

FARMASÖTİK YARDIMCI MADDELER¹

1. Genel Düşünceler

Spesifik olarak Farmasötik Yardımcı Maddelelere ilişkin İyi Üretim Uygulamaları'nın tüm açılımlarına odaklanan bu yönetmelikler, DSÖ¹ tarafından yayımlanmış olan farmasötik ürünler için genel İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliklerine, destek niteliği taşımaktadır. Bunlar aynı zamanda, Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) tarafından belirlenmiş olan kalite yönetim sistemleri konseptlerinden bazılarını da kapsamaktadır. Yardımcı maddeler, hazır ürün kalitesini belirgin biçimde etkilerler, hatta bazı durumlarda neredeyse bütün formülasyonu yenilerler. Farmasötik yardımcı maddelerin bir çoğu, gıda, kozmetik veya endüstriyel kimya endüstrisi gibi diğer endüstrilerde daha büyük miktarlarda kullanılmaktadır.

Bu endüstrilerdeki ürün spesifikasyonlarının tutarlılığı ve katılığı, farmasötik endüstrisindeki kadar kritik olmayabilir, üstelik kullanılan yardımcı maddelerin çoğu da oldukça değişkendir. Bu nedenle, bu yardımcı maddeleri izleyecek ve bunların farmasötik imalat süreçleri için gerekli kalite parametrelerini karşılayabildiklerini güvence altına alacak olan bir programın yerleştirilmesi gerekmektedir. Bu dokümanın amacı, bu seviyedeki bir güvencenin elde edilmesi için gerekli olan kriterleri tanımlamaktır. Hazır dozaj formunun formülatörü, kimyasal ve fiziksel özellikleri açısından tek tip olan toplu maddeler üretebilmek için, yardımcı madde imalatçısına büyük oranda bağlı bir durumdur. Bu, özellikle klinik biyoçesitlik ("biopatch") üretimiyle, ticari yükselme partileri arasındaki muhayeselerin yapıldığı

ürün onay sürecinde önemlidir. Bu ikisi arasında ilaç ürün performansı için yeterli güvenceyi sağlamak için, ticari partilerin imalatında kullanılan yardımcı maddenin, biyopartilerde kullanılanlardan belirgin biçimde farklılık göstermemesi gerekmektedir. Belirgin farklılıkların beklendiği durumlarda, hazır dozaj imalatçısının, ürünün biyoçesitliğini sağlamak için ilave testler yapması gerekebilir. Daha sonra hazırlanan, sonradan onaylanan ticari ilaç ürün partilerinin, zaman aşımında negatif yönde etkilenmemiş olması da eşit derecede önemini koruyacaktır. Genel itibarıyla, yardımcı maddeler, daha fazla tasfiye ya da arındırma işlemine sokulmadan, satın alınır alınmaz kullanılırlar. Dolayısıyla, yardımcı maddelerdeki bozukluklar, hazır dozaj formuna taşınırlar. Bir yandan dozaj formu imalatçılarının, yardımcı madde kalitesi üzerinde sınırlı (örn. analiz sertifikaları ve test işlemi temsil eden numuneler olarak) ölçülerde kontrol imkanı varken, diğer yandan yardımcı madde imalatçılarının, fiziki özellikler, kalite ve yardımcı maddede takip edilebilir seviyedeki bozukluklar üzerinde daha büyük kontrol imkanı bulunmaktadır. Yardımcı madde imalatçısının, süreçlerde periyodik trend analizleri yapması, öte yandan da maddeyi satın alan partinin de, yardımcı maddeyi teslim alır almaz, yapılan tüm testlere ilişkin trend analizlerini yapması gerekmektedir. Yardımcı maddelerin imalatında, çevresel koşullar, kullanılan ekipman ve operasyonel teknikler, ilaç ürün imalatı endüstrisinden ziyade kimyasal endüstriyi yansıtmaktadır. Bazı süreçlerde, kimyasal ve biyokimyasal mekanizmalar, tamamiyle karakterize edilmezler, bu nedenle, materyallerin güvenilirliğiyle ilgili yöntemler, hazır dozaj formlarının imalatında kullanılanlardan genellikle farklılıklar gösterirler.

¹ İyi Üretim Uygulamaları: farmasötik yardımcı maddelerin imalatına ilişkin destek yönetmelikleri: Farmasötik Preparatlar Konusunda DSÖ Uzman Komitesi Otuzbeşinci Rapor, Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1999, Ek Belge 5. (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 885).

Kimyasal süreçlerin çoğu, reaksiyon kanalları binarlarda bulunmasa da kontaminasyona karşı koruma sağlama eğiliminde olan kapalı sistemlerde yürütülürler. Yine de, kontaminantların, ekipmanlardan, ekipmanların korunmasında kullanılan maddelerden, korozyondan, temizleme işleminden ve personelden uzak tutulmasına yardımcı olamaz. Bazı yardımcı madde imalat süreçleri, yardımcı maddenin amaçlanan kullanımından dolayı, hazır ilaç ürünleri veya toplu aktif muhteviyatlarda kullanılan İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'na riayet edilmesini gerektirebilir. Ne var ki, bu tarz bir riayet, süreçlerin çoğunda, özellikle de erken işlem adımları esnasında ne uygundur ne de gereklidir. Gereklilikler, sürecin devamıyla birlikte artmaya başlar. Bazı mantıklı proses aşamalarında, genellikle de Nihai rotüşleme işleminden hemen önce, uygun İyi Üretim Uygulamalarının empoze edilmesi ve sürecin geri kalan kısmında da korunarak kullanılması gerekmektedir. Bu İyi Üretim Uygulamaları'nın yürürlüğe alınacağı işlem adımlarını belirlemek için, iyi bir yargı ve sürecin iyi tanınması gerekmektedir. Detaylı bir süreç akışı, birim operasyonları, kullanılan ekipmanı ve çeşitli maddelerin eklendiği aşamaları, süreç içindeki temel adımları, kritik parametreleri (zaman, ısı, basınç, vs.) ve takip noktalarını tanımlıyor olmalıdır.

Yardımcı madde imalatçısının, süreç performansını takip edebilmek için gerekli olan selektif orta seviye numuneleme ve test işlemlerinin gerekli olduğu süreç-içi kritik veya temel noktaları tanımlayabiliyor olması gerekmektedir. Sürecin sonlarına doğru, kayıtların artarak daha kapsamlı hale gelmesi gerekmektedir.

