

## DSÖ [WHO] İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI [GMP]: FARMASÖTİK ÜRÜNLER İÇİN TEMEL PRENSİPLER<sup>1</sup>

### Giris

**I**yi Üretim uygulamaları (GMP) konulu ilk taslak metin, 1967 yılında yapılan Yirminci Dünya Sağlık Toplantısında (önerge WHA2034) bir danışmanlar grubu tarafından hazırlanmıştır. Hemen ardından da, "ilaç ve farmasötik özelliklerin imalatı ve kalite kontrolünde iyi üretim uygulamaları şartnamesi taslağı" adı altında Yirmibirinci Dünya Sağlık Toplantısında ele alınmış ve kabul edilmiştir.

Metnin revize edilmiş hali, 1968 yılında Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları konusunda DSÖ Uzman Komitesi'nce tartışılmış ve yirmikinci rapora bir ek belge mahiyetinde yayımlanmıştır. Aynı metin, daha sonra 1971 yılında, Uluslararası Kodeks'e (*International Pharmacopoeia*) ek olarak çoğaltılmıştır (revize edilmiş haliyle). 1969 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, WHA22.50 ilke kararları uyarınca, Uluslararası Ticarete hareket eden Farmasötik Ürünlerin Kalitesi konulu DSÖ Sertifikasyon Taslağının birinci versiyonunu tavsiye ettiği zamanla eş zamanlı olarak İyi Üretim Uygulamaları (GMP) metninin, bu taslağın ayrılmaz bir bütünü olarak kabul etmiştir. Hem Sertifikasyon Taslağının hem de İyi Üretim Uygulamaları'nın (GMP) revize edilmiş sürümleri, WHA28.65 ilke kararları uyarınca 1975 yılında kabul edilmiştir. O tarihten beri, Sertifikasyon Taslağı, aşağıdaki maddelerin sertifikasyonunu da içerecek şekilde genişletilmiştir:

Gıda üreten hayvanlara uygulanan veterinerlik ürünleri; Hem ihraç eden Üye Devlet hem de ithal

eden Üye Devlet tarafından kanunen kontrole tabi tutulacakları zaman dozaj formlarında kullanılacak olan başlangıç materyalleri;Güvenlik ve etkinlik konulu bilgiler (WHA41-18, 1988 ilke kararları).

1992 yılında, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ile ilgili revize edilmiş şartname taslağı, üç kısım olarak sunulmuştur. Bunların içinden sadece Birinci ve İkinci Kısım bu dokümanda yer almaktadır. "İlaç Endüstri'sinde Kalite Yönetimi: felsefe ve zaruri elementler" üst yönetimin ve imalatla birlikte kalite kontrol yönetiminin ortak sorumluluk alanına giren kalite güvence konusunun genel konseptini olduğu kadar İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin temel bileşenlerini ya da alt sistemlerini de tanımlamaktadır. Bunların içinde, hijyen, validasyon, kendi-kendine denetim, personel, tesisler, ekipman, materyaller ve dokümantasyon bulunmaktadır.

"Üretimde ürün uygulamaları" (bölüm 16) ve "Kalite kontrol'de ürün uygulamaları" (bölüm 17), kalite güvencenin genel prensiplerinin yürürlüğe konması için üretim personeli ve kalite kontrol personeli tarafından ayrı ayrı olması gereken aksiyonlara rehberlik etmektedir.

Bu iki kısım, farmasötik ürünler için verilen bu İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin ayrılmaz parçası olan diğer yönetmeliklerle beraber hemen ardından bilginize sunulmaktadır. Tüm bu metinler, DSÖ'nin web sayfasında bulunmaktadır.

([http://www.who.int/medicines/organization/qsm/acUvities/qualityassurance/gmp/gm\\_pcov-cr.html](http://www.who.int/medicines/organization/qsm/acUvities/qualityassurance/gmp/gm_pcov-cr.html)).

<sup>1</sup> Farmasötik ürünler için iyi üretim uygulamaları: temel prensipler. Kaynak: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2003, Ek belge 4 (DSÖ, Teknik Raporlar Serisi, No.908).

İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nda, ara yıllarda kaydedeğer gelişmeler meydana gelmiş ve içinde yeni versiyonların, önemli ulusal ve uluslararası dokümanların bulunduğu belgeler oluşturulmuştur. (2, 3, 4, 5). Böylelikle de, temel prensipleri revize etme ve validasyon konseptine dahil etme gerekliliği ortaya çıkmıştır.

### Genel Düşünceler

Lisanslı farmasötik ürünlerin (Pazarlanma izni olan) yalnızca, aktiviteleri yetkili ulusal merciler tarafından denetlenen yetki sahibi imalatçılar (imalat izin belgesi sahibi partiler) tarafından imal edilmesi gerekmektedir. İyi Üretim Uygulamaları (GMP) için hazırlanmış olan bu rehber belge, Uluslararası Ticarete Hareket eden Farmasötik Ürünler konulu DSÖ Sertifikasyon Taslağının elementlerinden bir tanesi olan İyi Üretim Uygulamaları (GMP) statüsünün, imalat yetkisi verebilmek amaçlı yapılan uygulama değerlendirmeleri aracılığıyla ve imalat tesislerinin denetimini takiben yeterli olduğunun ispatlanabilmesi amacıyla kullanılacaktır. Bu rehber aynı zamanda, devletin ilaç denetçileri için olduğu kadar, endüstrideki üretim, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için bir eğitim malzemesi olarak da kullanılabilir. Bu rehber, ilaçların hazır dozaj formlarındaki imalat operasyonlarında tatbik edilebilir. Bu operasyonlara, hastanelerdeki büyük kapsamlı süreçler ve klinik deneylerde kullanılacak tedarik malzemelerinin hazırlanması da dahildir. Aşağıda belirtilen ürün uygulamalarının, genel rehber<sup>1</sup> niteliğinde düşünülmesi gerekmektedir. Bunlar, bireysel ihtiyaçları gidermek amacıyla benimsenebilir. Yine de, kalite güvenceyle alaklı muadil alternatif yaklaşımlar, geçerli olarak kabul edilecektir. Rehber bütün halde, imalatı yapan personelin güvenliği ya da çevre koruması konularıyla alakalı yönere ışık tutmamıştır: Bu konular normalde zaten ulusal kanunlarla idare edilmektedir. Üretimdeki risklerle ve personelin güvenliğiyle alaklı yeni bir tehlike analizi konsepti de aynı şekilde Bölüm 5'te yeni haliyle ele alınmıştır. İmalatçının kendi-

si, işçilerin güvenliğini ele almalı ve dış çevrenin kirlenmesini engellemek için gerekli tedbirleri almalıdır. Farmasötik maddeler için DSÖ tarafından tayin edilmiş Uluslararası Mülkiyetten Doğmayan İsimler (INNs), tayin edilen diğer isimlerle beraber imkanlar dahilinde kullanılmalıdır.

### Sözlük

Aşağıda verilen tanımlamalar, bu rehberde kullanılan terimler için geçerlidir. Başka yerlerde farklı anlamlar taşıyabilirler

### Aktif Farmasötik Muhteviyat [API]\*

Farmasötik bir dozaj formun imalatında kullanılması amaçlanan ve kullanıldığında o farmasötik dozaj formun aktif bir muhteviyatı halini alan herhangi bir madde ya da madde karışımı. Bu tür maddeler, farmakolojik aktiviteyi ya da hastalığın tanısındaki, tedavisindeki, mitigasyonundaki, tedavisindeki diğer direkt etkiyi veriyor olması beklenmektedir.

### Havakilidi

İki ya da daha fazla odanın (örn. Farklı temizlik sınırlarından) arasına, bu odalar arasındaki hava akışını (hava girişinin gerektiği zamanlarda) kontrol etmek amacıyla eklenmiş iki ya da daha fazla kapısı olan ek bir boşluktur. Havakilidi, insanlar ya da ürünler ve/veya ekipmanların kullanımı için tasarlanmıştır.

\* **Metinlerdeki "mefi mah" ifadeleri, sadece güçlü bir tavsiyeyi ifade etmektedir.**

### Yetkili Kişi

Ulusal denetim mercisi tarafından, imalatı yapılmış olan her hazır ürün partisinin o ülkede geçerli olan kanun ve nizamname çerçevesinde imal edildiğini, test edildiğini ve piyasaya çıkmak için onaylandığını kontrol etmek için tanımlanan kişi.

### Parti (Paket)

Bir tek süreçte ya da bir dizi süreçte işlem gören ve bu suretle de homojen olması beklenen belirli bir miktardaki başlangıç maddesi, ambalaj maddesi veya ürün. Kimi zaman bir partisi, birden fazla alt-partilere bölmek gerekli olabilir. Bunlar daha sonra nihai bir homojen parti oluşturmak için bir araya getirilebilirler. Terminalin sterilizasyonunun yapıldığı durumlarda, partinin ebadı, oto yaşımanın kapasitesine göre belirlenir. Sürekli imalatla, parti, amaçlanan homojenliğiyle özellikle kazanmış bir halde üretimin önceden tanımlanmış bir fraksiyonuna denk gelir biçimde olmalıdır.

### Parti Kayıtları

Toplu bir ürünün ya da hazır ürünün imalatıyla alakalı tüm ürünler. Bu kayıtlar, her bir toplu ürünün ve hazır ürünün kalitesiyle alakalı tüm durumlara ait bir tarihe tutarlar.

### Toplu Ürün

Nihai paketleme aşamasına kadar (Nihai paketleme olmaması) her aşamadan geçmiş ve işlemleri tamamlanmış herhangi bir ürün.

### Kalibrasyon

Bir enstrüman, ölçme sistemi (özellikle tartma), kaydetme ve kontroletme işlemi veya bir madde ölçümünün temsil ettiği değerler tarafından işaret edilen değerlerle, bunlara denk düşen referans standartlarının bilinen değerleri arasındaki ilişkiyi, önceden belirlenen koşullar altında kuran işlemler kümesi.

### Temiz Alan

Tanımlanmış çevresel partikül ve mikrobik kontaminasyon kontrolü yapılmış, içinde kontaminantların oluşması, üremesi ve kalması ihtimalleri son derece azaltılmış alan.

### Konşimento [veya Teslimat]

Bir imalatçının, belirli bir sipariş üzerine tek seferde imal ve tedarik ettiği farmasötüğün (farmasötüklerin) miktarı. Bir konşimento, bir ya da birden fazla parti ya da konteyneri kapsayabilir ve birden fazla batch'e ait materyali ihtiva edebilir.

### Kontaminasyon

Bir kimyasalın ya da yabancı bir maddenin mikrobiyolojik yapısının, istenmedik bir şekilde başlangıç materyaline veya ürünün üretim esnasındaki herhangi bir haline, üretim, numune, paketleme, yenden paketleme, depolama ya da nakliye esnasında karışması.

### Kritik Operasyon

İmalat sürecinde, farmasötik ürünün kalitesinde varyasyona neden olabilecek işlem.

### Çapraz-kontaminasyon

Başlangıç materyalinin, ara ürünün ya da hazır ürünün, başka bir başlangıç materyali veya ürünle, üretim esnasında kontamine olması.

### Hazır Ürün

İmalatın her aşamasından geçmiş ve son ambalaj ve etiketinin de konteyneri ile birlikte hazır halde olduğu dozaj form.

### Süreç-içi Kontrol

Üretim esnasında, ürünün spesifikasyonlarına uyumlu olmasını sağlamak için takip etme veya, gerektiğinde düzeltmeler yapma amaçlı yapılan kontroller. Çevrenin ya da ekipmanın kontrolü, süreç-içi kontrolün bir parçası olarak kabul edilebilir.

### Ara Ürün

Kısmen işlenmiş ama toptan ürün haline gelmeden önce bir takım imalat aşamalarından daha geçmesi icap eden ürün.

## Yüksek Hacimli Parenteral Uygulamalar

Parenteral uygulamalar için ele alınan ve hazır dozaj formunun bir konteyner'de 100 ml ya da fazla miktarda volume sahip olduğu steril çözümler.

### İmalat

Materyallerin ve ürünlerin satın alınmasından, Farmasötik ürünlerin üretimine, kalite kontrolüne, piyasaya çıkarılmasına, depolanmasına ve dağıtılmasına kadar olan tüm işlemler

### İmalatçı

Farmasötik ürünlerin üretim, paketleme, yeniden paketleme, etiketleme ve yeniden etiketleme işlemlerini yürüten şirket.

### Pazarlama Yetkisi

#### {Ürün Lisansı, Tescil Sertifikası}

Bir ürünün detaylı kompozisyonunu ve formülasyonunu ya da muhteviyatının ya da hazır ürünün tanımlanan diğer kodeksini ve spesifikasyonlarını çerçevlendiren ve paketleme, etiketleme ve raf ömrü gibi diğer detayları bildirerek, bu bağlamda yetkili bir ilaç denetim mercisi tarafından çıkartılan yasal belge.

### Ana Formül

Başlangıç materyallerini miktarlarıyla ve paketleme materyallerini, belirli bir hazır ürünü üretmek için gerekli olan tedbir ve prosedürlerle beraber tanımlayan belge veya belgeler kümesi. Bu belge(ler) tüm bu bilgilere ek olarak, süreç-içi kontroller de dahil olmak üzere işlem talimatlarını da göstermektedir.

### Ana Kayıt

Parti dokümantasyonuna temel oluşturma vazifesi gören bir belge ya da belgeler kümesi. (boş parti kaydı).

### Paketleme

Doldurma ve etiketlemenin de dahil olduğu ve toplu bir ürünün, hazır bir ürün haline dönüşmesi için tabi olması gereken tüm işlemler. Steril bir ürünün ya da terminalde sterilize edilmesi amaçlanan bir ürünün aseptik koşullar altında doldurulması, paketlemenin bir parçası olarak kabul edileneç.

### Paketleme Materyali

İçinde basılı malzemenin de olduğu farmasötik ürünlerin paketlenmesinde kullanılan herhangi bir materyal. Bu materyallere, diğer dış paketleme ya da sevkiyat ve nakliye malzemeleri dahil değildir. Paketleme materyalleri, ürünle direkt temas halinde olup olmayacaklarına bakılarak, birincil ya da ikincil olarak tarif edilirler.

### Farmasötik Ürün

İhraç ya da ithal eden ülkenin farmasötik nizamnamelerinin kontrolüne maruz kalacak hazır dozaj ya da hazır dozaj formunun içinde kullanılacak bir başlangıç materyali haliyle, insan ya da veterinerlik kullanımını için amaçlanılan herhangi bir malzeme ya da ürün.

### Üretim

Malzemelerin kabulünden, tabi olduğu işlemlere, paketleme ve yeniden paketlenmesinden, etiketleme ve yeniden etiketlemeye ve son olarak da hazır ürün haline getirilmesine kadar olan farmasötik ürünün hazırlanmasıyla alakalı tüm işlemler.

### Yetkilendirme

Herhangi bir tesisin, sistemin ya da ekipmana dair bir nesnenin hatasız biçimde çalıştığını ve istenen

sonuçların alınmasına yardımcı olduğunu ispatlama faaliyeti. "Validasyon" kelimesinin anlamı, yetkilendirme konseptiyle ilişkilendirilmek için bazen genişletilmektedir.

**Kalite Güvence** (Sayfa 16'ya bakınız).

**Kalite Kontrol** (Sayfa 17'ye bakınız).

### Karantina

Başlangıç, paketleme, gelişmiş ya da toplu veya hazır ürünlerin, piyasaya çıkarılmalarına dair izin kararının veya red kararının ya da yeniden işleme kararının alınması sürecinde fiziksel olarak ya da diğer etkin şekillerle izole edilmiş olması hali.

### Mutabakat

Teorik miktar ve gerçekleşen miktar arasında yapılan mukayese

### Kurtarma

İstenen kalitedeki önceki partilerin (yeniden arıtılmış solvent ya da benzer ürünlerin) bütününe ya da bir kısmının, imalatın daha önceden belirlenen bir aşamasında başka bir partinin içine konulması. Bu işlemin içinde, saf olmayan maddelerin atıktan ayrıştırılması ve bu suretle saf maddenin ya da kullanılmış bir maddenin, ayrı bir kullanım için kurtarıma işlemi de bulunmaktadır.

### Yeniden işleme

Süreç-içi ilaca ait bir yığının ya da partinin, gelişmiş toplu işlemden (hazır biyolojik toplu gelişmiş ürün) veya tek bir parti/yığının toplu ürününün tamamının ya da bir kısmının, onaylanmış bir imalat sürecinde, önceden belirlenmiş spesifikasyonları sağlayamaması üzerine önceki herhangi bir işleme yeniden tabi tutulması. Yeniden işleme prosedürleri arasında biyolojik ilaçlar için de gerekli görülebilmektedir.

dir. Bu gibi durumlarda, Pazarlama yetkisinin bir parçası olarak onaylanmakta ve ön onaydan geçmektedirlerdir.

### Yeniden Çalışma

Tek bir partiden ara ürünün ya da hazır bir ürünün, önceden belirlenen spesifikasyonları elde edememesi nedeniyle farklı bir imalat sürecine tabi tutulması. Yeniden çalışma, beklenmedik bir olaydır ve Pazarlama yetkisinin bir parçası olarak ön onaya tabi değildir.

### Kendinden Kapalı Alan

Personel ve ekipman hareketleri dahil bir operasyonunun tüm açılarının eksiksiz ve tam olarak ayrıştırılmasını sağlamış, kusursuz prosedürleri, kontrolleri ve takibi başarıyla uygulayan tesisler. Bunun içinde, fiziki bariyerler olduğu kadar, havalandırma sistemleri de bulunmaktadır ancak kastedilen alanın iki farklı ya da ayrı bina olması şart değildir.

### Spesifikasyon

İmalat esnasında kullanılan ya da imalat sonunda elde edilen ürünlerin uyum sağlaması gereken özelliklerin detaylı bir listesi. Bunlar, kalite değerlendirmesi için temel unsur özelliğindedir.

### Standart Operasyon Prosedürü [SOP]

Spesifik bir ürün ya da material olması şart olmayan (mesela ekipman işletimi, bakımı ve temizlenmesi, validasyonu; tesislerin temizliği ve çevresel kontrol; numune çalışması ve denetim) bir ürüne dair işlem talimatlarını belirten izinli ve yazılı prosedür. Belirli SOP'ler, ürün-spesifik master ve parti üretim dokümantasyonu sağlamak amacıyla da kullanılabilirler.

### Başlangıç Materyali

Bir farmasötik ürünün üretiminde kullanılan tanımlanmış kalitedeki bir madde. Buna paketleme materyalleri dahil değildir.

