

DSÖ İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI: BAŞLANGIÇ MATERYALLERİ AKTİF FARMASÖTİK MUHTEVİYAT [TOPLU İLAÇ MADDELERİ]^{1,2}

Açıklama

Toplu aktif farmasötik muhteviyatların üretimiyle, hazır farmasötik ürünlerin arasında temel farklılıklar olduğu için, bu kılavuzun ana bölümünde belirtilen İyi Üretim Uygulamaları'nın kati suretle uygulanması her zaman uygun ya da gerekli olmayabilir. Mevcut destek yönetmelikleri, imalatçıların aktif farmasötik muhteviyatların üretiminde kullandıkları yöntem, tesis ve kontrollerin, ortaya çıkacak aktif farmasötik muhteviyatın, hazır farmasötik ürünlerde kullanılmasına yeterli olacak kalite ve saflıkta olmasını sağlayacak şekilde işlem görmesini garanti altına alacak prosedürleri ve uygulamaları tanımlamaktadır.

Genel Düşünceler

Aktif farmasötik muhteviyatların imalatında, yüksek kalitenin sağlanması için baştan sonra yapılan kontroller çok önemlidir. Hayat kurtarmak, insanları iyileştirmek ya da sağlığı geliştirmek için kullanılan maddelerin imalatında, gelişigüzel işlemlere müsaade edilemez.

Aktif farmasötik muhteviyatın imalatıyla ilgili tavsiye edilen uygulamalar aşağıda belirtilmiştir. Bu uygulamalara bağlı kalınması, üretim döngüsünün en başından sonuna kadar gerekli olan tüm testlerin eksiksiz yapılması, yüksek kalitede aktif farmasötik muhteviyatlardan tek tip partiler halinde üretim yapılmasına önemli oranda destek sağlayacaktır. İmalatçı, üretilen aktif farmasötik muhteviyatın kalitesi için sorumluluğu üstlenmelidir. İmalatçının kendi

si, tek başına hatalardan kaçınabilir ve hem üretime hem de kontrol prosedürlerine yeterli derecede özen göstererek aksiliklerin olmasına engel olabilir. Süreçlerin veya kullanılan başlangıç materyallerinin, aktif farmasötik muhteviyatın kalitesinde kritik bir etkisi olduğu aşamalardan itibaren, İyi Üretim Uygulamalarına uyum sağlanmış olduğuna dair eksiksiz bir kanıt gösterilmesi gerekmektedir. Bu adım, kompetan merci ve imalatçı arasında yapılacak anlaşmayla, tekil durumlar olarak ele alınmalı ve belirtilmelidir. Aşağıda belirtilen ürün uygulamaları, genel kılavuz olarak kabul edilmeli, gerektiği zamanlarda, aktif farmasötik muhteviyatın istenen kalitesi elde edilebildiği müddetçe, bireysel ihtiyaçların karşılanması için gerektiği şekilde uyarlanabilirler. Ürün uygulamalarının, aktif farmasötik muhteviyatların imalatında kullanılan imalat süreçlerine (paketleme ve etiketleme dahil olmak üzere) etki edeceği beklenmektedir. Bazı durumlarda, bir aktif farmasötik muhteviyatın imalatında (paketleme ve etiketleme dahil olmak üzere) birden fazla şirket işbirliği yapmaktadır. Hazır, ambalajlanmış ve etiketlenmiş aktif farmasötik muhteviyatın, yeniden paketlenmesi ve/veya etiketlenmesi ve kendisine yeni bir isim verilmesi de mümkün olabilmektedir. Bu tür prosedürler, imalat operasyonunun bir kısmını teşkil ettikleri için, bunların aşağıda belirtilen ilgili yönetmeliklere tabi olmaları gerekmektedir.

Aşağıda belirtilen uygulamaların, hem insanların hem de veterinerlik ürünleri preparatlarının aktif farmasötik muhteviyatlarında tatbik edilmesi amaçlanmıştır.