Belirlenen kimyasal ve fiziksel kriterleri karşılayacak yardımcı maddeyi üretmek için gerekli olan belirgin süreç adımlarının, yardımcı madde imalatçısı tarafından tanımlanması gerekmektedir. Bu adımlar, bir dizi birim operasyon ya da birim süreç ihtiva edebilir. Birim operasyonların içinde, molekülün kimyasal bir değişiminin söz konusu olmadığı enerji transferi gibi fiziki süreç adımları da bulunmakta-

dır. Birim süreçleri, molekülün kimyasal bir değişimden geçtiği süreç adımlarıdır.

Belirgin süreç adımları, limitleme olmaksızın aşağıdakileri içerir:

(a) İstenen molekül, solvent, sabit taşıyıcı veya araçlarla (örn. çözülme, kristalizasyon, buharlaşma, kuruma, arıtma ya da çekme gibi) alakalı faz değişiklikleri.

(b) Faz seperasyonu (örn. filtrasyon veya merkezkaç).

(c) İstenen molekülle alakalı kimyasal değişimler (örn. hidrasyon, suyunun, asetilasyonun, tuz oluşumunun eklenmesi ya da çıkartılması).

(d) Molekülü içeren solüsyonun dengelenmesi (örn. pH'in dengelenmesi).

(e) İlave edilen yardımcı madde bileşenlerinin, süreç-içi çözümlerin, geri dönüşümlü materyallerin kesin ölçüsü (örn. tartım, hacimetric ölçme).

(f) Birden çok bileşenin karıştırılması.

(g) Yüzey sahasında oluşan değişiklikler, partikül ebadı ya da partinin tek tip olması (örn. freze, toplama, harmanlama).

Otomatikleşmiş süreç kontrollerinin ve işlem ekipmanlarının Nihai bir dozaj formu üreten fabrikadan, yardımcı madde üreten bir fabrikada kullanılması daha yüksek bir ihtimaldir. Otomatikleştirilmiş ekipmanın kullanımı, yeterli denetim, kalibrasyon ve bakım prosedürleri uygulandığında son derece muntazam olmaktadır. Üretim ekipmanının ve operasyonların, üretilen yardımcı maddenin türüne, üretimin hacmine ve işlemin türüne (örn. parti ya da sürekli üretim) göre farklılık göstermektedir.

Yardımcı madde imalatı için verilen ISO "sertifikasyonu", özellikle A.B.D., Avrupa ve Japonya'daki Nihai dozaj formülâtörleri tarafından sürekli artan bir şekilde talep edilmektedir. ISO 9000 serisi Uluslararası Standartlara, özellikle de ISO 9002 standartlarına uyum, dünya pazarlarındaki tedarikçilerin yardımcı maddelerinin kabulü için daha büyük etkiye

sahiptir. ISO 9000 prensiplerinin, yardımcı madde imalatına uygulanmasının bir de katma değeri vardır. Zira, kalite sistemi tedbirleri, İyi Üretim Uygulamaları'nın gelişmesini sağlamaktadır. Spesifik müşteri gerekliliklerine, hammaddelerin satın alınmasına ve istatistiki tekniklere uyum gibi bu tarz ISO yaklaşımları, hem yardımcı madde imalatçısına hem de müşterisine faydalı olmakta ve bu ikisi arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Bu nedenle, yardımcı madde imalatçılarının, şirket içinde baştan aşağı uygulayacağı resmi bir kalite politikası belirlemesi ve yürürlüğe sokması tavsiye edilmektedir. Yönetimin, bu politikalara riayet etmesi ve kalite sisteminin koordinasyonundan ve yürürlüğe sokulmasından sorumlu olacak şirket elemanlarını belirleyip görevlendirmesi gerekmektedir. Şirketin kalite politikasının geliştirilmesi konusuna yönetim aktif katılım göstermeli ve bu tür politikaların ve kalite sisteminin gelişimi, korunması ve periyodik olarak gözden geçirilmesi için gerekli olan kaynakları sağlamalıdır. Süreçlerde yaşanabilecek belirgin değişikliklerin, yardımcı maddenin performansına bakılarak onaylanması gerekmektedir. Tüm farmasötik imalatçılarının ve tüm yerel birimlerin, bu değişiklikler konusunda derhal bilgilendirilmesi tavsiye edilir. İdeal olarak, yardımcı madde imalatçılarının, farmasötik imalatçısı açık bir şekilde bilgi sahibi olmadan, süreçlerinin herhangi bir kısmını taşeron üretime dönüştürmemelidir. Güvenli işlem talimatları, satın alan kişinin materyali işleyecek yeterlilikle donatılmış olmasını sağlayabilmek amacıyla, yardımcı madde imalatçısı tarafından sağlanmalıdır. Bu talimatlar içinde, materyalin ağırlığı ve kazaen maruz kalınmasına karşın alınması gereken tedbirleri de kapsamalıdır. Materyalin muntazam bir şekilde işlem görmesine ilişkin ekipman gereklilikleri de ayrıca belirtilmelidir.

2. Sözlük

Aşağıda belirtilen tanımlamalar, bu yönetmeliklerde kullanılan terimler için geçerlidir. Başka yerlerde farklı anlamlarda olabilirler.

Karıştırmak

Bir derecedeki yardımcı maddeden taşınan materyalin, genellikle süregelen bir süreç neticesinde bir başka derecedeki yardımcı maddeyle karıştırılması işlemi.

İlaç Master Dosyası 1 (Bu terim, ABD Yönetmeliklerine özel bir terimdir.)

İlaç düzenleme mercisine sunulan spesifik bir tesis, süreç veya ilaca ilişkin, pazarlama yetkisine dahil olunmasını amaçlayan detaylı bilgi.

Model Ürün

Benzer bir ürün grubunu temsil eden bir ürün.

Ana Likör

Buharlaştırma, freze ve/veya kristalize edilme işlemi suretiyle, ürünün içinde elde edildiği bir konsantrasyon.

Farmasötik Yardımcı Maddeler

Güvenlik açısından uygun şekilde değerlendirilen ve aşağıdaki amaçlar doğrultusunda ilaç dağıtım sistemine dahil edilen aktif mühteviyattan farklı tüm maddeler:

İmalat esnasında, ilaç dağıtım sisteminin akışına yardımcı olmak;Stabiliteyi, biyoyararlanımı ya da hastanın kabul edilişini korumak, desteklemek yada geliştirmek;Ürün tanımlamasına yardımcı olmak; veyaSaklama ve kullanım süresince ilacın toplam güvenliğine ve etkinliğine ilişkin diğer tüm özelliklerini geliştirmek.

