk yönetimine dayalı sistematik bir yaklaşım.

Temizlik doğrulaması

Bir önceki ürünün veya temizlik ajanlarının kalıntılarının, bilimsel olarak belirlenmiş izin verilen maksimum bulaşma/taşınma limitinin (MACO) altına indirildiğini göstermek amacıyla, her bir seri/kampanya sonrasındaki kimyasal analizler yoluyla kanıt toplanması.

Temizlik Validasyonu

Temizlik validasyonu; onaylı bir temizlik prosedürünün tekrarlanabilir bir şekilde, bir önceki ürünün veya ekipmanda kullanılan temizlik ajanlarının bilimsel olarak belirlenmiş izin verilen maksimum bulaşma/taşınma limitinin (MACO) altına indirileceğinin/uzaklaştıracağıın belgelenmiş kanıtıdır.

Temsilî Ajanlar

Validasyon sürecindeki ürünün fiziksel ve uygulanabilir olduğu yerlerde kimyasal özelliklerini (örn. viskozitesini, partikül boyutunu, pH'yi, vs.) yakından andıran bir materyaldir.

Ürün realizasyonu

Hastaların, sağlık mesleği mensuplarının ve düzenleyici otoritelerin ihtiyaçlarını ve iç müşteri gerekliliklerini karşılayan kalite özelliklerine sahip bir ürünün elde edilmesi. (ICH Q10)

Yaşam Döngüsü

Bir ürünün, ekipmanın veya tesisin ilk geliştirme veya kullanımından başlayarak kullanımın sona ermesine değin yaşamındaki tüm safhalar.

EK-16

MESUL MÜDÜR TARAFINDAN SERTİFİKASYON VE SERİ SERBEST BIRAKMA

KAPSAM

Bu Ek, beşeri tıbbi ürünlerin seri serbest bırakılması ve Mesul Müdür tarafından sertifikalandırılması hakkında rehberlik sağlar. Bu kılavuzun ilkeleri, yasal hükümlerdeki farklılıklara ve ulusal mevzuat kapsamında yayınlanan daha spesifik kılavuzlara tabi olmak kaydıyla, beşeri kullanıma yönelik araştırma amaçlı tıbbi ürünler için de geçerlidir.

Bu Ek, ulusal mevzuat kapsamında Ulusal Yetkili Otorite tarafından tıbbi ürünlerin serbest bırakılmasına ilişkin herhangi bir kontrole değinmemektedir (örneğin, belirli kan ürünleri ve immünolojik ürünler). Ancak bu Ek, serilerin Mesul Müdür tarafından sertifikasyonu ve müteakip serbest bırakılması için geçerlidir.

Bir tıbbi ürünün seri serbest bırakılmasına ilişkin temel gereklilikler, ruhsat dosyasında yer alan bilgiler ile tanımlanır. Bu Ek'te yer alan hükümler, ruhsat dosyasında yer alan gereklilikleri ortadan kaldırmaz.

GENEL İLKELER

Bir tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca güvenliliği, kalitesi ve etkinliğine ilişkin nihai sorumluluk, ruhsat sahibine aittir.

Ancak Mesul Müdür, her bir serinin, ruhsat dosyası, İyi Üretim Uygulamaları (İÜ) ve ulusal gerekliliklere uygun şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamaktan sorumludur.

Seri serbest bırakma aşağıda belirtilen süreçlerden oluşur:

i. Üretim kontrol edilmesi ve serinin tanımlanmış serbest bırakma prosedürlerine göre test edilmesi.

ii. Mesul Müdürün, sertifikalandırdığı bitmiş ürün serisinin İyi Üretim Uygulamaları ve ruhsat dosyası gerekliliklerine uygun olduğunu belirtmesi. Bu durum bitmiş ürün serisinin kalite yönünden serbest bırakıldığını gösterir.

iii. Bitmiş ürün serisinin satılabilir stoka transferi ve/veya ihracatın Mesul Müdür tarafından gerçekleştirilen sertifikasyon dikkate alınarak gerçekleştirilmesi. Bu transfer, sertifikasyonun yapıldığı yer dışında bir yerde yapılıyorsa, tesisler arasındaki düzenleme, yazılı bir anlaşma ile belgelenmelidir.

Seri serbest bırakma faaliyetlerinin kontrol altında olmasının amacı;

i. Serinin, ruhsat dosyası gerekliliklerine uygun olarak üretilip kontrol edilmesi,
ii. Serinin, İyi İmalat Uygulamaları prensipleri ve kılavuzlarına uygun olarak üretilip kontrol edilmesi,

iii. Diğer ilgili yasal gerekliliklerin dikkate alınması,

iv. İÜ Kılavuzu 1.Kısım 8.Bölüm'de atıfta bulunulan kalite kusurlarının araştırılması veya bir serinin geri çekilmesi halinde, sertifikasyon veya onayda¹ yer alan Mesul Müdürlerin ve ilgili kayıtların kolayca belirlenebilir olması gibi konuların garanti altına alınmasıdır.

1. Seri için Mesul Müdürün sorumluluklarının tesisler arasında transfer edildiği durumlarda, teyit için gerekli bilgiler, bu Ek'in I. Ekinde tavsiye edilmektedir.

1. SERTİFİKASYON SÜRECİ

1.1. Her bitmiş ürün serisi, satış, tedarik veya ihracat için serbest bırakılmadan önce bir Mesul Müdür tarafından sertifikalandırılmalıdır². Sertifikasyon, yalnızca beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyasında belirtilen üretici ve/veya ithalatçı Mesul Müdür tarafından yapılabilir.

1.2. Bir serinin sertifikasyonu veya onayında yer alan herhangi bir Mesul Müdür, sorumluluk aldığı adımlar hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmalıdır. Mesul Müdür, ürün tipi, üretim süreçleri, teknik gelişmeler ve İyi İmalat Uygulamalarındaki değişikliklerle ilgili sürekli eğitimlerini kanıtlayabilmelidir.

1.3. Bir seri sertifikasyona tabi tutulmadan önce üretim, ithalat, test ve depolama faaliyetlerinin çeşitli aşamaları birçok tesiste olabilir. Sürece kaç tesisin dâhil olduğuna bakılmaksızın, bitmiş ürünün sertifikasyonunu gerçekleştiren Mesul Müdür, kabul edilen farmasötik kalite sistemleri kapsamında serinin İyi İmalat Uygulamalarına, ruhsat dosyasına ve sertifikasyonun gerçekleştiği ülkeye ait diğer ulusal gerekliliklere uygunluğunu sağlamak için gerekli tüm adımların tamamlandığından emin olmalıdır.

1.4. Her üretim tesisinde Mesul Müdür bulunmalıdır.

1.4.1. Serinin kısmi üretimini gerçekleştiren tesisin Mesul Müdürü en azından tesis tarafından üstlenilen işlemlerin İyi İmalat Uygulamalarına uygun olarak gerçekleştirildiğini onaylamalı ve tesisin sorumlu olduğu işlemleri detaylandıran yazılı sözleşmeler operasyonlar için hangi tesisin sorumlu olduğunu tanımlamalıdır. Eğer Mesul Müdür ilgili ruhsat dosyasına uygunluğun teyidini sağlamaktan sorumluysa, ruhsat dosyasındaki gerekli ayrıntılara erişebilmelidir.

1.4.2. Bitmiş ürün serisinin sertifikasyonunu gerçekleştiren Mesul Müdür, serinin bütün üretim aşamalarının tüm sorumluluğunu üstlenebilir veya bu sorumluluk, bir serinin imalatında ve kontrolünde belirtilen adımlar için onay sağlayan diğer Mesul Müdürler ile paylaşılabilir. Sorumluluk paylaşımı, üretim yeri izin sahibi bünyesinde görev alan veya farklı üretim yeri izin sahiplerinin bünyesinde görev alan Mesul Müdürler arasında olabilir.

1.4.3. Bir serinin uygunluğu ile ilgili Mesul Müdürler arasındaki sorumluluk paylaşımı, yazılı anlaşmalar ile tanımlanmalıdır. Bu belge, seride gerçekleşebilecek İyi İmalat Uygulamaları ve ruhsat dosyası gerekliliklerine uyumluluk kapsamında herhangi bir sapmanın etkisini kimin değerlendireceğine ilişkin sorumluluğu da detaylandırmalıdır.

1.5. Ulusal Yetkili Otoritenin yetki alanı dışında üretilen tıbbi ürünler için, fiziksel ithalat ve sertifikasyon, ulusal mevzuata bağlı olarak serinin satılabilir stoka transferinden önceki son üretim aşaması olarak kabul edilebilir.

1.5.1. Bu Ek'in 1. Bölümünde açıklanan sertifikasyon süreci, tedarik zincirinin karmaşıklığından ve ilgili üretim tesislerinin küresel konumlarından bağımsız olarak, iç pazarlarda piyasaya sürülmesi istenen veya ihracata yönelik tüm tıbbi ürünler için geçerlidir.

1.5.2. Bu Ek'in 1.4. Bölümünde açıklanan ilkelere ve ulusal mevzuata uygun olarak, bitmiş tıbbi ürün serisini onaylayan Mesul Müdür, aynı yetki alanındaki diğer tesislerde gerçekleştirilen üretim ya da ithalat işlemleri ile ilişkili diğer Mesul Müdürler ve ruhsat dosyasında tanımlanan diğer üretim yeri izin sahipleri tarafından yapılan teyidi dikkate alabilir ve tanımlanmış sorumlulukları onlarla paylaşabilir.

1.5.3. Serinin ve numunenin ayrı olarak gönderilmesi durumunda saklama ve taşıma koşulları, bir serinin onaylanmasından önce Mesul Müdür tarafından dikkate alınmalıdır.

1.5.4. Bitmiş ürünü onaylayan Mesul Müdür, her bir bitmiş tıbbi ürün serisinin İyi İmalat Uygulamalarına ve ruhsat dosyasına uygun olarak üretilmesini sağlamaktan sorumludur. Mesul Müdür ayrıca, bitmiş tıbbi ürün serisinin, ulusal mevzuat gerekliliklerine uygun olarak ithalat sırasında gerekli testlerden geçmesini sağlamaktan da sorumludur.

² Tıbbi ürünler için bir seri sertifikasının içeriği, bu Ek'in II. Ekinde tavsiye edilmektedir. Bir seri sertifikasının içeriği, ulusal yasaların gerektirdiği şekilde veya ulusal Yetkili Otoriteler arasındaki düzenlemeleri kolaylaştırmak için Ek II'den farklı olabilir.

1.5.5. İthal edilen üründen numune alınması gereken durumlarda, bu numune seriyi tam olarak temsil etmelidir. Numuneler, Ulusal Yetkili Otoritenin yetki alanına geldikten sonra alınabilir veya ulusal mevzuata ve firmanın kalite sistemi içinde belgelenen teknik olarak gerçekleştirilmiş bir yaklaşıma uygun olarak başka bir yetki alanında bulunan üretim tesisinde de alınabilir. Numune alma ile ilgili sorumluluklar, tesisler arasında yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır. Ulusal Yetkili Otoritenin yetki alanı dışında alınan numuneler, temsil ettikleri seri ile eşdeğer taşıma koşulları altında nakledilmelidir.

1.5.6. Numune alma işleminin başka bir yetki alanında yer alan üretim tesisinde gerçekleştirildiği durumlarda, teknik gerçekleştirme, bu yaklaşımla ilişkili riskleri belirlemek ve yönetmek için resmi bir Kalite Risk Yönetimi sürecini içermelidir. Bu değerlendirme belgelenmeli ve en azından aşağıdaki unsurları içermelidir:

- i. Diğer yetki alanında yer alan üretim faaliyetlerinin herhangi bir numune alma faaliyeti de dahil olmak üzere denetimi ve numunelerin ithal edilen seriyi temsil etmesini sağlamak için hem serinin hem de numunelerin sonraki sevkiyat adımlarının değerlendirilmesi.
- ii. Diğer yetki alanında gerçekleşen numune alma işleminin ithalattan sonraki seriyi temsil ettiğine dair her türlü sonucu destekleyecek verileri içeren kapsamlı bir bilimsel çalışma. Bu çalışma en azından şunları içermelidir:
 - Diğer yetki alanında gerçekleşen numune alma sürecinin tanımlanması;
 - Numune alma işlemi ve ithal edilen serinin nakledilme koşullarının açıklaması. Herhangi bir farklılık varsa gerçekleştirilmelidir;
 - Diğer yetki alanında gerçekleşen numune alma işlemi ve ithalattan sonra alınan numunelerin karşılaştırmalı analizi ve
 - Seriyeye ait numune alma işlemi ve ithalatı arasındaki zaman aralığının dikkate alınması ve uygun olarak tanımlanan limitleri desteklemek için verilerin oluşturulması.
- iii. Başka bir yetki alanında gerçekleşen numune alma işlemine devam eden güveni gerçekleştirme için ithalattan sonra alınan numunelerin rastgele periyodik analizinin sağlanması.
- iv. Beklenmeyen herhangi bir sonucun veya onaylanan spesifikasyon dışı sonucun incelenmesi. Bu tip durumlar, başka bir yetki alanında bulunan üretim tesisinde gerçekleştirilen numune alımına güveni etkileyebilir ve sertifikasyonun yapıldığı yer Ulusal Yetkili Otoriteye bildirilmelidir. Böyle bir durum, potansiyel bir kalite kusuru olarak görülmeli ve İİU Kılavuzu 1. Kısım 8.Bölüm’de belirtilen hususlar doğrultusunda araştırılmalıdır.

1.5.7. İthal edilen bitmiş ürünlerin farklı serileri, aynı yarı mamul serisinden kaynaklanabilir. Eğer ithalat sırasında test yapılması gerekiyorsa (bakınız 1.5.4), farklı bitmiş ürün serilerini onaylayan Mesul Müdür(ler), Kalite Risk Yönetimi ilkelerine dayalı bir gerekçenin belgelenmesi şartıyla, kararlarını ilk ithal edilen bitmiş ürün serisinin kalite kontrol testine dayandırabilir. Bu durumda, başka bir yetki alanında alınan numunelere güven ile ilgili olarak madde 1.5.6 hükümleri dikkate alınmalıdır. İthal edilen bitmiş ürün serisinin bütünlüğü ve kimliğinden emin olmak için en az aşağıda belirtilen hususlar mevcut olmalıdır:

- i. Ambalajlama öncesi yarı mamulün depolanması için ilgili gerekliliklerin tatmin edici olduğu,
- ii. Bitmiş ürün serisinin, gerekli koşullar altında depolanmış ve nakledilmiş olduğu,
- iii. Sevkiyatın güvenli gerçekleştirildiği ve depolama veya nakliye sırasında herhangi bir tahriyat olmadığı,
- iv. Ürünün doğru tanımlanmasının sağlandığı ve
- v. Test edilen numunenin(ler), yarı mamul serisinden türetilen tüm bitmiş ürün serilerini temsil ettiğine ilişkin dokümanları doğrulayan kanıtlar.

1.6. Mesul Müdür, bir serinin sertifikalandırılmasından önce aşağıdaki operasyonel sorumlulukların yerine getirilmesini sağlamalıdır:

- i. Sertifikasyona, ulusal yetkili otorite tarafından verilen yetkilendirme şartı kapsamında izin verilir.
- ii. Ulusal mevzuatın her türlü ek görev ve gerekliliklerine uyulur.
- iii. Sertifikalandırma, bu Ek'e ve ulusal mevzuata uygun olarak kaydedilir.

1.7. Ayrıca Mesul Müdür, 1.7.1 ila 1.7.21 arasındaki maddelerin güvence altına alınmasından sorumludur. Bu görevler uygun şekilde eğitilmiş personele veya üçüncü taraflara devredilebilir. Mesul Müdür'ün farmasötik kalite sistemine güvenmesi gerekeceği ve Mesul Müdür'ün bu güveni sağlam temellere dayandırdığına dair sürekli güvenceye sahip olması gerektiği kabul edilmektedir.

1.7.1. Tıbbi ürünün üretimi ve test edilmesiyle ilgili tüm faaliyetler, İyi İmalat Uygulamaları ilkeleri ve kılavuzuna uygun olarak yürütülmelidir.