1 Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları, Kısım 3, Bölüm 18: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Otuzikinci Rapor, Dünya Sağlık Örgütü, 1992: 72-79 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 823)

2 Giriş Cümlesi, genel düşünceler, temel prensipler ve Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) terimleri, bu kitapta, başka yerlerde de kullanılmaktadır.

1. Personel

1.1 Her şirket, aktif farmasötik muhteviyatların kalite kontrolünde ve üretiminde çalışacak personeli gerekli niteliklere ve ustalığa sahip kişiler arasından seçmelidir. Uygun şekilde eğitilmiş, teknik bilgiye sahip ve yapacakları işe dair pratik deneyimi olan yeterli sayıda personelin çalıştırılıyor olması gerekmektedir.

1.2 Şirketin, şemayla tanımlanmış bir organizasyon yapısı olmalıdır. Bireysel sorumlulukların, yazılı talimatlar halinde belirtilmesi ve bu sayede herhangi bir açıklığa ya da örtüşmelere imkan verilmemesi gerekmektedir. Herhangi bir birey üzerine tevdi edilen sorumlulukların, kalite durumunu riske etmemek için aşırı derecede olmaması gerekmektedir.

1.3 Her seviyedeki personelin, kendilerine verilen görevler ve sorumluluklara ilkin yeterli eğitimi almış olmaları gerekmektedir.

1.4 Bulaşıcı bir şekilde etkilenmiş ya da vücudunun ürünle temas edebilecek bir yerinde açık yaraları olan hiç kimsenin, aktif farmasötik muhteviyatla direkt temasta olacak hiçbir üretim aşamasında yer almaması için gereken tüm tedbirler alınmalıdır.

2. Tesisler

2.1 Açık su depolarını barındıran alanlar da olmak üzere tesislerin tamamının uygun şekilde inşa edilmiş olması gerekmektedir. Bu yerler, imalat işlemleri için uygun bir ortam sağlamalı; kullanım amaçlarına yeterli olacak şekilde uyarlanabilmeli ve uygun büyüklükte olmalıdırlar. Tesisler, aktif farmasötik muhteviyatların mevcut ya da potansiyel ürün karışımlarını ya da kontaminasyonuna destek sağlar nitelikte olmamalıdır. Tesisler için hazırlanan düzen, mantıklı bir iş akışına zemin hazırlamalıdır. Steril ürünlerin ve belirli antibiyotiklerin, hormonların ve sitostatik maddelerin üreti-

mi gibi özel durumlarda, tamamiyle farklı havalandırma sistemleri olan ayrı ve özel olarak tasarlanmış kapalı alanlar kullanılmalıdır.

2.2 Hijyenik çalışma koşullarının korunması için, tesislerde, üst baş değiştirmek için, yıkanmak için ve tuvalet ihtiyacını gidermek için olduğu kadar yemek ve içmek için de ayrı alanlar bulundurulmalıdır.

3. Ekipman

3.1 İmalat ekipmanlarının aşağıdaki gereklilikleri sağlayacak şekilde tasarlanması, inşa edilmesi ve yerleştirilmesi gerekmektedir:

3.2 Kullanım amacına uygun olmak için; Kapsamlı temizliği kolaylaştıracak şekilde; Üretim esnasında ürün ve konteynurların kontaminasyon riskini minimize edecek şekilde; ve Etkili ve mümkünse onaylanmış ve güvenilir bir kontrolün yapılmasını kolaylaştıracak şekilde.

3.3 Üretim ve test ekipmanlarının, temizlenme, sterilize edilme ve gerektiğinde kullanıma ve bakım işlemlerinin, belirli yazılı talimatlara uygun şekilde yapılması gerekmektedir. Başka bir ürünün imalatı başlamadan önce, birden fazla amaçla kullanılan ekipmanların kapsamlı bir şekilde temizlenmesi ve daha sonra da temizliği kontrol edilmelidir. Bu tür prosedürlere ilişkin uygun raporlar tutulmalıdır.

3.4 Gerektiğinde, üretim ve test işlemleri için kullanılan ekipmanların, kullanılacakları süreçler için yeterli kapasiteye sahip olduklarının ispat edilmesi gerekebilir.