3. Kendi-Kendine Denetim ve Kalite Oditleri

Denetimlerde, uygun personelden meydana gelmiş bir denetim ekibinin (örn. denetçiler, mühendisler, laboratuvar analistleri, satın alma personeli, bilgisayar uzmanları) aktif rol alması gerekmektedir. Operasyonel limitasyonlar ve üretim süreçlerine ilişkin kritik işlem aşamalarının validasyonun incelenmesi

ve bu suretle imalatçının süreçlerin tutarlı bir şekilde işlediğini kontrol edecek adımları atabildiğini kontrol etmesi gerekmektedir. Yardımcı maddenin son kullanım zamanı tanımlanmalı ve yardımcı madde imalatçılarının denetimlerinde göz önünde bulundurulmalıdır. Yardımcı maddenin, ilaç dozaj formunun doğrudan bir bileşen mi yoksa dolaylı bir bileşen mi; yardımcı maddenin bir steril dozaj formunun hazırlığında mı kullanılacağı ve yardımcı maddenin pirojeniz/endotoksinsiz sunulup sunulmayacağı sorularına verilecek cevapların son derece açık olması özellikle önem arz etmektedir. Yardımcı madde imalatçısı, şayet spesifikasyonlarda, etiketlerde ya da ilaç master dosyasında yardımcı maddelerin pirojeniz olduğu yönünde bir bildiri yapmışsa, yardımcı maddelerin pirojeniz olmasını sağlamaktan sorumludur. Yardımcı madde fabrikası denetimlerinin başlangıcı için, aşağıda belirtilen alanlardan başlamak doğru bir yaklaşım olacaktır:

Uygunsuzluk, örneğin spesifikasyonlara uymadığı için bir partinin reddedilmesi gibi, bir ürünün, müşteri tarafından iade edilmesi ya da bir ürünün piyasadan toplanması gibi. Uygunsuzluğun nedeninin, imalatçı tarafından belirlenmiş olması gerekmektedir. Hazırlanan araştırmaya ilişkin bir raporun ve bunu takip eden düzeltici aksiyon planının ayrıca belgelenmesi gerekmektedir. Bu tip uygunsuzlukların, yetersiz olarak geliştirilen ya da tutarsız süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olmadığını kanıtlamak amacıyla, kayıt ve belgelerin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Şikayet dosyaları. Müşteriler, ilaç özelliklerinden bazılarının, ilacın kullanımına tamamiyle uygun olmadığını raporlayabilirler. Bunların sebepleri, saf olmayan ilaç özellikleri ya da yardımcı madde imalat sürecindeki tutarsızlıklar olabilir.

Kontrol dokümantasyonunun değişimi.

Master formül ve parti imalat kayıtları. Sıklıkla yapılan revizyonlar, imalat sürecindeki sorunları ortaya çıkartabilir.

Reakte olmamış ara ürünlerin ve hazır yardımcı maddelerdeki solvent kalıntılarının mevcut olması halinde gerekli olan spesifikasyonlar. Reddedilen ürünlerin depolama alanları. Materyallerin süreç içinde kontamine olmasını engellemek için alınan tedbirlerin yeterliliğini değerlendirirken, şu faktörleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir:

1. Sistemin türü (örn. açık ya da kapalı).
2. Kimyasal fabrikalardaki "Kapalı" sistemler, şarj edilirken veya hazır ürün çıkartılırken sıklıkla kapalı olmazlar. Aynı zamanda, aynı reaksiyon kanalları, genellikle farklı reaksiyonlar için kullanılırlar.
3. Materyalin formu (örn. ıslak ya da kuru). İşlem aşaması ve ekipmanların kullanımı ve/veya (örn. çok amaçlı veya tek işleme dedike)

Bir yardımcı madde fabrikasını değerlendirirken düşünülmeli gereken diğer faktörler şunlardır:

1. Materyalin, advers çevresel koşullara maruz kalma derecesi.
2. Temizliğin kolaylık ve zorluk durumları.
3. Steril olmayan işlemlere karşın steril işlemler.

4.2 Temizlik Programı

Çok amaçlı ekipmanlar kullanılırken, Çapraz-kontaminasyonu veya bu tür bir kontaminasyon riskini soruştururken, daha önceki kullanımları belirliyor olmak çok önemlidir. Ekipmanların temizlenmesi ve kullanılmasına ilişkin tutulan bir kayıt defteri, daha önceki kullanımın belirlenmesi için istenen veya tercih edilen bir yol olsa da, tek yöntem değildir. Daha önceki partisi açıkça tanımlayan ve ekipmanın temizlenmiş olduğunu gösteren tüm dokümantasyon sistemleri kabul edilebilir. Aynı kimyasal üründen farklı derecelerin işlem gördüğü işlemlerde, bir önceki derecenin tamamen temizlenmiş olduğunu gösterir bir dokümantasyonun var olması gerekmektedir. Temizleme prosedürünün kabul edilirdiğini kanıtlayan bir validasyon verisi de ayrıca mevcut halde olmalıdır. Birden fazla kez kullanılan

ekipmanların temizliği onaylanmalıdır. Herhangi bir yardımcı madde ya da orta seviye kimyasalın kullanıldığı belirli bir ekipmanda yapılan temizlik prosedürünün etkinliğinin, imalatçı tarafından belirlenmesi gerekmektedir. Gerekli validasyon verisi, birden fazla kez kullanılan ekipmanlarda yapılan materyallerin tiplerine ve kalıntı kontaminasyonunun, ilaç güvenliği ve performansı üstündeki etkisine bağlıdır. Validasyon verisinin, temizlik işleminin, ekipman üstündeki kalıntıları kabul edilebilir bir seviyede temizlediğini onaylaması gerekmektedir. Örnek olarak, bir ekipman temizlik programında, aşağıdaki adımlar (bunlarla limitli kalmaksızın) kullanılabilir:

4.2.1 Detaylı Temizlik Prosedürü

Ekipman temizliğinde nelerin yapılması gerektiğini ve hangi temizlik materyallerinin kullanılmasının gerektiğini gösteren yazılı bir ekipman temizleme prosedürü oluşturulması gerekmektedir. Bazı imalatçılar, her bir yardımcı madde ve orta seviye madde için kullanılan spesifik solventlerin listesini tutmaktadır.