1.7.2. Etkin maddenin ve tıbbi ürünün sertifikasyon aşamasına kadar tüm tedarik zinciri belgelenir ve Mesul Müdür için erişilebilir durumda olmalıdır. Bu husus, tıbbi ürün için başlangıç malzemeleri, ambalaj malzemeleri ve üretim sürecinin risk değerlendirmesi yoluyla kritik olduğu düşünülen diğer malzemelerinin üretim yerlerini içerebilir. Bu dokümanın, aseptik proses için bileşenlerin ve ekipmanın sterilizasyonu gibi kritik adımların tedarikçileri de dahil olmak üzere tüm tarafların dahil edildiği kapsamlı bir diyagram formatında olması tercih edilir.

1.7.3. Tıbbi ürünlerin imalatında, test edilmesinde ve etkin maddenin imalatında yer alan tüm tesislerin denetimleri gerçekleştirilmiş olmalı ve denetim raporları sertifikalandırmaı gerçekleştiren Mesul Müdürde mevcut olmalıdır.

1.7.4. Tüm üretim, analiz ve sertifikasyon tesisleri, amaçlanan yetki alanı için ruhsat dosyası ile uyumlu olmalıdır.

1.7.5. Tüm üretim ve test faaliyetleri ruhsat dosyasında sunulan bilgiler ile uyumlu olmalıdır.

1.7.6. Seride kullanılan başlangıç malzemelerinin ve ambalaj malzemelerinin kaynağı ve spesifikasyonları ruhsat dosyası bilgileri ile uyumlu olmalıdır. Yalnızca uygun kalitede malzemelerin tedarik edilmesini sağlayan tedarikçi kalite yönetim sistemleri olmalıdır.

1.7.7. Tıbbi ürünler için etkin maddeler İyi İmalat Uygulamalarına uygun olarak üretilmeli ve gerektiğinde etkin maddeler İyi Dağıtım Uygulaması'na (GDP) uygun olarak dağıtılmalıdır.

1.7.8. Beşeri tıbbi ürünlerin imalatında kullanılan etkin maddeler, ancak etkin maddeler aşağıdaki gerekliliklere uygunsa ithal edilir:

- i. Etkin maddeler İyi İmalat Uygulamaları standartlarına uygun olarak üretilmiş ve uygulanabilir durumlarda, ulusal mevzuat uyarınca İyi Dağıtım Uygulamalarına göre dağıtılmış olmalı ve
- ii. Etkin madde üreticisinin ulusal mevzuata göre GMP uyumluluğuna dair kanıt bulunmalıdır.

1.7.9. Bir tıbbi ürünü imal etmek için kullanılan yardımcı maddeler, uygun iyi imalat uygulaması ile üretilir. Uygulanabilir olduğunda bu değerlendirme, PIC/S'in yayınladığı PI 045-1: "Beşeri tıbbi ürünlerin yardımcı maddelerine yönelik uygun iyi üretim uygulamalarını tespit etmeye yönelik resmi risk değerlendirmesine ilişkin kılavuz" ile uygun olmalıdır.

1.7.10. Seri üretimde kullanılan tüm malzemelerin gerekmesi halinde TSE (Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopati) durumu ruhsat dosyasında belirtilen şartlara uygun olmalıdır.

1.7.11. Tüm kayıtlar eksiksiz olmalı ve uygun personel tarafından onaylanmalıdır. Gerekli tüm süreç içi kontroller yapılmış olmalıdır.

1.7.12. Tüm üretim ve test süreçleri valide edilmiş durumda olmalı, personel uygun şekilde eğitilmiş olmalı ve kalifiye edilmelidir.

1.7.13. Bitmiş ürün kalite kontrol test verileri, ruhsatlandırma dosyalarında sunulan veriler veya yetkilendirilmişse Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma Test programında açıklanan Bitmiş Ürün Spesifikasyonu ile uyumlu olmalıdır.

1.7.14. Ürünün üretimi veya test edilmesiyle ilgili tüm düzenleyici pazarlama sonrası taahhütler yerine getirilmeli, devam eden stabilite verileri sertifikayı desteklemeye devam etmelidir.

1.7.15. Ürün imalatında veya testlerinde yapılan herhangi bir değişikliğin etkisi değerlendirilmeli ve ek kontroller ile testler tamamlanmalıdır.

1.7.16. Sertifikalandırılan seriye ilişkin tüm incelemeler (spesifikasyon dışı ve trend dışı incelemeler dahil) sertifikasyonu desteklemeye yetecek şekilde tamamlanmalıdır.

1.7.17. Bir seri üzerinde etkisi olma ihtimali devam eden şikayetler, incelemeler veya geri çekmeler varsa, seri sertifikalandırılmamalıdır.

1.7.18. Gerekli teknik anlaşmalar mevcut olmalıdır.

1.7.19. İç denetim programı etkin ve güncel olmalıdır.

1.7.20. Dağıtım ve sevkiyat için uygun düzenlemeler mevcut olmalıdır.

1.7.21. Ulusal mevzuatın gerektirdiği yerlerde, toptan dağıtımçıların ve tıbbi ürünleri kamuya tedarik etme iznine veya yetkisine sahip kişilerin aşağıdakileri yapmasına olanak sağlayan güvenlik özellikleri ambalajlara eklenebilir:

- i. Tıbbi ürünün orijinalliğini doğrulamak;
- ii. Her bir paketi tanımlamak ve
- iii. Dış ambalajın değiştirilip değiştirilmediğini bir cihaz aracılığıyla doğrulamak.

1.8. Belirli ürünler için, İÜ Kılavuzu Ek 2: Beşeri Biyolojik Tıbbi Madde ve Ürünlerin İmalatı ile Ek 3: Radyofarmasötiklerin İmalatı gibi özel kılavuzlar geçerli olabilir.

1.9. Paralel ithalat ve paralel dağıtım durumunda, halihazırda piyasaya sürülen bir seri üzerinde gerçekleştirilen herhangi bir yeniden paketleme işleminin, ulusal mevzuat kapsamında uygulanabilir olduğu durumlarda, hedeflenen pazarın yetkili otoritesi tarafından onaylanması gerekebilir.

1.9.1 Yeniden ambalajlanmış bir serinin sertifikasyonundan önce Mesul Müdürün, paralel ithalat için ulusal gereklilikleri ve paralel dağıtım kurallarına uygunluğu teyit etmesi gerekebilir.

1.9.2 Yeniden ambalajlanan bitmiş ürünün ruhsat dosyasında serinin sertifikalandırılmasından sorumlu olan Mesul Müdür, yeniden ambalajlanan ürünün ruhsat dosyasına ve İyi İmalat Uygulamaları kurallarına uygun olarak yeniden ambalajlamanın yapıldığını tasdik etmelidir.

1.10. Mesul Müdür'ün gerçekleştirdiği sertifikasyonların kaydı ile ilgili olarak;

1.10.1. Tıbbi ürünün sertifikası, her bir üretim serisinin aşağıdaki hükümleri karşıladığını göstermelidir:

- i. Her bir tıbbi ürün serisinin, ulusal mevzuat ve ruhsat dosyası gerekliliklerine uygun olarak üretilip, kontrol edildiği;
- ii. Başka bir yetki alanından gelen tıbbi ürünler söz konusu olduğunda, her bir üretim serisi, tam bir kalitatif analize, en azından tüm etkin maddelerin kantitatif analizine ve tıbbi ürünlerin kalitesini ruhsat dosyasındaki gereksinimlere uygun olarak sağlanması için gerekli tüm diğer test veya kontrollere sahip olmalıdır. Bu tür testler, ulusal mevzuat kapsamında ithalatçı ülkede gerçekleştirilebilir.
- iii. Başka bir yetki alanından ithal edilen tıbbi ürünler söz konusu olduğunda, tıbbi ürünün imalatçısının en azından ulusal yetkili otorite tarafından belirlenen iyi imalat uygulamaları standartlarına eşdeğer standartları uyguladığına emin olmalı ve (ii) bendinde atıfta bulunulan kontrollerin ihracatçı ülkede yapıldığından emin olmak için ihracatçı ülke ile uygun düzenlemelerin yapılmış olması halinde, yetkili kişi bu kontrolleri yapma sorumluluğundan muaf tutulabilir.
- iv. Kayıtlar, operasyonlar gerçekleşirken güncel tutulmalı ve partinin son kullanma tarihinden sonra bir yıl veya ulusal mevzuat aksini belirtmedikçe beş yıl süre ile Ulusal Yetkili Otoritenin temsilcilerine sunulabilir olmalıdır.

1.10.2. Başka bir Ulusal Yetkili Otoritenin yetki alanına girerken daha fazla kontrolden muaf tutulmak için, 1.10.1'de atıfta bulunulan kontrol raporu veya eşdeğer bir sisteme dayanan satış, tedarik veya ihracat için serbest bırakmaya yönelik başka bir kanıt, seri için hazır bulundurulmalıdır.

2. ÜÇÜNCÜ TARAFLARIN GMP DEĞERLENDİRMELERİNE ÖRNEĞİN DENETİMLERE GÜVEN

Bazı durumlarda Mesul Müdür, ürünün imalatında yer alan tesislerin farmasötik kalite sisteminin doğru işleyişine güvenebilir ve bu, üçüncü taraflar tarafından yürütülen denetimlerden kaynaklanabilir.

2.1. Üçüncü tarafların değerlendirmesine örn. denetimlere güven, İİU Kılavuzu 1. Kısım 7 Bölüme uygun olarak herhangi bir dış kaynaklı faaliyeti uygun şekilde tanımlamak, kabul etmektir.

2.2. Denetim raporlarının onaylanmasına özel önem verilmelidir:

- i. Denetim raporu, genel İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerini ele almalıdır; örneğin kalite yönetim sistemi, tedarik edilen ürünle ilgili tüm üretim ve kalite kontrol prosedürleri, etkin madde üretimi, kalite kontrol testleri, primer ambalajlama vb. hususları kapsamalıdır. Denetlenen tüm alanlar, denetimin ayrıntılı bir raporuyla sonuçlanacak şekilde doğru bir şekilde tanımlanmalıdır.
- ii. Etkin maddenin ve tıbbi ürünün imalatının ve kalite kontrolünün İyi İmalat Uygulamalarına uygun olup olmadığı veya başka bir yetki alanında üretiminin yapılması durumunda, uygulanan İyi İmalat Uygulamalarının prensiplerinin en azından Ulusal Yetkili Otoritenin uygulamalarına eşdeğer olup olmadığı belirlenmelidir.
- iii. Dışarıdan alınan hizmetlerin olması durumunda ruhsat dosyasına uygunluk doğrulanmalıdır.
- iv. Mesul Müdür, üçüncü taraf denetim raporlarının yazılı bir nihai değerlendirmesine ve onayının yapıldığına emin olmalıdır. Mesul Müdür, denetim sonucunun gözden geçirilmesi ve dışarıdan hizmet alınan faaliyete devam edilmesini kolaylaştıran tüm belgelere erişebilmelidir.
- v. Ürün kalitesi üzerinde kritik etkisi olan dış kaynaklı faaliyetler, İİU Kılavuzu Ek 20'de açıklanan Kalite Risk Yönetimi ilkelerine uygun olarak tanımlanmalıdır. Buna göre Mesul Müdür, ilgili serileri sertifikalandırmadan önce ürün kalitesi üzerinde kritik etkisi olan bir denetimin sonucundan haberdar olmalıdır.
- vi. Kalite Risk Yönetimi ilkelerine uygun olarak mükerrer denetimler gerçekleştirilebilir.

3. BEKLENMEYEN SAPMALARIN İDARESİ

Etkin maddeler, yardımcı maddeler, ambalaj malzemeleri ve tıbbi ürünler için sağlanan kayıtlı spesifikasyonların karşılanması koşuluyla, Mesul Müdür, ruhsat dosyası ve /veya İyi İmalat Uygulamalarında yer alan ayrıntılardan üretim süreci ve/veya analitik kontrol yöntemleri ile ilgili beklenmeyen bir sapma olması durumunda uygunluğu teyit etmeyi veya bir seriyi onaylamayı düşünebilir. Sapma derinlemesine araştırılmalı ve kök neden düzeltilmelidir. Bu durum, ürünün imalatının devamı için ruhsat dosyasına varyasyon başvurusu sunulmasını gerektirebilir.

3.1. Sapmaların etkisi, İİU Kılavuzu Ek 20 Kalite Risk Yönetimi'ne uygun bir yaklaşım kullanılarak değerlendirilmelidir. Kalite risk yönetimi süreci aşağıdakileri içermelidir:

- i. Sapmanın ilgili seri(ler)nin kalitesi, güvenliliği veya etkinliği üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesi ve sonucunda sapmanın etkisinin önemsiz olduğunun değerlendirilmesi;
- ii. Etkilenen seri(ler)in devam eden stabilite programına dahil edilmesi ihtiyacının değerlendirilmesi;
- iii. Biyolojik tıbbi ürünler söz konusu olduğunda, onaylanmış prosten herhangi bir sapmanın güvenlilik ve etkinlik üzerinde beklenmeyen bir etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir serinin üretimi ve kontrolünde yer alan birden fazla Mesul Müdür arasında sorumlulukların paylaşılabilmesi göz önünde bulundurularak, tıbbi ürüne ait serisinin sertifikasyonunu gerçekleştiren Mesul Müdür, İyi İmalat Uygulamaları ile uyumluluk ve/veya ruhsat dosyası ile uyumluluğu etkileme potansiyeli olan sapmaları farkında olmalı ve bunları dikkate almalıdır.

4. BİR SERİNİN SERBEST BIRAKILMASI

4.1. Tıbbi ürün serileri, yukarıda açıklandığı gibi Mesul Müdür tarafından sertifikalandırıldıktan sonra satış veya tedarik için serbest bırakılabilir. Bir seri onaylanana kadar üretim yerinde kalmalı veya karantina altında ilgili Ulusal Yetkili Otorite tarafından bu amaç için onaylanmış başka bir tesise gönderilebilir.

4.2. Sertifikalandırılmamış serilerin satılabilir stoklara aktarılmamasını sağlayacak önlemler mevcut olmalıdır. Bu önlemler doğası gereği fiziksel (örn. ayırıştırma ve etiketleme) veya elektronik olabilir, (örn. valide bilgisayarlı sistemlerin kullanımı). Sertifikalandırılmamış seriler bir yetkili tesisten diğerine taşındığında, erken serbest bırakmayı önlemeye yönelik tedbirler devam etmelidir.

4.3. Ürünlerin satılabilir stoka transferinin yapılacağı tesise, Mesul Müdür sertifikalandırmasının bildirilmesi için gerekli adımlar teknik bir anlaşma içerisinde tanımlanmalıdır. Mesul Müdür tarafından tesise yapılan bu tür bir bildirim resmi, açık ve anlaşılır olmalı ve İİU Kılavuzu 1. Kısım 4.Bölüm'ün gerekliliklerini karşılamalıdır.

4.4. Ulusal mevzuat, yerli pazar için ruhsat sahibi firmaların bitmiş ürünün üretici tarafından sertifikalandırılmasını dikkate alan gereklilikler belirleyebilir.

SÖZLÜK

Bu ekte yer alan bazı kelimeler ve ifadeler aşağıda tanımlanan özel anlamlarda kullanılmaktadır. İİU Kılavuzunun ana bölümündeki terimlere de atıfta bulunulmalıdır.

Bitmiş Ürün Serisinin Sertifikasyonu

Bu ekte tanımlandığı şekilde Mesul Müdür tarafından bir belgedeki sertifikalandırma ve serinin satış veya dağıtım için serbest bırakılmasından önce kalite özellikleri açısından serbest bırakılmasını temsil eder.

Bitmiş Ürün Serisi

Bitmiş ürünün kontrolü veya testine istinaden, bitmiş bir tıbbi ürün serisi, aynı başlangıç malzemesi miktarından yapılmış ürünleri ve aynı seri üretim ve/veya sterilizasyon işlemleri veya sürekli bir üretim süreci olması durumunda, belirli bir süre içinde üretilen tüm birimleri ifade eder. Bu ek kapsamında bitmiş ürün serisi terimi özellikle, piyasaya sürülmeye yönelik nihai ambalajdaki ürün serisini ifade eder.

İthalatçı

Ulusal mevzuatın gerektirdiği şekilde ithalat yapma yetkisine sahip gerçek veya tüzel kişi.

Onay (Onaylama ve teyit aynı anlamlara sahiptir)

Serbest bırakılmadan önce bitmiş ürün serisini onaylamaktan sorumlu Mesul Müdür ile yazılı olarak kararlaştırıldığı şekilde, bir sürecin ya da testin İyi İmalat Uygulamalarına ve ilgili ruhsat veya klinik araştırma yetkisine, ürün spesifikasyon dosyasına ve/veya teknik anlaşmaya uygun olarak yürütüldüğüne dair Mesul Müdür tarafından imzalanmış bir beyan. Onay veren Mesul Müdür, teyit edilen faaliyetlerin sorumluluğunu üstlenir.