3.5 Süreç-takip sistemlerinin, gerektiğinde mutlaka hazır olmuş olması gerekmektedir. Ölçümleme, kaydetme ve kontrol ekipmanlarının, uygun yöntemlerle ve düzenli aralıklarla kontrol edilmesi ve ayarlarının yapılması gerekmektedir. Bu testlere ilişkin muntazam kayıtlarda da tutulması gerekmektedir.

3.6 Defolu ekipmanların, derhal etiketlenmesi ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tamir edilmesi ya da değiştirilmesi gerekmektedir. Teknik bakım ve tamir işlemlerinin belgelenmesi lazımdır.

4. Sağlık Koşullarının İyileştirilmesi

4.1 Sağlık koşullarının iyileştirilmesine ilişkin yazılı programların hazırlanması gerekmektedir. Bunların içinde, tesisler ve ekipmanlar için onaylanmış temizleme prosedürleri, kullanılacak su için bir kalite standartı, ürünleri imal ederken ya da diğer muamelelere tabi tutarken lazım olan hijyen talimatları ve sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin giysilerine ve atık materyallerle, kullanılmayan kalıntıların yok edilmesine ilişkin talimatlar bulunmalıdır. Bu programlar yürürlüğe geçirilmeli; ilgili personelin dikkatine düzenli olarak sunulmalı ve sürekli personel eğitimleri esnasında altı çizilerek belirtilmelidir.

4.2 Yürütülen süreçle alakalı koruyucu giysiler ve koruyucu diğer nesnelere kullanılmalıdır.

4.3 Yemek yeme, sigara içme de dahil olmak üzere bunlar gibi hijyenik olmayan diğer tüm uygulamaların, imalat alanlarına sokulmasına izin verilmemelidir.

5. Dokümantasyon

Master Formül

5.1 Üretim, depolama ve kalite kontrolün her aşamasını tarif eden yazılı talimatların hazır bulunulması ve gerektiği zamanlarda güncellenmesi gerekmektedir.

5.2 Başlangıç materyallerini ve paketlenme materyallerini (kalite ve kantite), ayrıca herbir aktif farmasötik muhteviyat için detaylı üretim ve kalite kontrol prosedürlerini açıkça ortaya koyan yazılı bir master formülün olması gerekmektedir. Mümkün olduğunca, master formülün, Standart parti ebatları için hazırlanması gerekmektedir.

5.3 Üretim ve kalite kontrolde deneyimli olan kompetan kişiler, talimatların ve master formülün içeriğinin hazırlanmasında ve firma içinde dağıtılmasından sorumlu olmalıdır. Bunların uygun şekilde imzalanması ve tarihleriyle kaydedilmesi gerekmektedir.

5.4 Geçerliliği kalmayan master formülün, rafa kaldırılması ancak yine de referans niteliğinde olması için saklanması gerekmektedir. Master formülün kopyalarının, yazım hataları olasılığını ortadan kaldıracak bir anlayışla hazırlanması gerekmektedir.

5.5 Belirli durumlarda, pilot geliştirmeyi takip eden ilk üretim koşullarında, master formülün değiştirilmesi gerekebilir. Yapılabilecek herhangi bir değişikliğin, uzman kişi(ler) tarafından onaylanması ve imzalanması gerekmektedir. Değiştirilen doküman, ilk fırsatta, yeni hazırlanan master formülle değiştirilmelidir.

Parti Dokümantasyonu

5.6 Tüm ara ürün ve aktif farmasötik muhteviyat partilerinin üretimi esnasında, bir parti imalat kaydının tutulması gerekmektedir. Bu kayıt, master formülün ilgili kısımlarıyla beraber şu bilgileri de içermelidir:

(a) Ürünün ismi (mümkünse, Uluslararası Mülkiyetten Doğmayan İsmi) veya partinin aşaması, ebadı ve numarası;

(b) Üretimin farklı aşamalarının tarihleri;

(c) Üretim detayları, (kullanılan temel ekipman ve elde edilen mahsul bilgileri de dahil olmak üzere);