## Validasyon

İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensiplerine uyumlu olarak, herhangi bir prosedürün, sürecin, ekipmanın, materyalin, aktivite ya da sistemin, beklenen sonuçlara ulaşmak için gerekli koşulları oluşturduğunun ispatlanması işlemi. (kualifikasyon tanımını da inceleyebilirsiniz.)

## İlaç Endüstrisinde Kalite Yönetimi: Felsefe ve Zaruri Elementler<sup>1</sup>

*Farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP). Bölüm 1. Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Otuzikinci Rapor. Cenevre. DSÖ, 1992, Ek Belge I (WHO Technical Report Series, No. 823)*

İlaç endüstrisinde geniş açıdan bakıldığında, kalite yönetimi genellikle, "kalite politikasını" belirleyen ve yürürlüğe koyan yönetim faaliyetinin bir yansıması olarak tarif edilir. Örn. Kaliteyle alakalı bir organizasyonun, üst yönetim tarafından önceden izin verildiği ve ifade edildiği şekline uygun olarak, bütün itibarıyla amacı ve yönetimi. Kalite yönetiminin temel unsurları şunlardır: Organizasyonel yapıyı, prosedürleri, süreçleri ve kaynakları çerçeveleyen uygun bir altyapı ya da "kalite sistemi"; Bir ürünün (ya da hizmetin), kalite için önceden belirlenmiş şartları tatmin edeceğini yeterli oranda garanti etmek için gerekli olan sistematik aksiyonlar. Bu aksiyonların tamamına, "kalite güvence" denilmektedir.

Bir organizasyon içinde, kalite güvence, bir yönetim aracı vazifesi görür. Sözleşmenin söz konusu olduğu durumlarda, kalite güvencenin güvenilir tedarikçi sağlamak gibi bir fonksiyonu vardır. Kalite güvence, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve kalite kontrol konseptleri, kalite yönetiminin unsurlarıdır. Burada ise, farmasötik ürünlerin üretim ve kontrolleriyle olan ilişkilerini ve altyapısal önemlerini vurgulamak için tarif edilmişlerdir.

## 1. Kalite Güvence

Prensip. "Kalite güvence" terimi, bir ürünün kalitesini bireysel olarak ya da kolektif olarak etkileyen tüm maddeleri kapsayan geniş kapsamlı bir konsepttir. Tamamiyle, üretilecek farmasötik ürünü, amaçlanan kullanımı için üretilmesini sağlamak amaçlı ajanmanlar bütünüdür. Bu nedenle, kalite güvence, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve diğer faktörleri – bu kılavuzda ismi geçmeyen, ürün tasarımı ve geliştirilmesi gibi faktörler dahil olmak üzere – birbiriyle ilişkilendirmektedir. Farmasötik ürünlerin uygun imalatıyla alakalı kalite güvence sistemi şunları güvence altına almalıdır:

- Farmasötik ürünlerin, İyi Üretim Uygulamalarının (GMP) ve buna bağlı diğer kanunların; ayrıca Ürün Laboratuvar Uygulamalarının (GLP) ve Ürün Klinik Uygulamalarının (GCP) hesaba katılarak tasarlanmış ve geliştirilmiş olmasını.
- Üretim ve kontrol işlemlerinin açıkça ve yazılı olarak bir formda toplanmasını ve İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin benimsenmiş olmasını;
- Gürev tanımlarında, yönetsel sorumlulukların açıkça belirtilmiş olmasını;
- Doğru başlangıç ve paketleme malzemelerinin imalatı, tedariki ve kullanımı için ajanmanların yapılmış olmasını;
- Başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve yan ürünler ve diğer süreç-içi kontrol, kalibrasyon ve validasyonlarla ilgili gerekli tüm kontrollerin yapılmış olmasını;
- Hazır ürünlerin, önceden tanımlanmış prosedürlere göre hatasız biçimde işlendiğini ve kontrol edildiğini;
- Farmasötik ürünlerin herbirinin pazarlama izin şartnamesine ve diğer nizamnamelere uygun biçimde kontrol edildiğini ve üretildiğini tasdik eden yet-

<sup>1</sup> Bu madde, Kimyasalların, insan sağlığına ve çevre koşullarına zarar vermemişliğini test etme amaçlı bir kanun maddesidir. Bu, Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda Uzman DSÖ Uzman Komitesinin otuzuncu raporundaki "hükümetin ilaç kontrol laboratuvarlarında takip edilen Ürün Laboratuvar uygulamalarından" (DSÖ Teknik Rapor Serisi, No.748, 1987, Ek Belge 1.) farkındır.

kili kişilerin (bölüm 9.11 ve 9.12'yi, inceleyiniz) farmasötik ürünlerin üretimi, kontrolü ve piyasaya çıkış onayı olmadan satılmamasının ya da tedarik edilmemesinin sağlanması;

(h) mümkün olduğunca, farmasötik ürünlerin, imalatçı tarafından depolandığını, dağıtıldığını ve bu bağlamda muameleye maruz kaldığını ve kalitenin raf ömrü boyunca korunduğunu gösterir tatmin edici aranjmanların mevcut olması;

(i) kalite güvence sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini düzenli olarak değerlendiren bir kendi-kendine denetim ve/veya kalite denetimi için bir prosedürün var olduğunu;

(j) sapmaların raporlanmasını, araştırılmasını ve kaydedilmesini;

(k) ürün kalitesi üzerinde bir etkisi olabilecek değişikliklerin onaylanması için bir sistemin olmasını;

(l) farmasötik ürünlerin kalitesi için düzenli değerlendirmelerin, sürecin tutarlılığını ve devamlı gelişimini sağlayacak şekilde yürütülmesini; 1.3 İmalatçı, farmasötik ürünlerin sorumluluğunu üstlenerek, bunların amaçlanan kullanımları için uygun olmasını, pazarlama izin şartnamesine uygun olmasını ve hastaları yetersiz güvenlikten, kaliteden ya da etkiden kaynaklanan bir riske maruz bırakmamayı garanti etmelidir. Bu kalite hedefinin elde edilmesi, üst yönetimin sorumluluğu altındadır ve şirket içindeki farklı pek çok departmandeki çalışanların, şirket tedarikçilerinin ve distribütörlerin işbirliğini ve bağlılığını gerektirmektedir. Kalite hedefine güvenilir bir şekilde ulaşmak için, İyi Üretim Uygulamaları'nı ve kalite kontrolü kapsayacak şekilde, son derece kapsamlı bir şekilde tasarlanmış ve hatasız bir şekilde yürürlüğe konulmuş bir aklite güvence sisteminin olması gerekmektedir. Bu sistemin tamamıyla dokümanite edilmesi ve etkinliğinin takip edilmesi çok kritiktir. Kalite güvence sisteminin tüm kısımları, yeterli sayıda işinin ehli personelle oluşturulmalı ve yeterli ve uygun tesislere, ekipmana ve birimlere sahip olmalıdır.

## 2. Farmasötik Ürünler İçin İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

2.1 İyi Üretim Uygulamaları (GMP), kalite güvencesinin, ürünlerin tutarlı bir şekilde üretildiğini ve amaçlanan kullanımlarının kalite standartlarına ve pazarlama izninin gerektirdiği şekline uygun olup olmadığını kontrol eden kısımdır. İyi Üretim Uygulamaları'nın öncelikli amacı, farmasötik üretimle alakalı riskleri azaltmaktır. Bu tür riskler, temelde iki çeşittir: Çapraz-kontaminasyon (özellikle beklenmeyen kontaminantlara ilintili) ve örneğin, konteynerler üzerine konulan yanlış etiketlerin neden olduğu karışımlar (ürünlerin karışması). İyi Üretim Uygulamaları (GMP) altında:

(a) tüm imalat süreçleri açıkça tanımlanır, deneyimler ışığı altında sistematik olarak gözden geçirilir ve spesifikasyonlarına uygun ve istenen kalitedeki farmasötik ürünlerin tutarlı bir şekilde üretilmeye muktadir oldukları ispatlanır;

(b) liyakat ve validasyon işlemleri yapılır;

(c) İçlerinde aşağıdaki maddelerde belirtilen kaynaklar da dahil olmak üzere gerekli tüm kaynakların verilmiş olduğunun;

(i) Uygun biçimde eğitilmiş ve kalifiye personel;

(ii) Yeterli tesis ve boş alan;

(iii) Uygun ekipman ve hizmet;

(iv) Uygun materyal, konteynir ve etiket;

(v) Onaylanmış prosedür ve talimatlar;

(vi) Muntazam depolama ve nakliye;

(vii) Yeterli sayıda personel, laboratuvar ve süreç-içi kontrol için ekipman;

(d) Talimatların ve prosedürlerin, açık ve tahsis edilmiş işletmenin özelliklerine göre anlaşılır bir dille yazılmış olmasını;

(e) Operatörlerin, prosedürleri hatasız biçimde yürütmesini sağlayacak şekilde eğitilmiş olmalarını;

(f) Kayıtların (manuel olarak ve/veya kayıt enstrümanlarıyla), imalat esnasında tutulmuş olmasını ve bu suretle daha önceden tanımlanmış tüm prosedür

ve talimatların gerçekten uygulanmış olmasının ve ürünlerin amaçlanan kalite ve kantitede olmasının sağlanması; yaşanan herhangi belirgin bir sapmanın ise eksiksiz olarak kaydedilmesini ve araştırılmasını;

(g) İmalat ve dağıtımı kapsayan kayıtların, takip edilecek partinin eksiksiz bir geçmişle beraber kapsamlı ve ulaşılabilir bir şekilde tutuluyor olması;

(h) Ürünlerin muntazaman depolandığının ve dağıtımının muntazaman sağlandığının ve bu suretle da kalitelerinde oluşabilecek risklerinin azaltıldığını;

(i) Herhangi bir parti ürünün, satıştan ya da tedarik zincirinden geri çevirilebilmesini sağlayacak bir sistemin mevcut olmasını;

(j) Pazarlanan ürünlere dair yapılan şikayetlerin incelenmesini, kalitede yaşanan kusurların araştırılmasını ve kusurlu ürünlerin bir kez daha yaşanması için gerekli olan önlemlerin alınmasını.

### 3. Sağlık Koruma ve Hijyen

3.1 İlaç ürünlerinin imalatının her aşamasında, yüksek bir sağlık koruma ve hijyen seviyesinde çalışıyor olması gerekmektedir. Sağlık Koruma ve Hijyen terimlerinin kapsamı, personel, tesis, ekipman ve aparatlar, üretim materyalleri ve konteynırlar, temizlik ve dezenfekte ürünleri ve ürünün kontaminasyonuna kaynak oluşturabilecek herşey. Kontaminant özelliği taşıyabilecek tüm potansiyel kaynakların, kapsamlı bir entegre sanitasyon ve hijyen programından geçirilerek ortadan kaldırılması gerekmektedir. (Kişisel hijyen için, ayrıca 11. kısmı ve sağlık koruma için ise 12. kısım "Tesisler"i inceleyebilirsiniz.)

### 4. Nitelik ve Validasyon

4.1 İyi Üretim Uygulamaları'na uygun olarak, herbir farmasötik şirketinin, operasyonlarının kontrol edilmesinin kritik bir parçası olan hangi nitelik ve validasyon işlerinin gerekli olduğunu bilmeleri sorusuna cevap bulmaları gerekmektedir.

4.2 Bir şirketin liyakat ve validasyon programının temel elementleri, validasyon temel planında açıkça tarif edilmeli ve belgelenmelidir.

4.3 Liyakat ve validasyon işlemleri, aşağıdaki konulara belgesel kanıt sağlamak ve oluşturmak zorundadır:

Tesislerin, destek birimlerinin ve süreçlerin, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) (dizayn liyakatı veya (DL)) şartnamesine uygun biçimde tasarlanmış olması; Tesislerin ve destek birimlerinin, dizayn spesifikasyonlarına (kurulum liyakatı veya KL) uygun biçimde kurulmuş ve kullanılıyor olması;

(c) Tesislerin, destek birimlerinin ve ekipmanın, dizayn spesifikasyonlarına (operasyonel liyakat veya OL) uygun biçimde işletiliyor olması;

Spesifik bir sürecin, önceden belirlenmiş olan spesifikasyonları ve kalite niteliklerini (süreç validasyonu veya SV, bir başka deyişle Performans Liyakatı veya PL) karşılayan belirli bir ürünün sürekli üretimini sağlama.

Ürünün kalitesini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileme ihtimali olan ve tesislerde, birimlerde, ekipman ya da süreçlerde meydana gelen belirli değişikliklerin de dahil olduğu operasyonun herhangi bir cephesinin yetkilendirilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Liyakat ve validasyon, Kalifikasyon ve validasyon işlemleri, tek seferde tamamlanıp, unutulacak işlemler olarak düşünülmemelidir. Aksine, süregelen bir programla, ilk yürürlük hali takip edilmeli ve bu kontrol işlemleri yıllık bir inceleme planına dayandırılmalıdır.

Devam eden validasyon statüsüne olan bağlılık, kalite manueli ve validasyon temel planı gibi ilgili şirket belgelerinde yer almalıdır. İşleyen validasyon sorumluluğu, açıkça tanımlanmalıdır.

4.8 Validasyon çalışmaları, İyi Üretim Uygulamaları'nın zaruri bir parçasıdır ve önceden tanımlanmış ve onaylanmış protokollere uygun şekilde yürütülmelidir.



4.9 Kaydedilen sonuçları ve buna bağlı olarak elde edilenleri özetleyen yazılı bir rapor hazırlanmalı ve saklanmalıdır.

Süreç ve prosedürler, yürütülen validasyon sonuçlarına bağlı olarak oluşturulmalıdır. Analitik test yöntemlerinin, otomatikleştirilmiş sistemlerin ve temizlik prosedürlerinin validasyonu işlemine özel ihtimal gösterilmesi kritik ve önemli bir noktadır.

## 5. Şikayetler

5.1 *Prensip*. Potansiyel olarak defektif olan ürünlerle ilgili tüm şikayetler ve diğer bilgiler, "yazılı prosedürlere göre dikkatle incelenmeli ve bu bağlamda düzeltici aksiyon planı alınmalıdır".

5.2 Şikayetlerle ilgilenmekten sorumlu olacak ve alınması gereken tedbir kararlarını alacak bir kişi, kendisine yardımcı olacak yeterli sayıda personelle birlikte tayin edilmelidir. Bu kişi, yetkili kişiden farklı biri olursa, ikinci kişiyi yapılan herhangi bir şikayetten, araştırmadan ya da toplanan üründen haberdar olması gerekecektir.

5.3 Alınması gereken aksiyonları tarif eden yazılı prosedürler olmalıdır. Bu aksiyonların içinde, olası bir ürün defeksiyonu ihtimaline doğrultusunda yapılan bir şikayete göre ürünü geri çekme düşüncesi de olmalıdır.

5.4 Bir şikayetin, taklit ürün nedeniyle meydana gelip gelmediğini tespit etmek için özel ihtimam gösterilmesi şarttır.

5.5 Bir ürün defeksiyonu nedeniyle yapılan herhangi bir şikayet, tüm orijinal detaylarıyla kaydedilmeli ve derinlemesine araştırılmalıdır. Kalite kontrolden sorumlu olan kişinin, bu tür araştırmaların yürütülmesi içinde aktif olması normal bir aktivitedir.

5.6 Bir parti içerisinde, ürün defeksiyonu farkedilmiyorsa ya da defeksiyonun sözkonusu olabileceğinden şüphe ediliyorsa, herhangi bir defektif ürünün karışmış olma ihtimaline karşı diğer partilerin de

kontrol edilip edilmemesi gerekliliği enine boyuna düşünülüp, karar verilmelidir. Özellikle, defektif partinin içinden yeniden işlenmiş bir ürün içeren diğer partilerin incelenmesi gereklidir.

5.7 Gerekli olduğunda, uygun takip aksiyonları, hatta gerekiyorsa ürünün toplanması işlemleri, şikayetin soruşturmasından ve değerlendirmesinden sonra yapılmalıdır.

5.8 Şikayet üzerine alınan tüm kararlar ve buna karşın alınan tüm önlemler, söz konusu parti kayıtlarına kaydedilmeli ve ilgili referansa belirtilmelidir.

5.9 Şikayet kayıtları, dikkat gerektiren ve ürünün pazardan toplanmasına haklı bir gerekçe sağlayan belirli ya da tekrar eden problemlerin görülmesi durumunda düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

5.10 Bir imalatçı, muhtemel hatalı bir imalattan, bozulmuş üründen ya da ürünle ilgili diğer herhangi bir kalite probleminin başgöstermesinden sonra belirli bir aksiyon almayı düşünüyorsa, yetkili mercilerin konuyla ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir.

## 6. Ürünlerin Toplanması

6.1 *Prensip*. Defektif olduğu bilinen ya da şüphelenilen ürünlerin, pazardan derhal ve etkin bir şekilde toplanmasını sağlayan bir sistem olmalıdır.

6.2 Yetkili kişi, toplanacak ürünlerin koordinasyonundan ve yürütülmesinden sorumlu olmalıdır. Yetkili kişi, toplama işlemlerinin her aşamasını, gerekli olan aciliyet anlayışıyla yürütmek için yeterli sayıda personele sahip olmalıdır.

6.3 Herhangi bir toplama işleminin organizasyonu için düzenli olarak gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gereken yazılı prosedürler olmalıdır. Ürünlerin toplama işleminin, dağıtım zincirinin gerekli olan her aşamasına derhal inebileceği ve uygulamaya alınabileceği nitelikte olması gerekmektedir.

6.4 Toplanan ürünlerin, güvenli ve tefrik edilmiş bir bölgede, nasıl bir işlem göreceklarine karar verilene kadar depolanması için yazılı prosedürlere bir talimatın eklenmesi gerekmektedir.

6.5 Bir ürünün defolu olduğu biliniyorsa veya defolu olduğundan şüpheleniyorsa, söz konusu ürünlerin pazardan toplanması niyetine istinaden, bu ürünlerin dağıtılmış olduğu tüm ülkelerin yetkili tüm mercilerinin derhal bilgilendirilmesi gerekmektedir. Dağıtım kayıtları, yetkili kişinin bilgisine her zaman hazır ve nazır olmalı ve bu kayıtlar, ürünlerin geri çekilme işlemi söz konusu olduğunda, bu aksiyonun etkili bir şekilde yapılabilmesi amacıyla toptancılar ve tedarik edilen müşterilerle (klinik testler ve medikal numuneler ellerine ulaştırılmış ihraç ürünleri alanlar da dahil olmak üzere) ilgili kapsamlı bilgiler içermelidir.