Yetki Alanı

Devlet kurumunun veya mahkemenin yetkisini kullandığı bölgedir. Bir yargı yetkisi ör. bir Devlet (uluslararası tanınmış olsun veya olmasın) veya bir bölge.

EK I
BİR TIBBİ ÜRÜNÜN KİSMİ İMALATININ ONAYININ İÇERİĞİNE AİT ÖNERİ

[ÜRETİM FAALİYETİNİ GERÇEKLEŞTİREN ÜRETİCİNİN YAZI BAŞLIĞI]

1. Ürünün adı ve üretim aşamasının açıklaması
(örn. parasetamol 500 mg tabletler, blister ambalajlarda birincil ambalaj).
2. Seri numarası.
3. Kısmi imalatı gerçekleştiren tesisin adı ve adresi.
4. Teknik Kalite Sözleşmesine atıf (İİU Kılavuzu Bölüm 7 uyarınca).
5. Sertifikasyon Beyanı;
İşbu belgeyle, Teknik Kalite Sözleşmesinde atıfta bulunulan üretim aşamalarının; İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine ve (sözleşme veren/ seriyi onaylayan ve serbest bırakan üretici tarafından) belirlenen ruhsat dosyası gerekliliklerine uyumluluğun sağlanması için sözleşmede açıklanan şartlara tam uyumlu olarak üretildiğini onaylıyorum.
6. Kısmi imalatı onaylayan Mesul Müdürün adı.
7. Kısmi imalatı onaylayan Mesul Müdür imzası.
8. İmza tarihi.

EK II
TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN SERİ SERTİFİKASI İÇERİĞİNE AİT ÖNERİ

[SERİ SERTİFİKALANDIRAN VE SERBEST BIRAKAN ÜRETİCİNİN YAZI BAŞLIĞI]

1. İsim, miktar/potens, dozaj formu ve ambalaj boyutu
(bitmiş ürün ambalajındaki metinle aynı).

2. Bitmiş ürünün seri numarası.

3. Serinin gönderileceği ülke/ülkelerinin adı.

4. Sertifikasyon beyanı

İşbu belgeyle, bu bitmiş ürün serisinin tüm üretim aşamalarının, otoritenin tanımladığı İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine ve [geçerli olduğu şekilde] hedef ülkenin ruhsat dosyası gerekliliklerine tam olarak uygun şekilde üretildiğini onaylıyorum.

5. Seriyi sertifikalandıran Mesul Müdür adı.

6. Seriyi sertifikalandıran Mesul Müdürün imzası.

7. İmza tarihi.

EK-17

GERÇEK ZAMANLI SERBEST BIRAKMA TESTLERİ VE PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

1. PRENSİP

1.1 Tıbbi ürünler onaylı spesifikasyonlarına ve İİU'ya uymak zorunda olup etkin madde ve/veya bitmiş ürün üzerinde ilgili ruhsat dosyasında veya klinik araştırma izninde tanımlandığı şekilde bir dizi testin tümünün yapılmasıyla normalde pazara verilebilirler. Belirli koşullar altında, izin verilen durumlarda, ürün bilgisine ve proses kavrayışına dayanarak imalat prosesi boyunca toplanan bilgiler, son-ürün seri serbest bırakma testleri yerine kullanılabilir. Bu seri serbest bırakma şeklinin ayrıca gerektirdiği faaliyetlerin tümü, Farmasötik Kalite Sistemiyle (FKS) bütünleştirilmelidir.

2. KAPSAM

2.1 Bu doküman, etkin madde ve/veya bitmiş ürünlerin rutin son-ürün testlerine bir alternatif olarak kritik parametrelerin ve ilgili materyal özelliklerinin kontrolüne ilişkin iznin verildiği, Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma Testleri (GST) ve parametrik serbest bırakma başvuru gerekliliklerinin çerçevesini çizmeyi amaçlamaktadır. Bu kılavuzun özel bir amacı da, imalat prosesinin herhangi bir aşamasına ve yarı mamulleri de dâhil olmak üzere tüm bitmiş ürün ve etkin madde türlerine yönelik GST uygulamasını kapsama almaktır.

3. GERÇEK ZAMANLI SERBEST BIRAKMA TESTLERİ (GST)

3.1 GST dâhilinde, in-proses izlemelerin ve kontrollerin bir kombinasyonu, izin verildiği takdirde, seri serbest bırakma kararı kapsamında son-ürün testlerine bir alternatif teşkil edebilir. İdarî izin öncesindeki değerlendirme sürecine başlanmadan ve bu süreçte, Kurum ile irtibat içinde olunması gerekmektedir. İrtibatın seviyesi, tesiste uygulanan GST kontrol prosedürünün karmaşıklık düzeyine bağlı olacaktır.

3.2 GST stratejisinin tasarımı sırasında asgari olarak aşağıdaki kriterlerin oluşturulması ve karşılanması beklenmektedir:

i. İlgili in-proses materyal özelliklerinin ve proses parametrelerinin gerçek zamanlı ölçümü ve kontrolü, tekabül ettikleri bitmiş ürün özelliklerinin doğru bir ön göstergesi olmalıdır.

ii. Bitmiş ürün özelliklerinin yerini alan, değerlendirmeye konu ilgili materyal özelliklerinin ve proses kontrollerinin geçerli kombinasyonu, materyal, ürün ve proses bilgisine dayanan bilimsel kanıtlarla oluşturulmalıdır.

iii. Kombine proses ölçümleri (proses parametreleri ve materyal özellikleri) ve imalat prosesi boyunca elde edilen diğer test verileri, GST ve seri serbest bırakma kararı için sağlam bir temel sağlamalıdır.

3.3 GST stratejisi FKS ile bütünleştirilmeli ve kontrol edilmelidir. Bu en azından aşağıdaki hususlarla ilgili bilgileri içermeli veya bunlara gönderme yapmalıdır:

- Beşeri Tıbbi Ürünler İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, Kısım 1, Bölüm 1 ve Kısım 2, Bölüm 2'de tarif edilen prensipler uyarınca, prosesle ilgili tam bir risk değerlendirmesini de içeren kalite risk yönetimi,

- değişiklik kontrol programı,

- kontrol stratejisi,

- spesifik personel eğitim programı,

- kalifikasyon ve validasyon politikası,
- sapma/DÖF sistemi,
- proses sensörü/ekipman arızası halleri için ihtiyati yedek durum prosedürü,
- ürün kalitesinin sürekli güvencede olması için GST planının etkinliğini ölçmek amacıyla periyodik gözden geçirme/değerlendirme programı.

3.4 Beşeri Tıbbi Ürünler İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, Kısım 1, Bölüm 1; Kısım 2, Bölüm 13 ve Ek 15’te tarif edilen prensipler uyarınca, değişiklik kontrol programı gerçek zamanlı serbest bırakma test yaklaşımının önemli bir parçasıdır. Ürün imalatını ve testlerini ya da tesislerin, sistemlerin, ekipmanların, analitik metotların veya proseslerin validasyon durumunu potansiyel olarak etkileyebilecek tüm değişiklikler, ürün kalitesi üzerindeki risk ve imalat prosesinin tekrarlanabilirliğine yönelik etki açısından değerlendirilmelidir. Tüm değişiklikler, kalite risk yönetimi prensiplerinin sağlıklı bir şekilde uygulanmasıyla gerekçelendirilmeli ve tam olarak belgelendirilmelidir. Değişikliğin uygulamaya geçirilmesinden sonra, ürün kalitesi üzerinde istenmeyen veya zararlı bir etki olmadığını ortaya koymak amacıyla bir değerlendirme yapılmalıdır.

3.5 Yalnızca prosesin izlenmesi için değil, aynı zamanda bir kontrol durumunu sürdürmek ve istikrarlı olarak istenen kalitede bir ürün üretileceğini garanti etmek amacıyla bir kontrol stratejisi tasarlanmalıdır. Kontrol stratejisi, rutin olarak izlenmesi gereken seçilmiş in-proses kontrolleri, materyal özelliklerini ve proses parametrelerini tanımlamalı, gerekçelendirmeli ve ürün, formülasyon ve proses kavrayışına dayandırılmalıdır. Kontrol stratejisi dinamiktir ve kalite risk yönetimi yaklaşımı ile bilgi yönetimini kullanmayı gerektirip ürünün yaşam döngüsü boyunca değişebilir. Kontrol stratejisi ayrıca, numune alma planını ve kabul/ret kriterlerini tarif etmelidir.

3.6 Personele GST teknolojileri, prensipleri ve prosedürleri hakkında hususi eğitim verilmelidir. Kilit personel yeterli tecrübeye, ürün ve proses bilgisi ile kavrayışına sahip olduğunu göstermelidir. GST’nin başarılı bir şekilde uygulanması mühendislik, matematiksel analiz, kemometrik modelleme veya istatistik gibi belirli konularda uygun tecrübeye sahip çapraz-fonksiyonlu/multidisiplinler bir ekipten katkı gerektirir.

3.7 GST stratejisinin önemli parçaları, gelişmiş analitik metotlara özel referanslarla, validasyon ve kalifikasyon politikalarıdır. İmalat ekipmanı içerisinde, numune alma probunun konumlandırıldığı yerdeki hat-içi ve hat-üzeri analitik metotların kalifikasyonu, validasyonu ve yönetimi üzerinde özel bir dikkatle durulmalıdır.

3.8 Tüm sapma ve proses başarısızlıkları detaylı olarak araştırılmalı ve kontrol durumundaki bir değişikliğe işaret eden tüm olumsuz trendler uygun şekilde takip edilmelidir.

3.9 Bir ürünün yaşam döngüsü içerisinde veri toplama ve analiz yoluyla sürekli öğrenme önemlidir ve FKS’nin bir parçası olmalıdır. Teknolojideki gelişmelerle birlikte, mevcut durumda kabul edilebilir olan bir prosesin özündeki belirli veri trendlerinin farkına varılabilir. İmalatçılar, uygun hallerde Kuruma danışarak, bu tür trendlerin kalite ve/veya tutarlılığın iyileştirilmesine yönelik nasıl fırsatlar sunduğunu veya fırsat sunup sunmadıklarını belirlemek amacıyla verileri bilimsel olarak değerlendirmelidir.

3.10 GST’ye izin verildiğinde, bu yaklaşım seri serbest bırakmada rutin olarak kullanılmalıdır. GST sonuçlarının başarısız olduğu veya başarısızlığa yönelik trend sergilediği vakalarda, bir GST yaklaşımı son-ürün testleri yerine geçirilmeyebilir. Her başarısızlık detaylı olarak araştırılmalı ve bu araştırmaların sonucuna dayanarak seri serbest bırakma kararında dikkate alınmalı, ayrıca ruhsat dosyası içeriğine ve İİU gerekliliklerine uygun olmak zorundadır. Trendler uygun şekilde takip edilmelidir.

3.11 Onaylı GST ile dolaylı olarak kontrol edilen özellikler (örn. içerik tekdüzeliği), serilerin Analiz Sertifikalarında yine de bulunmalıdır. Son-ürünü test etmek için onaylı metot belirtilmeli ve sonuçlar, “Onaylı Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma Testleri ile Kontrol Edilmiştir” dipnotuyla, “Test edildiğinde uygundur” şeklinde verilmelidir.

4. PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA VE STERİLİZASYON

4.1 Bu kısım, sterilite için bir son-ürün testi gerektirmek yerine, kritik proses kontrol parametrelerinin gözden geçirilmesine dayanarak terminal olarak sterilize edilen bir ürünün seri serbest bırakması şeklinde tanımlanan parametrik serbest bırakmaya dair rehberlik sağlar.

4.2 Seri büyüklüğünün tümüne karşılık yalnızca az sayıda bir numune kullandığından, sterilite için bir son-ürün testinin kontaminasyon tespit kabiliyeti sınırlıdır, ikinci olarak da, kültür vasatı mikroorganizmaların tümünün değil, yalnızca bir kısmının büyümesini tetikler. Dolayısıyla, sterilite için bir son-ürün testi, kalite güvence sistemindeki sadece büyük başarısızlıkları (yani büyük sayıdaki ürün birimlerinin ve/veya önerilen besiyeri ile büyümeleri desteklenen belirli mikroorganizmaların kontaminasyonu ile sonuçlanan bir başarısızlığı) tespit etme imkânı sağlar. Bunun aksine in-proses kontrollerden (örn. sterilizasyon öncesi ürün biyoyükü veya çevresel izleme) ve ilgili sterilizasyon parametrelerinin izlenmesinden elde edilen veriler, ürünün sterilite güvencesini desteklemek üzere daha doğru ve uygun bilgiler sağlayabilir.

4.3 Parametrik serbest bırakma yalnızca; buhar, kuru ısı veya iyonize edici radyasyondan (dozimetrik serbest bırakma) biri kullanılarak son kabında sterilize edilen ürünlere uygulanabilir.

4.4 Bu yaklaşımı kullanmak için imalatçı, kabul edilebilir bir İİU uyum geçmişine ve tutarlı proses kontrolünü ve ürün kavrayışını gösteren, yürürlükteki bir sağlam sterilite güvence programına sahip olmalıdır.

4.5 Sterilite güvence programı dokümanite edilmeli ve asgari olarak; kritik proses parametrelerinin tanımlanmasını ve izlenmesini, sterilizatör döngüsünün geliştirilmesini ve validasyonunu, kap/ambalaj bütünlüğü validasyonunu, biyoyük kontrolünü, çevresel izleme programını, ürün ayırma planını, ekipman, servis ve tesis tasarım ve kalifikasyon programını, bakım ve kalibrasyon programını, değişiklik kontrol programını, personel eğitimini içermeli; ayrıca bir kalite risk yönetimi yaklaşımını bünyesinde barındırmalıdır.

4.6 Risk yönetimi, parametrik serbest bırakmanın temel gerekliliklerinden biridir ve tüm serilerdeki tüm birimlerin sterilitesini sağlamaktaki ve sürdürmekteki başarısızlık riskini yükselten faktörlerin azaltılmasına odaklanmalıdır. Parametrik serbest bırakma için yeni bir ürün veya proses düşünüldüğünde, varsa mevcut ürünlere ait üretim verilerinin değerlendirilmesi dâhil, proses geliştirme sırasında bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Mevcut bir ürün veya proses düşünülüyorsa, risk değerlendirmesi üretilen tüm geçmiş verilerin bir değerlendirmesini içermelidir.

4.7 Parametrik serbest bırakmaya dâhil olan personel şu alanlarda tecrübeli olmalıdır: mikrobiyoloji, sterilite güvencesi, mühendislik, üretim ve sterilizasyon. Parametrik serbest bırakmaya dâhil olan tüm personelin kalifikasyonları, tecrübeleri, yeterlilikleri ve eğitimleri dokümanite edilmelidir.

4.8 Sterilite güvencesi üzerinde etkisi olabilecek öngörülen tüm değişiklikler değişiklik kontrol sistemine kaydedilmeli ve sterilite güvencede kalifiye olmuş ve tecrübe sahibi uygun personel tarafından gözden geçirilmelidir.

4.9 Parametrik serbest bırakmayı desteklemek üzere, ürün ve bileşenleri için sterilizasyon öncesi bir biyoyük izleme programı geliştirilmelidir. Biyoyük her seride gerçekleştirilmelidir. Sterilizasyon öncesi dolumu yapılan birimlerin numune alma lokasyonları, en kötü koşul senaryosuna dayandırılmalı ve seriyi temsil etmelidir. Biyoyük testleri sırasında tespit edilen tüm organizmalar, sterilizasyon prosesine daha dirençli olabilen sporlu türlerden olmadıklarını teyit etmek amacıyla tanımlanmalıdır.

4.10 Ürün biyoyükü, imalat çevresinin ve prosesinin şu yollarla uygun tasarımı ile minimize edilmelidir:

- etkili temizlik, dezenfeksiyon ve sanitasyona imkan veren iyi ekipman ve tesis dizaynı,
- temizlik, dezenfeksiyon ve sanitasyona dair detaylı ve etkili prosedürlerin mevcut olması,
- mümkün olan yerlerde mikrobiyal tutuculuğu olan filtrelerin kullanımı,
- personel hijyenini teşvik eden ve uygun giysi kontrolünü zorunlu tutan işlem uygulamalarının

ve prosedürlerinin mevcut olması,

- hammaddeler, yarı mamuller ve proses yardımcıları (örn. gazlar) için uygun mikrobiyolojik spesifikasyonlar.