4.2.2 Numuneleme Planı

Temizleme işleminden sonra, yüzeyin gereken seviyede temizlenmiş olduğunu kontrol edebilmek için, periyodik bir test işlemi uygulanması gerekmektedir. Kullanılan ortak yöntemlerden bir tanesi, son durulama suyunun veya solventinin analiz edilerek, bu su ve solvent içinde o ekipmanda son olarak kullanılan maddenin mevcut olup olmadığını kontrol edilmesidir. Bazı durumlarda, görsel denetimler de uygun olabilir. Kalıntı maddelerin belirlenebilmesi için kullanılacak spesifik bir analitik yöntem her zaman elverişli olmayabilir ancak tercih edilmektedir. Bir analitik yöntem olan ihtiyaç, ürün kalitesi, performansı ya da güvenliği üstündeki potansiyel negatif etkiye dayalı olabilir. Güvenlik sorunu söz konusu olduğunda, kalıntı maddeler için spesifik bir analitik takip işlemi mevcut halde bulundurulmalıdır.

4.2.3 Analitik Metotlar/Temizleme Limitleri

Uygun analitik metoda ve kalıntı temizleme limitlerine karar verirken, kalıntı materyalin ağırlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Her aparat parçası için belirlenen kalıntı limitlerinin uygulanabilir, elde edilebilir ve onaylanabilir olması gerekmektedir. İmalatçının, destek verileriyle beraber, izin verilen kalıntı seviyesine bağlı kalındığını göstermesi gerekmektedir. Gözönünde bulundurulması gereken bir diğer faktör ise, kalıntının tek tip olmaması ihtimalidir. Gelişi güzel numuneleme işlemi (örneğin bir ekipman üzerinden, belirli bir alandan silinip alınan bir parça) her zaman en yüksek kontaminasyon seviyesini gösteriyor olmayabilir.

5. Materyaller

5.1 Genel

Hava, ışık, su, sıcak ya da soğuğa karşı hassas olabilecek gevşek ürünlerin söz konusu olması durumunda, ürün kalitesinin işlem boyunca korunabilmesi için uygun imalat ve saklama koşullarının kullanılması gerekmektedir.

5.2 Başlangıç Materyalleri

Yardımcı madde imalatı yapan parti, başlangıç materyallerinin ve bileşenlerinin tedarikçisinin, önceden anlaşılması şartnameye uygun bir tedarikçi olduğundan emin olmalıdır. Bunun için, satıcının fabrikasına, gerektiğinde periyodik oditler uygulanmalıdır. Satın alma sözleşmeleri, sipariş edilen ürüne ilişkin verileri ve şu bilgileri içermelidir:

1. İsim, tür, sınıf, stil, derece ve ürün kod numaraları veta gerekiyorsa diğer kesin tanımlamalar;
2. Çizimler, süreç gereklilikleri, denetim talimatları ve teknik verilerle beraber ürünün, prosedürlerin, süreç ekipmanlarının ve personelin onayı ve tasdigi için gerekli olan gereklilikler.

Solventler ve kayıtlı solventler de dahil olmak üzere tüm başlangıç materyalleri, partilerin tam olarak ayrılmasını güçleştirmek için silolarda veya diğer büyük konteynırlarda saklanmalıdır. Bu tür materyallerin kullanımı, hatasız bir şekilde envanter kayıtlarında veya diğer kayıtlarda gösterilmelidir.

Satın alınan ve kurtarılan solventler birleştirilecekleri zaman, karıştırılan solventlerin uygunluğu, validasyon yöntemiyle veya gerçek bir testle kanıtlanmalıdır. Satın alınan materyaller, mevcut spesifikasyonlara uyum göstermelidir. Başlangıç materyallerinin (örn. asitler veya diğer aşındırıcı materyaller) dışarda depolanması işlemi, ancak ve ancak konteynırlar içeriklerini tam olarak koruyabildiklerini ispat ederlerse, tanımlayıcı etiketler okunaklı kalabilecekse ve konteynırlar kullanımdan ve açılmadan önce yeterli şekilde temizlenmişlerse kabul edilebilir olacaktır.

5.3 Reddedilen ve Kurtarılan [Karıştırılan Materyaller]

Spesifikasyonlara uyum sağlamayan herhangi bir başlangıç materyali veya ara veya hazır yardımcı madde açık bir şekilde tanımlanmalı ve advers sonuçlara neden olacak satış veya kullanımdan kaçınılması için ayrı yerlere alınmalıdır. Uyum sağlamayan koşulu tarif eden kayıtların tutulması gerekmektedir. Sorunun temelini inebilmek için, uygun-suzluğa neden olan tüm vakalar soruşturulmalıdır: Bu materyaller şunlar olabilir:

- Belirlenen gereklilikleri karşılayabilmek için yeniden işlenmiş/yeniden çalışılmış materyaller;
- Alternatif uygulamalar için yeniden derecelenmiş; veya
- Reddedilmiş bir yardımcı maddenin zaman zaman yeniden işlenmesi/yeniden çalışılması kabul edilebilir. Yine de, yeniden işlenen yardımcı maddenin spesifikasyonlara uyum sağladığını göstermek için sadece son test işlemine güvenmek kabul edilebilir bir şey değildir. Yeniden işlenen materyalin kalitesinin değerlendirilmesi ve yeniden işlenen yardımcı maddenin en azından kabul edilebilir yardımcı

madde kalitesinin muadili bir seviyeye geldiği gösterilmesi gerekmektedir. Yeniden işleme işleminin, sıklıkla yapılması gerekiyorsa, bu durum sürecin, iş talimatlarının veya eğitimin yeterli şekilde yapıldığının ve bunların güçlendirilmesinin veya düzenlenmesi gerektiğinin göstergesi olur.

5.4 İade Edilen Yardımcı Maddeler

İade edilen yardımcı maddelerin aynı şekilde tanımlanması ve saklanması gerekmektedir. Ürünlerin saklandığı ve sevk edildiği koşullar veya konteynırın kendisi, yardımcı maddenin güvenliğinde, kalitesinde ve saflığında şüphe uyandıracak nitelikteyse, ürün üzerinde yapılan testlerin ve ürüne uygulanan kapsamlı inceleme veya diğer araştırmaların, önceden tanımlanan standartları karşılamaması halinde, ürünün tahrip edilmesi gerekmektedir. İade edilen yardımcı madde konteynırı yeniden kullanılırsa, daha önceki tüm etiketler konteynırın üzerinde kaldırılmalı ya da tahrip edilmelidir. Konteynırlar tekrar tekrar sadece aynı yardımcı madde için kullanılarsa, önceki tüm parti numaralarının ya da tüm etiketin, konteynırın üzerinde kaldırılması ya da tamamıyla yok edilmesi gerekmektedir.