6.6. Geri çekme sürecinin tüm aşamaları takip ve kayıt edilmelidir. Kayıtlarda ürüne karşı alınan tedbirler de bulunmalıdır. Ürünlerin dağıtılan ve kurtarılan miktarları arasındaki bir mutabakat özeti de ayrıca Nihai bir raporda belirtilmelidir.

6.7 Ürünlerin toplanması organizasyonlarının etkinliği, zaman zaman test edilmeli ve değerlendirilmelidir.

## 7. Sözleşmeli (Taşeron) Üretim ve Analiz

7.1 *Ilke*. Sözleşmeli üretim ve analiz, üzerinde anlaşılması ve tatmin etmeyecek kalitede bir ürünün ya da işin ortaya çıkmasına neden olacak yanlış anlaşılmalardan kaçınmak amacıyla hatasız biçimde tanımlanması gerekmektedir.

### Genel

7.2 Sözleşmeli üretim ve analiz için yapılan tüm düzenlemelerin (teknik ya da diğer aranjmanlarda teklif edilen değişiklikler de dahil olmak üzere), söz konusu ürünün Pazarlama yetkisiyle uyumlu olması gerekmektedir.

7.3 Sözleşme, sözleşmeyi veren tarafa, sözleşmeyi alan tarafın tesislerini denetleme müsaadesini vermektedir.

7.4 Sözleşme analizi durumunda, ürünün piyasaya çıkmasıyla ilgili Nihai onayın, yetkili kişi tarafından verilmesi gerekmektedir.

### Sözleşmeyi Veren Taraf

7.5 Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi alan tarafın, gerekli iş veya testleri, sözleşme aktivitelerinin onaylanması ve sözleşme aracılığıyla, bu rehberde tanımlanan İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensiplerine bağlı kalınması işlemlerini başarıyla yürütme konusundaki yeterliliğini denetlemekten sorumludur.

7.6 Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi alan tarafa, sözleşmeli operasyonları, pazarlama yetkisine ve diğer tüm yasal şartnamelere uygun olarak hatasız biçimde yürütebilmesi için gerekli olan tüm bilgileri sağlamakla yükümlüdür. Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi alan tarafın, tesislere, ekipman personeline, diğer materyal ya da ürünlere tehlike arzedecek ürün, işler ya da testlerle ilgili herhangi bir sorundan tamamiyle haberdar olmasını sağlamalıdır.

7.7 Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi alan tarafça teslim edilen süreç dahilindeki tüm ürün ve materyallerin, kendilerine ait spesifikasyonlarla uyum içerisinde olduğundan ya da ürünün yetkili kişi tarafından piyasaya çıkarıldığından emin olması gerekmektedir.

### Sözleşmeyi Alan Taraf

7.8 Sözleşmeyi alan tarafın, sözleşmeyi veren tarafça sipariş edilen işleri tatmin edici bir şekilde yürütmek için gerekli olan yeterli tesis, ekipman, bilgi birikimi ve deneyime sahip olmalıdır. Sözleşmeli imalat, sadece imalat yetkisine sahip bir imalatçı tarafından üstlenilebilir.

7.9 Sözleşmeyi alan taraf, kendisine tevdi edilen işlerin herhangi bir kısmını, sözleşmeyi veren tarafın anlaşmayla ilgili ön değerlendirmesi ve onayı olmaksızın üçüncü partilere devredemez. Sözleşmeyi alan taraf ve üçüncü bir parti arasında yapılan anlaşmalar, imalatla ilgili analitik bilgileri, sözleşmeyi veren tarafla, sözleşmeyi alan taraf arasında yapılan orijinal anlaşmadaki yol haritasıyla tutarlı olacak şekilde sağlıyor olmalıdır.

7.10 Sözleşmeyi alan taraf, sözleşmeyi alan taraf için imal edilen ve/veya analiz edilen ürünün kalitesini bir şekilde etkileyecek her türlü aktiviteden uzak durmalıdır.

### “Sözleşme”

7.11 Sözleşmeyi veren tarafla, sözleşmeyi alan taraf arasında, her iki tarafın sorumluluklarını açıkça ifade eden yazılı bir sözleşme yapılması gerekmektedir.

7.12 Sözleşme, tüm parti ürünlerin piyasaya çıkma iznini veren veya analiz sertifikasını çıkartan yetkili kişinin sorumluluklarını eksiksiz biçimde yerine getireceğini ve tüm partilerin ilgili üretim yerinde ürettiğini ve pazarlama izin şartnamesine uygunluğu açısından kontrol edeceğini açıkça ifade etmelidir.

7.13 Sözleşmenin teknik yönleri, farmasötik ürünler, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve analizler konusunda gerekli bilgiye sahip uzman kişiler tarafından belirlenmelidir.

7.14 Üretim ve analizle ilgili tüm ajanmanlar, Pazarlama yetkisiyle uyumlu olmalı ve her iki tarafça onaylanmalıdır.

7.15 Sözleşme, materyallerin satın alınması, test edilmesi ve piyasaya çıkarılması, ayrıca süreç-içi kontroller de dahil olmak üzere üretim ve kalite kontrol görevlerini, yine ayrıca numuneleme ve analiz sorumluluklarını kimlerin üstlendiğini açıkça tanımlıyor olmalıdır. Sözleşme analizinin yapıldığı

hallerde, sözleşme, sözleşmeyi alan kişinin, imalatçının tesislerinden numune alıp almaması gerektiğini de açıkça belirtiyor olmalıdır.

7.16 İmalat, analitik, dağıtım kayıtları ve referans numuneler, sözleşmeyi veren tarafça saklanmalı ya da sözleşmeli taraf istediğinde kendisine verilecek şekilde hazır tutulmalıdır. Bir şikayetin ya da bir ürünün defektif olmasıyla alakalı bir şüphenin söz konusu olması durumunda, ilgili ürünün kalitesini değerlendirmeye alakalı tüm kayıtlar, sözleşmeyi veren tarafın ürün defekti/geri çekme prosedürlerinde belirtilmeli ve istendiğinde yine sözleşmeyi veren tarafın erişimine açık tutulmalıdır.

7.17 Sözleşme, başlangıç materyallerinin, ara ve hazır ürünlerin, reddedilmesi durumunda neler yapılması gerektiğini tanımlıyor olmalıdır. Sözleşme ayrıca, sözleşme analizi, test edilmiş ürünün reddedilmesi gerektiğini gösterirse, takip edilmesi gereken prosedürleri de tanımlamalıdır.

### 8. Kendi-Kendine Denetim ve Kalite Denetimleri

8.1 *Prensip*. Kendi-kendine denetimin amacı, imalatçının, üretim ve kalite kontrolün tüm açılarından İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'na uyum sağlayıp sağlamadığını değerlendirebilmektir. Kendi-kendine denetim programı, İyi Üretim Uygulamaları'nın yürütülmesindeki herhangi bir kusuru tespit edecek ve gerekli düzeltici aksiyonları tavsiye edecek şekilde dizayn edilmelidir. Kendi-kendine denetimlerin, rutin olarak yapılması ve belki de, buna ek olarak, özel durumlarda, örn: ürünlerin toplanması ya da repete halde reddedilmesi durumunda veya sağlık mercileri tarafından bir denetim duyurusu yapıldığında gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Kendi-kendine denetimden sorumlu ekip, İyi Üretim Uygulamaları'nın yürürlüğe alınmasını objektif olarak değerlendirebilecek personelden oluşturulmalıdır. Düzeltici aksiyon planıyla ilgili tüm tavsiyelerin yürürlüğe alınması gerekmektedir. Kendi-kendine denetimle ilgili prosedür-

lerin belgelerle tutulması ve takip edilmesi gereken etkin bir programın da hazırlanması ayrıca gerekmektedir.

### Kendi-Kendine Denetimle İlgili Kalemler

8.2 Minimum ve bir örnek standarttaki koşulların sağlanması için, kendi-kendine denetimle ilgili talimatların yazılı olarak hazırlanması gerekmektedir. Bu talimatların içinde, asgari aşağıdaki kalemlerin de olduğu İyi Üretim Uygulamaları şartnamesi konulu bir soru formu da bulunmalıdır:

- (a) Personel;
- (b) Personel tesislerinin de içinde olduğu tesisler;
- (c) bina ve ekipmanların bakımı;
- (d) Başlangıç materyallerinin ve hazır ürünlerin depolanması;
- (e) ekipman;
- (f) üretim ve süreç-içi kontroller;
- (g) kalite kontrol;
- (h) dokümantasyon;
- (i) Sağlık koruma ve hijyen;
- (j) validasyon ve revalidasyon programları;
- (k) enstrümanların ve ölçme sistemlerinin kalibrasyonu;
- (l) ürünlerin toplanması prosedürleri;
- (m) şikayetlerin ele alınması ve yönetimi;
- (n) etiket kontrolü;
- (o) önceki kendi-kendine denetimlerin ve alınan düzeltici tedbirlerin sonuçları.

### Kendi-Kendine Denetim Ekibi

8.3 Yönetimin, ilgili alanlarında ve İyi Üretim Uygulamalarına aşına olan uzman kişilerden seçtiği bir kendi-kendine denetim ekibi olmalıdır. Ekibin üyeleri, şirketin içinden ya da dışından olabilir.

### Kendi-Kendine Denetimin Sıklığı

8.4 Kendi-kendine denetimlerin yürütülmesi sıklığı şirket kurallarına bağlı olarak farklılık gösterebilir ancak bunların yılda en az bir kez yapılması zorunludur. Bu sıklık süresinin, prosedürlerde açıkça belirtilmesi gerekmektedir.

### Kendi-Kendine Denetim Raporu

8.5 Kendi-kendine denetimin ardından bir rapor hazırlanması gerekmektedir. Raporu şu bilgiler bulunmalıdır:

Kendi-kendine denetim sonuçları; Değerlendirme ve sonuçlar; Tavsiye edilen düzeltici aksiyonlar,

### Takip Aksiyonu

8.6 Etkin bir takip programının olması gerekmektedir. Şirket yönetiminin hem kendi-kendine denetim raporunu hem de düzeltici aksiyonları, gerektiğinde değerlendirmesi gerekmektedir.

### Kalite Denetimi

8.7 Kendi-kendine denetimleri, bir kalite denetimiyle desteklemek son derece faydalı olabilir. Kalite denetiminin içinde, kalite sistemini geliştirmeye yönelik spesifik bir amaçla yürütülen, kalite sisteminin tamamının ya da bir kısmının incelenmesi ve denetlenmesi işlemleri bulunmaktadır. Kalite denetimi işlemleri, genellikle dışarıdan gelen bağımsız uzmanlar tarafından veya yönetim tarafından bu amaç için tayin edilmiş bir ekip tarafından gerçekleştirilir. Bu denetimlerin genişletilerek, tedarikçilere veya tasheronlara uygulanması da mümkündür. (bölüm 7, "Tasheron (Sözleşme) imalatı ve analiz'i inceleyiniz.)

### Tedarikçilerin Denetimi ve Onaylama

Kalite kontrolden sorumlu olan kişinin, önceden belirtilenen spesifikasyonlara uygun şekilde başlangıç ve ambalaj materyalleri tedarik eden tedarikçile-

rin onayıyla ilgili diğer tüm departmanlarla sorumluluğu paylaşıyor olması gerekmektedir.

Tedarikçilerin onaylanmasından ve onaylı tedarikçiler listesine ya da spesifikasyonlarına eklenmesinden önce, değerlendirilmeleri gerekmektedir. Değerlendirmede, tedarikçinin geçmiş ve tedarik edilecek malzemelerin niteliği hesaba katılmalıdır. Şayet denetim gerekiyorsa, tedarikçinin İyi Üretim Uygulamaları (GMP) standartlarına uygun olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir.

## 9. Personel

9.1 *Prensip*. Kalite güvence ve farmasötik ürünlerin ve aktif maddelerin kontrolü ve hatasız üretimi ile ilgili tatminkar bir sistemin kurulması ve korunmasında esas olan insandır. Bu nedenle, imalatçının sorumlu olduğu görevlerin yürütülmesi için yeterli miktarda kalifiye personelin hazır olması gerekmektedir. Bireysel sorumlulukların açık ve net bir şekilde tanımlanmış olması ve ilgili kişiler tarafından anlaşılması; ayrıca bu sorumlulukların yazılı tanımlamalar olarak da kayda geçmesi gerekmektedir.

### Genel

9.2 İmalatçının, gerekli öz nitelikler ve pratik deneyime sahip olan yeterli sayıda personeli istihdam etmesi zorunludur. Herhangi bir bireyin üzerine verilen sorumlulukların kapsamı, kalitede bir riske neden olmaması için çok geniş kapsamlı olmamalıdır.

9.3. Sorumlu tüm personelin kendilerine verilmiş vazifeleri, yazılı tanımlamalar halinde hazır bulundurulmalıdır ve bu kişilere, sorumluluklarını yerine getirebilmeleri için yeterli seviyede yetkinin verilmiş olması gerekmektedir. Kendilerine verilen görevler, tatmin edici öz niteliklere sahip yardımcılara delege edilebilir. İyi Üretim Uygulamaları'nın yürütülmesiyle alakalı personelin sorumluluklarında boşluklar ya da açıklanmamış örtüşmeler olmamalıdır. İmalatçının bir organizasyon şeması olması gerekmektedir.

9.4 Tüm personelin, kendilerini etkileyen İyi Üretim Uygulamaları'nın prensiplerinden haberdar olması ve hijyen talimatları da dahil olmak üzere, kendi ihtiyaçlarıyla alakalı olan tüm birincil ve sürekli eğitim programlarına dahil edilmeleri gerekmektedir. Tüm personelin, yüksek kalite standartlarının kurulması ve korunması konularında destekçi olabilmeleri için motive edilmeleri gerekmektedir.

9.5 Üretim, depolama ve kalite kontrol alanlarına, yetkisiz kişilerin girmesini engellemek için tedbirlerin alınması lazımdır. Bu alanlarda çalışmayan personelin, bu alanları giriş/çıkış yapmak için kullanılması yasaklanmalıdır.

### Kilit Mevkideki Personel

9.6 Kilit mevkideki personel konsepti tanımı, üretimin başını, kalite kontrolün başını ve yetkili kişileri içermektedir. Normalde, temel üretim süresi, tam zamanlı çalışan personelin varlığıyla oluşturulmalıdır. Üretim ve kalite kontrolün başında olan kişilerin, birbirlerinden bağımsız olmaları gerekmektedir. Büyük organizasyonlarda, bu tür fonksiyonları delege etmek icap edebilir; yine de sorumluluğun delege edilmesi söz konusu olmayacaktır.

9.7 Farmasötik ürünlerin kalite kontrolünü ve imalatını yürütmekten sorumlu kilit mevkideki personelin, ulusal kanunların gerektirdiği eğitim ve pratik deneyimleri almış olmaları gerekmektedir. Aldıkları eğitimlerin, aşağıdaki konuların bir kombinasyonu halinde olması gerekmektedir.

- (a) Kimya (analitik ya da organik) veya biyokimya;
- (b) Kimya mühendisliği;
- (c) mikrobiyoloji;
- (d) farmasötik bilimler ve teknoloji;
- (e) farmakoloji ve toksikoloji;
- (f) fizyoloji;
- (g) ilgili diğer bilimler.

Bu kişilerin de aynı şekilde farmasötik ürünlerin üretimi ve kalite güvencesi konularında pratik bilgilerinin olması gerekmektedir. Bu tür bir deneyimin edinilmesi için, bir hazırlık dönemine ihtiyaç duyulabilir. Bu dönem içinde, bu kişiler, profesyonel rehberler öncülüğünde, görevlerini tatbik etmeye alıştırlırlar. Uzmanların bilimsel eğitimleri ve pratik deneyimleri, kendilerine, bilimsel prensiplere ve farmasötik ürünlerin imlat ve kalite kontrol aşamalarında karşılaşılan uygulama problemleri üzerine bağımsız yargılar yapabilmeye yetisi kazandıracak nitelikte olmalıdır.

9.8 Üretim ve kalite kontrolün başında olan kişinin, kaliteyle ilgili genellikle paylaştıkları ya da ortak olarak yürüttükleri sorumluluk paydaları bulunmaktadır. Ulusal düzenlemelere göre, bunlar şu şekilde olabilmektedir:

- (a) düzeltmeler de dahil olmak üzere yazılı prosedürlerin ve diğer belgelerin otorizasyonu;
- (b) imalat ortamının izlenmesi ve kontrol edilmesi;
- (c) fabrika hijyeni;
- (d) analitik aparatların kalibrasyonu ve sürecin onaylanması;
- (e) kalite güvence prensiplerinin prensiplerinin ve uygulamalarının da dahil olduğu eğitim
- (f) materyal tedarikçilerinin onaylanması ve izlenmesi;
- (g) Sözleşmeli imalatçıların onaylanması ve izlenmesi;
- (h) materyallerin ve ürünlerin depolama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi;
- (i) süreç-içi kontrollerinin performansı ve değerlendirilmesi;
- (j) kayıtların tutulması;
- (k) İyi Üretim Uygulamaları şartnamesine uyum sağlanıp sağlanmadığının takip edilmesi;
- (l) ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin takip edilebilmesi için denetim, takip ve numune alınması işlemleri.

9.9 Üretimin Başında Olan Kişinin, Genel Anlamda Aşağıdaki Sorumlulukları Yerine Getiriyor Olması Gerekir:

- (a) İstenen kaliteyi elde edebilmek için, ürünlerin uygun belgelere (ve belgelerde belirtilen biçimde) birlikte üretilmesini ve depolanmasını sağlamak;
- (b) Üretim operasyonlarıyla alakalı talimatları onaylamak. Bu talimatların içinde, süreç-içi kontrolleri de bulunmaktadır. Ayrıca bu talimatların kati suretle yürürlüğe girmesini sağlamak;
- (c) Üretim kayıtlarının, tayin edilmiş kişi tarafından değerlendirilmesini ve imzalanmasını sağlamak;
- (d) Departmanın, tesislerin ve ekipmanın bakımının kontrolünü yapmak;
- (e) Kontrol ekipmanının uygun süreç validasyonunun ve kalibrasyonunun yapıyor ve kayda geçiyor olmasını ve bu raporların sürekli hazır tutulmasını sağlamak;
- (f) Üretim personelinin gerekli birincil ve sürekli eğitimlerinin yapılmasını ve ihtiyaca göre tatbik edilmesini sağlamak.