4.11 Sulu veya bunun dışındaki mikrobiyolojik olarak dayanıksız olan ürünler için, biyoyük gelişimini ve (uygulanabilir olduğunda) endotoksindeki bir artışı minimize etmek amacıyla, başlangıç maddelerinin çözündürülmesi, ürün sıvısının filtrasyonu ve sterilizasyon arasındaki gecikme süresi tanımlanmalıdır.

Sterilizasyon Prosesi

4.12 Sterilizasyon ekipmanının istikrarlı olarak döngü işletim parametrelerini karşıladığını ve izleme cihazlarının sterilizasyon prosesinin doğrulamasını sağladığını garanti etmede kalifikasyon ve validasyon kritik aktivitelerdir.

4.13 Ekipmanın periyodik yeniden-kalifikasyonu ve prosesin yeniden-validasyonu, Beşeri Tıbbi Ürünler İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, Ek 1 ve Ek 15 gereklilikleri uyarınca planlanmalı ve gerçekleştirilmelidir.

4.14 Sterilizasyon sırasında kritik proses parametrelerinin uygun şekilde ölçümü, parametrik serbest bırakma programında kritik bir gerekliliktir. Proses ölçüm cihazları için kullanılan standartlar belirlenmeli ve kalibrasyonları ulusal veya uluslararası standartlara kadar izlenebilir olmalıdır.

4.15 Kritik proses parametreleri oluşturulmalı, tanımlanmalı ve periyodik yeniden-değerlendirmeden geçmelidir. İşletim aralıkları; sterilizasyon prosesine, proses kapasitesine, kalibrasyon tolerans limitlerine ve parametre kritikliğine dayanarak geliştirilmelidir.

4.16 Sterilizatörün rutin izlemi, belirlenmiş prosese erişilmesi için gerekli valide koşulların her bir döngüde elde edildiğini göstermelidir. Sterilizasyon fazı boyunca kritik prosesler özellikle izlenmelidir.

4.17 Sterilizasyon kayıtları tüm kritik proses parametrelerini içermelidir. Sterilizasyon kayıtları en az iki bağımsız sistem tarafından spesifikasyona uyum yönünden kontrol edilmelidir. Bu sistemler iki kişiden veya valide bir bilgisayar sistemi artı bir kişiden oluşabilir.

4.18 Parametrik serbest bırakma Kurum tarafından onaylandıktan sonra, seri serbest bırakma veya ret kararları, onaylı spesifikasyonlara ve kritik proses kontrol verilerinin gözden geçirilmesine dayanmalıdır. Ürünleri pazara vermeden önce; sterilizatörlerin rutin kontrolleri, değişiklikler, sapmalar, planlanmamış veya rutin planlı bakım faaliyetleri kaydedilmeli, değerlendirilmeli ve onaylanmalıdır. Parametrik serbest bırakma spesifikasyonuna uygunsuzluk, sterilite testini geçen bir bitmiş üründen dolayı göz ardı edilemez.

5. TERİMLER

Gerçek zamanlı serbest bırakma testleri

Tipik olarak ölçülen materyal özellikleri ile proses kontrollerinin geçerli bir kombinasyonunu içeren proses verilerine dayanarak, in-proses ve/veya bitmiş ürün kalitesini değerlendirebilmek ve garanti edebilmek. (ICH Q8)

Kontrol Durumu

Kontroller dizisinin istikrarlı olarak kabul edilebilir proses performansı ve ürün kalitesi güvencesi sağladığı durumdur.

Kontrol Stratejisi

Proses performansını ve ürün kalitesini güvence eden, mevcut ürün ve proses kavrayışından çıkarılmış planlı bir kontroller dizisi. Kontroller; ilaç etkin maddesi ve bitmiş ürün materyalleri ve bileşenleri ile ilgili parametreleri ve özellikleri, tesis ve ekipman çalıştırma koşullarını, in-proses kontrolleri, bitmiş ürün spesifikasyonlarını ve ilişkili metotları ve izleme ve kontrol sıklığını içerebilir. (ICH Q10)

Kritik Kalite Özelliği (KKÖ)

İstenen ürün kalitesini güvence altına almak için onaylanmış limit, aralık veya dağılım dâhilinde olması gereken; bir fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya ayırt edici nitelik. (ICH Q8)

Kritik Proses Parametresi (KPP)

Değişkenliğinin bir kritik kalite özelliği üzerinde etkisinin olduğu ve dolayısıyla prosesin istenen kalitede ürün ürettiğini güvence altına almak için izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken bir proses parametresi. (ICH Q8)

Parametrik Serbest Bırakma

GST'nin bir şekli. Terminal olarak sterilize edilen ürünler için parametrik serbest bırakma, bir numunenin belirli bir özellik için test edilmesi yerine, proses izlemine (örn. terminal sterilizasyon için sıcaklık, basınç, süre) dair belgelerin gözden geçirilmesine dayanır. (ICH Q8 Q&A)

EK-18

[...]*

****Bu ek etkin maddelerin imalatı ile ilgili olup bu kılavuzda Kısım 2'dir.
(Bk. "2. Kısım Etkin Maddelerde Temel Gereklilikler") Ek numaralarındaki sıralamanın korunması amacıyla burada gösterilmiştir.***

EK-19

REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

1. KAPSAM

1.1 Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nun (İİU Kılavuzu) bu eki; bitmiş ürünlerden, başlangıç maddelerinden, ambalajlama materyallerinden, referans numunesi ve bitmiş ürünlerden saklama numunesi alınması ve saklanmasına dair bilgiler sunmaktadır.

1.2 Tıbbi araştırma ürünleri için özel gereklilikler Kılavuz, Ek-13'te verilmiştir.

2. PRENSİP

2.1 Numuneler iki amacı yerine getirmek için alınır: Birincisi, analitik teste numune sağlanmak için ve ikincisi tam bitmiş üründen bir numune sağlamak için. Bu nedenle numuneler iki kategoride ele alınabilir:

Referans Numunesi: Söz konusu serinin raf ömrü süresince gerek görüldüğünde analizinin yapılabilmesi için saklanan başlangıç materyali, ambalajlama materyali veya bitmiş ürün. Stabilite izin verdiği sürece, kritik ara aşamalardan veya ara mamullerin üreticinin kontrolü dışına çıkarılması halinde, referans numuneleri (Örnek: analitik test ve serbest bırakma gerektiren) saklanmalıdır.

Saklama Numunesi: Bitmiş bir ürün serisinin tam paketli bir numunesi. Tanımlama amacıyla saklanır. Örneğin, sunum, ambalajlama, etiketleme, kullanma talimatı, seri numarası ve söz konusu serinin raf ömrü sırasında ihtiyaç duyulduğu takdirde son kullanım tarihi. Bu gerekliliğin çift örnek saklamaksızın yerine getirildiği istisnai durumlar olabilir. Örnek: Bir serinin küçük miktarları farklı pazarlar için ambalajlanmışsa veya çok pahalı ilaç ürünlerinin üretiminde.

Bitmiş ürünler için, pek çok durumda referans ve saklama numuneleri benzer şekilde sunulur. Örneğin tam ambalajlanmış birimler olarak. Bu tip durumlarda referans ve saklama numunelerinin birbirinin yerine geçebileceği düşünülebilir.

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

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

2.4 Numunelerin izlenebilirlik kayıtları saklanmalıdır ve Kurumun incelemesi için hazırda tutulmalıdır.

3. SAKLAMA SÜRESİ

3.1 Bitmiş ürünün her bir serisinden alınan referans ve saklama numunesi son kullanım tarihinden en az bir yıl sonrasına kadar tutulmalıdır. Referans numunesi bitmiş ilk ambalajında veya ürünün pazarlandığı ilk kabıyla aynı materyalden oluşmuş pakette saklanmalıdır.

3.2 Başlangıç maddelerinin numuneleri (üretimde kullanılan solventler, gazlar veya sular hariç) ürünün serbest bırakılmasından itibaren en az iki yıl boyunca saklanmalıdır. Stabilitelerinin, ilgili spesifikasyonda belirtildiği şekilde, daha kısa olması durumunda, bu süre kısaltılabilir. Ambalajlama

materyalleri, ilgili bitmiş ürünün raf ömrü süresince tutulmalıdır.

4. REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİNİN MİKTARI

4.1 Referans numunesi, Kurumca değerlendirilmiş ve onaylanmış Ruhsatlandırma Dosyası gereğince seri üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek veya Kurumca onaylanan miktarda olmalıdır. Böyle yapılması gerektiğinde her bir analitik kontrolü yaparken açılmamış ambalajlar kullanılmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum yetkili otorite tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.

4.2 Uygulanabildiği yerlerde, referans numunelerinin ve gerekliyse saklama numunelerinin miktarı ile ilgili ulusal düzenlemeler izlenmelidir.

4.3 Referans numuneleri, alınmış oldukları başlangıç malzemesi, ara mamul veya bitmiş ürün serisinin temsilcisi olmalıdır. Diğer numuneler de işlemin en önemli kısmını gözlemlemek adına alınabilir (işlemin başlangıcı ve bitişi). Eğer bir seri iki farklı ambalajlama operasyonu ile ambalajlanıyorsa, her bir ambalajlama operasyonundan en az bir saklama numunesi alınmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum Kurum tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.

4.4 Üretilen son serinin son kullanım tarihinden 1 yıl sonrasına kadar ruhsat dosyasında belirtilen tüm testlerin yapılabilmesi için tüm gerekli analitik materyalin ve ekipmanın ulaşılabilir veya hazır vaziyette edinilebilir olması sağlanmalıdır.

5. SAKLAMA KOŞULLARI

5.1 Saklama koşulları ruhsat dosyası bilgilerine uygun olmalıdır (örnek: uygun durumda, buzdolabında saklama).

6. YAZILI ANLAŞMALAR

6.1 Ruhsat sahibi, seri serbest bırakılmasından sorumlu tesis(ler)le aynı değilse, referans/saklama numunelerinin alınma ve saklanma sorumluluğu İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunun 1. Kısımının 7. bölümüne uygun olarak iki taraf arasında yapılacak yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır. Bu, serinin toplam sorumluluğunun dışındaki bir yerde sürdürülen herhangi bir üretim veya seri serbest bırakma aktivitesi için geçerlidir. Ve referans ve saklama numunelerini alan ve saklayan her farklı yer arasındaki düzenlemeler yazılı bir anlaşma ile belirlenecektir.

6.2 Bir serinin satışa uygunluğunu onaylayan mesul müdür tüm ilgili referans ve saklama numunelerinin makul olan her zamanda ulaşılabilir halde olmasını sağlamalıdır. Gerekli olduğu yerlerde bu tür ayarlamalar yazılı anlaşmalarla belirlenmelidir.

6.3 Bitmiş ürünün üretimine birden fazla yer iştirak etmişse, yazılı anlaşmalara erişim; referans ve saklama numunelerinin alınımı ve yerini kontrol etmede kilit rol oynar.

7. REFERANS NUMUNELERİ – GENEL NOKTALAR

7.1 Referans numuneleri analiz amaçlıdır ve bu yüzden uygun bir biçimde, valide edilmiş metot bilgisine sahip bir laboratuvarın kullanımına sunulmalıdır. Tıbbi üründe kullanılan başlangıç ve ambalaj materyalleri için bu, bitmiş ürünün orijinal üretim tesisidir. Bitmiş ürünler için ise, orijinal üretim tesisidir.

7.2 Referans numuneleri aşağıda belirtilen şekilde saklanmalıdır;

a) İmal ürünler için, üretici ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, referans numuneleri serbest bırakmanın yapıldığı yerde saklanmalıdır.

b) İmal ürünlerde, üretici ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, referans numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

8. SAKLAMA NUMUNELERİ – GENEL NOKTALAR

8.1 Bir saklama numunesi, bir bitmiş ürün serisini dağıtıldığı şekliyle temsil etmelidir ve teknik olmayan özelliklerin ruhsat veya ulusal mevzuatla uyumunun onaylanabilmesi için incelenmesi gerekebilir.

8.2 Saklama numuneleri aşağıda belirtilen şekilde tutulmalıdır;

a) İmal ürünler için, ruhsat sahibi firma ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, saklama numuneleri serbest bırakmanın yapıldığı yerde saklanmalıdır.

b) İmal ürünlerde, ruhsat sahibi firma ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, saklama numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

8.3 Saklama numuneleri, Kurumun erişimine hazır olmasına olanak vermek için izin sahibi bir üreticinin tesislerinde saklanmalıdır.

9. İTHAL EDİLMİŞ ÜRÜNLER İÇİN REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

9.1 İthalatçı tarafından, ithal edilen ürünlerin her serisi üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek veya Kurumca onaylanan miktarda numune alınması ve ürünün son kullanma tarihinden sonra en az bir yıl muhafaza edilmesi gerekir. Kurumca talep edilmesi halinde, söz konusu numunelerin analiz için Kuruma sunulması amacıyla uygun şekilde saklanması, ithalatçının sorumluluğundadır.

10. ÜRETİCİ FİRMANIN KAPANDIĞI DURUMLARDA REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

10.1 Üreticinin kapandığı ve üretim yeri izin belgesinin teslim edildiği, iptal olduğu veya artık var olmadığı durumlarda, halen daha piyasada o üretici tarafından üretilmiş olan ve son kullanım tarihi geçmemiş ilaç ürün serileri bulunabilir. Bu serilerin piyasada kalabilmesini sağlamak için üretici, referans ve saklama numunelerinin (ve ilgili İİU dokümanlarının) izinli bir saklama yerine nakledilmesini sağlayacak detaylı düzenlemeler yapmalıdır. Üretici, saklama için düzenlemelerin yeterli ve numunelerin, eğer gerekliyse, ulaşılabilir ve analiz edilebilir olduğu konusunda Kurumu tatmin etmelidir.

10.2 Eğer üretici gerekli ayarlamaları yapacak pozisyonda değilse, bu iş bir başka üreticiye devredilebilir. Ruhsat sahibi bu tür bir devir işinden ve gerekli bilgilerin Kuruma tedarik edilmesinden sorumludur. Bunun yanı sıra, ruhsat sahibi, referans ve saklama numunelerinin depolanması için öngörülen ayarlamaların uygunluğuyla ilgili olarak son kullanım tarihi dolmamış herhangi bir serinin piyasasında yer aldığı her bir ülkenin yetkili otoritesine danışmalıdır.

EK-20

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

ÖNSÖZ VE UYGULAMA KAPSAMI

1. Bu İÜ eki, Kalite Risk Yönetimi hakkındaki ICH Q9 kılavuzuna tekabül etmektedir. Bu ek, İÜ ve diğer kalite gerekliliklerine uyumu kolaylaştıran kalite risk yönetimine yönelik sistematik bir yaklaşım üzerine rehberlik sağlamaktadır. Usulüne uygun bir kalite risk yönetiminin uygulanmasında yararlanılabilecek; prosesler, metotlar ve araçlar için kullanılacak prensipler veya seçenekler içermektedir.

2. Uyum sağlamak adına, İÜ 1.Kısım, Bölüm 1 “Kalite Yönetimi” kalite sistemi çerçevesinde kalite risk yönetimi yaklaşımlarını içerecek şekilde güncellenmiştir. Benzer bir revizyon Kılavuzun 2.Kısım için de planlanmıştır. İÜ kılavuzunun diğer bölümleri, kalite risk yönetimi yaklaşımlarını içermesi yönünden bu kısımların gelecekte yapılacak daha kapsamlı revizyonlarında, uyarlanabilir.

3. İÜ 1.Kısım ve 2. Kısım kalite yönetimi hakkındaki bölümlerinin güncellenmesiyle birlikte, kalite risk yönetimi üreticinin kalite sisteminin ayrılmaz bir parçası haline gelecektir. Ek-20 yeni otorite beklentiler teşkil etmek amacıyla değildir, ancak üreticilerin takdirinde olan bazı potansiyel uygulamalara ait bir liste ile birlikte uluslararası kabul görmüş olan risk yönetimi metotları ve araçları hususunda bir envanter sağlamaktadır.