5.5 Depolama Uygulamaları

Farmasötik yardımcı maddelerinin, imalatçı tarafından belirlenmiş olan koşullar altında, stabilite verisi bazında saklanması gerekmektedir. Her bir farmasötik yardımcı madde partisinin dağıtımının kayıtlarının tutulması gerekmektedir. Bu suretle, partilerden birinin ya da tamamının, yazılı prosedürler uyarınca toplanması gerekiyorsa, işlem kolaylaştırılmış olur.

6. Dokümantasyon

6.1 Genel

Yardımcı madde imalatçısının, kalite sistemi şartnamesine ilişkin tüm doküman ve verileri kapsayacak bir sistemi olması gerekmektedir. Dokümanlar ve

dokümanlar üzerinde sonradan yapılan değişikliklerin, dokümanlarda belirtilen uygun alanlara çıkartılmadan önce bu iş için tayin edilen personel tarafından gözden geçirilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Dokümanların tutulduğu yerin de bir kaydı tutulmalıdır.

Dokümantasyonla alakalı aşağıdaki asgari şartnamenin uygulanması gereklidir:

Yardımcı maddenin çıkartılması ve/veya onaylanması için tekil bir parti numarasının tayin edilmesi.

Parti kaydının hazırlanması. Partinin, işleme ilişkin İyi Üretim Uygulamalarının başladığı andan itibaren, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) koşulları altında hazırladığının gösterilmesi.

Partinin, imalatçının spesifikasyonlarıyla homojen bir yapıda olduğunun gösterilmesi. Bunun için, sayet kontrollerde, parti içindeki spesifikasyonlara uyum sağlandığı ispat ediliyorsa, sürekli işlenen materyalin son kez harmanlanması şart değildir.

Partinin içerisine, hileli bir maddeyi saklamak ya da karıştırmak amacıyla, diğer partilerdeki materyallerin karışmadığının gösterilmesi.

Partinin, yine partisi temsil eden bir numunenin alındığını ispat eden uygun bir numuneleme planı doğrultusunda numunelendiğinin gösterilmesi.

Partinin bilimsel test ve metotlarla analiz edildiğinin göstermek ve ürünün kalite, kimlik ve saflık standart ve spesifikasyonlarını karşılamasını sağlamak için.

Partinin, niyet edilen kullanım periyodunu destekleyecek stabilite verisine sahip olduğunu göstermek için, bu veriler spesifik yardımcı madde formundaki gerçekleşen çalışmalardan veya yardımcı maddenin performansını yansıtmaması beklenen "model ürün" stabilite çalışmalarından elde edilebilir.

6.2 Spesifikasyonlar

Başlangıç materyali spesifikasyonları, rutin olan testleri, aralıklarla uygulanan veya sadece yeni tedarikçilere uygulanan testlerden ayırtacak şekilde organiz edilmelidir. İlgili kodeks monogramları, elde var olduğunda, dahili imalatçı spesifikasyonları için temel teşkil ederler.

Sadece yardımcı maddelere uygulanabilen pozitif tanımlama testleri, spektrofotometri ve kromatografi gibi analitik teknolojiler aracılığıyla oluşturulmalıdır. İmalatçıların, katışıklıkları tanımlaması ve bunlar için uygun limitler koyması önemlidir. Bu limitler, uygun toksikolojik verilere veya ulusal kanun gerekliliklerinde belirtilen limitlere göre konulmalıdır. İmalat süreçlerinin yeterli şekilde kontrol edilmesi ve böylece yaşanan katışıklık hallerinin belirlenen bu tür spesifikasyonları aşmamış olduğunun güvence altına alınması gerekmektedir. Yardımcı maddelerin çoğu, organik maddelerden çıkartılırlar veya organik maddelerce arındırılırlar. Bu solventler, normalde nemli yardımcı maddenin kurutulmasıyla ayırtılırlar. Solventlerin değişkenlik göstermesi ve bazen de bilinmeyen toksik özellikleri göz önüne alındığında, yardımcı madde spesifikasyonlarının içinde testlerin ve solvent ve diğer reaktantların kalıntılara dair limitlerin bulunması önemlidir. Konteynir spesifikasyonlarının, ürünün imalatçıdan farmasötik üreticisine taşındığı sırada tutarlılığını korumak amacıyla tüm yardımcı maddeler için oluşturulması gerekmektedir. Bu spesifikasyonlar, sadece ürünün stabilitesini koruyan konteynirler için değil, aynı zamanda sevkiyat ve muamele esnasında olabilecek enfestasyona karşı koruma gerekliliklerini karşılayabilmek için de oluşturulmalıdır.

6.3 Parti Üretim Kayıtları

Bilgisayar sistemleri, imalat süreçlerini başlatmak, takip etmek, ayarlamak veya diğer şekillerde kontrol etmek amacıyla her geçen gün daha da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu işlemler, süreç

içinde uygun aralıklarla hatta gerekirse sürekli olarak temel parametreleri (örn. sıcaklık) gösteren kayıt tablolarıyla beraber sürdürülebilir. Diğer vakalarda, temel ölçümler (örn. pH), monitör ekranında geçici olarak görüntülenebilir ancak basılı kopyalar halinde bulunmaz. Muhteviyat ilavelerini gösteren kayıtlar, tanımlanabilir birimlerle gösterilen gerçekleşen işlem performansları ve genellikle konvansiyonel kayıtlarda görünen diğer bilgiler eksik olabilir. Bilgisayarların ve diğer gelişmiş ekipmanların kullanıldığı durumlarda, vurgu konvansiyonel basılı kopyalardan, şu hallere dönüşüm göstermelidir:

- Ekipmanların ve yazılımın gerçekten istendiği şekilde çalıştığını gösteren sistem ve prosedürlere;
- Uygun aralıklarla ekipmanların kontrolüne ve ayarlanmasına;
- Program ve dosyaların kopyalanması, duplikasyon ve filmler gibi uygun yedekleme sistemlerinin elde tutulmasına;
- Programdaki değişikliklerin sadece yetkili personel tarafından yapıldığına dair güvenceye ve bunların açık bir şekilde belgelenmesine ve onaylanmasına.

6.4 Diğer Dokümanlar

Ürünün, imalatçıya düzgün kalite özellikleriyle ulaşmasını sağlayabilmek için sevkiyat ve depolama gereklilikleri belgelendirilmelidir. Bu belge, ürünün nakliyesinden önce satıcı ve satın alan taraf arasında sağlanacak karşılıklı anlaşmaya göre hazırlanmalıdır. Ekipmanların bakımı için yazılı prosedürlerin oluşturulması ve bunlara riayet edilmesi gerekmektedir. Gerçekleştirilen tüm bakım aktivitelerinin kayda geçirilmesi gerekmektedir. Bu kayıt işlemi, sistem hangi işlem, kimin sorumluluğunda gerçekleştirilmiş sorusunun yanıtını bulabildiği sürece bir günlük formatında, bilgisayar veritabanı formatında veya diğer uygun dokümantasyon formatlarında olabilir.