9.10 Kalite Kontrolün Başında Olan Kişinin, Genel Anlamda Aşağıdaki Sorumlulukları Yerine Getiriyor Olması Gerekir:

- (a) Spesifikasyonlarına göre, başlangıç materyallerini, ambalaj materyallerini ve ara, toplu ve hazır ürünlerin onaylanmasını yapmak ya da reddetmek;
- (b) Parti kayıtlarını değerlendirmek;
- (c) Gerekli tüm test işlemlerinin yapılmasını sağlamak;
- (d) Numuneleme talimatlarını, spesifikasyonlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak;
- (e) Sözleşme kapsamına göre yürütülen analizleri onaylamak ve takip etmek;
- (f) Departmana, tesislere ve ekipmana yapılan bakım işlemlerini kontrol etmek;

(g) Analitik prosedürlerin validasyon işlemleri de dahil olmak üzere uygun validasyon işlemlerini ve kontrol ekipmanlarının kalibrasyonlarını yürütmek;

(h) kalite kontrol personeli için gerekli olan birincil ve sürekli eğitim süreçlerinin yerine getirilmesini ve ihtiyaca göre tatbil edilmesini sağlamak.

Kalite Kontrol'ün diğer vazifeleri, bölüm 17.3 ve 17.4'te özetlenmektedir.

9.11 Yetkili kişi, hazır ürünlerin teknik ve kanuni şartnamelere uygun olmasını sağlamaktan ve hazır ürünlerin satış için piyasaya çıkarılmasıyla ilgili izinleri sağlamaktan sorumludur. Yetkili kişi, aynı zamanda aşağıda kalem kalem belirtilen diğer aktivitelerde de rol alacaktır:

(a) Kalite sisteminin yürürlüğe sokulmasında (ve gerektiğinde kurulmasında);

(b) Şirketin kalite manuelinin geliştirilmesi konusunda pay sahibi olmada;

(c) Düzenli iç denetimlerin veya kendi-kendine denetimlerin takibinde;

(d) Kalite kontrol departmanının gözetiminde;

(e) Dış denetimlerde rol almada (bayi denetimlerinde);

(f) Validasyon programlarında rol almada.

9.12 Hazır bir parti ürünün veya tek ürünün piyasaya çıkmasına ilişkin verilecek onayın yürütülmesi, onaylanmış bir prosedüre göre ürünün piyasaya çıkması konusunda deneyimi olan birine delege edilebilir. Bu görev genelde, partileri inceleyen kalite güvence bölümü tarafından yürütülmektedir.

9.13 Bir partinin piyasaya çıkması için gerekli onay vermekten sorumlu olan kişi, aşağıdaki gerekliliklerin yerine getirilmiş olmasını sağlamak ve kontrol etmek zorundadır:

a) İlgili partidaki ürünün, pazarlama izni ve pazarlama izin şartnamesindeki gereklilikleri yerine getirmesi;

b) DSÖ tarafından çıkartılan yönetmeliklere uygun olarak, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensip ve yönetmeliklerine uygun olmasını;

c) Şayet farklıysa, temel imalat ve test prosedürlerinin onaylanmasını;

d) Gerekli tüm test ve kontrollerin yapılmış olmasını ve üretim koşullarına dair kontrol ve imalat kayıtlarının tutulması ile ilgili gerekli çabanın gösterilmesini;

e) Herhangi bir ürün piyasaya çıkartılmadan önce, imalat veya kalite kontroldeki planlanmış tüm değişiklik ve sapmaların, açıkça tanımlanmış raporlama sistemine uygun olarak duyurulmasını. Bu tür değişikliklerin, ilaç nizamname mercisine duyurulması ve yine aynı merci tarafından onaylanması gerekmektedir.

f) Planlanan değişiklik ve sapmaların gerektiği şekilde yapılabilmesi için, ilave numuneleme, denetim, test ve kontrollerin başlatılmış olmasını;

g) Gerekli tüm üretim ve kalite kontrol doküman-tasyonunun doldurulmuş olmasını ve bu doğrultuda uygun disiplinler altında eğitilmiş süpervizörler tarafından onaylanmış olmasını;

h) Gerekli odit, kendi-kendine denetim ve spot-kontrollerin, deneyimli ve eğitimli personel tarafından yürütülmesini;

i) Onayın, kalite kontrolün başındaki kişi tarafından verilmiş olunmasının sağlanmasını;

j) İlgili tüm faktörlerin düşünülmüş olmasını, bu faktörlerle direkt olarak gözlem altında olan partilerle ilgili olması gerekli olmayan faktörler de dahildir. (örn. çıkış partilerinin, genel bir giriş noktasından alt bölümlere ayrılması, sürekli üretim faaliyetleriyle alakalı problemler).

## 10. Eğitim

10.1 İmalatçı, görev tanımları gereği imalat alanlarına veya kontrol laboratuvarlarına (teknik, bakım ve temizlik personeli veya bu alanlara girmesi gereke-bilen her kişiye de dahil olmak üzere) girmesi gere-

ken tüm personeline, yazılı bir programa bağlı kalarak eğitimler vermelidir.

10.2 İyi Üretim Uygulamalarının teori ve uygulamalı temel eğitiminin yanı sıra, yeni işe alınan personelin, kendilerine verilen görevlere uygun şekilde eğitimler alması gerekmektedir. Sürekli eğitimlerin verilmesi ve bu eğitimlerin de periyodik olarak değerlendirilmesi icap etmektedir. Onaylanmış eğitim programlarının hazır tutulması gerekmektedir. Eğitim kayıtlarının da ayrıca tutulması gerekmektedir.

10.3 Kontaminasyon tehlikesinin söz konusu olduğu alanlarda (örn. Terniz alanlar veya oldukça aktif, toksik, bulaşıcı veya hassas materyallerin bulunduğu alanlarda) çalışan personelin özel ve spesifik eğitimlere tabi tutulması gerekmektedir.

10.4 Kalite güvence konsepti ve onun anlaşılmasını ve yürürlüğe konulmasını yardımcı olan tüm kural-ların, eğitim seanslarında derinlemesine tartışılması ve öğretilmesi gerekmektedir.

10.5 Ziyaretçilerin veya eğitim almamış kişilerin, üretim ve kalite kontrol alanlarına tercihen alınması gerekir. Eğer bu kaçınılmaz bir durumda, bu kişilere ilgili bilgilerin (özellikle de kişisel hijyenle alakalı bilgilerin) ve tanımlı koruyucu elbiselerin önceden verilmesi icap etmektedir. Bu kişilerin yakından takip edilmesi de ayrıca önemlidir.

10.6 Danışman vazifesindeki ve sözleşmeli çalışanların, verdikleri hizmet için kalifiye olmaları gerekmektedir. Buna dair tüm kanıtların, eğitim kayıtlarında tutulması gerekmektedir.

## 11. Kişisel Hijyen

Tüm personelin, işe alımdan önce ve bu süreç dahilinde, uygun şekilde sağlık kontrollerinden geçmesi gerekmektedir. Gözle denetim yapan kişilerin ayrıca göz kontrollerinden de geçirilmeleri gerekmektedir. Tüm personelin, kişisel hijyen uygulamalarıyla ilgili eğitim alması gerekmektedir. İmalat

süreçleriyle alakalı kişilerin, kişisel hijyen seviyeleri sürekli olarak gözetim altında tutulmalıdır. Özellikle, personelin üretim alanına giriş yapmadan önce ellerini yıkamaları zorunlu tutulmalıdır. Bu yönde uyarı levhalarının ve talimatların kullanılması ayrıca gerekmektedir.

Herhangi birinin, herhangi bir zamanda belirgin bir hastalığı kapmış olduğu ya da ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyecek açık bir yarasa varsa, bu kişinin başlangıç materyalleri, ambalaj materyalleri, süreç-içi materyalleri veya ilaç ürünleriyle, koşullarının risk unsuru taşıdığı süre boyunca haşır neşir olmaması gerekmektedir.

Tüm çalışanların, ürünleri negatif yönde etkileyebileceğini düşündükleri herhangi bir koşulu (fabrikayla, ekipmanla ya da personelle alakalı) derhal süpervizörlerine raporlamaları gerekmektedir.

Operatörün, başlangıç materyallerine, birincil ambalaj materyallerine ve ara veya toplu ürünlere çıplak elle doğrudan temasa geçmemesi gerekmektedir.

Ürünün kontaminasyondan korunmasını sağlamak için, personelin yaptığı işlere uygun temiz giysiler kullanması gerekmektedir. Buna başlarını ve saçlarını kapatacakları malzemeler de dahildir. Kullanılan giysiler, eğer yeniden kullanılabilirse, uygun şekilde yıkanacakları zamana kadar ayrı ve kapalı konteynerlerde saklanmalıdır ve gerekiyorsa dezenfekte ve sterilize edilmelilerdir.

Üretim, laboratuvar ve depolama alanlarında veya ürün kalitesini negatif yönde etkileyebilecek diğer alanlarda sigara içmek, yemek yemek, sıvı tüketmek, çiğnetmek ve fabrikalarda yiyecek, içecek ve tütün malzemeleri bulundurmamak yasaktır. Koruyucu elbise giyilmesi de dahil olmak üzere tüm kişisel hijyen prosedürleri, ister geçici, ister kalıcı personel olsun veya çalışan kişilerden olmasalar bile (mesela taşeronların çalışanları, ziyaretçiler, üst düzey müdürler ve denetçiler) üretim alanlarına giriş yapan herkes için geçerlidir.



## 12. Tesisler

12.1 Prensip. Tesislerin, yürütülecek işlere uygun olacak yerlerde kurulması, tasarlanması, uygulamalara uyum sağlayacak şekilde inşa edilmesi, düzenlenmesi ve bakımının yapılması gerekmektedir.

### Genel

12.2 Tesislerin tasarımı ve dizaynı, hata riskini minimize edecek ve Çapraz-kontaminasyona, kirin ve tozun oluşumuna ve genel anlamda da ürünlerin kalitesine negatif yönde etki etmesine meydan vermemek için etkin temizlik ve bakım işlemlerine imkan verecek şekilde olmalıdır.

12.3 Tozun oluştuğu yerlerde, (örn, numuneleme, tartma, karıştırma ve işleme operasyonları esnasında, tozun paketlenmesi gibi) Çapraz-kontaminasyonun engellenebilmesi ve temizlik işleminin kolaylaştırılabilmesi için tedbirlerin alınması gerekmektedir.

12.4 Tesislerin, imalat süreçlerini korumak için alınan tedbirler göz önüne alındığında, ürünlerin ve materyallerin kontamine olması konusunda minimal risk taşıyan ortamlarda inşa edilmesi/bulunması gerekmektedir.

12.5 Hazır ürünlerin imalatı için kullanılan tesislerin, etkili sağlık koruma uygulamalarını sağlayacak ve bu işlemleri kolaylaştıracak şekilde tasarlanması ve inşa edilmesi gerekmektedir.

12.6 Tesisler dikkatli bir şekilde bakım uygulanması gerekir. Ayrıca, tamir ve bakım uygulamalarının, ürün kalitesine herhangi bir zararı olmamasını sağlayacak tedbirlerin alınması gerekmektedir.

12.7 Tesislerin tüm temizlik uygulamalarının ve gerektiğinde tüm dezenfekte işlemlerinin yazılı prosedürlere göre yapılması ve bu bağlamda kayıtların tutulması gerekmektedir.

12.8 Elektrikli malzemeler, ışıklandırma, sıcaklık, nem ve havalandırma, imalat süresi ve depolama süresi boyunca hem farmasötik ürünlerin kalitesini hem de ekipmanın hatasız işlev görmesini doğrudan ya da dolaylı olarak negatif yönde etkilemeyecek şekilde olmalıdır.

12.9 Tesislerin, her türlü haşere, kuş ya da diğer hayvanların içeriye girmesine izin vermeyecek şekilde tasarlanması ve donatılması gerekmektedir. Kemirgen ve zararlı haşerelere karşı bir prosedür oluşturulmalıdır.

12.10 Tesisler, materyallerin ve personelin iş akışlarını mantıklı hale getirecek şekilde tasarlanmalıdır.

### Tali Bölgeler

12.11 Mola ve dinlenme odaları, imalat ve kontrol alanlarından farklı yerlerde olmalıdır.

12.12 Soyunma odaları ve elbiselerin depolandığı yerlerle, tuvalet ve duş alanlarına, insanların erişimi kolay olmalı; ayrıca kullanıcılara sayı olarak yeterli olacak şekilde tahsis edilmelidir. Tuvaletlerin, üretim ve depolama alanlarına doğrudan temas etmesi gerekmektedir.

12.13 Bakım atölyelerinin, mümkünse üretim alanlarında ayrı tutulması gerekmektedir. Parça ve aletler, üretim alanında depolandıkları zamanlarda, bunların kilitli olarak saklanabilecekleri oda ve dolaplarda tutulmaları gerekmektedir.

12.14 Hayvan barınaklarının, diğer alanlardan iyice izole edilmiş olması, hayvanların girişinin ayrı tutulacağı kapılarla ve hava temizleme aletleriyle korunması gerekmektedir.

### Depolama Alanları

12.15 Depolama alanları, farklı kategorideki ürün ve materyallerin, muntazaman ayrılarak ve tasniflenerek düzgün bir şekilde depolanmasına imkan verecek kapasitede olmalıdır: başlangıç ve paketleme

materyalleri, ara ürünler, toğlu ve hazır ürünler, karantinadaki ürünler ve piyasaya çıkma izni verilmiş, reddedilmiş, iade edilmiş ya da piyasadan toplanmış ürünler biçiminde.

12.16 Depolama alanlarının, iyi depolama koşullarını mümkün kılacak şekilde tasarlanması ve uyarlanması gerekmektedir. Özellikle de, temiz, kuru, yeterli derecede aydınlatılmış ve kabul edilebilir ısı limitlerinde tutulması lazım gelmektedir. Özel depolama koşullarının gerekli olduğu durumlarda (örn. ısı, nem), bunların sağlanması, kontrol ve takip edilmesi, gerektiğinde de kayda geçirilmesi gerekmektedir.

12.17 Teslim alma ve sevkiyat bölümlerinin ayrı tutulması ve materyal ve ürünleri havadan koruması gerekmektedir. Teslim alma alanlarının, tesise gelen materyallerin içinde bulunduğu konteynırların, depolamadan önce temizlenmesi gerekiyorsa, temizlenme işlemine imkan verecek şekilde ekipmana sahip olması ve bu yönde tasarlanması gerekmektedir.

12.18 Aynı bölgelerde depolama yaparak, karantina hali sağlanmışsa, bu alanların açık bir şekilde işaretlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu alanlara, yalnızca yetkili personelin girişine izin verilmelidir. Fiziki karantinanın yerine kullanılan herhangi bir sistemin de aynı güvenlik tedbirlerini benimsiyor ve kullanıyor olması gerekmektedir.

12.19 Reddedilen, piyasadan toplanan veya iade edilen materyal ya da ürünler için ayrı ayrı sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmelidir.

12.20 Kötüye kullanım, yangın veya patlama risklerine sahip oldukça aktif ve radyoaktif materyaller, narkotikler, diğer tehlikeli ilaçlar ve maddeler, güvenli ve kapalı alanlarda depolanmalıdır.

12.21 Baskılı paketleme materyalleri, etiketlemesi açısından farmasötik ürüne uygun olması kritik bir durumdur. Bu bağlamda, materyallerin numunele-

mesine ve güvenli ve tedbirli olarak saklanması konusunda üst düzey dikkatin verilmesi gerekmektedir.

12.22 Başlangıç materyalleri için normalde farklı bir numuneleme alanı bulunması lazımdır. (Numuneleme işlemi, depolama alanında yapıyorsa, bu işlemin kontaminasyona veya Çapraz-kontaminasyona imkan vermeyecek şekilde yapılması gerekmektedir.)

### Tartma Alanları

12.23 Başlangıç materyallerinin tartılması ve elde edilecek ürün miktarının tartılarak tahmin edilmesi, bu işlem için dizayn edilmiş (mesela toz kontrolü için yapılan hazırlıklarla) ayrı tartma alanlarında yapılmalıdır. Bu alanlar, gerek depolama gerekse üretim alanlarının bir parçası olabilirler.

### Üretim Alanları

12.24 Çapraz-kontaminasyonun yaratabileceği ciddi bir medikal tehlike riskini minimize etmek için, belirli farmasötik ürünlerin (örneğin penisilin gibi oldukça duyarlı materyallerin veya canlı mikroorganizmalar gibi biyolojik preparasyonların) imalatı için özel olarak tahsis edilmiş ve müstakil tesisler kullanılmalıdır. Bazı antibiyotikler, hormonlar, sitotoksik maddeler ve bazı farmasötik olmayan ürünler gibi oldukça aktif özellikli diğer ürünlerin imalatı aynı tesislerde yapılmamalıdır. İstisnai durumlarda, özel tedbirlerin alınması ve gerekli onayların alınması (temizlik onayı da dahil olmak üzere) halinde, bir ürün için o tesiste yapılan çalışmalar kabul edilebilir. Böcek ilacı ve bitki ilacı gibi teknik zehirlerin imalatının, farmasötik ürünlerin imalatı için kullanılan tesislerde yapılmasına müsaade edilmemelidir.

12.25 Tesislerin tasarımı, üretimin akışının kolaylaştırılmasını sağlayacak mantıklı bir anlayışla ve gerekli temizlik seviyelerine uygun olacak şekilde yapılmalıdır.

12.26 Süreç-çi ve çalışma yerinin yeterliliği, ekipmanın ve materyalin düzenli ve mantıklı bir şekilde olmasını sağlayacak, bu bağlamda da farklı farmasötik ürünün veya bileşenlerinin karışma riskini azaltacak, Çapraz-kontaminasyona meydan vermeyecek ve imalat ve kontrol aşamalarının herhangi birinde ihmal veya yanlış uygulama risklerini minimize edecek nitelikte olmalıdır.

12.27 Başlangıç materyallerinin ve ara ürünlerin ortalığa çıktığı yerlerde, ara yüzeylerin (duvarlar, tavanlar) pürüzsüz ve çatlaksız olması, açık bağlantı yerlerinin olmaması, parçacık saçmaması ve kolay ve etkin temizliğe, gerektiğinde dezenfekte işleme imkan verir nitelikte olması gerekmektedir.

12.28 Boru donanımının, ışık sisteminin, havalandırma noktalarının ve diğer servislerin, temizlenmesi güç olan girintili ve oyuk yerler oluşturmaya- cık şekilde tasarlanması ve yerleştirilmesi gerekmektedir. Mümkün olduğu sürece, imalat alanlarının dışından da ulaşılabilir şekilde olması gerekmektedir.

12.29 Su kanallarının yeterli büyüklükte olması ve geriye su akışına imkan vermeyecek şekilde tasarlanmış olması gerekmektedir. Mümkün olduğunca açık kanallardan kaçınılması, ancak açık kanalların zaruri olduğu durumlar söz konusu oluyorsa, temizleme ve dezenfekte işlemlerini zorlaşturmaması için derin olmamalıdır.