4. ICH Q9 kılavuzunun öncelikli olarak beşeri tıbbi ürünlerin kalite risk yönetimi için geliştirildiği anlaşılmaktadır. Bu kılavuzun süreçler, yöntemler ve araçlar gibi faydalarının Ek 20’ye uygulanmasıyla birlikte, kalite risk yönetimine ilişkin yöntemler ve araçlar, veteriner sektör için de kullanışlı hale getirilmiştir.

5. İÜ kılavuzu temel olarak üreticilere yönelik iken, ICH Q9 kılavuzu diğer kalite kılavuzlarıyla da bağlantılıdır ve düzenleyici ajanslar/kurumlar için özel bölümler içerir.

6. Buna rağmen, uyum ve bütünlük gerekçeleriyle ICH Q9 kılavuzu Ek-20’ye tamamıyla aktarılmıştır.

GİRİŞ

7. *Risk yönetimi* prensipleri finans, sigorta, mesleki güvenlik, kamu sağlığı, farmakovijilans ve bu endüstrilere düzenleme getiren resmi otoriteler dâhil birçok iş alanında etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde kalite risk yönetiminin farmasötik endüstrisinde bazı kullanım örneklerinin bulunmasına rağmen bunlar kısıtlıdır ve risk yönetiminin yapabileceği katkıların tamamını bütünüyle temsil etmemektedirler. Buna ek olarak kalite sistemlerinin önemi farmasötik endüstrisinde tanınmıştır ve kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin parçası olduğu aşikârdır.

8. 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. İlaçlar hususunda hastalardan sağlık personeline ve resmi otoriteden endüstriye kadar çok çeşitli menfaat sahipleri bulunsa da risk yönetimiyle hastanın korunmasının başlıca öneme sahip olduğu düşünülmelidir.

9. Bir ilacın (tıbbi ürünün) bileşenleriyle birlikte üretimi ve kullanımı, ister istemez belli bir risk derecesini beraberinde getirecektir. Onun kalitesiyle ilgili risk, toplam riskin sadece bir bileşenidir. Ürünün yaşam döngüsü boyunca kalitesinin korunmasının önemini anlamak önemlidir, öyle ki ilacın (tıbbi ürünün) kalitesi için önem teşkil eden özellikler klinik çalışmalarda kullanılanlarla tutarlılık sağlamalıdır. Etkin bir kalite risk yönetimi yaklaşımı, geliştirme ve üretim aşamasında potansiyel kalite sorunlarının tanımlanması ve kontrolünün ön aktif yollarını sağlayarak hastaya ilaç (tıbbi ürün) ile ilgili

daha yüksek kalite güvencesi verebilir. Buna ek olarak, kalite risk yönetiminin kullanılması kaliteyle ilgili problem çıktığında karar vermeye katkıda bulunabilir. Etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha bilgili kararların alınmasına olanak sağlar, potansiyel risklerle baş etmek hususunda firmanın yeteneği hakkında denetim yetkililerine daha iyi bir güvence sağlar ve doğrudan resmi otoritelerce oluşabilecek kusurun seviyesi ve çapını olumlu olarak etkiler.

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

11. Resmi bir risk yönetim işleminin kullanımı ne her zaman uygundur ne de hep gereklidir (Tanınmış gereçler ve/veya dâhili prosedürler kullanmak, örnek: standart işlem prosedürleri). Resmi olmayan risk yönetim işlemlerinin kullanımı (tecrübeye dayalı gereçler ve/veya dâhili prosedürler) de kabul edilebilir.

12. 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

13. Bu kılavuz farmasötik ürün kalitesinin farklı yönlerine uygulanabilecek olan kalite risk yönetimi prensiplerini ve örneklerini içerir. Bu yönler şunları kapsamaktadır: ilaç etkin maddesi, ilaç (tıbbi ürün), biyolojik veya biyoteknolojik ürünlerin (İlaçlardaki (tıbbi ürünlerdeki), biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerdeki hammaddelerin, solventlerin, yardımcı maddelerin, ambalajlama ve etiketleme materyallerinin kullanımı kapsayarak) yaşam döngüsü boyunca süren geliştirme, üretim, dağıtım ve denetleme ve arz/inceleme süreçleri.

KALİTE RİSK YÖNETİMİ PRENSİPLERİ

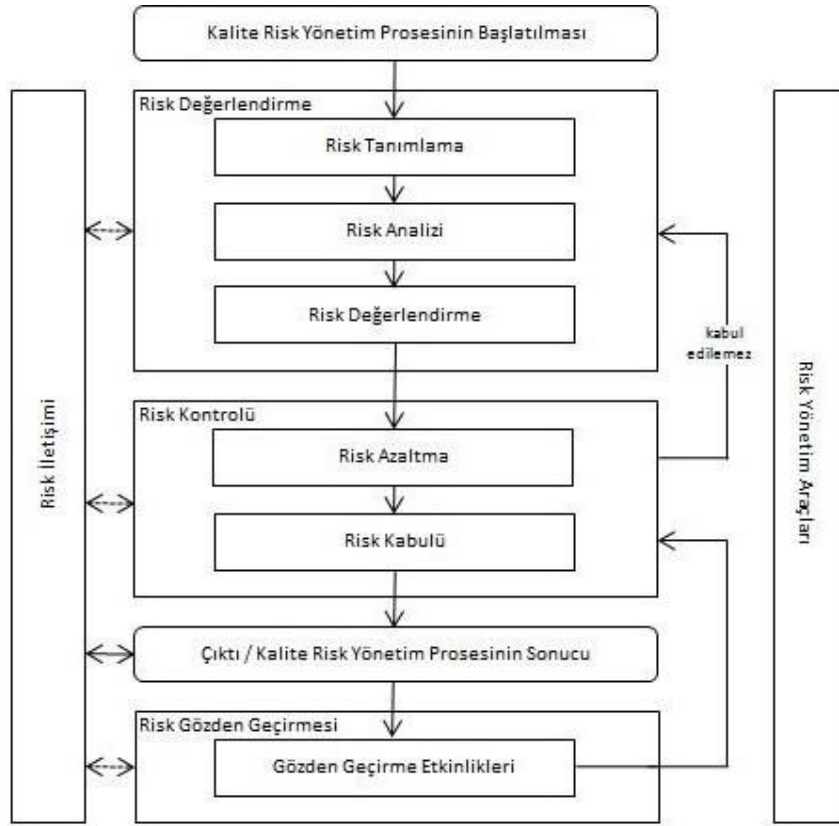
14. Kalite risk yönetiminin başlıca iki prensibi şunlardır:

- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgilere dayanmalı ve nihai olarak hastanın korunmasıyla ilintili olmalıdır ve
- Çalışmanın seviyesi, formalite ve kalite risk yönetim sürecinin dokümantasyonu, risk seviyesiyle orantılı olmalıdır.

GENEL KALİTE RİSK YÖNETİMİ SÜRECİ

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

Resim 1: Tipik bir kalite risk yönetim sürecine genel bakış



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

Sorumluluklar

17. Kalite risk yönetimi aktiviteleri genelde ama her zaman olmamak kaydıyla disiplinler arası takımlar tarafından üstlenilir. Takımlar oluştuğunda, kalite risk yönetimi konusunda bilgi sahibi kişilere ek olarak uygun alanlarda uzmanlığı bulunan kişiler de kapsanmalıdır (örnek: kalite birimi, iş geliştirme, mühendislik, ruhsatlandırma, üretim operasyonları, satış ve pazarlama, hukuk, istatistik ve klinik).

18. Karar alanların şunları yapması gerekir;

- Organizasyonlarının çeşitli fonksiyonları ve departmanları arasındaki kalite risk yönetiminin koordine edilmesi sorumluluğunu almak ve

- Bir kalite risk yönetimi işlemini tanımlamak, konuşlandırmak ve incelemek ve yeterli kaynakların erişilebilir durumda olmasını sağlamak.

Bir Kalite Risk Yönetim Prosesi Başlatmak

19. Kalite risk yönetimi, riske yönelik bilimsel temellere dayalı kararlar verebilmek için koordine etme, kolaylaştırma ve geliştirme amaçlı dizayn edilmiş sistematik süreçleri kapsamalıdır. Bir kalite

risk yönetim sürecini başlatmak ve planlamak için kullanılacak olası adımlar şunları kapsayabilir:

- Risk potansiyelini tanımlayan ilgili varsayımları kapsayacak şekilde problem ve/veya risk sorusunu tanımlamak
- Risk değerlendirmesiyle ilgili potansiyel zararlılık, ziyan veya insan sağlığı üstündeki etkisinin geçmiş bilgileri ve/veya verilerini derlemek
- Bir lider ve gerekli kaynakları tespit etmek.
- Risk yönetim süreci için kronolojik sıralamayı, çıktıları ve makul seviyede kararları belirlemek

Risk Değerlendirmesi

20. Risk değerlendirmesi tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalındığında açığa çıkan risklerin değerlendirmesi ve analizinden oluşur (aşağıda belirtildiği üzere). Kalite risk değerlendirmesi iyi tanımlanmış bir problem tanımı veya risk sorusuyla başlar. Söz konusu risk iyi tanımlandığında uygun bir risk yönetim gereci (bölüm 5'deki örneklere bakınız) ve risk sorusuna atıfta bulunmak için gereken bilgi tipi kolayca tanımlanabilir hale gelecektir. Risk değerlendirmesinde risk(ler)i net biçimde tanımlamada yardımcı olması için şu üç soru çoğu zaman yardımcı olur:

1. Ne yanlış gidebilir?
2. Yanlış gitmesinin olasılığı (ihtimali) nedir?
3. Sonuçlar (şiddet derecesi) nedir?

21. 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.

22. 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.

23. Risk değerlendirmesi tanımlanmış ve analiz edilmiş riski, bilinen risk kriterleriyle karşılaştırır. Risk değerlendirmeleri, delilin gücünü her üç temel soru için göz önünde bulundurur.

24. 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.

25. Risk ölçümünün sonucu ya riskin nicel değerlendirilmesidir veya risk derecesinin nicel tanımıdır. Risk nicel olarak ifade edildiğinde sayısal bir olasılık kullanılabilir. Alternatif olarak risk, olabildiğince detaylı olarak tanımlanması gereken "yüksek", "orta seviyede" veya "düşük" gibi nicel tanımlar kullanılarak ifade edilebilir. Bazen risk derecesinin daha fazla tanımlanabilmesi için bir "risk skoru" kullanılır. Nicel risk ölçümlerinde, bir risk tahmini bir dizi risk oluşturan koşul verildiğinde belirli bir sonucun olasılığını temin eder. Böylelikle nicel risk tahmini her seferinde tek bir belirli sonuç için faydalıdır. Alternatif olarak, bazı risk yönetim gereçleri, toplam relatif riskin çoklu olabilirlik ve şiddet seviyesini bir araya getirmek için relatif bir risk önlemi kullanırlar. Bir puanlama sistemi içindeki ara adımlar için bazen nicel risk tahmini kullanılır.

Risk Kontrolü

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

27. Risk kontrolü şu aşağıdaki sorulara odaklanabilir:

- Risk kabul edilebilir bir seviyenin üstünde mi?
- Riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- Çıkarlar, riskler ve kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- Yeni riskler kontrol altındaki tanımlanmış risklerin bir sonucu olarak mı ortaya çıkmışlardır?

28. *Riskin azaltılması* risk belirli bir (kabul edilebilirlik) sınırını aştığında, kalite riskini hafifletmek veya ondan kurtulmak amaçlı işlemlere odaklanır (şekil 1'e bakınız). Risk azaltılması zararın olasılığını veya şiddetini hafifletecek eylemleri kapsayabilir. Kalite risklerinin ve tehlikelerin tespit edilebilirliğini arttıran işlemler de risk kontrol stratejisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Risk azaltma önlemlerinin uygulanması sisteme yeni riskler getirebilir veya diğer var olan risklerin önemini arttırabilir. Bu nedenle bir risk azaltma işlemini yürürlüğe koyduktan sonra herhangi bir olası risk değişimini tanımlamak ve değerlendirmek için risk değerlendirmesine yeniden dönmek uygun olacaktır.

29. *Riskin kabulü* riski kabul etmek için verilen karardır. Risk kabulü arta kalan riskin resmi olarak kabul edilmesi olabilir veya arta kalan risklerin belirlenmediği pasif bir karar olabilir. Bazı tehlike biçimleri söz konusu olduğunda, en iyi kalite risk yönetim uygulamaları bile riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu durumlarda uygun risk yönetim stratejisinin uygulandığının ve kalite riskinin belirgin (kabul edilebilir) bir seviyeye indirildiğinin kabul edilmesi gerekir. Bu belirgin (kabul edilebilir) seviye pek çok parametreye dayanacak ve hakkında vaka bazında karar verilecektir.

Risk İletişimi

30. *Risk iletişimi* karar mercileri ve diğerleri arasındaki risk ve risk yönetimini hakkında bilgilerin paylaşılmasıdır. Taraflar risk yönetim işleminin herhangi bir safhasında iletişime geçebilirler. (Şekil 1'deki noktalı oklara bakın). Kalite risk yönetim sürecinin ürünü/sonucu uygun biçimde müzakere edilmeli ve belgelenmelidir (Şekil 1'deki düz oklara bakın). İletişim ilgili taraflardan şunları kapsayabilir; idareler ve endüstri, endüstri ve hasta, bir firma dâhilinde, endüstri ve Kurum, vb. Kapsam dâhilindeki bilgiler kalite riskinin varlığı, doğası, şekli, olasılığı, şiddeti, kabul edilebilirliği, kontrolü, düzeltilmesi, tespit 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 hâlihazırda var olan kanallar kullanılarak yerine getirilebilir.

Risk Gözden Geçirme

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

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

RİSK YÖNETİM METODU

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

34. Geleneksel olarak, kalite riski, mesela bir dizi gözlem, eğilim ve başka verilere dayalı çeşitli resmi olmayan yollarla (deneyime dayalı ve/veya dâhili prosedürler) ölçülür ve idare edilir. Bu yaklaşımlar; şikâyetlerin, kalite kusurlarının, sapmaların ele alınması ve kaynakların tayini gibi konuları destekleyecek faydalı bilgiler sağlamaya devam eder.

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

- Temel risk yönetimi kolaylaştırma metotları (akış şemaları, kontrol listeleri, vs.)
- Başarısızlık Durumu Etkilerinin Analizi (BDEA)
- Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)
- Hata Ağacı Analizi (HAA)
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)
- Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)
- Ön Tehlike Analizi (ÖTA)
- Risk Sıralaması ve Filtreleme
- Destekleyici İstatistiksel Gereçler

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

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

KALİTE RİSK YÖNETİMİNİN ENDÜSTRİ VE İDARE FAALİYETLERİYLE BÜTÜNLEŞTİRİLMESİ

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

39. 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.

40. Kalite risk yönetimi var olan işlemlere entegre edilmeli ve uygun biçimde belgelenmelidir. Ek II, kalite risk yönetimi prosesi kullanımının bilgi sağlayabileceği ve daha sonra bu bilginin bir dizi farmasötik faaliyetlerde kullanılabilmesi durumlarına örnekler temin etmektedir. Bu örnekler sadece açıklama amacıyla kullanılmıştır ve belirleyici ve kapsamlı bir liste olarak düşünülmemelidir. Bu örneklerin mevcut yönetmeliklerde belirlenenin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

41. Endüstri ve idare faaliyetleri için örnekler (ek 2'ye bakınız):

- Kalite Yönetimi

42. Endüstri faaliyetleri ve aktiviteleri için örnekler (ek 2'ye bakınız):

- Geliştirme

- Tesis, ekipman ve altyapı

- Materyal yönetimi

- Üretim

- Laboratuvar kontrolü ve stabilite testi

- Ambalajlama ve etiketleme

43. İdare faaliyetleri için örnekleri (ek 2'ye bakınız):

- Denetleme ve değerlendirme aktiviteleri

44. Kurum kararları ülkesel bazda uygulanmaya devam ederken, kalite risk yönetimi ilkelerinin yaygın bir şekilde bir kavranması ve uygulanması, karşılıklı güvenin tesisini kolaylaştırabilir ve düzenleyici otoriteler arasında, aynı bilgi temel alınarak, daha tutarlı kararların alınmasını teşvik edebilir. Bu işbirliği, kalite risk yönetimi uygulamalarını benimseyen ve destekleyen politikaların ve kılavuzların gelişmesi açısından önemli olabilir.