7 Üretimde ve Kalite Kontrolde Ürün Uygulamaları

7.1 Değişim Kontrolü ve Süreç Validasyonu

Süreç değişiklikleri, içsel ürün özelliklerinde bazı değişikliklere neden olabilir. İmalatçıların, yürürlüğe sokulmuş bir resmi süreç değişiklikleri ve bunları kapsayan yazılı standart işlem prosedürleri olması gerekmektedir. Değişim sisteminin yönetim görevi, süreç değişikliklerinin nihai onayı konusunda yetki ve sorumluluk sahibi olan bağımsız bir kalite birimine tahsis edilmelidir. Yardımcı madde imalatçıları, sıklıkla pilot veya laboratuvar partileri imal ederler. Ticari uygulamalar için hacim artırımı, birden fazla aşamayı ihtiva edebilir ve bu nedenle de bu tür hacim artışı işlemlerini karşılamaya yetecek nitelikte olduğunun gösterilebilmesi için verilerin incelenmesi gerekir. Pilot partiler, süreç-içi ve hazır ürün saflığı spesifikasyonlarını kurmak için bir temel niteliği oluşturmaktadır. Tipik olarak, imalatçılar, imalat süreçlerindeki gelişmeleri ve sınırlandırmaları gösteren raporlar oluştururlar. Bu tür raporların kayıtları, fabrikanın yardımcı maddeyi üretmeye yeterli olup olmadığını belirlemek için incelenmelidir. Raporlar ve sürecin tutarlı bir şekilde işlediğini gösteren temel dokümantasyonlar, imalat ve kontrol prosedürlerinin validasyonu için temel teşkil etmektedir. Hacim artırma verilerini kapsayan ve süreç reaksiyonlarını, işlem parametrelerini, tasfiyeleri, katışıklıkları ve süreç kontrolleri için gerekli olan temel testleri tarif eden bir belgenin yazılı hale getirilmesi gerekmektedir. Geçmişe dönük verilerin geriye dönük bir analizi (istatistiksel veri ve süreç yeterliliği veri analizleri aracılığıyla) ve tüm dokümantasyon, validasyon işlemi için yeterli bir temel teşkil edecektir.

7.2 Üretimde Ürün Uygulamaları

7.2.1 Çapraz-Kontaminasyonun Engellenmesi

İmalat süreçlerinin ve tesislerinin tasarımında, Çapraz-kontaminasyon potansiyelinin göz önünde bu-

ludurulması gerekmektedir. Çapraz-kontaminasyonun indirgenmezi gereken derece, yardımcı maddenin kullanım amacına ve güvenliğine göre farklılık gösterir. Çapraz-kontaminasyonu minimize etmek için alınan tedbirler, imalatın yapıldığı tesisin koşullarına uygun olmalı ve imal edilecek ürün yelpazesini de göz önünde bulundurmalıdır. Yardımcı madde ürünü ilk kez kurtarıldığında (karıştırıldığında) temiz bir ortamda muhafaz edilmeli ve başka yardımcı maddelerden bulaşabilen tozlar gibi hava yoluyla dağılan kontaminantlara maruz bırakılmamalıdır. Tipik olarak, nemli ürünün, temiz ve kapalı konteynırlara yüklenmesi ve kurutulma ve diğer işlemlere tabi tutulması için de nakledilmesi gerekmektedir. Takip eden bu işlemler, ayrı alanlarda ve kontrollü koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Zira yardımcı madde kuruduğu zaman, çevreyi ve çevredeki ürünleri kontamine etmeye daha fazla meyillidir. Öncelikli olarak düşünülmesi gereken tedbir, binanın ve tesislerin, yardımcı maddenin gerçekten ya da potansiyel olarak kontamine olmasına müsaade etmemesidir. İmalatın yapıldığı tesisdeki havalandırma sistemlerinin, Çapraz-kontaminasyonu engelleyecek bir anlayışla tasarlanması gerekmektedir. Aynı yardımcı maddeyi işleyen özel olarak tahsis edilmiş alanlarda, tahliye edilen havanın bir kısmının, tekrar aynı alana geri girmesine izin verilebilir. Birden fazla kullanım alanlarındaki bu tür bir operasyon sisteminin yeterliliği, özellikle de birden fazla ürün aynı anda işlem görüyorsa, dikkatli bir şekilde analiz edilmelidir. Birden fazla ürünün tamamıyla kapalı kanallarda ve boru sistemlerinde korunduğu çoklu kullanım alanlarında, tedarik edilen havanın (yenilenen havayla, geri dönüşen havanın birleşimi) filtreleme işlemi, sadece ve sadece koşulların, mevcut diğer nizamnamelerle (örn., çevresel ve güvenlik) tutarlı olması halinde kabul edilebilir. Yardımcı maddenin, filtre ve santrifuj kalıbı gibi nemli ve rutubetli bir formda olduğu ve oda içindeki havaya maruz kalacağı alanlarda, hava destek sistemindeki filtre etkinliğinin %85 olması bile yeterli olabilecektir. Bir ya da birden fazla ürünün kuru haliyle işlem gördüğü alanlarda ise, Çapraz-kontaminasyonun engellenmesi için bu tür bir filtreleme işlemi

yeterli olmayabilir. Tüm vakalarda, imalatçının kendi havalandırma sisteminin yeterli olduğunu ispat etme mecburiyeti vardır.

Yardımcı madde imalatçılarının, imalat alanında kullanılan tüm haşere, böcek, kemirgen ve bitki ilaçlarını tanımlayan bir doküman tutması gerekmektedir. Bu unsurların, yardımcı maddeleri kontamine etmemesi için yeterli tedbirler alınmalıdır.

7.2.2 Süreç-içi Karıştırma/Harmanlama

Bazı süreçler, karıştırmayı ve harmanlamayı gerektirebilir. Bu tür süreç-içi harmanlama işlemi, şayet parti kayıtlarına yeterli şekilde belgelenmiş olarak giriyorsa, kabul edilebilecektir. Örnekler:

Birden fazla partinin toplanması veya yığınların bir tek büyük hazne içerisinde (yeni bir parti numarasıyla birlikte) sürekli olarak biriktirilmesi. Belirli bir parti içinde bulunan materyalin, daha sonraki bir kullanım için takip eden başka bir parti içerisine dönüştürülmesi. Aynı ana likörden, daha berrak sonuçları elde etmek için tekrar yapılan billurlaştırma işlemi. Tek bir kurutucu/karıştırıcı içinde birden fazla santrifuj yükler toplamak.