12.30 Üretim alanlarının, işlem gören ürünlere, yapılan işlere ve harici ortama uygun özellikteki hava-kontrol araçlarıyla (havanın belirli bir seviyeye kadar filtre edilerek kontaminasyona ve Çapraz-kontaminasyona imkan vermeyecek şekilde olmasının yanı sıra, ısının ve gerektiğinde nemliliğin de kontrol edilmesi de dahil olmak üzere) etkili biçimde havalandırılması gerekmektedir. Bu alanların, hem üretim hem de üretim dışında kalan süreler içinde düzenli olarak takip edilmesi ve böylece dizayn spesifikasyonlarına uygun olmasının sağlanması gerekmektedir.

12.31 Farmasötik ürünlerin paketlenmesi için kullanılan tesislerin, ürünlerin karışmalarına ve Çapraz-kontaminasyona imkan vermeyecek şekilde özel olarak dizayn ve bina edilmesi gerekmektedir.

12.32 Üretim alanlarının, özellikle de gözle yapılan kontrollerin yürütüldüğü alanların çok iyi ışıklandırılması gerekmektedir.

### Kalite Kontrol Alanları

12.33 Kalite kontrol laboratuvarlarının, üretim alanlarında ayrılmış olması gerekmektedir. Biyolojik, mikrobiyolojik ya da radyoizotop test metodlarının kullanıldığı alanların, birbirinden ayrılması gerekmektedir.

12.34 Kalite kontrol laboratuvarlarının, bu laboratuvarlarda yürütülecek işlemlere uygun olacak şekilde tasarlanmaları gerekmektedir. Ürünlerin karışmasına ve Çapraz-kontaminasyona meydan vermemek için, arada yeterli boşlukların tutulması gerekmektedir. Numuneler, referans standartları (gerekliyorsa, soğutma sistemiyle), solventler, eczalar ve kayıtlar için yeterli ve uygun depolama alanlarının bulunması gerekmektedir.

12.35 Laboratuvarların dizaynları yapılırken, inşaat materyallerinin uygunluğu, duman oluşumundan korunma ve havalandırma imkanları göz önünde tutulmalıdır. Laboratuarlar ve üretim alanları için ayrı bir hava takviyesi bulundurulmalıdır. Biyolojik, mikrobiyolojik ve radyoizotop laboratuvarları için ayrı hava-ışleme birimlerine ve ilgili diğer tedarik malzemelerine ihtiyaç vardır.

12.36 Elektrik temasına, sarsılmaya, aşırı neme ve diğer dış faktörlere maruz kalmaya karşı, enstrümanların korunması ya da gerektiğinde bu enstrümanların izol edilmesi için ayrı bir odaya ihtiyaç duyulabilir.

### 13. Ekipman

13.1 Ekipmanların, yürütülecek işlemlere uyum gösterebilmesi için gerekli şekilde yerleştirilmesi, tasarlanması, oluşturulması, uyarlanması ve korunması gerekmektedir. Ekipmanın taslağı ve dizaynı, hata risklerini en aza indirmeyi amaçlıyor olması ve çapraz-kontaminasyonun, içeride birikecek toz ya da pisliğin ve genel anlamında ürünün kalitesini negative yönde etkileyebilecek hataların oluşmasının engellenebilmesi için etkin temizlik bakımına imkan verir halde olması gerekmektedir.

13.2 Ekipman kurulumunun, kontaminasyondan kaynaklanabilecek hata riskini minimize eder şekilde yapılması gerekmektedir.

13.3 Sabit boru donanımının, içerikleri gösterir biçimde açıkça ve mümkünse akış yönünü gösterir şekilde etiketlenmesi gerekmektedir.

13.4 Tüm servis borularının ve araçlarının, yeterli biçimde işaretlenmesi ve birbiriyle değiştirilemeyen bağlantılara özellikle dikkat edilmesi ya da tehlikeli gaz ve likitler için uygun hale getirilmesi gerekmektedir.

13.5 Terazi ve uygun menzil hassasiyetindeki diğer ölçüleme ekipmanlarının, üretim ve kalite kontrol operasyonları için hazır hale getirilmesi ve düzenli bir zaman çizelgesine uygun olarak kalibre edilmesi gerekmektedir.

13.6 Üretim ekipmanının, düzenli bir zaman çizelgesine uygun olarak derinlemesine temizlenmesi gerekmektedir.

13.7 Laboratuvar ekipmanının ve enstrümanlarının, yapılan test prosedürlerine uygun hale getirilmesi gerekmektedir.

13.8 Yıkama, temizleme ve kurutma ekipmanlarının, kontaminasyon kaynağı oluşturmayacak şekilde seçilmesi ve kullanılması gerekmektedir.

13.9 Üretim ekipmanının, ürünler için herhangi bir tehlike teşkil etmemesi gerekmektedir. Ürünle temas halinde olan üretim ekipmanının ürünün kalitesini etkileyecek oranda reaktif, katkı maddeli ya da emici olmaması gerekmektedir.

13.10 Defolu materyallerin, üretim ve kalite kontrol alanlarından derhal çıkartılması gerekmektedir. Şayet bu mümkün değilse, söz konusu ürünün kullanılmasının engellenebilmesi için "defolu ürün" etiketiyle işaretlenmesi gerekmektedir.

13.11 Kapalı ekipmanların, uygun oldukları zamanlarda kullanılması gerekmektedir. Ekipman kullanılmışsa ya da açılmışsa, kontaminasyon riskinin minimize edilmesi için tedbirlerin alınması gerekmektedir.

13.12 Çapraz-kontaminasyonun engellenebilmesi için, kullanılmayacak ekipmanın, farklı farmasötik ürünlerin üretimlerinin yapılacağı zaman aralıklarında onaylanmış temizlik prosedürleri uyarınca temizlenmesi gerekmektedir.

13.13 Kritik ekipmanların ve destek sistemlerinin mevcut tasarımlarının saklanması gerekmektedir.

### 14. Materyaller

14.1 Prensip. Farmasötik bir fabrikanın temel hedefi, bir dizi materyalin (Başlangıç ve ambalaj malzemeleri) kombinasyonundan, hasta kullanımı için hazır ürünler üretmektir.

14.2 Materyal terimi, başlangıç materyalleri, paketlenme materyalleri, gazlar, solventler, süreç yardımcıları, eczalar ve etiketleme materyallerini içermektedir.

#### Genel

14.3 Temizleme, ekipmanların yağlanması ve zararlı ürünlere karşı mücadele gibi işlemler için kullanılan hiçbir material, ürünle direkt temas ettirilmeye-

cektir. Mümkün olan durumlarda, bu tür materyaller uygun derecede (örn. Gıda derecesinde) tutularak, sağlık riskleri minimize edilmelidir.

14.4 Tesise giriş yapan materyaller ve hazır ürünler, kabul edilmelerinden ya da işlendikten hemen sonra, kullanım ya da dağıtım için ortaya çıkarılacakları zamana kadar derhal karantinaya alınmalıdır.

14.5 Tüm materyaller ve ürünlerin, imalatçı tarafından belirlenen uygun koşullar altında ve partilerin ayrı ayrı tutulabilmesi ve ilk girenin, ilk çıkması (First expire, first-out) kuralına uygun olarak intizamlı biçimde muhafaza edilmesi gerekmektedir.

14.6 Farmasötik ürünlerin imalatında kullanılan su, kullanım amacına uygun özelliklerde olmalıdır.

### Başlangıç Materyalleri

14.7 Başlangıç materyallerinin satın alma işlemi, bilhassa ürünler ve tedarikçiler konusunda kapsamlı bilgiye sahip personel tarafından yürütülmesi gereken önemli bir işlemdir.

14.8 Başlangıç materyallerinin sadece onaylı tedarikçilerden, ve mümkün olduğunda doğrudan imalatçısından satın alınması gerekmektedir. İmalatçı tarafından başlangıç materyalleri için belirlenen spesifikasyonların, tedarikçilerle tartışılması ve görüşülmesi ayrıca tavsiye edilmektedir. Muallaktaki tüm başlangıç materyallerinin kontrolü ve üretiminin tüm kritik yönlerinin, (işleme tabi tutulma, etiketleme ve paketleme şartnamesinin yanı sıra, şikayet ve red prosedürleri de dahil olmak üzere) imalatçı ve tedarikçi arasında yapılacak bir sözleşmeyle kabul edilmesi gerekmektedir.

14.9 Her bir konşimento için, konteynırların en azından paketin entegrasyonu ve mührü ve sipariş, irsaliye ve tedarikçinin etiketi üstündeki iletişimin tutarlılığı açısından kontrol edilmesi gerekmektedir.

14.10 Tesise alınan tüm materyallerin, konşimenterle siparişin örtüşüp örtüşmediğinin kontrol edilmesi amacıyla gözden geçirilmesi gerekmektedir. Gerektiği durumlarda, konteynırların temizlenmesi, etiketlenmesi ve isteniyorsa öngörülmesi bilgisiyle beraber etiketlenmesi gerekir. Konteynırlara ilave etiket koyulduğunda, orijinal bilginin kaybedilmesi gerekmektedir.

14.11 Konteynırların maruz kaldığı herhangi bir darbe ya da materyalin kalitesini negatif yönde etkileyen diğer herhangi bir problemin kaydedilmesi ve ilgili departmana araştırılmak üzere raporlanması gerekmektedir.

14.12 Materyal dağıtımlarından bir tanesi, farklı bir partinin içerisinde yapılsa, her bir partinin numuneleme, test ve piyasaya çıkış izni işlemleri için ayrı ayrı ele alınması gerekmektedir.

14.13 Depolama alanı içerisindeki başlangıç materyallerinin, muntazam bir şekilde etiketlenmelidir. Etiketlerde en az şu bilgilerin yer alması gerekmektedir:

- Ürünün belirlenen ismi ve mümkünse dahili kod referansı;
- Tedarikçi tarafından verilen parti numarası ve makbuz üzerinde, imalatçı tarafından verilmiş kontrol ya da parti numarası, varsa, takip edilebilirliğinin sağlanması için belgeli haliyle;
- İçeriklerin durumları (örn. Karantinada, test halinde, piyasaya çıkma izni verilmiş, reddedilmiş, piyasadan geri çekilmiş (toplanmış));
- Uygun hallerde, bir son kullanım tarihi ya da yeniden testin gerekli olduğu bir tarih
- Tamamiyle onaylanmış bilgisayarlı depolama sistemleri kullanıldığında, tüm bilgilerin, etiket üstünde okunaklı bir halde olması şart değildir.

14.14 Her başlangıç materyali konteynırının içeriklerinin tanımlanması yönünde uygun prosedürler ve tedbirler olmalıdır. Numunelerin alındığı parti konteynırları da ayrıca tanımlanmalıdır.

14.15 Sadece kalite kontrol departmanı tarafından müsaade edilen ve raf-ömürünü aşmamış ürünler kullanılmalıdır.

14.16 Başlangıç materyalleri, doğru materyallerin hatasız bir şekilde tartılmasını ya da temiz ve düzgün biçimde etiketlenmiş konteynırlar içinde ölçülmesini sağlamak amacıyla sadece "yazılı bir prosedürü tatbik eden, önceden belirlenmiş personel tarafından" ilaç haline dönüştürülüp, dağıtılmalıdır.

14.17 Dağıtılan her ürün ve onun ağırlığı veya hacmi, birbirlerinden bağımsız olarak kontrol edilmeli ve bu kontroller kaydedilmelidir.

14.18 Hazır ürünün herbir partisi için dağıtılan materyallerin birarada tutulması ve bu doğrultuda fark edilir biçimde etiketlenmesi gerekmektedir.

### **Paketleme Materyalleri**

14.19 Birincil ve bakılı ambalaj materyallerinin satın alınması, işleminden geçmesi ve kontrolü, başlangıç materyalindeki işlemlerle aynı şekilde olmalıdır.

14.20 Baskılı paketleme materyallerine özellikle ihtimam göstermek lazımdır. İzinsiz girişlerin engellenebilmesi için, bu malzemeleri güvenli yerlerde saklamak gerekir. Rulo-destekli etiketler, mümkün olan yerlerde kullanılmalıdır. Kesmeli etiketler ve diğer hafif baskılı etiket materyallerinin, ürünlerin karışmasına meydan vermemek için, kapalı konteynırlar içinde saklanması ve nakil edilmesi gerekmektedir. Paketleme materyallerinin, yalnızca daha önceden belirlenmiş prosedürleri tatbik eden ve yine önceden belirlenmiş personel tarafından kullanılması gerekmektedir.

14.21 Nakli yapılacak ya da parti haldeki tüm basılmış ya da birincil ambalaj materyalinin özel bir referans numarasıyla ya da tanımlama işaretiyle belirlenmesi gerekmektedir.

14.22 Zamanı geçmiş ya da miyacı dolmuş birincil ambalaj materyalleri ya da baskılı ambalaj materyallerinin tahrif edilmesi ve imha edilmeleri ve bu suretle kayda geçirilmeleri gerekmektedir.

14.23 Kullanılacak tüm ürün ve paketleme materyalleri, paketleme departmanına sevk edilecekleri zaman, miktar, kimlik ve uygunluk açısından, paketleme talimatlarına uygun olup olmadığının kontrol edilmesi için gözden geçirilmelidir.

### **Ara ve Toplu Ürünler**

14.24 Ara ve toplu ürünlerin, uygun koşullar altında saklanması gerekmektedir. Satın alınmış olan Ara ve toplu ürünler de, başlangıç materyalleri olmalarına rağmen, teslim alındıklarında yine aynı şekilde muameleye tabi tutulmalıdır.

### **Hazır Ürünler**

14.25 Hazır ürünlerin, sonrasında imalatçı tarafından belirlenen koşullar altında kullanılabilir stok ürünleri olarak saklanabilecekleri Nihai piyasaya çıkış izni çıkana kadar karantinaya alınması gerekmektedir.

14.26 Hazır ürünlerin değerlendirilmesi ve bir ürünün satış amacıyla piyasaya çıkması için gerekli olan belgelerin detaylarını bölüm 17'de (Kalite Kontrol'de Ürün Uygulamaları) bulabilirsiniz.

### **Reddedilmiş, Kurtarılmış, Yeniden İşlenmiş ve Yeniden Çalışılmış Ürünler**

14.27 Reddedilen materyal ve ürünlerin aynı şekilde açık ve net bir şekilde işaretlenmiş olmaları ve giriş izni olmayan ayrı bölgelerde saklanması gerekmektedir. Bunların ya tedarikçilere iade edilmesi ya da şayet şartlar uygunsa yeniden işlenmesi veya düzenli bir anlayışla imha edilmeleri gerekmektedir. Hangi aksiyon alınırsa alınır, bu aksiyonun yetkili personel tarafından onaylanmış olması ve kayda geçmiş olması gerekmektedir.

14.28 Reddedilen ürünlerin yeniden çalışılması ya da kurtarılması istisnai olmalıdır. Buna ancak, hazır ürünün kalitesi etkilenmiyorsa, spesifikasyonlar karşılanabiliyorsa ve söz konusu riskler değerlendirildikten sonra tanımlanmış ve onaylanmış prosedürlere uygun olarak yapılıyorsa müsaade edilebilir. Yeniden çalışma ve kurtarma işlemine dair bir kaydın da ayrıca tutulması gerekmektedir. Yeniden çalışılmış partiye yeni bir numara verilmelidir.

14.29 Daha önceden hazırlanmış ve gerekli kaliteye uyum sağlayan bir parti ürünün, belirli bir imalat süreci sonrası ortaya çıkan aynı üründen yeni bir partinin içine koyulması, öncelikle izin alınmasıyla mümkün olabilecektir.

14.30 Bu kurtarma işleminin, öncelikle raf ömrü üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere tüm risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra, tanımlı prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Yapılan bu kurtarma işleminin kayda geçirilmesi gerekmektedir.

14.31 Yeniden işlenen, yeniden çalışılan veya içine kurtarılmış ürünlerin eklendiği herhangi bir hazır ürün için gerekli olabilecek ilave test işlemine, kalite kontrol departmanı karar verecektir.

### Toplanan Ürünler

14.32 Toplanan ürünlerin iyice tanımlanması ve ne yapılacakları hakkında karar verilene kadar aynı bir alanda güvenli bir şekilde saklanmaları gerekmektedir. Bu karar, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde alınmalıdır.

### İade Edilmiş Ürünler

14.33 İade alınmış ürünler, kalitelerinin tatmin edici olduğu ispatlanmadıkça mutlak suretle imha edilmelidir. Ürün kalitesinin tatmin edici olduğuna karar verildiği durumlarda, yeniden satış veya yeniden etiketlenme konusunda karar verilebilir veya yazılı prosedürlere göre kalite kontrol fonksiyonu tarafın-

dan dikkatlice değerlendirildikten sonra alternatif bir aksiyon alınabilir. Ürünün niteliği, ürün için gerekli olan herhangi bir özel depolama koşulu, durumu ve tarihçesi ve piyasaya çıkmasının üzerinden geçen zamanın da bu değerlendirme düşünülmesi gerekmektedir. Ürünün kalitesi hakkında herhangi bir şüphenin oluştuğu durumlarda, yeniden piyasaya çıkarılmasını veya yeniden kullanılmasını düşünmek uygun bir aksiyon olmayacaktır. Alınan herhangi bir aksiyonun gerektiği şekilde kayda geçirilmesi lazımdır.

### Eczalar ve Aşılama Ortamı

14.34 Eczaların ve aşılama ortamının alınmasına ve hazırlanmasına ilişkin kayıtların tutulması gerekmektedir.

14.35 Laboratuvarında yapılan eczalar, yazılı prosedürlere uygun olarak hazırlanmalı ve gerektiği şekilde etiketlenmelidir. Etiket, konsantrasyonu, standardizasyon faktörünü, raf ömrünü, yeniden standardizasyonun gerekeceği tarihi ve depolama koşullarını göstermelidir.

14.36 Aşılama ortamlarının hazırlandığı ve kullanıldığı her seferde, hem pozitif hem de negatif kontrollerin tatbik edilmesi gerekmektedir. Aşının pozitif kontrollerde kullanıldığı miktar, gereken hassasiyete uygun olmalıdır.

### Referans Standartları

14.37 Şayet resmi referans standartları mevcutsa, bu standartlardan mutlaka faydalanılması gerekmektedir.

14.38 Resmi referans standartları, yalnızca gerekli monografide tanımlanan amaç doğrultusunda kullanılmalıdır.

14.39 Üretici tarafından hazırlanan referans standartlarının, resmi standartlarla aynı şekilde test edilmesi, piyasaya çıkartılması ve depolanması

gerekmektedir. Bunlar, güvenli alanlarda, özel olarak tahsis edilmiş sorumlu personelin gözetiminde saklanmalıdır.