TANIMLAR

Gereklilikler - Hastaların veya vekillerinin (örnek: sağlık hizmeti profesyonelleri, idareler ve yasama mercileri) açık veya gizli ihtiyaçları ya da beklentileri. Bu dokümanda "gereklilikler" sadece yasal, mevzuatsal veya düzenleyici otorite gerekliliklerine değil, ayrıca bu tür ihtiyaç ve beklentilere de gönderme yapar.

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

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

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

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

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

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

Risk analizi - Tanımlanmış tehlikelerle ilişkili olan riskin tahmini.

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

Risk incelemesi - Riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri ele alarak (eğer uygunsa) risk yönetim sürecinin ürün/sonuçlarının incelenmesi ve denetlenmesi.

Risk kabulü - Riskin kabul edilme kararı. (ISO kılavuzu 73)

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

Risk ölçümü - Bir risk yönetim süreci dâhilinde alınacak olan risk kararını destekleyecek bilgileri organize etmenin sistematik bir sürecidir. Tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalınmasıyla alakalı risklerin değerlendirilmesi ve analizini kapsar.

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

Risk yönetimi - Riski ölçme, kontrol etme, iletme ve inceleme görevleri için kalite yönetimi kurallarının, prosedürlerinin ve pratiklerinin sistematik uygulaması.

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

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

Şiddetlilik - Zararın olası sonuçlarının ölçüsü.

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

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

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

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

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

REFERANSLAR

ICH Q8 Farmasötik Geliştirme

ISO/IEC Kılavuzu 73:2002 - Risk Yönetimi – Sözlük - Standartlarda Kullanmak için Kılavuzlar

ISO/IEC Kılavuzu 51:1999 - Güvenilirlik Hususları – Bu konuların standartlara eklenmesi için Kılavuz

Proses Haritalama, Amerika Üretkenlik ve Kalite Merkezi 2002, ISBN 1928593739 IEC 61025 – Başarısızlık Ağacı Analizi (BAA)

IEC 60812 Sistem güvenilirliği için analiz teknikleri — Başarısızlık durumu etkileri analizi (BDEA) hakkında prosedürler

Başarısızlık durumu etkileri analizi, BDEA, Teoriden Uygulamaya, 2. Baskı, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Tıbbi Cihazlar için Başarısızlık durumu etkileri analizi (BDEA), 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

BDEA'nın temelleri, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Teknik Rapor Serileri, No 908, 2003 Ek 7, Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları Analizi (TAKKN) metodolojisinin farmasötlere uygulanması

IEC 61882 – Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

ISO 14971:2000 – Risk Yönetiminin Tıbbi Cihazlara Uygulanması ISO 7870:1993 – Kontrol Şemaları

ISO 7871:1997 – Kümülatif Toplam Şemaları ISO 7966:1993 – Kabul Kontrol Şemaları

ISO 8258:1991 - Shewhart Kontrol Şemaları

Toplam Kalite Kontrolü Nedir?; Japon Yöntemi, Kaoru Ishikawa (Çeviren David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339

EK 1: RİSK YÖNETİM METOTLARI VE GEREÇLERİ

Bu ekin amacı, endüstri ve resmi otoriteler tarafından kalite risk yönetiminde kullanılabilecek başlıca araçların bazılarını referansta bulunmak ve genel bir bakış sağlamaktır. Referanslar, belirli bir araç hakkında daha fazla bilgi ve detay toplamaya yardımcı olması amacıyla dâhil edilmişlerdir. Bu, ayrıntılı bir liste değildir. Bir ve bir dizi aracın, kalite risk yönetimi prosedürünün kullanıldığı her bir duruma uygun olmadığını bilmesi önemlidir.

1.1 Temel Risk Yönetim Kolaylaştırma Metotları

Verileri organize ederek ve karar vermeyi kolaylaştırarak risk yönetimini yapılandırmak için sıklıkla kullanılan bazı basit teknikler şunlardır:

- Akış çizelgeleri
- Kontrol Sayfaları
- İşlem Haritalaması
- Etki ve Tepki Şemaları (ayrıca Ishikawa şeması veya kılçık şeması olarak bilinir)

1.2 Başarısızlık Durumu Etkileri Analizi (BDEA)

BDEA (IEC 60812'ye bakınız) süreçler için potansiyel başarısızlık durumlarının ve onların sonuç ve/veya ürün performansları üzerindeki muhtemel etkilerinin bir değerlendirmesini sağlar. Başarısızlık durumları ortaya konduktan sonra, potansiyel risk azaltılması, toplanması, ortadan kaldırılması ve kontrolü için risk azaltılması kullanılabilir. BDEA ürün ve süreç anlayışına dayanır. BDEA metodik olarak karmaşık süreçlerin analizini idare edilebilir adımlar şeklinde parçalara ayırır. Önemli başarısızlık durumlarını, bu başarısızlıkları oluşturan faktörleri ve bu başarısızlıkların olası etkilerini özetleyen kuvvetli bir araçtır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BDEA riskleri önem sırasına göre düzenlemekte ve risk kontrol aktivitelerinin etkinliğini denetlemek için kullanılabilir.

BDEA ekipmanlara ve tesislere uygulanabilir ve bir üretim işleminin ve onun süreç veya ürün üzerindeki etkilerinin analiz edilmesinde kullanılabilir. Sistemin içindeki onu zarar görebilir kılan elementleri/işlemleri tanımlar. BDEA'nın ürün/sonuçları, dizayn veya daha ileri analizler için bir temel olarak veya kaynak kullanımını yönlendirmede kullanılabilir.

1.3 Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)

BDEA, sonuçların şiddet seviyesinin bir araştırmasını, onların ayrı ayrı oluşabilme ihtimalini ve onların tespit edilebilirliğini kapsayacak şekilde genişletilebilir, Böylece Başarısızlık Durumu Etkisi ve Kritiklik Analizine (BDEKA, bk. IEC 60812) dönüşür. Böyle bir analizin yapılabilmesi için ürün veya süreç özelliklerinin oluşturulması gereklidir. BDEKA, ek önleyici eylemlerin risklerini azaltmak için uygun olacağı yerleri tanımlayabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

Farmasötik endüstrisinde BDEKA uygulamaları çoğunlukla üretim süreçleri ile ilintili riskler ve başarısızlıklar için kullanılmalıdır. Yine de sadece bu uygulamayla sınırlı değildir. BDEKA'nın sonucu, her bir başarısızlık durumu için relatif risk tabanındaki durumların derecelendirilmesinde kullanılan bir relatif risk "puanı"dır.

1.4 Başarısızlık Ağacı Analizi (BAA)

BAA aracı (bk. IEC 61025) bir sürecin veya ürünün işlevselliğinin başarısız olduğunu varsayan bir yaklaşımdır. Bu araç her seferinde bir sistem (veya alt sistem) başarısızlığını değerlendirir. Ama nedensel zincirleri tanımlayarak başarısızlığın çoklu nedenlerini bir araya getirebilir. Sonuçlar başarısızlık durumu ağacının formları olarak grafiksel biçimde temsil edilir. Ağaçtaki her bir seviyede, hata durumlarının kombinasyonları mantıksal operatörler olarak tanımlanır (ve, veya, vs.) BAA nedensel faktörlerin tanımlanmasında uzmanların süreç hakkındaki anlayışına güvenir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BAA başarısızlığın kök nedenine giden yolun oluşturulmasında kullanılabilir. BAA kök nedenlerini tam olarak anlayabilmek amacıyla şikâyetlerin ve sapmaların araştırılmasında ve niyetlenen yeniliklerin meseleyi tamamen çözeceği ve başka sorunlara yol açmayacağını güvenceye almak için kullanılabilir (örnek: bir problemi çözerken bir başkasına yol açmak). Hata Ağacı Analizi çok sayıdaki faktörün söz konusu bir meseleyi nasıl etkilediğini değerlendirmek için etkin bir araçtır. BAA'nın sonucu başarısızlık durumlarının görsel bir temsilini kapsar. Hem risk ölçümü hem de denetleme programlarının geliştirilmesinde faydalıdır.

1.5 Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)

TAKKN ürün kalitesini, güvenilirliğini ve güvenliğini sağlayan sistematik, proaktif ve engelleyici bir araçtır (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No 90, 2003 Ek 7'ye bakınız). Ürünlerin dizaynı, gelişimi, üretimi ve kullanımından dolayı oluşan zarar(lar)ın veya risklerin olumsuz sonuç(lar)ını analiz eden, değerlendiren, engelleyen ve kontrol eden bilimsel ve teknik prensiplere uygulanan yapısal bir yaklaşımdır.

TAKKN şu yedi adımdan oluşur:

- (1) Tehlike analizini yürütmek ve sürecin her adımı için engelleyici önlemlerin tanımlanması;
- (2) Kritik kontrol noktalarının belirlenmesi;
- (3) Kritik limitlerin oluşturulması;
- (4) Kritik kontrol noktalarının denetlenmesi için bir sistem oluşturulması;
- (5) Denetimler sonunda kritik kontrol noktalarının kontrol altında olmadığı durumlarda yapılacak düzeltici eylemin oluşturulması;
- (6) TAKKN sisteminin etkin biçimde çalıştığı doğrulayacak bir sistem oluşturulması
- (7) Bir kayıt tutma sisteminin oluşturulması.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TAKKN fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerle (mikrobiyolojik kontaminasyon dâhil) ilişkili riskleri tanımlamakta ve idare etmekte kullanılabilir. TAKKN en çok, ürün ve işlem anlayışı kritik kontrol noktalarının tanımını destekleme konusunda yeterli derecede kapsamlıysa işe yarar. Bir TAKKN analizinin sonucu sadece üretim aşamasında değil tüm diğer yaşam döngüsü safhalarındaki kritik noktaların denetlenmesini kolaylaştıran risk yönetimi verileridir.

1.6 Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

TİA (bk. IEC 61882) risk durumlarının dizayn veya süreçle ilgili amaçtan sapıldığında gerçekleştiğini varsayan bir teori üzerine kuruludur. “kılavuz-kelimeler” olarak adlandırılan ve tehlikeleri tanımlamada kullanılan sistematik bir beyin fırtınası tekniğidir. Normal kullanım veya dizayndan uzaklaşan potansiyel sapmaları tanımlamakta yardımcı olması amacıyla ilgili parametrelere (örnek:

kontaminasyon, sıcaklık) uygulanan “kılavuz-kelimeler” (örnek: hayır, daha fazla, ondan başka, onun bir kısmı, vs.) kullanılır. Sıklıkla işlemin veya ürün ve uygulamasını dizaynını kapsayan uzmanlığa sahip bir grup şahısla kullanılır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TİA taşeronlara verilmiş üretim ve düzenlemeleri kapsayarak üretim süreçlerine ve ayrıca ilaç etkin maddeleri ve ilaçların (tıbbi ürünlerin) temel aktivitelerin ötesindeki tedarikçiler, ekipmanlar ve tesislere de uygulanır. Farmasötik endüstrisinde öncelikli olarak işlem güvenlik tehlikelerini ölçmek amacıyla kullanılır. TİA durumunda, TİA analizinin sunucu risk yönetimi için gereken bir kritik işlem listesidir. Bu, üretim sürecindeki kritik noktaların düzenli denetlenmesini kolaylaştırır.

1.7 Ön Tehlike Analizi (ÖTA)

ÖTA, gelecekteki tehlikeleri, zararlı durumları ve zarar verme olasılığı olan vakaları tanımlamak ayrıca onların belirli bir aktivite, tesis, ürün veya sistemde gerçekleşebilme olasılığını tahmin etmek için tehlike veya başarısızlık ile ilgili önceki deneyimleri veya bilgiyi uygulamaya dayalı bir analiz aracıdır. Araç şunlardan oluşur: 1) risk vakasının olma olasılığının tanımlanması 2) oluşabilecek olası sağlıkla ilgili yaralanma veya hasar çağının kalitesinin değerlendirmesi 3) bir şiddet seviyesinin ve olma olasılığının kombinasyonu kullanarak tehlikenin relatif derecelendirmesinin yapılması ve 4) olası çare bulmaya yönelik önlemlerin tanımlanması

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

ÖTA, şartlar daha kapsayıcı bir tekniğin kullanılmasına engel oluyorsa, var olan sistemleri veya öncelikli tehlikeleri analiz ederken faydalı olabilir. Ürün, işlem ve tesis dizaynında kullanılabilir, ayrıca genel ürün tipi, sonra ürün sınıfı ve son olarak belirli bir ürünün tehlike tiplerini değerlendirmede kullanılabilir. ÖTA, işlem prosedürleri veya dizayn detayları hakkında pek az bilgi bulunduğu proje gelişiminin erken safhalarında sıklıkla kullanılır; böylelikle daha sonraki çalışmaların bir öncüsüdür. Genellikle, ÖTA ile tanımlanan tehlikeler bu bölümde ele alınanlar gibi başka risk yönetim araçları ile ölçülür.

1.8 Risk Sıralaması ve Filtreleme

Risk sıralaması ve filtreleme riskleri karşılaştırma ve sıralamak için bir gereçtir. Komplike sistemlerin risk sıralaması genellikle her bir risk için çok çeşitli niceliksel veya niteliksel faktörlerin değerlendirilmesini gerektirir. Bu araç temel risk sorusunun riskin karıştığı faktörlerin yakalanmasında gerekli olan kadar çok bileşene bölünmesini hedef alır. Bu faktörler tek bir relatif risk skorunda bir araya getirilir ve sonra risklerin sıralanmasında kullanılır. “Filtreler” ağırlık faktörleri veya risk skorundaki kesintiler şeklinde ölçülmesinde veya risk sıralamasının yönetim veya tedbir amaçlarına uydurulmasında kullanılabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

Risk sıralaması ve filtreleme sorumlu resmi otoriteler veya endüstri tarafından denetleme/tetkik amacıyla üretim sahalarını öncelik sırasına koymakta kullanılabilir. Risk sıralama metodları, yönetilmesi gereken risk portföyünün ve onun altında yatan nedenlerin çeşitli ve tek bir araç kullanılmayacak kadar zor olduğu durumlarda özellikle yararlıdır. Risk sıralaması aynı organizasyon çerçevesi dâhilinde yer alan niteliksel ve niceliksel ölçümü yapılacak risklerin yönetim tarafından değerlendirilmesi gerektiğinde fayda sağlar.

1.9 Destekleyici İstatistiksel Gereçler

İstatistiksel gereçler kalite risk yönetimini destekler ve kolaylaştırır. Etkin veri değerlendirmesi sağlar, veri set(ler)inin belirginliğine karar vermede yardımcı olur ve daha güvenilir kararlar almayı kolaylaştırır. Aşağıda farmasötik endüstrisinde sıklıkla kullanılan başlıca istatistiksel araçların bir listesi verilmiştir:

- (i) Kontrol Şemaları, örneğin:
 - Kabul Kontrol Şemaları (ISO 7966'ya bakın)
 - Aritmetik ortalama ve uyarı limitleri olan kontrol şemaları (ISO 7873'e bakın)
 - Kümülatif Toplam Şemaları (ISO 7871'e bakın)
 - Shewhart Kontrol Şemaları (ISO 8258'e bakın)
 - Tartılmış Hareketli Ortalama
- (ii) Deney Dizaynı (DD)
- (iii) Histogramlar
- (iv) Pareto Şemaları
- (v) İşlem Kapasitesi Analizi

EK II: KALİTE RİSK YÖNETİMİNİN POTANSİYEL UYGULAMALARI

Bu ek, kalite risk yönetimi prensiplerinin ve araçlarının endüstri ve sorumlu resmi otoriteler tarafından potansiyel kullanımını tanımlamak amacıyla oluşturulmuştur. Yine de belirli risk yönetim araçlarının seçimi tamamıyla belirli gerçeklere ve şartlara dayanmaktadır.

Bu örnekler tasvir etme amacıyla verilmiş olup sadece kalite risk yönetiminin potansiyel kullanımını önermektedir. Bu ekin, yasal gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler teşkil etmesi amaçlanmamıştır.

II.1 Entegre Kalite Yönetiminin bir Parçası olarak Kalite Risk Yönetimi Dokümantasyon

Yasal beklentilerin güncel yorumları ve uygulamalarını incelemek. Standart Operasyon Prosedürlerinin, kılavuzların vs. içeriğini geliştirmek ve arzu edilebilirliğini belirlemek.

Eğitim-Öğretim ve Eğitim Kursları

Ekibin eğitimine, deneyimine ve çalışma alışkanlıklarına ve ayrıca önceki eğitimlerin periyodik değerlendirmesine (örnek: etkinliğine) dayanan başlangıç ve devamındaki eğitimlerin uygunluğunu belirlemek.