Kazaen taşıma şekli, sıklıkla yaşanan bir diğer süreç-içi karışım biçimidir. Örnekleri:

- Hazır yardımcı maddenin öğütülmesi için kullanılan mikronizörlerin duvarlarına yapılan kalıntılar.
- Toplu kristallerin, önceki bir partiden boşaltılmasından sonra bir santrifuj kasede kalan nemli kristallerin yapılmış tabakası.
- Materyal, sürecin sonraki aşamalarına geçiş için işlem gören bir kanaldan bir diğerine aktarılırken, sıvıların, kristallerin veya partiküllerin tamamen boşaltılmaması.

Bu kalıntılar, üretim esnasında aynı yardımcı maddeye ait birbirini takip eden partiler arasında temizlik yapılmasına gerek olmadığı için, genellikle göz

ardı edilebilmektedir. Yine de, tek bir ürün için tahsis edilmiş olmayan üretim birimleri söz konusu olduğunda, maddenin kalitesinde değişmelere neden olabilecek kontaminasyonun engellenebilmesi için sızayn edilen temizlik prosedürler, bir yardımcı maddeden diğerine geçilirken eksiksiz olarak kullanılmalıdır. Bu temizlik prosedürlerinin etkisini kontrol etme işlemi, söz konusu madde için bir analitik test yönteminin kullanılmasını gerektirebilir. Süreç-içi harmanlamanın ve yukarıda anlatılan kazaen taşıma durumlarının aksine, diğer harmanlama işlemlerinin, hazır yardımcı madde partisinin homojenliği doğrultusunda yönlendirilmesi gerekmektedir. Dilkatli bir şekilde incelenmesi son derece kritik olan hazır yardımcı madde partilerin işlem gördüğü üç alan şunlardır:

1. Nihai partiyi üretmek için yapılan Nihai harmanlama işlemi;
2. Süreç-içinde parti numarasının verilmiş olduğu nokta;
3. Partiyi temsil etmesi istenen numuneyi elde etmek için kullanılan numuneleme prosedürü;

Yardımcı madde partilerinin, kurtarılmış ama saflığı bozulmuş materyallerle harmanlanması kabul edilebilir bir uygulama değildir.

Kurtarılabılır miktarlarda yardımcı madde içeren ana likörler, sıklıkla yeniden kullanılırlar. Bu tür yardımcı maddeler için ikincil kurtarma prosedürleri, kurtarılan yardımcı madde spesifikasyonları karşılamaya yeterli oluyorsa ve kurtarma prosedürleri, parti üretim kayıtlarında gösteriliyorsa, kabul edilebilecektir. Reaktantlar ve ara ürünler için mevcut olan ikincil kurtarma prosedürleri, kurtarılan materyallerin uygun spesifikasyonları karşılayabiliyor olması halinde kabul edilecektir.

7.2.3 Mikrobiyel Kontaminasyonun Kontrolü

Aseptik/Steril işlemlerde kullanılacak olan steril yardımcı maddelerin imalatı bazı teknik zorlukları be-

raberinde getirir. Steril yardımcı maddelerin imalatına ilişkin prosedürlerin takibi ve yürütmesi işlemlerinde kalifiye ve eğitilmiş personelin kullanılması gerekmektedir. Prosedürlerin yürütüldüğü ortamlar ve özellikle de operatörlerin kendileri aseptik operasyonlarda yaşanan kontaminasyonun potansiyel ve belirgin kaynakları durumundadır. Süreçler, yardımcı madde, çevre ve operatörler arasındaki teması minimize edecek bir anlayışla dizayn edilmiştir. Operatörün müdahil olmasını gerektiren bu tür aseptik yardımcı madde işlemleri için yeterli kontroller yapılmalıdır. Temel potansiyel problem alanları içinde, yardımcı maddenin santrifüjlerden aseptik olarak ayrıştırılması, kuruyarı, teknelere ve çarklara yapılan manuel transferler ve kurutucunun sterilize edilememesi gibi konular bulunmaktadır. Yardımcı madde imalatçısı, santrifüjler ve kurutucular gibi kritik işlem ekipmanlarının temizlenmesi işlemlerini de belgelere dökmelidir. Sterilizasyondan sonra, steril yardımcı maddelerde yapılacak herhangi bir manipülasyonun, onaylı bir aseptik süreç olarak gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu, özellikle Nihai konteynırları içinde paketlenmeden önce son kez sterilize edilmeyen yardımcı maddeler için önemlidir. Bazı örneklerde, özet monografları, parenteral derece standartlarını karşılamayan yardımcı maddenin, enjekte edilebilir ürünlerin preaparasyonunda uygun olmadığını belirtir şekilde etiketlenmesi gerektiğini belirtebilir. Bazı steril olmayan yardımcı madde imalatçıları, mikrobiyel yükü hafifletmek için ısı, gamma radyasyonu ve diğer bazı yöntemleri kullanmaktadır. Bu yöntemler, imalatçının ürünün mikrobiyel gereklilikleri yerine getirdiğini ve sürecin, imalatçının spesifikasyonları altında kontrol edildiğini göstermesi kaydıyla kabul edilebilmektedir. Herhangi bir prosedürün, sürecin istenilen sonuçları elde etmeye yeterli olduğunu göstermek için tanınmış uluslararası standartlarla onaylanmış olması gerekmektedir. Yardımcı maddelerin üretim sonrası gördüğü muameleler, üretim esnasındaki mikrobiyolojik kontrollere verilen dikkatin yerini alacak bir uygulama olmamalıdır. Isıya, havaya veya ışığa maruz kalmasından dolayı ortaya çıkan mikrobiyel kontaminasyondan veya bozulmalardan kaçınmak için, koru-

nan bir ortamdan faydalanmak gerekli olabilir. Gereken koruma derecesi, sürecin aşamasına göre farklılık gösterebilir. Sıklıkla, santrifüj torbaların, transfer hortumlarının (özellikle tozların transferinde kullanılanlar), kurutma elipmanlarının ve pompaların boşaltılması esnasında direkt operatör teması söz konusu olmaktadır. Ekipmanların, kontaminasyon olasılığını minimize edecek bir anlayışla tasarlanması gerekmektedir. Transfer ve işlem ekipmanlarının, sıhhi bir şekilde dizayn edilmesi değerlendirilmesi gereken önemli bir unsurdur. Hareketli parçaları olanlar, mühürlerin ve diğer paketleme materyallerinin bütünlüğü ve ürün kontaminasyonunun engellenmesi için değerlendirilmelidir.