14.40 İkincil standartları veya çalışma standartlarını, gerekli testlerin uygulanmasıyla ve standardizasyon sağlanması için düzenli aralıklarda yapılacak testler vasıtasıyla oluşturmak mümkün olabilecektir.

14.41 Referans standartlarının muntazam olarak etiketlenmesi ve etiketlerin de en az şu bilgileri içermesi gerekmektedir:

- Materyalin ismi;
- Parti veya ambalaj numarası ve kontrol numarası;
- Hazırlama tarihi;
- Raf ömrü;
- Etkisi;
- Depolama koşulları.

14.42 Tüm şirket-içi referans standartlarının, resmi bir referans standardına göre standardize edilmesi ve öncelikle ve daha sonra düzenli olarak da mümkün olduğunca tekrarlanması gerekmektedir.

14.43 Tüm referans standartlarının, kaliteyi negatif yönde etkilemeyecek şekilde saklanması ve kullanılması gerekmektedir.

### Atık Maddeler

14.44 Atılmayı bekleyen atık maddelerin muntazam ve güvenli olarak saklanması için hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Toksik maddeler ve yanıcı materyaller, ulusal kanunların gerektirdiği şekilde özel olarak tasarlanmış, ayrı ve kapalı yüklerde saklanmalıdır.

14.45 Atık maddelerin biriktirilmesine müsaade edilmemelidir. Bunların, binadan çıkartılması için uygun zarflarda tutulması, düzenli ve sık aralıklarla güvenli ve sağlıklı bir anlayışla atılması gerekmektedir.

### Çeşitli Bilgi

14.46 Rodentisitlerin, insektisitlerin, buharlı dezenfektan maddelerin ve sağlık koruma materyallerinin, ekipmanları, başlangıç materyallerini, paketleme materyallerini, süreç-içi materyallerini ve ya hazır ürünleri kontamine etmesine müsaade edilmemelidir.

### 15. Dokümantasyon

15.1 Prensip. Dokümantasyonun iyi tutulması, kalite güvence sistemi için önemlidir. Aynı şekilde bunun, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) için de mevcut olması gerekmektedir. Amaçları, tüm materyallere ve tüm imalat ve kontrol yöntemlerine ilişkin spesifikasyonları ve prosedürleri tanımlamak; imalatla ilgili tüm personelin neyi ve ne zaman yapması gerektiğini bilmesini sağlamak; yetkili kişilerin, bir ilaç partinin piyasaya çıkma izninin verilip verilmemesi gerektiğine dair tüm bilgiye sahip olmasını sağlamak; belgelendirilmiş kanıtların mevcut olmasını, takip edilebilirliği sağlamak ve soruşturmaya imkan verecek kayıtların ve denetim izlerinin bulunmasını sağlamaktır. Dokümantasyon, validasyon, inceleme ve istatistikli analizler için gerekli olan verinin hazır bulunmasını sağlar. Belgelerin dizaynı ve kullanımı, imalatçıya bağlıdır. Bazı durumlarda, aşağıda tanımlanan belgelerin bazıları ya da tamamı biraraya getirilebilir, ancak bunlar genellikle birbirlerinden ayrıdır.

### Genel

15.2 Belgeler dikkatli bir şekilde, dizayn edilmeli, hazırlanmalı, incelenmeli ve dağıtılmalıdır. Bunların, imalat ve pazarlama izinlerinin ilgili kısımlarına uygun olması gerekmektedir.

15.3 Belgelerin, sorumlu kişiler tarafından onaylanması, imzalanması ve tarihlenmesi gerekmektedir. İzin ve onay olmaksızın, hiçbir belge değiştirilmemelidir.



15.4 Belgelerde açık ve anlaşılır içerikler olmalıdır; başlık, yapı ve amaç, açıkça belirtilmelidir. Düzenli bir şekilde kağıda dökülmeli, kontrol edilmeleri kolay olmalıdır. Çoğaltılan dokümanların açık ve okunaklı olması gerekir. Çalışma dokümanlarının, ana doküman üzerinden çoğaltılması, çoğaltma işlemi içinde herhangi bir sorunun oluşmasına izin veremeyecek nitelikte olmalıdır.

15.5. Belgeler düzenli olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Bir belge revize edildiğinde, daha önceki versiyonun kullanımını ve bundan dolayı ortaya çıkacak negatif durumu engelleyecek bir sistem oluşturulmalıdır. Revize edildikten sonra geçersiz hale gelen dokümanların bir süre saklanması gerekmektedir.

15.6 Belgelere, veri girişi gerektiği hallerde, bu girişlerin açık, okunaklı ve silinmez olması gerekmektedir. Bu tür girişler için yeterli boşluklar bırakılmalıdır.

15.7 Herhangi bir belgede yapılan değişikliklerin, imzalanması ve tarihlenmesi gerekmektedir. Yapılan değişiklik, orijinal bilginin okunmasını engellemeyecek şekilde olmalıdır. Gerektiğinde, değişikliğin nedeni de kayıtlara geçmelidir.

15.8 Herhangi bir aksiyon alındığında, kayıtların tutulması ya da dokümanların tutulması gerekmektedir. Bunu yaparken, farmasötik ürünlerin imalatına ilişkin aşamaların da takip edilebilir olması göz önünde bulundurulmalıdır. Kayıtlar, hazır ürünün son kullanım tarihini takip eden en az bir sene boyunca saklanmaya devam edilmelidir.

15.9 Veriler (ve saklama kayıtları), elektronik veri işleme sistemleri ya da fotografik ve güvenilir diğer araçlara vasıtasıyla kayda geçirilebilirler. Master formül ve kullanımdaki sistemle alakalı detaylı standart işlem prosedürlerinin hazır tutulması ve kayıtlarının doğru olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir. Belgeler, elektronik veri işleme yöntemleriyle saklanıyorsa, bilgisayarlardaki veriye eri-

şim ve bu verilerin modifiye edilmesi hakkı yalnızca yetkili kişilere verilmelidir. Bu bağlamda, yapılacak herhangi bir değişiklik ya da silme işlemlerinin kaydı da tutulması gerekmektedir. Söz konusu verilere erişim, şifre ve benzeri araçlarla kısıtlı hale getirilmelidir. Kritik olan verilerin girişi ise, tüm bu süreçlerden bağımsız olarak kontrol edilmelidir. Elektronik olarak saklanan parti kayıtları, manyetik şerit, kağıt çıktılar veya benzeri diğer araçlar üzerine yapılan backup transferiyle korunmalıdır. Ürünün elde tutulması süresince, verilerin hazır tutulması son derece önemlidir.

### Gerekli Belgeler / Etiketler

15.10 Konetynrılarda, ekipmanlarda ya da tesis ve binalarda kullanılan etiketlerin açık, okunaklı ve şirketin onayladığı formatta olması gerekmektedir. Etiketler üzerindeki açıklamalara ilave olarak, statünün (örn: karantinaya alınmış, kabul edilmiş, reddedilmiş, temiz) belirtilmesi amacıyla farklı renklerin kullanılması da ayrıca yardımcı olabilmektedir.

15.11 Tüm hazır ilaç ürünlerinin, ulusal kanunlara uygun olarak hazırlanan etiketlerle açık açık tanımlanması ve asgari aşağıdaki bilgileri içermesi gerekmektedir:

- İlaç ürününün ismi;
- Aktif muhteviyatın listesi (mümkünse, INN'yle birlikte), tüm mevcut içeriklerin miktarını ve net içeriklerin (örn. Dozaj birimlerinin sayısı, ağırlık, hacim) raporunu da gösterir şekilde;
- İmalatçı tarafından tayin edilen parti numarası; (d) Şifresiz haliyle son kullanım tarihi;
- Gerekli olabilecek tüm özel saklama koşulları ve kullanım önlemleri;
- Kullanım talimatları ve gerekli olabilecek uyarı ve tedbirler;
- Ürünü piyasaya çıkarmakla sorumlu imalatçının veya şirketin veya kişinin isim ve adresi.

15.12 Referans standartlarına uyum sağlamak için, etiket ve/veya yanındaki belgenin, etki ya da konsantrasyonu, imalat tarihini, son kullanım tarihini, kapayan kısımların ilk açıldığı tarihi, saklama koşullarını ve kontrol numarasını, uygun şekilde gösteriyor olması gerekmektedir.

### Spesifikasyonlar ve Test Prosedürleri

15.13 Belgelere tarif edilen test prosedürlerinin, rutin test işlemleri için kullanılmaya başlanmasından önce, mevcut fabrika ve ekipman bağlamında onaylanmış olması gerekmektedir.

15.14 Uygun şekilde izinleri alınmış, tarihlenmiş spesifikasyonların oluşturulması gerekmektedir.

Bu spesifikasyonlara, başlangıç ve paketleme materyalleri ve hazır ürünler için yapılacak kimlik, içerik, saflık ve kalite testleri de dahildir. Uygun olduğunda, bunların, ara ve toplu ürünler için de mevcut bulunması gerekmektedir. Üretimde kullanılan su, solvent ve eczalara (örn. asit ve alkaliler) ilişkin spesifikasyonların da dahil olması ayrıca gerekmektedir.

15.15 Spesifikasyonların herbirinin, kalite kontrol, kalite güvence birimi veya dokümantasyon merkezi tarafından onaylanması, imzalanması, tarihlenmesi ve saklanması gerekmektedir. Başlangıç materyalleri, ara ürünler ve toplu hazır ürünler ve paketleme materyallerine ilişkin spesifikasyonlardan, 15.18 ve

15.21. bölümlerde bahsedilecektir.

15.16 Spesifikasyonların periyodik olarak revize edilmesi, ulusal kodeks veta diğer resmi kanun özetlerine uyum sağlayabilmesi için gerekli olabilir.

15.17 Kodeksler, referans standartları, referans spektrası ve diğer referans materyallerinin, kalite kontrol labortauvarlarında bulunması gerekmektedir.

### Başlangıç ve Paketleme Materyallerinin Spesifikasyonları

15.18 Başlangıç, birincil ve baskılı paketleme materyallerine ilişkin spesifikasyonlar, aşağıdaki maddeler de dahil olmak üzere, materyallerin bir tanımını (mümkünse) da yapıyor olmalıdır:

- (a) Verilen isim (mümkünse, INN) ve dahili kod referansları;
- (b) Referans, varsa, kodeks monogramına göre verilen referans;
- (c) Kalitatif ve kantitatif şartaneler ve kabul edilebilirlik limitleri.

Spesifikasyonlara, şirketin uygulamalarına bağlı olarak aşağıda belirtilecek diğer veriler de eklenebilir, örneğin:

- (a) Materyallerin tedarikçisi ve orijinal üreticisi;
- (b) Baskılı materyallerin bir örneği;
- (c) Numuneleme ve test direktifleri veya prosedür referansları;
- (d) Depolama koşulları ve tedbirler;
- (e) Yeniden inceleme yapmadan önceki maksimum depolama periyodu.

Paketleme materyalinin spesifikasyonlara uygun olması ve içindeki ilaç ürününe ve/veya materyale uygun olması gerekmektedir. Materyalin, spesifikasyonlara olan uyumu, söz konusu olabilecek defoları ve kimlik bilgilerinin doğruluğu anlamında kontrol edilmesi ve gözden geçirilmesi gerekmektedir.

15.19 Test prosedürlerini tarif eden dokümanların, herbir başlangıç materyalinin (kendi stabilitesinin tayin ettiği şekilde) yeniden ölçümleme sıklığını da ifade ediyor olması gerekmektedir.

### Ara ve Toplu Ürün Spesifikasyonları

15.20 Ara ve toplu ürünlere ilişkin spesifikasyonların mevcut olması gerekmektedir. Bu spesifikasyonlar, mümkün olduğunca, başlangıç materyallerinin

veya hazır ürünlerin spesifikasyonlarına benzer olmalıdır.

### Hazır Ürün Spesifikasyonları

15.21 Hazır ürün spesifikasyonları şunları içermelidir:

- (a) Ürünün belirlenen ismi ve mümkün olan hallerde, kod referansı;
- (b) Aktif muhteviyat(lar)ın belirlenen isim(ler)i, mümkünse, INN(Ler)le birlikte;
- (c) Formül ya da formül referansı;
- (d) Dozaj formunun tanımı ve ambalaj detayları;
- (e) Numuneleme ve test talimatları veya prosedür referansları;
- (f) Kalitatif ve kantitatif şartnameler, kabul limitleriyle beraber;
- (g) Mümkün olduğu hallerde saklama koşulları ve alınacak tedbirler;
- (h) Raf ömrü.

### Master Formül

15.22 İmalatı yapılacak her ürün ve parti ölçüsü için resmi olarak izin verilmiş bir master formülün olması gerekmektedir.

15.23 Master formül, aşağıdakileri kapsamalıdır. The master formula should include:

- (a) Ürünün ismi ve spesifikasyonu ile alakalı bir ürün referans kodu;
- (b) Dozaj formunun, ürünün gücünün ve parti ölçüsünün bir tanımı;
- (c) Kullanılacak tüm başlangıç materyallerinin, miktarlarıyla birlikte ve kendilerine tahsis edilen ismi ve o materyal için tekil olarak verilen referansı da açıklayacak şekilde bir listesi (mümkünse INN'leriyle birlikte), bu bildiri işlem esnasında kaybolması muhtemel herhangi bir madde için yapılmalıdır;
- (d) Beklenen hazır ürün miktarının ve kabul edilebilir limitlerin ve uygun hallerde, ilgili ara ürün miktarının belirtilmesi;

(e) İşlemin görüldüğü lokasyonun ve prensipte kullanılacak ekipmanların bildirilmesi;

(f) Kritik ekipmanların hazırlanması ve işletilmesi için kullanılacak metotlar veya metotlara ilişkin referanslar, örn. temizleme (özellikle, ürün değişikliği yapıldığı zaman), kurulum, ayarlama, sterilizasyon, kullanım;

(g) Adım adım verilen detaylı işlem talimatları (örn. materyallere ilişkin kontroller, yapılan ön hazırlıklar, materyallerin eklenme sırası, karıştırma zamanları, sıcaklıklar);

(h) tüm süreç-içi kontrollerle ve limitleriyle ilgili talimatlar;

(i) gerektiğinde, ürünlerin depolanmasıyla alakalı şartnameler, bunlara konteynır, etiketleme ve diğer özel saklama koşulları da dahildir;

(j) incelenmesi gereken tüm özel tedbirler.

### Paketleme Talimatları

15.24 Herbir ürün, ambalaj ebadı ve türü için, resmi olarak yetkilendirilmiş paketleme talimatlarının oluşturulması gerekmektedir. Bunların içinde şu bilgiler olmalı ya da en azından şunlara referans teşkil etmelidir:

- (a) Ürünün ismi;
- (b) Farmasötik formunun, etki derecesinin ve mümkün olan hallerde uygulama metotunun bir tanımı;
- (c) Nihai konteynırdaki ürünün numarasına, ağırlığına ve hacmine ithafen verilmiş ambalaj ebadı;
- (d) Standart bir parti ebadı için gerekli olan tüm paketleme materyallerinin eksiksiz bir listesi, bu bilgilerin içinde miktarlar, ebat ve türler ve her bir paketleme materyaline ilişkin spesifikasyonlarla alakalı kod numarası bulunmalıdır;
- (e) Gerektiğinde, ürünün parti numarasını ve son kullanım tarihini gösteren ilgili paketleme materyalleri ve numunelerinin çoğaltılmış kopyalarından bir örnek;

(f) Gözetilmesi gereken özel tedbirler, bunların içine, paketleme işlemi başlamadan önce, çalışma hattının temiz olduğundan emin olmak için paketleme alanının ve ekipmanların dikkatlice incelenmesi de dahildir;

(g) Paketleme işleminin tanımı, buna belirgin alt işlemler ve kullanılacak ekipman bilgileri de dahildir;

(h) Süreç-içi kontrollerin detaylarıyla beraber numuneleme bilgileri ve kabul edilebilirlik limitleri.

### Parti İşlem Kayıtları

15.25 İşlem gören tüm partiler için, bir parti işlem kaydının tutulması gerekmektedir. Bu kayıt, onaylı mevcut spesifikasyonların ilgili kısımlarına dayandırılarak tutulmalıdır. Bu tür kayıtların hazırlanması için tasarlanacak yöntem hatalara meydan vermeyecek nitelikte olmalıdır. (Kopyalama veya onaylı bilgisayar programları tavsiye edilir. Onaylı dokümanlardan suret çıkarmaktan kaçınılmalıdır.)

15.26 Herhangi bir işlem başlamadan önce, iş istasyonunun söz konusu işlem için gerekli olamayan her türlü ürün, belge veya materyallerden arındırılmış olduğundan emin olmak için ve ekipmanın temiz ve kullanım için uygun olduğunu teyit etmek için kontroller yapılmalıdır. Bu kontrolün de kayıtlara geçmesi gerekmektedir.

15.27 İşlem esnasında, alınan her aksiyonla birlikte aşağıda belirtilen bilgilerin kaydedilmesi gerekmektedir. Tamamlanmasından sonra ise, tutulan kayıt, işlem operasyonlarından sorumlu kişi tarafından imzalanmalı ve tarihlenmelidir:

- (a) Ürünün ismi;İmal edilen partinin numarası;
- (b) İşe başlama tarih ve zamanı, ayrıca yine belirli ara aşamaların ve üretimin tamamlanmasının tarih ve zamanları;
- (c) Üretimin her aşamasından sorumlu olan kişinin ismi;
- (d) Farklı belirgin üretim aşamalarını yürüten operatörlerin ve uygun hallerde bu işlemleri (örn. tart-

ma) kontrol eden kişi(ler)in adının ve soyadının ilk harfleri;

(e) Tartma işlemi gerçekleştirilmiş tüm başlangıç materyallerinin parti numarası ve/veya analitik kontrol numarası ve miktarı (aynı zamanda ilave edilen kurtarılmış ve yeniden işlenmiş materyallerin de parti numarası ve miktarı);

(f) İlgili tüm proses işlemleri veya olayları ve kullanılan temel ekipmanlar;

(g) Yapılan süreç-içi kontrolleri, bu kontrolleri yürüten kişilerin adının ve soyadının ilk harfleri ve elde edilen sonuçlar;

(h) İmalatın farklı ve ilgili aşamalarında elde edilen ürün miktarı (edinim) ve bunlara ek olarak tahmini edinimden yaşanan belirgin sapmaların açıklamaları ve yorumları;

(i) Detaylarında içinde olduğu özel problemlerle ilgili notlar ve bunlarla birlikte master formülden yaşanan sapmalar için çıkartılmış imzalı izin belgesi.