Personelin bir işlemi güvenilir ve ürün kalitesi üzerinde hiçbir olumsuz etki bırakmayacak şekilde uygulamasını sağlayan eğitimleri, deneyimleri, nitelikleri ve fiziksel yetileri tanımlamak.

Kalite Kusurları

Şüphelenilen bir kalite kusurunun, şikâyetin, trendin, sapmanın, araştırmanın ve spesifikasyon dışı sonucun, vb. potansiyel kalite etkisini tanımlamak, değerlendirmek ve iletmek için bir temel oluşturmak.

Resmi otoritelerle birlikte hareket ederek risk iletişimini kolaylaştırmak ve belirli ürün hatalarını ele almak için uygun eyleme karar vermek. (örnek: geri çekme)

Denetim /Denetleme

Hem dâhili hem harici denetimlerin amacını ve sıklığını belirlemek için göz önünde bulundurulacak faktörler şunlardır:

- Var olan yasal gereklilikler
- Firmanın veya tesisin toplam uyumluluk durumu ve tarihçesi
- Firmanın risk yönetim aktivitelerinin sağlamlığı
- Bölgenin karmaşıklığı
- Üretim sürecinin karmaşıklığı
- Ürünün ve onun tedavi edici öneminin karmaşıklığı
- Kalite kusurlarının sayısı ve önemi (örnek: geri çekme)
- Önceki denetim/tetkiklerin sonuçları
- Kilit personel, ekipman, bina ve işlemlerde büyük değişiklikler
- Ürünün üretimiyle ilgili deneyim (örnek: sıklık, hacim, seri sayısı)
- Resmi kontrol laboratuvarlarının test sonuçları

Periyodik Gözden Geçirme

Ürün kalite incelemesi dâhilinde verilerin trend sonuçlarını seçmek, değerlendirmek ve yorumlamak.

Denetim verilerini yorumlamak (örnek: bir yeniden değerlendirmenin uygunluğunun veya numune alımındaki değişikliğin değerlendirilmesini desteklemek).

Değişim Yönetimi/ Değişim Kontrolü

Üretim sırasında farmasötik geliştirme hakkında edinilen bilgi ve verilere dayanan değişiklikleri yönetmek.

Değişikliklerin son ürünün elverişliliği üzerindeki etkisini ölçmek.

Tesis, ekipman, materyal, üretim süreci ve teknik aktarımların ürün kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek

Bir değişimin uygulanmasının akabinde uygun eylemlere karar vermek. Örneğin: ek testler, (yeniden) validasyon , (yeniden) değerlendirme veya sorumlu resmi otoritelerle iletişim.

Sürekli Gelişim

Ürün yaşam döngüsü boyunca süreçlerdeki devamlı gelişimi kolaylaştırmak.

II.2 İdare Faaliyetlerinin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Denetim ve Değerlendirme Aktiviteleri

Örnek olarak, denetim planlaması, sıklığı ve denetim ve değerlendirmenin yoğunluğunu (bk. Ek II.1'deki "Denetim" bölümü) kapsayacak şekilde kaynak tahsisine destek vermek.

Örnek olarak; kalite kusurları, potansiyel geri çekmeler ve denetim bulguların belirginliğini ölçmek.

Denetim sonrasında kuralların takibinin tipi ve uygunluğunu belirlemek.

Farmasötik geliştirme bilgileri dâhil olmak üzere endüstri tarafından gönderilen bilgileri değerlendirmek.

Teklif edilen çözümlerin ve değişimlerin etkisini değerlendirmek.

Risklerin ne olduğu ve nasıl kontrol edilebileceği hakkında daha iyi bir anlayışı oluşturmak için sorumlu resmi otoriteler ve denetimciler arasında konuşulması gereken riskleri tanımlamak. (örnek: parametrik serbest bırakma, süreç analitik teknolojisi (PAT)).

II.3 Geliştirmenin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Söz konusu ürünün sürekli olarak istenen performansı vermesini sağlayan kaliteli bir ürünü ve onun üretim sürecini dizayn etmek. (ICH Q8'e bakınız)

Geniş bir materyal özelliği, işleme seçenekleri ve işlem parametreleri aralığı üzerinden ürün performans bilgisini geliştirmek (örnek: partikül büyüklük dağılımı, nem özellikleri, akış özellikleri)

Hammadde, solventlerin, etkin madde başlangıç materyallerinin, etkin maddelerin, yardımcı maddelerin ve ambalajlama materyallerinin kritik özelliklerini değerlendirmek.

Uygun şartları oluşturmak, kritik işlem parametrelerini tanımlamak ve üretim kontrollerini oluşturmak (örneğin: kalite özelliklerinin ve bunların proses sırasında kontrol edilebilme kabiliyetinin klinik önemine ilişkin farmasötik geliştirme çalışmalarından gelen bilginin kullanımı.)

Kalite özelliklerinin çeşitliliğini azaltmak için:

- Ürün ve materyal hatalarını azaltmak

- Üretim hatalarını azaltmak

“Dizayn alanı” kavramının kullanılabilmesi amacıyla, teknoloji transferi ve artırım ile alakalı ek çalışmaların (örnek: biyoçeşneğerlilik, stabilite) gerekliliğini değerlendirmek. (ICH Q8’e bakınız)

II.4 Tesisler, Ekipmanlar ve Altyapı Hizmetlerinin Kalite Risk Yönetimi Tesis / Ekipman Dizaynı

Binaların ve tesislerin dizaynını yaparken uygun alanları belirlemek. Örneğin;

- Materyal ve personel akışı,
- Kontaminasyonun azaltılması,
- Haşere kontrol yöntemleri,
- Karışıklıkların önlenmesi,
- Açık olanlara karşı kapalı ekipmanlar,
- Temiz odalara karşı izole edici teknolojiler,
- Tahsis edilmiş veya ayrılmış tesisler /ekipmanlar.

Ekipmanlar ve kaplar için uygun ürünle temas eden materyalleri belirlemek (örnek: paslanmaz çelik derecesinin, contaların ve kaydırıcıların seçimi.)

Uygun alt yapıyı belirlemek (örnek: buhar, gazlar, güç kaynağı, basınçlı hava, ısıtma havalandırma ve klima kullanımı (HVAC) ve su).

Alakalı ekipmanlar için (gerekli yedek parçaların envanteri) gerekli olan önleyici bakım işlerini kararlaştırmak.

Tesislerde Hijyen Konuları

Ürünü kimyasal, mikrobiyolojik ve fiziksel tehlikeler dahil olmak üzere çevresel tehlikelerden korumak (örnek, uygun kıyafet ve kapalı giysilerin giyilmesi, hijyenik mevzular)

Çevreyi (örnek: personel, çapraz kontaminasyon potansiyeli) üretmekte olan ürünle alakalı tehlikelerden korumak.

Tesis / Ekipman / Alt Yapı Kalifikasyonu

Tesislerin, binaların ve üretim ekipmanlarının ve/veya laboratuvar cihazlarının (uygun kalibrasyon metotları dahil) kalifikasyonunun alanını ve genişliğini belirlemek.

Ekipman Temizliği ve Çevresel Kontrol

İstenen kullanıma dayalı çaba ve kararları ayırt etmek (örnek: çok amaçlıya karşı tek amaçlı, seriye karşı sürekli üretim).

Kabul edilebilir (belirlenmiş) temizlik değerlendirme sınırları belirlemek.

Kalibrasyon / Önleyici Bakım

Uygun kalibrasyon ve bakım şemaları oluşturmak.

Bilgisayar Sistemleri ve Bilgisayar Kontrollü Ekipmanlar

Bilgisayar donanımının ve yazılımının dizaynını seçmek (örnek: modüler, yapısal, hata toleranslı).

Validasyonun kapsamını belirlemek. Örneğin:

- Kritik performans parametrelerinin tanımı,
- Gerekliliklerin ve dizaynların seçimi,
- Kod incelemesi,
- Testlerin kapsamı ve test metotları,
- Elektronik kayıtların ve imzaların güvenilirliği.

II.5 Materyal Yönetiminin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Tedarikçilerin ve Fason Üreticilerin Tetkiki ve Değerlendirilmesi

Tedarikçilerin ve fason üreticilerin kapsamlı bir değerlendirmesini yapmak (örnek, denetleme, tedarikçi kalite anlaşmaları).

Başlangıç materyali

Başlangıç materyallerindeki çeşitlilik ile alakalı olası kalite risklerinin değerlendirilmesi (örnek: yaş, sentez yolu).

Materyallerin kullanımı

Karantina altındaki materyallerin kullanımının uygun olup olmadığına karar vermek (örnek: daha ileri dâhili işlemler için).

Geri verilen malların yeniden işlenmesinin, yeniden çalışılmasının ve kullanımının uygunluğuna karar vermek.

Saklama, lojistik ve dağıtım koşulları

Uygun saklama ve nakliye koşullarının devamını sağlamak için uygun düzenlemelerin yerine getirilmesi (örnek: sıcaklık, nem, kap dizaynı).

Diğer ICH kılavuzları ile birlikte saklama ve nakliye koşullarındaki uygunsuzlukların ürün kalitesindeki etkilerini belirlemek (örnek: soğuk zincir yönetimi).

Altyapıyı sağlamak (örnek: uygun nakliye koşullarını, geçici olarak saklamayı, zararlı ve kontrollü materyallerin ele alınmasını, gümrük çekimini sağlamak).

Farmasötik ürünlerinin elverişliliğini güvence altına almak için bilgilerin sağlanması (örnek: tedarik zincirindeki riskleri dereceleme).

II.6 Üretimin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Validasyon

Validasyon, kalifikasyon ve doğrulama aktivitelerinin kapsamını ve boyutunu tanımlamak (örnek: analitik metotlar, işlemler, ekipmanlar ve temizlik metotları).

Devam aktivitelerinin çapını belirlemek (örnek numune alımı, denetleme ve yeniden onaylama) Bir onaylama çalışmasını kolaylaştırmak için kritik ve kritik olmayan işlem adımlarının ayrımını yapmak.

İn-proses numune alımı ve testleri

İn-proses kontrol testlerinin çapını ve sıklığını değerlendirmek (örnek: ispatlanmış kontrol koşulları altında daha az testin yapılmasını doğrulamak).

Parametrik ve gerçek zamanlı sürümlerle bağlantılı olarak işlem analitik teknolojilerinin (İAT) kullanımını değerlendirme ve doğrulamak.

Üretim planlanması

Uygun üretim planlanmasını belirlemek (örnek: atanmış, kampanya ve eşzamanlı üretim süreci düzenleri).

II.7 Laboratuvar Kontrolü ve Stabilite Çalışmalarının Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Spesifikasyon dışı sonuçlar

Spesifikasyon dışı sonuçların araştırılması sırasında potansiyel kök nedenleri ve düzeltici eylemleri tanımlamak

Re-test tarihi / son kullanım tarihi

Yarı mamullerin, yardımcı maddelerin ve başlangıç materyallerinin saklamaya ve testlere elverişliliğini değerlendirmek

II.8 Ambalajlama ve Etiketlemenin Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Ambalajların Dizaynı

Primer ambalajlaması yapılmış ürünün korunması için sekonder ambalaj dizaynı yapmak (örnek: ürünün orijinalliğini, etiketin okunabilirliğini güvence altına almak için).

Kapların kapatma sisteminin seçimi

Kapların kapatılma sisteminin kritik parametrelerini belirlemek.

Etiket kontrolü

Aynı etiketin farklı versiyonlarını kapsayarak farklı etiketlerle alakalı karışıklık potansiyeline dayanan etiket kontrol prosedürlerinin dizayn edilmesi.

GENEL SÖZLÜK

Aşağıda verilen tanımlar, kavramların bu kılavuzda kullanım şekline göredir. Başka bağlamlarda farklı anlamları olabilir.

Aksiyon limiti

Aşıldığında hemen takip ve düzeltici aksiyon gerektiren, belirlenmiş kriterler.

Alarm limit

Koşulsuz olarak düzeltici aksiyon için zorunlu bir temel olmayan ancak takip incelemesi gerektiren, normal koşullardan potansiyel bir sapmanın erken uyarısını veren belirlenmiş kriterler.

Ambalajlama

Bir bulk ürünün bitmiş ürün olmak için, dolun ve etiketleme dâhil, geçirmesi gereken tüm işlemler.

Not: Steril dolun normalde ambalajlamanın bir parçası olarak görülmez –nihai olarak ambalajlanmamış, primer ambalajlara dolunu yapılacak olan bulk ürün olduğunda.

Ambalajlama materyali

Nakliyat ve sevkiyatta kullanılan dış ambalajlar hariç, bir tıbbi ürünün ambalajlanmasında kullanılan tüm maddeler. Ambalajlama materyalleri, ürünle doğrudan temas gayesine matuf olup olmadıklarına göre primer ve sekonder olarak anılırlar.

Başlangıç maddesi

Tıbbi ürün üretiminde kullanılan, ambalajlama materyalleri dışındaki tüm maddeler.

Bilgisayarlı sistem

Raporlama veya otomatik kontrol amacıyla kullanılan, veri girişi, elektronik işletim ve bilgi çıkışını kapsayan sistem.

Bitkisel tıbbi ürün

Etkin madde olarak özellikle bitkisel materyal ve/veya bitkisel drog preparatları içeren tıbbi ürün.

Bitmiş ürün

Son kapla ambalajlama dâhil tüm üretim aşamalarından geçen bir tıbbi ürün.

Biyojeneratör

Biyolojik ajanların diğer materyalle birlikte konuldukları, bu sayede diğer materyalle reaksiyon sonucu başka maddelerin çoğalmalarını veya üretimlerini etkiledikleri fermentör gibi muhafazalı bir sistem.

Biyolojik ajanlar

Patojenik olsun veya olmasın, genetik mühendislik ürünü mikroorganizmalar, hücre kültürleri ve endoparazitler dâhil tüm mikroorganizmalar.

Bulk ürün

Son ambalajlamaya kadar, fakat bu aşama hariç, tüm proses basamaklarını tamamlamış ürün.

Çapraz bulaşma

Bir başlangıç maddesinin veya ürünün, bir başka madde veya ürünle kontaminasyonu.

Ekzotik organizma

Belli bir ülke veya coğrafi bölgede yol açtığı hastalığın bulunmadığı ya da ilgili ülke veya coğrafi bölgede bu hastalık için profilaktik tedbirlerin söz konusu olduğu veyahut eradikasyon programının yürütüldüğü bir biyolojik ajan.

Enfekte olmuş

Harici biyolojik ajanlarla kontamine olmuş ve bu nedenle enfeksiyonu yayabilen.

Geri kazanım

Gerekli kalitedeki önceki serilerin tamamının veya bir kısmının, belli bir üretim aşamasında başka bir seriye dâhil edilmesi.

Ham bitki (bitkisel drog)

Taze veya kurutulmuş tıbbi bitki veya bu amaçla kullanılan kısımları.

Hava kilidi

İki ya da daha çok kapıyla çevrelenmiş ve girilmesi gerektiğinde bu odalar arasındaki hava akışını kontrol amacıyla iki ya da daha çok oda -örn. farklı temizlik sınıflarına sahip- arasında konumlanmış alan. Hava kilidi, insan veya malzeme geçişi için tasarlanır ve kullanılır.

Hücre bankası

Hücre bankası sistemi: Bir hücre bankası sistemi, aynı (tanımlama ve kontaminasyon bulunmayışı yönünden tam olarak karakterize edilmiş) ana hücre bankasından elde edilen hücrelerden, bir ürünün birbirini izleyen serilerinin kültür yoluyla elde edilmesine imkân veren bir sistemdir. Ana hücre bankasından alınan belli sayıdaki kap, bir çalışma bankası hazırlamak için kullanılır. Hücre bankası sistemi, rutin üretimde ulaşılanın ötesinde bir pasaj seviyesine veya popülasyonun ikiye katlanma sayısına sahip olarak valide edilmiştir.

Ana hücre bankası: Tekdüzeligi sağlamak amacıyla tek bir operasyonda kaplara dağıtılan, birlikte işlem gören ve stabiliteyi garanti edecek biçimde saklanan (tamamen karakterize edilmiş) hücrelerden oluşan bir kültür. Bir hücre bankası genellikle -70°C veya daha düşük sıcaklıklarda saklanır.