(d) Varsa, üretimde kullanılan başlangıç materyallerinin parti veya referans numarası (veya analitik kontrol numarası);

(e) Takip edilen süreç-içi kontrollerinin bir kaydı ve elde edilen sonuçlar;

(f) Master formülde yaşanan herhangi bir sapmanın detayları ve bu sapmalar için çıkartılmış olan imzalı izinler, (ürün kalitesinde kuşkuyla neden olduğu için soruşturmaya maruz kalmış planlanmamış tüm sapmalar.);

- (g) Tüm kurtarılmış materyallere (yenisiyle birleştirilmiş) ve uygulanan prosedürlere ilişkin bilgiler;
- (h) Operatörlerin isim ve soyisimlerinin baş harfleri ve üretim işlemleri ve imza tarihinden sorumlu kişinin imzası;
- (i) Partiyle alakalı tüm analitik kayıtlar veya kurtarılmalarına izin verecek herhangi bir referans;
- (j) Partinin piyasaya çıkmasına ya da reddedilmesine ilişkin verilen karar ve buna ilişkin tarih ve karar vermekten sorumlu kişinin imzası;
- (k) Üretim kayıt özeti (bölüm 17.21'i inceleyiniz).

5.7 Koşullar, taşeron bir üretimi ve kontrol tesislerinin kullanımını gerektiriyorsa, bu durum parti kaydına geçmelidir.

5.8 Veriler elektronik veri-işleme sistemleri ya da fotografik veya diğer güvenilir sistemler aracılığıyla kayıtlara geçirilebilir. Master formül ve kullanılan sisteme ilişkin detaylı standart işlem prosedürleri hazır bulundurulmalı ve kayıtların doğruluğu kontrol edilmelidir. Dokümantasyon, elektronik veri-işleme yöntemleriyle yapılıyorsa, bilgisayardaki veriye erişim hakkı veya bu veriyi değiştirme hakkı yalnızca yetkili kişilere verilmelidir. Ayrıca tüm değişikliklerin ve iptallerin de kaydı tutulmalıdır. Erişim parola veya diğer araçların kullanımıyla sınırlı hale getirilmelidir. Ayrıca, kritik verilerin girişi, bağımsız bir şekilde kontrol edilmelidir. Elektronik olarak saklanan parti kayıtlarının, manyetik şerit, mikrofilm üzerine yapılan kopyalama, kağıt çıktıların alınması veya diğer yöntemlerden faydalanılmak suretiyle yedeklenmelidir (back-up). Elde tutma süresi içinde, verilerin hali hazırda elde olması son derece önemlidir.

Kayıtların Tutulması ve Referans Örnekleri

5.9 Kayıtlar, aktif farmasötik muhteviyatın üretimi ve kalite kontrolüne ilişkin aktiviteleri takip edilebilir hale getirecek bir anlayışla tutulmalıdır.

5.10 Aktif farmasötik muhteviyatların ve gerektiğinde ara ürünlerin kayıt ve referans örnekleri, hazır ürünün son kullanım tarihinden sonraki en az bir senelik zamana kadar saklanmaya devam edilmelidir. Son kullanım tarihi yoksa, bu süre belirli bir periyod olarak belirlenebilir.

6. Üretim İşlem Prosedürleri

6.1 İşlemler, master formüle uygun şekilde yürütülmelidir. Aktif farmasötik muhteviyatın kalitesi için kritik olan adımların tanımlanmış olması, uygulanan prosedürlerin ise onaylanmış olması gerekmektedir.

6.2 İşlemlerin gerek yapılması gerek takip edilmesi, uzman ve kompetan kişiler tarafından gerçekleştirilmelidir.

6.3 İşlem esnasında, kanallar, konteynırlar ve belirli ekipmanların üzerinde ilgili ürünün ismini ve parti numarasını tanımlayan etiket veya kimlik bilgileri, okunur bir şekilde yer almalıdır.

6.4 Her bir işlem departmanında gerçekleşen günlük aktivitelere ilişkin bilgiler, parti dokümantasyonuna ek olarak hazır bulundurulmalıdır.