### Parti Ambalaj Kayıtları

15.28 İşlenen beher parti veya kısmi partiler için, parti ambalaj kaydının tutulması gerekmektedir. Kayıt işleminin, onaylı paketleme talimatlarının ilgili kısımlarına bağlı olarak gerçekleştirilmesi ve bu raporları hazırlama yönteminin, hataya meydan vermeyecek şekilde dizayn edilmesi gerekmektedir. (Kopyalama veya onaylı bilgisayar programlarının kullanılması tavsiye edilmektedir. Onaylı dokümanlardan kopya çekme işleminden kaçınılmalıdır.)

15.29 Herhangi bir paketleme işlemi başlamadan önce, ekipmanın ve iş istasyonunun kontrol edilmesi ve bir önceki ürünlerden hiçbir kalıntı olmadığı gibi, ayrıca yine bir önceki ürüne ait paketlemeyle alakalı hiçbir doküman ya da materyal kalmadığı, ekipmanın kullanım için temiz ve hazır olduğu temin edilmelidir. Bu kontrollerin de kayda geçirilmesi gerekmektedir.

15.30 Alınan her aksiyonla eşzamanlı olarak aşağıdaki bilgilerin de kayda geçmesi gerekmektedir. Ayrıca tarih ve sorumlu kişinin de, imza ya da elektronik şifreyle beraber açıkça tanımlanması gerekmektedir:

(a) Ürünün ismi, parti numarası ve ambalajlanacak toplu ürünün miktarı ile parti numarası ve elde edilecek hazır ürünün miktarı, elde edilen gerçek miktar ve ikisinin mutabakatı;

(b) Paketleme işlemlerini tarih(ler)i ve saat(ler)i;

(c) Paketleme işlemlerini yürüten sorumlu personelin ismi;

(d) Farklı belirgin adımları yürüten operatörlerin adlarının ve soyadlarının baş harfleri;

(e) Süreç-içi kontrollerin sonuçları da dahil olmak üzere Kimlik ve paketleme talimatlarına uygunluk anlamında yapılan kontroller;

(f) Ekipman ve kullanılan paketleme hatlarının referansları da dahil olmak üzere yürütülen paketleme işlemlerinin detayları ve gerektiğinde, ürünü ambalajsız bırakma talimatları ve ambalajlanmayan ürünün depolama alanına iadesi konusunda tutulan kayıtlar;

(g) Mümkün olduğu hallerde, parti numaralarının düzenli kontrolleri (gerektiğinde) ve baskı onaylarını taşıyan numuneler, son kullanım tarihleri ve varsa ilave baskı bilgileri de dahil olmak üzere kullanılan paketleme materyallerinin numuneleri;

(h) Sorumlu kişinin yazılı onayıyla beraber, varsa paketleme talimatlarında yaşanan sapmalar da dahil olmak üzere, tüm özel problemlerle ilgili notlar;

(i) Tüm paketleme materyallerinin ve piyasaya çıkartılan, kullanılan, imha edilen veya depoya iade edilen toplu ürünlerin miktarları, referans numaraları veya kimlikleri ve yeterli mutabakatın sağlanması için müsaade edilen, elde edilmiş ürün miktarı.

### Standart İşlem Prosedürleri [SOPs] ve Kayıtları

15.31 Standart işlem prosedürleri ve alınan aksiyonlara ilişkin ilgili kayıtlar veya gerektiğinde ulaşılan

sonuçlar, aşağıdaki işlemler için hazır bulundurulmalıdır:

a) ekipman kurulumu ve onayı;

b) analitik düzen ve kalibrasyon;

c) bakım, temizlik ve sağlık koruma;

d) nitelik, eğitim, giyim ve hijyen de dahil olmak üzere personelle alakalı konular;

e) çevresel gözetim;

f) zararlı haşerelere karşı yapılan kontroller;

g) şikayetler;

h) toplanan ürünler;i) iadeler.

15.32 Her başlangıç materyali ve birincil ve baskılı paketleme materyalinin dağıtım sonrası kabulüne ilişkin standart işlem prosedürleri ve kayıtları mevcut olmalıdır.

15.33 Kabul etme işlemine ilişkin kayıtlarda şu bilgiler olmalıdır:

a) Sevk ırsaliyesindeki ve konteynırlardaki ürün ismi;

b) (a) şıkkından farklı olarak kullanılan bir isim varsa, materyalin şirket içinde kullanılan ismi ve/veya kodu;

c) Teslim alma tarihi;

d) Tedarikçinin ismi ve varsa imalatçının ismi;

e) İmalatçının parti veya referans numarası;

f) Teslim alınan konteynırların toplam miktarı ve sayısı;

g) Teslim alındıktan sonra tahsis edilen parti numarası;

h) İlgili tüm yorumlar (örn. konteynırların bildirilmesi)

15.34 Başlangıç materyalleri, paketleme materyalleri ve diğer materyellere ilişkin gerektiği şekilde birincil etiketleme, karantina ve depolamaya ilişkin standart işlem prosedürleri oluşturulmalıdır.

15.35 Standart işlem prosedürlerinin, her bir enstrüman ve ekipman parçası (örn. kullanım, ayar, bakım) için ayrı ayrı oluşturulması ve ekipmanlara ya da bir mesafede bulundurulması gerekmektedir.

15.36 Numuneleme konusunda, numune almaktan sorumlu kişi(ler)in belirleyen Standart işlem prosedürleri oluşturulmalıdır.

15.37 Numuneleme talimatlarının içinde:

(a) Numuneleme metodu ve numuneleme planı; Kullanılacak ekipman;

(b) Materyalin kontaminasyona maruz kalmaması ya da kalitesinde deformasyonun olmaması için gözetilmesi gereken önlemler;

(c) Alınacak numune(ler)in miktar(lar);

(d) Numunenin gereken tüm alt kırımları için talimatlar;

(e) Kullanılacak numune konteynir(lar)ının türü ve aseptik numuneleme mi yoksa normal numuneleme mi için olduğunun belirtilmesi ve etiketleme;

(f) Gözetilmesi gereken tüm spesifik önlemler, (özellikle de steril ya da zararlı maddelerin numunelenmesiyle ilgili konularda) bulunmalıdır.

15.38 Parti (lot) numaralandırma sisteminin detaylarını tanımlayan ve tüm orta seviyeli, toplu ya da hazır ürünün, spesifik bir parti numarasıyla tanımlanmayı amaçlayan Standart bir işlem prosedürü oluşturulmalıdır. İşlem aşamalarına ve bunu takip eden paketleme aşamasına uygulanan parti numaralandırmaya ilişkin Standart işlem prosedürlerinin birbiriyle alakalı olması gerekmektedir.

15.39 Parti numaralandırmaya ilişkin standart operasyon prosedürü, bu numaralarının birden fazla kez kullanılmamasını temin etmelidir, bu kural yeniden işleme sokulan ürünlerde de geçerlidir.

15.40 Parti numarası alokasyonunun derhal kayıta alınması gerekmektedir. (örn. bir günlük kayıt defterinde) kayıta, en azında alokasyonun zamanı, ürünün kimliği ve partinin ebadı belirtilmelidir.

15.41 İmalatın farklı aşamalarındaki materyalleri ve ürünleri test etmek için, kullanılacak yöntem ve ekipmanları tarif eden yazılı prosedürler oluşturulması gerekmektedir. Uygulanan testlerin kaydedilmesi gerekmektedir.

15.42 Analiz kayıtlarının içinde asgari şu bilgiler bulunmalıdır:

(a) Materyalin veya ürünün adı ve mümkünse dozaj formu;

(b) Parti numarası ve uygun hallerde, imalatçı ve/veya tedarikçi;

(c) İlgili spesifikasyonlara ve test prosedürlerine ilişkin referanslar;

(d) Gözetimler ve hesaplamalar da dahil olmak üzere test sonuçları ve herhangi bir spesifikasyon (limitleme) varsa ona ilişkin referanslar;

(e) Testin tarih(ler)i ve referans numara(lar);

(f) Testi gerçekleştiren kişilerin adlarının ve soyadlarının başharfleri;

(g) Uygun hallerde, testin onayının ve hesaplamaların zamanı ve bu işlemleri gerçekleştiren kişilerin adının soyadının başharfleri;

(h) Piyasaya çıkma iznine veya reddine (veya alınan diğer karara) ilişkin açık bir gerekçe ve konuyla alakalı sorumlu kişinin tarihli imzası.

15.43 Materyaller ve ürünler için yazılı piyasaya çıkış iznine ve reddine ilişkin; özellikle de yetkili kişinin izniyle piyasaya satış amaçlı çıkartılacak hazır ürünler için prosedürler oluşturulmalıdır.

15.44 Her bir parti ürünün sevkiyatına ilişkin kayıtların tutulması, örneğin gerektiğinde ürünün piyasadadan toplanması işlemini kolaylaştırmak amacıyla gereklidir.

15.45 Her hangi bir onay, ayarlama, bakım, temizlik veya tamir işlemleri için, işlemleri yürüten kişilerin kimlik bilgileri ve işlem tarihleri de dahil olmak üzere önemli ve kritik ekipmanlar için kayıtlar tutulmalıdır.

15.46 Büyük ve kritik ekipmanların ve ayrıca ürünlerin işlem gördüğü alanların kullanımı, kronolojik sırayla muntazam bir şekilde kayda geçirilmelidir.

15.47 Sorumluluğu ve sağlık koruma işlemleri kişilere tayin edecek yazılı prosedürlerin oluşturulması gerekmektedir. Bu prosedürler, temizlik takvimini, yöntemlerini, kullanılacak ekipman ve materyalleri ve temizlenmesi gereken tesis ve ekipmanları da detaylı olarak tanımlamalıdır. Bu gibi yazılı prosedürlere kati suretle riayet edilmelidir.

## 16. Üretimde Ürün Uygulamaları

16.1 Prensipl. Üretim işlemleri, gerekli kalitede ürünler elde etmek amacıyla, imalat ve pazarlama izinlerine uygun şekilde tanımlanmış olan prosedürlere uygun şekilde yapılmalıdır.

### Genel

16.2 Tüm materyal ve ürünlerin muamele işlemleri, (örneğin, teslim alma, temizleme, numuneleme, depolama, etiketleme, ilaç haline getirip verme, işleme, paketlenme ve dağıtım gibi), yazılı prosedürlere veya talimatlara uygun şekilde yapılmalı, gerektiğinde kaydedilmelidir.

16.3 Bu talimat veya prosedürlerde yaşanacak herhangi bir sapmadan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Şayet sapsmalar olursa, bu tür değişikliklerin de onaylı prosedürlere uygun şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Bu sapsmalara ilişkin iznin, yetkili bir kişi tarafından verilmesi, bu iznin sürecine, gerektiğinde kalite kontrol departmanının da iştirak etmesi gerekmektedir.

16.4 Elde edilen ürün miktarı ve miktarlar üzerindeki mutabakatlar kontrol edilerek, kabul edilebilir limitlere uymayan durumların söz konusu olup olmadığının kontrol edilir.

16.5 Farklı ürünler üzerinde yapılan işlemlerin, karma-Çapraz-kontaminasyon riski varsa, aynı anda ve

ya birbirini izler şekilde aynı oda veya alanda yapılmaması gerekmektedir.

16.7 İşlem süresince her zaman, tüm materyallerin, toplu konteynırların, ekipmana ilişkin temel kalemlerin ve mümkün olduğunca, kullanılan odaların ve paketlenme hatlarının etiketlenmesi ya da benzeri bir yöntemle işlenen ürünü ya da materyali, etki derecesini (mümkünse) ve parti numarasını işaret eder bir şekilde tanımlanması gerekmektedir.

Uygulanabildiği müddetçe, bu işaret biçimi, üretim aşamalarını da tarif ediyor olmalıdır. Bazı durumlarda, işlenen bir önceki ürünün isminin de aynı şekilde kayda geçmesi gerekmektedir.

16.8 Üretim tesislerine giriş, sadece yetkili personele açık olmalıdır.

16.9 Doğal olarak, medikal olmayan ürünlerin, farmasötik ürünlerin imalatı için tahsis edilen yerlerde ve farmasötik ürünlerin imalatında kullanılan ekipmanlarla üretilmesine izin verilmemelidir.

16.10 Süreç-içi kontroller genellikle üretim alanında tatbik edilirler. Bu tür süreç-içi kontrollerin uygulamasının, ürünün ya da diğer herhangi bir ürünün kalitesine negatif etkisi olmaması gerekmektedir. (Örn. çapraz-kontaminasyon ya da karışma şeklinde).

### Üretim Esnasında Çapraz-kontaminasyondan ve Bakteriyel Kontaminasyondan Korunma Biçimleri

16.11 Üretimde kuru materyaller ve ürünler kullanılırken, toz oluşumunu ve yayılmasını engellemek için özel tedbirlerin alınması gerekmektedir. Muntazam hava kontrolleri için hazırlıklar yapılmamalıdır (örn. uygun kalitede havanın içeri alınması ve dışarı atılması gibi).

16.12 Bir başlangıç materyalinin ya da ürünün, bir diğer materyal ya da ürünle kirlenmesinden kaçınılması

nımalıdır. Kaza sonucu ortaya çıkabilecek kontaminasyon riski, işlem gören materyallerden ve ürünlerden çıkan tozun, gazların, buharın, spreylerin ya da organizmaların kontrol edilmemesinden, ekipman üstündeki kalıntılardan, içeri sızan haşerelerden ve operatörün giysisinden, cildinden vs. meydana gelmektedir. Riskin ne kadar belirgin olduğu, kontamine olmuş ürünün türüne göre değişiklik gösterir. En tehlikeli kontaminantlar arasında, son derece hassas materyaller, canlı organizmalar, belirli hormonlar, hücretoksik maddeler ve oldukça aktif diğer maddeler gibi biyolojik preparatlar bulunmaktadır. Kontaminasyonun en belirgin olduğu ürünler, genellikle enjeksiyonla tatbik edilen ya da açık yaralara uygulananlar veya büyük dozlarda ve/veya uzun bir süre kullanılanlardır.

Uygun teknik ve organizasyonel tedbirler alınarak, çapraz-kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Örneğin:

- (a) Üretimi, üretim için ayrılan ya da müstakil alanlarda (penisilinler, canlı aşular, canlı bakteriyel preparatlar ve diğer belirli biyolojikler için gerekli olabilecek) gerçekleştirmek;
- (b) Kampanya üretimini (zamanda bölünmeyle), onaylı temizlik prosedürüne göre, uygun şekilde gerçekleştirmek;
- (c) Gerektiği şekilde dizayn edilmiş hava kilitleri, basınç farklılıkları ve hava tedarik ve tahliye sistemleri oluşturmak;
- (d) Temizlenmemiş ya da yetersiz oranda temizlenmiş havanın neden olduğu kontaminasyon riskini minimize etmek;
- (e) Ürün veya materyallerin muamele gördüğü yerlerde koruyucu giysiler giymek;
- (f) Etkinliği bilinen temizleme ve dekontaminasyon prosedürlerini kullanmak;
- (g) Üretim "kapalı bir sistem" kullanmak;
- (h) Kalıntıların olup olmadığını kontrol etmek;
- (i) Ekipmanlar üzerinde temiz durumda etiketler kullanmak.

16.13 Çapraz-kontaminasyondan korunmak için alınan tedbirler ve etkinlikleri, standart işlem prosedürlerine göre periyodik olarak kontrol edilmelidir.

16.14 Hassas ürünlerin işlem gördüğü üretim alanlarının, periyodik çevresel gözetimden (örn. mikrobiyolojik gözetim ve gerektiğinde partikül maddeleri takip bazında) geçmesi gerekmektedir).

### İşlem Operasyonları

16.15 Herhangi bir işlem operasyonu başlamadan önce, iş alanının ve ekipmanların temiz olduğundan ve mevcut işlem için gerekli olmayan hiçbir başlangıç materyalinin, ürünün, ürün kalıntılarının, etiketlerin ve belgelerin söz konusu yerlerde bulunmadığından emin olmak için bir dizi tedbirlerin alınması gerekmektedir.

16.16 Gerekli olabilecek tüm süreç-içi kontroller ve çevresek kontroller yapılmalı ve kayda geçirilmelidir.

16.17 Ekipmanlarda veya sağlanan hizmetlerde (örn. su ve gaz) oluşabilecek herhangi bir eksikliği işaret edecek aygıtlar tesislere kurulmalıdır. Defolu ekipmanların, söz konusu defo giderilene kadar, kullanımdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Kullandıktan sonra, üretim ekipmanlarının hiç zaman kaybedilmeden yazılı prosedürlere göre temizlenmesi ve temiz ve kuru koşullar altında, ayrı alanlarda, kontaminasyona meydan vermeyecek bir anlayışla depolanması gerekmektedir.

16.18 Temizlendikten sonra ve kullanımlarından önce, ekipmanların depolanması için gerekli olan zaman limitlerinin açıkça belirtilmesi ve verilere dayalı olması gerekmektedir.

16.19 Doldurmak için kullanılan konteynırların, doldurma işleminden önce temizlenmesi gerekmektedir. cam parçacıkları ve metak parçacıklar gibi kontaminantlardan kaçınmak ve gerektiğinde bunlardan arındırmak için, özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir.



16.20 Beklenen toplam mahsülde yaşanan tüm belirgin sapmaların kayda geçirilmesi ve soruşturulması gerekmektedir.

16.21 Tüm boru hatlarının ve ürünlerin bir alandan diğerine nakliyesi için kullanılan diğer ekipmanların hatasız bir anlayışla birbirine bağlanmış olduğundan emin olmak için kontroller gerçekleştirilmelidir.

16.22 Saf suyu ya da deiyonize suyu nakletmek için kullanılan borular ve gerekli yerlerde, diğer boruların, mikrobiyolojik kontaminasyon ve buna ilişkin alınması gereken tedbirleri ve aksiyon limitlerini detaylarıyla açıklayan yazılı prosedürlere göre sıhhi hale getirilmeli ve saklanmalıdır.

16.23 Ölçme, tartma, kaydetme ve kontrol ekipmanlarının ve enstrümanlarının önceden belirlenen aralıklarla servis kontrolünden geçmesi ve ayarlanması ve ilgili kayıtların tutulması gerekmektedir. Analitik testlerde tatmin edici performans elde edilebilmesi amacıyla, enstrümanlar günlük olarak veya kullanımdan önce kontrol edilmelidir. Kalibrasyon yapılan ve servis alınan tarihlerin, yeni kalibrasyon zamanı geldiğinde, mümkünse enstrümanın üzerindeki bir etiketle açık açık gösterilmesi gerekmektedir.