Çalışma hücre bankası: Ana hücre bankasından elde edilen ve üretim hücre kültürlerinin hazırlanmasında kullanılması hedeflenen hücrelerin bir kültürü. Çalışma hücre bankası genellikle -70°C

veya daha düşük sıcaklıklarda saklanır.

Hücre kültürü

Çok hücreli organizmalardan izole edilmiş hücrelerin, in-vitro yetiştirilmesinden elde edilen ürün.

İade

Bir tıbbi ürünü, kalite kusuru barındırsın veya barındırmasın, üreticisine veya dağıtıcısına geri göndermek.

İmalat (Manufacture)

Materyal ve ürünlerin tüm alım işlemleri, Üretim, Kalite Kontrol, tıbbi ürünlerin serbest bırakılması, depolanması, dağıtımı ve ilgili kontroller.

İn-proses kontrol

Ürünün spesifikasyonlarına uymasını sağlamak amacıyla, prosesi izlemek ve gerektiğinde ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Çevre ve ekipman kontrolü de in-proses kontrolün bir parçası olarak değerlendirilebilir.

Kalibrasyon

Belirli koşullarda, bir ölçüm aleti veya ölçüm sisteminin gösterdiği ya da maddi bir ölçütle temsil edilen değerlerle, bir referans standardın buna karşılık gelen bilinen değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir dizi işlem.

Kalifikasyon

Bir ekipmanın doğru olarak çalıştığını ve beklenen sonuçları gerçekten ürettiğini kanıtlanma işlemi. Validasyon terimi bazen, kalifikasyon kavramını içine alacak şekilde genişletilir.

Kalite Kontrol

Bk. Bölüm 1.

Karantina

Başlangıç maddeleri, yarı mamul, bulk veya bitmiş ürünün, kendileriyle ilgili serbest bırakma ya da ret kararı verilene dek, fiziksel olarak veya diğer etkin yollarla izole edildiği durum.

Kayıt

Bk. Bölüm 4.

Kontrollü alan

Potansiyel kontaminasyon maruziyetini ve canlı organizmaların kazara açığa çıkmasıyla oluşacak sonuçları kontrol etmek için bazı girişimlerde bulunularak (D sınıfına yakın bir hava desteği uygun olabilir) inşa edilen ve işletilen alan. Uygulanan kontrolün seviyesi, proseste yer alan organizmaların

doğasını yansıtmalıdır. Asgari olarak alan, en yakın dış ortama göre negatif basınçta tutulmalı ve hava kaynaklı küçük miktardaki kontaminantların etkin biçimde uzaklaştırılmasına izin vermemelidir.

Kriyojenik kap

Çok düşük sıcaklıklarda sıvılaştırılmış gaz içermek üzere tasarlanan kap.

Manifold

Bir ya da daha çok gaz kabının aynı kaynaktan eşzamanlı olarak doldurulmasını sağlamak amacıyla tasarlanan ekipman veya aparat.

Mesul Müdür

Otorite tarafından gerekli temel bilimsel ve teknik altyapıya ve tecrübeye sahip olduğu onaylanan kişi.

Muhafaza (Sınırlama)

Biyolojik bir ajanın veya diğer bir nesnenin tanımlı bir alanda hapsedilmesi.

Birincil (primer) muhafaza: Biyolojik bir ajanın hazır çalışma ortamına kaçmasını engelleyen bir muhafaza sistemi. Bu sistem, kapalı kapların veya güvenli işletim prosedürleriyle birlikte biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanımını gerektirir.

İkincil (sekonder) muhafaza: Biyolojik bir ajanın dışardaki ortama veya diğer çalışma alanlarına kaçmasını engelleyen bir muhafaza sistemi. Bu sistem, özel olarak tasarlanan havalandırmaya sahip, materyallerin çıkışı için hava kilitlerinin ve/veya sterilizatörlerin bulunduğu odaların ve güvenli işletim prosedürlerinin kullanımını gerektirir. Birçok durumda bu sistem, primer muhafazanın etkinliğine ilave olabilir.

Muhafazalı (Sınırlanmış) Alan

Dışardaki ortamın, içerde bulunan biyolojik ajanlarla kontaminasyonunu önleyecek biçimde inşa edilen ve işletilen (ve uygun havalandırma ve filtrasyonla teçhiz edilmiş) alan.

Mutabakat

Normal varyasyona uygunluğun değerlendirilmesi için, ürün ve materyallerin teorik miktarlarıyla gerçekten üretilen veya kullanılan miktarları arasında yapılan bir karşılaştırma

Besiyeri dolumu

Bir mikrobiyal besi vasatı kullanarak aseptik bir prosesin değerlendirildiği metot. (Besiyeri dolumu; simüle ürün dolumu, sıvı besiyeri denemeleri, sıvı besiyeri dolumu vb. ile eşanlamlıdır.)

Prosedürler

Bir tıbbi ürünün üretimiyle doğrudan veya dolaylı olarak alakalı; yürütülecek operasyonların, alınacak tedbirlerin ve uygulanacak önlemlerin tarifi.

Radyofarmasötik

“Radyofarmasötik”, kullanıma hazır olduğunda, farmasötik bir amaçla eklenen bir ya da daha çok radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren tıbbi ürün.

Seri (veya lot)

Bir proses veya bir dizi prosesle işlenerek bu sayede homojen olması beklenen, belirli bir miktardaki başlangıç maddesi, ambalaj materyali veya ürün.

Not: Belirli üretim aşamalarının tamamlanması için bir serinin, sonradan bir araya getirilerek nihai bir homojen seri oluşturmak üzere, bir dizi alt seriye bölünmesi gerekebilir. Kesintisiz üretimlerde seri, hedeflenen homojenlikle karakterize olarak, üretimin belirli bir kısmına tekabül etmelidir. Bitmiş ürünün kontrolünde bir tıbbi ürünün serisi, materyalin aynı başlangıç kütlelerinden elde edilen ve bir dizi üretim işlemlerinden veya bir sterilizasyon işleminden geçen bir farmasötik formun tüm birimlerini ya da kesintisiz üretim proseslerinde belirli bir zaman aralığında üretilen tüm birimleri kapsar.

Seri numarası (veya lot numarası)

Bir seriyi özel olarak tanımlayan ayırt edici bir rakam ve/veya harfler kombinasyonu.

Sıvılaştırılabilen gazlar

Normal dolum sıcaklığı ve basıncında, silindir içerisinde sıvı olarak kalan gazlar.

Silindir

Yüksek bir basınçta gaz içermek üzere tasarlanan kap.

Spesifikasyon

Bk. Bölüm 4.

Sterilite

Sterilite canlı organizmaların yokluğudur. Sterilite testine ait koşullar Avrupa (veya ilgili diğer) Farmakopesi’nde verilmiştir.*

Temiz alan

Parçacık ve mikrobiyal kontaminasyon açısından belirli çevresel kontrole sahip, içeriye kontaminantların girmesini, bunların oluşmasını ve tutulumunu azaltacak biçimde inşa edilen alan.

Not: Çevresel kontrolün farklı dereceleri, steril tıbbi ürünlerin üretimiyle ilgili ek kılavuzlarda tanımlanmıştır.

Temiz/Muhafazalı alan

Temiz ve muhafazalı(sınırlanmış) alan işlevlerini aynı anda yerine getirmek amacıyla inşa edilen ve işletilen alan.

* Tatbik edilen prosedürler ve önlemler, bitmiş üründe, teorik olarak 10⁶ birimde bir canlı mikroorganizmadan daha fazla bulunmadığını sağlayacak mahiyette olmalıdır.

Tıbbi bitki

Farmasötik amaçlarla tamamı ya da bir parçası kullanılan bitki.

Tıbbi ürünler

İnsan kullanımına sunulan ve üretildiği ya da ithal edildiği devlette sağlık mevzuatı dâhilinde kontrole tabi ilaç veya benzeri ürün.

Tohum lot

Tohum lot sistemi: Bir tohum lot sistemi kendisi sayesinde, aynı ana tohum lotundan belli bir pasaj seviyesiyle bir ürünün ardışık serilerinin elde edildiği sistemdir. Rutin üretim için, ana tohum lotundan bir çalışma tohum lotu hazırlanır. Bitmiş ürün, çalışma tohum lotundan elde edilir ve klinik çalışmalarda güvenilirlik ve etkinlik yönünden tatminkâr olduğu gösterilen aşıdan daha fazla sayıda ana tohum lotundan pasajlamaya maruz kalmamıştır. Ana tohum lotunun ve çalışma tohum lotunun orijinleri ve pasaj geçmişi kaydedilir.

Ana tohum lotu: Tekdüzeliliği sağlayacak, kontaminasyonu önleyecek ve stabiliteyi güvence altına alacak bir tarzda, tek bir işlemde, tek bir bulkten alınarak kaplara dağıtılan bir mikroorganizma kültürü. Sıvı haldeki bir ana tohum lotu ve genellikle -70°C veya altında saklanır. Dondurularak kurutulmuş bir ana tohum lotu, stabiliteyi temin ettiği bilinen bir sıcaklıkta saklanır.

Çalışma tohum lotu: Ana tohum lotundan elde edilerek üretimde kullanılması amaçlanan bir mikroorganizma kültürü. Çalışma hücre lotları, üstte ana tohum lotları için tarif edildiği şekilde kaplara dağıtılır ve saklanır.

Üretici

Üretim yeri izin belgesi sahibi.

Üretim (Production)

Maddelerin teslim alınmasından işlenmesi, ambalajlanması ve bitmiş ürün olarak tamamlanmasına dek, bir tıbbi ürünün hazırlanmasında gerçekleştirilen tüm işlemler.

Validasyon

İyi İmalat Uygulamaları prensiplerine uygun olarak; bir prosedürün, prosesin, ekipmanın, materyalin, faaliyetin veya sistemin beklenen sonuçları gerçekten ürettiğini kanıtlama işlemi (ayrıca bk. kalifikasyon).

Yarı mamul

Bulk ürün olmadan önce daha ileri üretim aşamalarından geçmesi gereken kısmen işlenmiş materyal.

Yeniden işleme

Kabul edilemez kalitedeki ürünün bir serisinin tamamının veya bir kısmının, bir ya da daha fazla ilave işlem ile kalitesinin kabul edilebilir hale getirilmesi için belli bir üretim aşamasından itibaren yeniden çalışılması.

TESİS ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

1.1. İlaç imalatçısı tarafından hazırlanan tesis ana dosyası; imalat yerindeki kalite yönetim politikalarına ve faaliyetlerine, ismi geçen üretim yerinde gerçekleştirilen ilaç imalat işlemine ve/veya ilaç imalat faaliyetlerinin kalite kontrolüne ve varsa bitişik ya da civardaki binalarda gerçekleştirilen ilgili faaliyetlere ilişkin spesifik bilgileri içermelidir. İlaç operasyonunun yalnız bir bölümünün (ör. analiz, ambalajlama gibi) imalat yerinde gerçekleştiriliyor olduğu durumlarda tesis ana dosyasında sadece bu operasyonlar tanımlanmalıdır.

1.2. Kuruma sunulan tesis ana dosyasında üreticinin İÜ ile ilgili faaliyetlerine ilişkin genel gözetim sürecinde ve İÜ denetlemelerinin verimli bir biçimde planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde faydalı olabilecek net bilgiler yer almalıdır.

1.3. Tesis ana dosyasında yeterli bilgi bulunmalı, ancak mümkünse ekleriyle birlikte 25 ila 30 sayfayı aşmamalıdır. Anlatımların yerine basit planlar, genel çizimler ve yerleşim şemaları tercih edilmelidir. Tesis ana dosyası, ekleriyle birlikte A4 boyutunda kâğıda çıktı alındığında okunabilir olmalıdır.

1.4. Tesis ana dosyası imalatçının kalite yönetim sistemine ait dokümanlardan biri olduğundan bu duruma uygun olarak güncel tutulmalıdır. Tesis ana dosyasına basım (versiyon) numarası verilmeli, geçerlilik kazandığı ve tekrar gözden geçirilmesi gereken tarihler belirtilmelidir. Güncel kalmasını sağlamak için düzenli olarak gözden geçirilmeli ve mevcut yürütmekte olan faaliyetleri temsil eder özellikte olmalıdır. Eklerin her birine ayrı yürürlük tarihleri verilerek bağımsız bir biçimde güncellenmeleri sağlanabilir.

2. AMAÇ

Tesis ana dosyası hakkındaki bu kılavuzda, Kurumca gerçekleştirilen İÜ denetlemelerinin planlama ve yürütme süreçlerinde kolaylık sağlayan tesis ana dosyasının hazırlanmasında tıbbi ürün imalatçılarının yol göstermek amaçlanmıştır.

3. KAPSAM

Bu kılavuz, tesis ana dosyasının hazırlanışını ve içeriğini kapsamaktadır. Beşeri tıbbi ürün imalatçıların tesis ana dosyası hazırlamalarının istenip istenmediği hususu Kurumun uhdesindedir.

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

4. TESİS ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

Kullanılması gereken format hakkında bilgi için Eke bakınız.

EK: TESİS ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

1. İMALATÇI HAKKINDA GENEL BİLGİ

1.1. İmalatçının irtibat bilgileri

- İmalatçının unvanı ve resmi adresi
- İmalat yerinin, binaların ve üretim yerinde bulunan üretim birimlerinin isimleri ve açık adresleri
- İmalatçının irtibat bilgileri ve ürün kusuru ya da ürün geri çağırma gibi durumlarda sorumlu kişiye 24 saat erişilebilecek telefon numarası
- İmalat yerini tanımlayıcı bilgiler (ör. GPS veya diğer coğrafi konumlandırma sistemine göre konum bilgileri)

1.2. İmalathanede gerçekleştirilen izinli ilaç üretim faaliyetleri

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

1.3. İmalathanaede gerçekleştirilen diğer üretim faaliyetleri

- İmalathanede gerçekleştirilen varsa ilaç dışı faaliyetler.

2. İMALATÇININ KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

2.1. İmalatçının kalite yönetim sistemi

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

2.2. Bitmiş ürünleri serbest bırakma prosedürü

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

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

2.3. Tedarikçilerin ve sözleşme yapan kişi/kuruluşların yönetilmesi

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

2.4. Kalite Risk Yönetimi

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

2.5. Ürün Kalite Gözden Geçirmeleri

- Kullanılan yöntemlerin kısa tanımı.

3. PERSONEL

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

4. TESİS VE EKİPMAN

4.1. Tesisler

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

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

- Hava beslemesini, sıcaklığı, nemi, basınç farklarını ve hava değiştirme hızlarını tanımlama ilkeleri ve hava resirkülasyon politikası (%).

4.1.2. Su sistemlerinin kısa tanımı.

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

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

4.2. Ekipman

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

4.2.2. Temizlik ve sanitasyon.

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

4.2.3. İİU bakımından kritik bilgisayarlı sistemler.

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

5. DOKÜMANTASYON

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

6. ÜRETİM

6.1. Ürün tipleri

(Ek 1 veya 2'ye atıfta bulunulabilir):

- Aşağıdakiler de dâhil olmak üzere, üretilen ürün türleri:

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

6.2. Proses validasyonu

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

6.3. Materyal ve depo yönetimi

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

7. KALİTE KONTROL

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

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

8.1. Dağıtım (imalatçının sorumluluğunda olan kısmı)

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

8.2. Şikâyetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme

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

9. İÇ DENETİM

- Planlı denetlemeler, pratik düzenlemeler ve takip faaliyetlerinin kapsadığı alanları seçerken kullanılan kriterlere odaklanarak, iç denetim sisteminin kısa tarifi.

-
- Ek 1** Geçerli üretim yeri izin belgesi sureti
 - Ek 2** Kullanılan etkin maddelerin; uluslararası ve mülkiyete konu olmayan isimlerini (INN) veya yaygın isimlerini (varsa) de içeren, üretilen dozaj şekilleri listesi
 - Ek 3** Geçerli GMP sertifikası sureti (varsa)
 - Ek 4** Adres ve irtibat bilgileriyle birlikte sözleşmeli üreticilerin listesi; dışarıya yaptırılan faaliyetlere ilişkin tedarik zinciri akış şemaları
 - Ek 5** Organizasyon şemaları
 - Ek 6** Malzeme ve personel akışlarını da içeren üretim yeri yerleşim planları ve her ürün türü (dozaj şekli) için üretim işlemlerini gösteren genel akış şemaları
 - Ek 7** Su sistemlerinin şematik çizimleri
 - Ek 8** Ana üretim ve laboratuvar ekipmanlarının listesi