Başlangıç Materyalleri

6.5 Başlangıç materyallerinin, önceden belirlenen spesifikasyonlara uyumlu olup olmadığının görülebilmesi için, teslim alınması, karantinaya sokulması, numunelenmesi, tanımlanması ve incelenmesi; ayrıca yazılı talimatlara uygun şekilde çıkartılması veya reddedilmesi, depolanması ve tatbik edilmesi gerekmektedir.

6.6 Bazı başlangıç materyalleri, olası tehlikelerden (örn. fosfor pentaklorid ve dimetil sülfat) dolayı test edilemeyebilirler. Bu durum, satıcının bir analiz parti sertifikası sağladığı zamanlarda ve güvenlikle ilgili bir endişenin veya diğer geçerli koşulların var olduğu durumlarda kabul edilebilir.

Ara Ürünler

6.7 Ara ürünler, gereken hallerde, spesifikasyonlara uygun olarak test edilebilmeli ve açık seçik şekilde etiketlenebilmeli/tanımlanabilmeli ve muntazam bir şekilde depolanabilmelilerdir.

Aktif Farmasötik Muhteviyat

6.8 Tüm aktif farmasötik muhteviyat partileri, kalite, saflık, kimlik, ve etki anlamında, mümkün olursa solventler ve diğer reaktanların spesifikasyonları ve test ve kalıntı limitleri anlamında, önceden belirlenmiş olan spesifikasyonları karşılayabilmelidir.

6.9 Steril aktif farmasötik muhteviyatın imalatı için, Bölüm 3 Kısım 1 (Steril Farmasötik Ürünler), sürecin, hazır farmasötik ürünün kalite nitelikleri üzerinde kritik bir etkisi olan aşamalarında tatbik edilebilir.

7. Paketleme

7.1 Aktif Farmasötik Muhteviyatlar için paketleme materyalleri seçilirken çok dikkatli olunmalıdır. Materyallerin, madde üzerinde hiçbir zararlı etkisi olmaması; ayrıca harici etkiler ve potansiyel kontaminasyona karşı yeterli korumayı sağlar nitelikte olması gerekmektedir. Uygun şekilde hazırlanmış yazılı spesifikasyonların da bulundurulması gerekmektedir.

7.2 Paketleme hatalarının meydana gelmesinden korunmak için tüm aşamalara büyük özen ve dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Ürün ambalajlanırken, ürün kalitesini korumak için ses prosedürleri kullanılmalı ve bu suretle konteynırlara doğru etiketlerin iliştilmesi güvence altına alınmalıdır.

7.3 Konteynırlar, aşağıdaki bilgilerle açık ve okunaklı biçimde donatılmalıdır:
a) Ürünün ismi;

- b) Belirtilmişse, kalitesi;
- c) Parti numarası;
- d) Belirtilmişse, son kullanım ya da yeniden test tarihleri;
- e) Gerekiyorsa, uyarılar;
- f) Belirtilmişse saklama koşulları; ve
- g) İmalatçı ve tedarikçinin isimleri.

Kalite Kontrol

7.4 Tüm imalatçıların, bağımsız bir kalite kontrol birimi olmalıdır. Bu birimin başındaki kişi de, doğrudan şirket yöntemine karşı sorumlu olmalıdır. Kalite kontrol biriminin temel görevleri aşağıda listelenmiştir:

(a) Onaylaması gerekenler:

- (i) Başlangıç materyallerinin, ara ürünlerin ve gerekirse paketleme materyallerinin ve aktif farmasötik muhteviyatların spesifikasyonlarını ve test metodlarını;
- (ii) numuneleme prosedürlerini;
- (iii) sağlık koruma ve hijyenle alakalı talimatları;
- (iv) reddedilen partileri ya da kurtarılmış materyaller için yeniden işleme prosedürlerini;
- (v) ürünün kalitesiyle alakalı diğer talimatları.

7.5 Başlangıç materyallerinin, aktif farmasötik içeriğin, ambalaj materyallerinin ve gerekirse ara ürünlerin piyasaya çıkma izninden ya da reddinden sorumlu olmalıdır.