16.24 Tamir ve bakım işlemleri, ürünlerin kalitesine zarar verecek tehlike potansiyelinde olmamalıdır.

### **Paketleme İşlemleri**

16.25 Paketleme işlemi için gerekli program yapıldığında, Çapraz-kontaminasyon, ürünlerin karışması ya da değiştirme risklerini minimize etmek için özel ihtimam gösterilmelidir. Farklı ürünlerin, fiziksel bir ayırıcı ya da ona eşit özellikte bir koruma tediri olmadıkça birbirlerine yakın mesafede ambalajlanmamaları gerekmektedir.

16.26 Paketleme işlemlerine başlamadan önce, çalışma alanının, paketleme hattının, baskı makinesinin ve diğer ekipmanların temiz ve daha önce kul-

lanılmış ve artık kullanımına ihtiyaç duyulmayan diğer ürünlerden, materyallerden ya da dokümanlardan arındırılmış olması gerekmektedir. Hattın temizliği, uygun bir prosedüre ve kontrol listesine uygun olarak temizlenmeli ve kayda geçirilmelidir.

16.27 Ele alınan ürünün isminin ve parti numarasının, tüm paketleme istasyonu ya da hattında gösteriliyor olması gerekmektedir.

16.28 Doğal olarak, doldurma ve damgalama işlemlerinin hemen ardından mümkün olduğunca hızlı bir şekilde etiketleme işlemi yapılmalıdır. Etiketleme işlemi geciktirilirse, karışmalara ya da yanlış etiketlemelere meydan vermemek için gerekli prosedürlerin takip edilmesi لازم gelmektedir.

16.29 Yapılan herhangi bir baskı işleminin (örn. kod numaraları ya da son kullanma tarihleri) hatasız olduğunun ister ayrı ayrı yapılmış, ister paketleme işlemi esnasında yapılmış olsun, kontrol edilmesi ve kayda geçirilmesi gerekmektedir. Elle yapılan baskı işlemlerine büyük dikkat gösterilmeli ve düzenli aralıklarla yeniden kontrol işlemine tabi tutulmalıdır.

16.30 Kesme etiketlerin kullanıldığı zamanlarda, üst üste baskının çevrimdışı olarak yürütüldüğü zamanlarda ve elle paketleme işlemlerinde özel dikkat verilmesi gerekmektedir. Ürünlerin karışmasından kaçınılabilmek için, rulo destekli etiketler normalde kesme etiketlere nazaran daha çok tercih edilmektedir. Tüm etiketlerin, otomatik elektronik araçlar vasıtasıyla çevrimiçi olarak onaylanma işlemi, ürünlerin karışmasını önlemek için son derece kullanışlı olabilir, ancak yine de herhangi bir elektronik kod okuyucusunun, etiket sayıcısının ya da benzeri cihazların hatasız biçimde çalıştığına kontrol edilmesi gerekmektedir. Bunlar manuel olarak eklendiğinde, süreç-içi kontroller daha sıklıkla yapılmalıdır.

a. Paketleme materyalleri üzerinde bulunan baskılı ve kabartma bilgilerin ayrıştırılabilir olması, silmeye veya silinmeye karşı dayanıklı olması gerekmektedir.

b. Ürünlerin üretim-hattı üzerindeki düzenli kontrolleri asgari şu kontrollerden meydana gelmelidir:

- (a) Ambalajların genel görünümü ;
- (b) Ambalajların eksiksiz olup olmadığı;
- (c) Doğru ürün ve paketleme materyallerinin kullanılıp kullanılmadığı;
- (d) Üst baskılarda hata olup olmadığı;
- (e) Montitörlerin doğru çalışıp çalışmadığı.

Paketleme hattından alınan numuneler, geri döndürülmemelidir.

c. Paketleme esnasında alışlagelmiş dışında bir duruma karşı karşıya kalan ürünler, sadece yetkili personelin özel denetimi, soruşturması ve onayı şartıyla sürece geri döndürülebilir. Bu işlem için detaylı bir kaydı tutulması gerekmektedir.

d. Toplu ürün miktarı ve baskılı paketleme materyali ve üretilen birimler arasındaki mutabakatta, söz konusu olabilecek tüm belirgin veya alışılmamış sapmaların, ürünün piyasaya çıkartılma izni verilmeden önce soruşturulması, tatmin edici bir şekilde kontrol edilmesi ve kayda geçirilmesi gerekmektedir.

e. Bir paketleme işleminin tamamlanmasının ardından, kullanılmayan ve söz konusu partinin numarasını taşıyan paketleme materyalinin imha edilmesi ve söz konusu imha işleminin kayda geçmesi gerekmektedir. Kodlanmamış ürünler, depoya geri döndürülecekse, kullanılmayan bu materyallerin geri iadesinden önce, kontrollerin yapılmasını gerektiren ilgili belgeli prosedüre riayet edilmesi gerekmektedir.

### 17. Kalite Kontrolde Ürün Uygulamaları

17.1 Kalite kontrol, numuneleme, spesifikasyonlar ve test işlemleriyle ve materyallerin tatmin edici kalitede olduklarına karar verilene kadar kullanılmasına, ürünlerin ise satış ya da tedarik amaçlı piyasaya

çıkmasına engel olmak için yapılması gereken tüm testlerin gerçekten yapılmasını güvence altına alacak organizasyon, dokümantasyon ve piyasaya çıkartma prosedürleriyle ilgili İyi Üretim Uygulamaları'nın bir parçasıdır. Kalite kontrol, sadece laboratuvar işlemleriyle sınırlı değildir, ayrıca ürünün kalitesiyle ilgili tüm kararlarda da rol oynamalıdır.

17.2 Kalite kontrolün, üretimden bağımsız olması, temel teşkil etmektedir.

17.3 Tüm imalatçıların (imalat izni bulunanların) kalite kontrol fonksiyonları olması gerekmektedir. Kalite kontrol fonksiyonunun diğer departmanlardan bağımsız olması ve yeterli kalifikasyon ve deneyimde olan ve bir ya da birden fazla laboratuvarın kullanımına sahip bir kişinin yetkisi altında olması gerekmektedir. Tüm kalite kontrol ajanlarının etkili ve güvenilir bir şekilde yürütüldüğünden emin olmak için yeterli kaynakların hazır bulundurulması lazımdır. Kalite kontrol için temel gereksinimler şöyledir:

(a) Başlangıç materyallerinin, ambalaj materyallerinin ve orta seviyedeki ürünlerin, toplu ürünlerin ve hazır ürünlerin numunelenmesi, denetlenmesi ve test edilmesi ve ayrıca gerekli hallerde, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) için çevresel koşulları gözetleyebilmek için yeterli tesis, eğitilmiş personel ve onaylı prosedürlerin olması gerekmektedir;

(b) Başlangıç materyalleri, paketleme materyalleri, orta seviye ürünler, toplu ürünler ve hazır ürünler için gerekli numuneler, kalite kontrol departmanı tarafından onaylanmış yöntemler ve personel tarafından alınmalıdır;

(c) Kalifikasyon ve validasyon işlemlerinin yapılması şarttır;

(d) Gerekli tüm numuneleme, denetim ve test prosedürlerinin yapıldığı ve söz konusu tüm sapmaların eksiksiz biçimde kaydedildiği ve araştırıldığına ilişkin kayıtların tutulması (manuel olarak ya da kalem kalem kayda geçirilerek) gerekmektedir;

(e) Hazır ürünlerin, pazarlama izninde tarif edilen ürünün kalitatif ve kantitatif bileşimine uygun muhteviyata sahip olmalıdır;

(f) muhteviyatların, gereken saflıkta ve muntazam konteynurlarında olması ve hatasız biçimde etiketlenmesi gerekmektedir;

(g) Materyallerin ve orta seviyedeki, toplu ve hazır ürünlerin spesifikasyonlar anlamında denetlenmesinde ve test edilmesinden sonra, ilgili kayıtların tutulması gerekmektedir;

(h) ürün değerlendirmesinde, ilgili üretim dokümantasyonunun bir incelemesi ve değerlendirilmesiyle beraber bir de belirlenen prosedürlerden yaşanan sapmaların değerlendirmesi bulunmalıdır;

(i) Ürünün hiçbir partisi, yetkili kişi(ler)ce, onaylanmadan satış ya da tedarik için çıkartılmamalıdır. Bazı ülkelerde, kanunlara göre, partinin piyasaya çıkartılması üretimden yetkili bir kişiyle, kalite kontrolden yetkili bir kişinin ortak sorumluluğu altındadır;

(j) Gerekliğinde ürünün daha sonra incelenmesi için başlangıç materyallerinden ve ürünlerden yeterli miktarda numune tutulması gereklidir;

(k) Elde tutulan ürünün ambalajı istisnai oranda büyük değilse, nihai ambalajında saklanması gerekmektedir.

17.4 Kalite kontrolün bütünü itibariyle diğer vazifeleri de vardır. Örneğin, tüm kalite kontrol prosedürlerinin oluşturulması, onaylanması ve yürürlüğe konması; maddeler için referans standartlarının değerlendirilmesi, korunması ve saklanması; materyallerin ve ürünlerin hatasız olarak etiketlenmesinin sağlanması; aktif farmasötik muhteviyatın ve ürünlerin stabilitesinin izlenilmesinin sağlanması; ürünün kalitesine ilişkin şikayetlerin araştırılmasında rol alınması ve çevresel koşulların takip edilmesi gibi. Bu işlemlerin hepsinin, yazılı prosedürlerle uygun şekilde yürütülmesi ve gerektiğinde kaydedilmesi gerekmektedir.

17.5 Hazır ürünlerin değerlendirilmesi işlemi, üretim koşulları, süreç-içi testlerin sonuçları, imalat

(paketlenme dahil) dokümantasyonu, hazır ürünlerin spesifikasyonlarına uyum ve hazır ürünün incelenmesi de dahil olmak üzere ilgili tüm faktörleri de kapsıyor özellikte olmalıdır.

17.6 Kalite kontrol personelinin, gerektiğinde numuneleme ve soruşturma işlemleri için üretim alanlarına giriş izni olmalıdır.

### **Başlangıç Materyallerinin, Toplu ve Hazır Ürünlerin Kontrolü**

17.7 Tüm testler, her bir materyal ve ürün için tahsis edilen ilgili test prosedürlerdeki talimatlara uygun şekilde yapılmalıdır. Materyalin ve ürünün piyasaya çıkış izni verilmeden veya bunlar reddedilmeden, süpervizör tarafından kontrol edilmesi gerekmektedir.

17.8 Numuneler, onaylı ve yazılı prosedürlere uygun olarak içlerinden alındıkları materyal partisini temsil ediyor olmalıdır.

17.9 Numuneleme işlemi, kaliteyi advers etkilemeyecek ya da kontaminasyona meydan vermeyecek bir anlayışla yapılmalıdır. Numunelenen konteynurlar, numuneleme işleminden sonra gerektiği şekilde işaretlenmeli ve çıkış izni verilmelidir.

17.10 Numunelenen materyalin, numuneleme esnasında kontaminasyona ve kaşınalara karşı korunmasını sağlamak için dikkatli olunması gerekmektedir. Materyalle temas haline geçen tüm numuneleme ekipmanlarının temiz olması gerekmektedir. Özellikle tehlikeli olan ve kuvvetli materyaller, özel tedbirlerin alınması gerektirebilir.

17.11 Numuneleme ekipmanının her kullanımdan önce veya sonra temizlenmesi ve gerekirse sterilize edilmesi, daha sonra da diğer laboratuvar ekipmanlarından ayrı yerlerde saklanması gerekmektedir.

17.12 Tüm numune konteynırı, şu bilgileri gösterir bir etiket taşımalıdır:

(a) Numunelenen materyalin ismi;

- (b) Parti veya lot numarası;
- (c) Numunenin içinden alınmış olduğu konteynerin numarası;
- (d) Numunenin numarası;
- (e) Numuneyi alan kişinin imzası;
- (f) Numuneleme tarihi.

17.13 Materyallerin veya ürünlerin test işlemi esnasında elde edilen spesifikasyon harici sonuçların onaylı bir prosedüre göre soruşturulması; gerekli kayıtların da bu doğrultuda tutulması gerekmektedir.

#### Test Gereklilikleri Başlangıç ve Paketleme Materyalleri

17.14 Başlangıç veya paketleme materyallerinin kullanım izni çıkartılmasından önce, kalite kontrol müdürünün, materyallerin kimlik, etki, saflık ve diğer kalite parametrelerine olan uyumluluklarına göre test edilmesini sağlaması gerekmektedir.

17.15 Her bir başlangıç materyali konteynirından alınan numuneye göre bir kimlik testi uygulaması yapılmalıdır. (bölüm 14.14'ü de inceleyebilirsiniz.)

17.16 Tüm parti (veya lot) baskılı paketleme materyalinin, teslim alındıktan sonra incelenmesi gerekmektedir.

17.17 İmalatçının test işlemini gerçekleştirmesinin yerine, imalatçının tedarikçi analizine ilişkin güvenirliliği, tedarikçinin test sonuçlarının (bölüm 8.8 ve 8.9'u inceleyiniz) uygun şekilde periyodik olarak onaylanmasını ve tedarikçinin yeterliliklerini kendi imalat alanlarında yapacağı oditlerle sağlayabilmesi şartıyla, tedarikçinin analiz sertifikası da kabul edilebilecektir (bu, 17.15'i etkilemez). Sertifikaların orijinal olması (fotokopi olmaması) aksi taktirde gerçekliğinin ispat edilmesi gerekmektedir. Sertifikalarda, asgari şu bilgiler yer almalıdır:

a) Sertifikayı veren tedarikçinin kimliği (isim ve adresi);

- b) Uzman memurunun imzası ve öz niteliklerinin beyanı;
- c) Test edilen materyalin ismi;
- d) Test edilen materyalin parti numarası;
- e) Kullanılan yöntemlerin spesifikasyonları;
- f) Elde edilen test sonuçları;
- g) Test tarihi.

#### Süreç-İç Kontrol

17.18 Süreç-İç kontrollere ilişkin kayıtların tutulması ve parti kayıtlarının bir parçası olmalıdır (bölüm 15.25'i inceleyiniz.)

#### Hazır Ürünler

17.19 İlaç ürününün her bir partisi için, piyasaya çıkış izni verilmeden önce, hazır ürün spesifikasyonuna tatmin edici şekilde uyum sağladığını gösteren bir laboratuvar tasdiği gerekmektedir.

17.20 Önceden belirlenmiş spesifikasyonları veya ilgili diğer kriterleri karşılamayan ürünlerin reddedilmesi gerekmektedir.

#### Parti Kaydı İncelemesi

17.21 Üretim ve kalite kontrol kayıtlarının, partilerin piyasaya çıkış izni verilmeden önce, onay sürecinin bir parçası olarak incelenmesi gerekmektedir. Spesifikasyonları karşılayamayan ya da spesifikasyonlarında sapma olan partilerin kapsamlı bir şekilde soruşturulması gerekmektedir. Soruşturma, şayet gerekiyorsa, aynı ürünün diğer partilerini veya bu belirgin eksiklik ya da sapma durumuyla ilgili olabilecek diğer tüm ürünleri kapsayacak şekilde genişletilmelidir. Yapılan soruşturmaya ilişkin yazılı bir kaydın tutulması ve bu kaydın sonuç ve takip aksiyonunu da içermesi gerekmektedir.

17.22 Her bir hazır ürün partisinden elde tutulan numuneler, son kullanım tarihinden sonra en az

1 sene daha saklanmalıdır. Hazır ürünlerin, genel itibariyle nihai ambalajlarında saklanması ve tavsiye edilen koşullar altında depolanması gerekmektedir. İstisnai büyüklükte ambalajlar üretilmişse, daha küçük numunelerin uygun konteynırlarda tutulması gerekmektedir. Aktif başlangıç materyallerine ait numuneler, muadili oldukları hazır ürünün son kullanım tarihini takip eden en az 1 sene daha saklanmaya devam edilmelidir. Diğer başlangıç materyalleri (solventler, gazlar ve sudan hariç) şayet stabiliteyi imkan veriyorsa minimum iki sene boyunca saklanmalıdırlar. Ürün ve materyallerden elde tutulan numuneler, iki tam yeniden incelemeye imkan verecek miktarlarda ve ebatta olmalıdır.

### Stabilite Çalışmaları

17.23 Kalite kontrolün, farmasötik ürünlerin ve gerektiğinde başlangıç materyallerinin ve ara ürünlerin kalite ve stabilitesini değerlendirmesi gerekmektedir. Kalite kontrol, saklama koşullarıyla ilgili stabilite testleri bazında son kullanım tarihi ve raf ömrü spesifikasyonları oluşturmaktadır.

17.24 Süregelen stabilite belirleme işlemi için yazılı bir programın geliştirilmesi ve aşağıdaki unsurlar kapsayacak şekilde yürürlüğe sokulması gerekmektedir:

- (a) Çalışmada kullanılan ilacın eksiksiz bir tanımı;
- (b) Tüm etki, saflık ve fiziki özellikleri tarif eden test parametreleri ve metodların eksiksiz bir seti ve bu testlerin stabiliteyi işaret ettiğini gösterir belgesel kanıt;
- (c) Yeterli sayıda partinin dahil olması için yapılan hazırlıklar;
- (d) Her bir ilaç için hazırlanan test takvimi;
- (e) Özel saklama koşulları için yapılan hazırlık;
- (f) Yeterli numune tutulması için yapılan hazırlık;
- (g) Çalışmanın değerlendirme sonuçları da dahil olmak üzere, elde edilen tüm verilerin özeti.

17.25 Pazarlama işleminden önce ve süreçlerde, ekipmanlarda, paketleme materyallerinde vs. oluşabilecek tüm belirgin değişikliklerden önce stabilitenin belirlenmiş olması gerekmektedir.

### Referanslar

1. Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına ilişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992, Ek Belge 1 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 823)
2. Farmasötik materyallerin incelenmesinde kullanılan analitik prosedürlerin validasyonu: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına ilişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992, Ek Belge 5 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 823)
3. Avrupa Topluluğunda Medikal Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Brüksel, Avrupa Topluluğu Komisyonu, 1992.
4. Farmasötik Denetim Kongresi, Farmasötik Denetim İşbirliği Taslağı (PIC/S): Medikal ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP), Cenevre, PIC/S Sekreterliği, 2000)
5. Farmasötiklerin kalite güvencesi. Yönetmeliklerin ve ilgili materyallerin özeti. Cilt 2. İyi Üretim Uygulamaları ve denetim. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1999.
6. Analiz için model sertifikalar: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına ilişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzaltıncı rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2002, Ek Belge 10 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 902)