7.6 Aktif farmasötik içeriğin stabilitesinin takip edilmesini sağlamalıdır.

7.7 Aktif farmasötik içeriğin kalitesine ilişkin şikayetlerin soruşturmasını yürütmekten sorumlu olmalıdır.

7.8 Tüm imalatçıların, kontrol laboratuvarına girme izni olmalıdır. Laboratuvarın, gerekli tüm kontrol testlerini yürütecek personel ve ekipmana sahip olması gerekmektedir. Testlerin yazılı ve onaylı prosedürler uyarınca yapılması gerekmektedir. Uygun aralıklarla enstrümanların kalibre edilmesi ve eczaların uygun kalitede olması lazım gelmektedir.

7.9 Dış laboratuvarların kullanımını gerektiren durumlarda, söz konusu durumun analitik kayıtlara geçmesi gerekmektedir.

Stabilite Çalışmaları

7.10 Yazılı bir stabilite-ölçme programının, aktif farmasötik içerikler için kurulması gerekmektedir. Stabilite-gösteren yöntemlerin kullanılması lazımdır. Numunelerin, uygun konteynırlar ve piyasadaki benzer konteynırlar içinde, oda sıcaklığında veya tavsiye edilen sıcaklıkta ve basın koşullarında saklanması gerekmektedir.

7.11 Aktif farmasötik içerikler için bir miyad tarihinin tayin edilmiş olması şart değildir. Yapılan testler, makul bir raf ömrü göstermiyorsa, örn. öngörülen sakalama koşulları altında iki sene ya da daha fazla, o halde ürüne isteğe bağlı bir şekilde son kullanma tarihi verilebilir ve o tarihte ya da o tarihten önce mutlaka yeniden test edilmesi icap eder.

Kendi-Kendine Denetim ve Kalite Denetimleri

7.12 İyi Üretim Uygulamaları'na ve tüm imalat prosedürlerine ve önceden tanımlanan kontrollere katı suretle bağlı kalınmasını sağlamak için, firmaların bütün üretim ve kontrol prosedürlerine bağımsız denetimler uygulayacak bir uzman ya da uzmanlar ekibi tahsis etmesi tavsiye edilmektedir. Bu uzmanların mümkün olduğunca, üretim ve kontrol prosedürlerini denetlerken bağımsız olması gerek-

mektedir. Kendi-kendine denetimler ve oditlerin (bölüm 9) mutlaka kayda geçmesi gerekmektedir.

Depolama

7.13 Aktif farmasötik muhteviyatlar, imalatçının stabilite çalışmaları bazında belirlediği koşullar altında saklanmalıdır.

7.14 Ürünlerin piyasadan toplanmasının gerekli olduğu hallerde, bu işlemi kolaylaştırmak için herbir aktif farmasötik muhteviyat partisinin dağıtımına ilişkin kayıtların tutulması gerekmektedir.

Şikayetler ve Defolar

7.15 İmalatçının, şikayetlerin ve farmasötik muhteviyatların kalitesine ilişkin defoların değerlendirilmesi amacıyla yazılı talimatlar hazırlaması gerekmektedir.

7.16 Gerekli her türlü aksiyonun derhal alınması, şikayetlerin kapsamlı olarak soruşturulması ve tüm gerçeklerin kayda geçmesi gerekmektedir. İmalatçı, repete bir hatadan veya firmanın prosedürlerindeki bir eksiklikten dolayı negatif olarak etkilenebilecek tüm ürünleri incelemeye imkan verecek bir sisteme sahip olmalıdır.

Reddedilen Materyaller

7.17 İmalatçı, ister başlangıç materyalleri olsun, ister ara ürünler olsun isterse paketlenme materyalleri ya da aktif farmasötik muhteviyatlar olsun, reddedilen her türlü materyallere ilişkin yazılı talimatlara sahip olmalıdır. Reddedilen ürünlerin, aynı anlayışla açık ve net bir şekilde tanımlanması ve söz konusu ürünler imha edilene, yeniden işlenilene veya tedarikçiye iade edilene kadar kontrollü bir şekilde depoda saklanması gerekmektedir.