Bazı süreçlerin gerektirdiği özel ortamların, ürün kalitesinin (örn. cansız bir atmosfer, ışıktan korunmada) güvence altına alınabilmesi için sürekli bir şekilde gözlenmesi gerekmektedir. Şayet, özel ortamda kesilmeler yaşanırsa, bu durumun yardımcı maddenin kalitesine müdahil hale gelmediğini göstermek için yeterli kanıtın sağlanması gerekecektir. Bu tür çevresel endişeler, yardımcı maddenin arındırılma işlemi tamamlandıktan sonra daha da önemli hale gelir. Yardımcı maddenin maruz kalabileceği ortam, Nihai dozaj formunun imalatı için kullanılacak ortama benzer niteliklerde olmalıdır. Bu, özellikle parenteral dozaj formları için düşünülen yardımcı madde vakaları için doğru bir yaklaşımdır. Örneğin, kontrol edilmiş alanların, uygun hava kalite sınıflandırmasına göre oluşturulması gerekmektedir. Bu gibi alanlar, uygun hava işleme sistemleriyle desteklenmeli ve yeterli seviyede çevresel takip programı hazır bulundurulmalıdır. Sterilizasyon işleminden sonra, yardımcı maddenin maruz kalacağı herhangi bir manipülasyon, aseptik bir süreç olarak, Sınıf 100 havası ve diğer aseptik kontroller kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

7.2.4 Su Sistemleri/Su Kalitesi

Yardımcı madde süreçlerinin çoğunda içme suyu kullanılırken, arıtılmış su da yaygın biçimde kullanılmaktadır. Arıtılmış su üretmek için kullanılan deiyonizörlerde ve ultrafiltreleme veya ters-osmoz

(geçişme) sistemlerinde bulunan ve gayet iyi bilinen mikrobiyel gelişme potansiyeli yüzünden, bu tür sistemlerin gerektiği şekilde kontrol edilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Uygun kontrol yöntemlerinin içinde, su kalite spesifikasyonlarının oluşturulması ve buna bağlı aksiyon seviyeleri, mikrobiyel seviyelerin aşıldığı hallerden alınması gereken düzeltici aksiyonlar ve yeniden üretim ve sağlık koruma/sterilizasyon gibi yeterli bakım ve onarım prosedürleri bulunmalıdır. Kimyasal ve mikrobiyel kalite için uygun spesifikasyonların oluşturulması ve periyodik testlerin de bu bağlamda uygulanması gerekmektedir. Bu gibi spesifikasyonlar, sürece ve suyun süreç içinde kullanılacağı noktaya bağlı olacak şekilde belirlenecektir. Örneğin, bazı durumlarda, su, son yıkama ya da filtre kalıbı gibi sürecin daha sonraki aşamalarında kullanılacaksa, su kalite standartları, arıtılmış su için normalde belirtilmiş olan standartlardan daha yüksek olmalıdır. Bu, özellikle parenteral dozaj formları için düşünülen yardımcı madde vakaları için doğru bir yaklaşımdır. Arıtılmış suyun mikrobiyel ve kimyasal test işlemi, test sonuçları ve suyun süreç içinde kullanılacağı nokta (örn. santrifüjde Nihai yıkama) gibi bir dizi faktöre bağlı olacaktır. Arıtılmış suyun çoğu ve ters-osmoz ve ultrafiltreleme sistemleri de dahil olmak üzere enjeksiyon sistemleri için kullanılan suyun endotoksin kontaminasyonu potansiyeli vardır. Nihai yardımcı maddenin pirojeniz veya steril olması gerekiyorsa veya bu yardımcı madde parenteral ürünlerin üretiminde kullanılacaksa, endotoksinlerin kontrol edilmesi için oluşturulmuş olan sistemin validasyonu yapılmalı ve endotoksinler için olan ve süreçte kullanılan suya ilişkin rutin testlerin de (tercihen IAL (Limulus amoebocyte lysate) metoduyla) gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

7.2.5 Paketleme İşlemleri

Paketleme işlemleri için lazım olan program hazırlandığında, Çapraz-kontaminasyon, karışma ya da yer değiştirme risklerini azaltmak için özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir. Fiziksel bir ayırma ya da elektronik gözetim mekanizması olmadıkça farklı ürünlerin, yakın mesafede ambalajlanmaması gerekmektedir.

7.2.6 Dağıtım

İmalatçının nihai denetim ve test işlemlerinden sonra, ürünün korunması için gerekli adımları atması gerekmektedir. Sözleşmeyle anlaşma yapıldığı hallerde, bu korumanın kapsamı, sevkiyatın yapılabileceği noktaya kadar genişletilebilir. Dağıtım kayıtlarının da bu bağlamda tutulması gerekmektedir.

7.3 Kalite Kontrolde Ürün Uygulamaları

7.3.1 Genel

Kalite kontrol biriminin, süreç-içi materyallerinin, paketlenme materyallerinin ve hazır yardımcı maddelerin tüm bileşenlerini onaylama ve reddetme, ayrıca üretim kayıtlarını inceleme vb. yetki ve sorumluluklarına ek olarak, aynı zamanda başka bir şirket tarafından üretilmiş, işlenmiş, ambalajlanmış veya sözleşme dahilinde elde tutulan yardımcı maddeleri onaylamaktan veya reddetmekten, tüm bunlara ek olarak, yardımcı maddenin kalitesi üzerinde etkisi olan tüm prosedürleri, spesifikasyonları ve süreç değişikliklerini reddetme ya da kabul etme yetkisine ve sorumluluğuna sahip olması gerekmektedir.

7.3.2 Başlangıç Materyallerinin Kontrolü

Tüm başlangıç materyallerinin, kullanılmadan önce test edilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Onaylama işlemi, tedarikçiden gelen analiz sertifikasını ve mümkün olduğu yerlerde, bir tanımlama testini içermelidir. Her bir başlangıç materyalinin onay işlemi için koyulan açık talimatların ve standart işlem prosedürlerinin olması gerekmektedir.

Başlangıç materyalleri, genellikle uygun spesifikasyonları karşılayabildiklerini teyit edebilmek için bir kimlik testine ve ilave diğer bazı testlere tabi tutulurlar. Bazı başlangıç materyalleri, imalatçı tarafından söz konusu tehlikelere ya da geçerli diğer risklere karşı kabul edilme testine tabi tutulmamış olabilirler. Bu gibi durumlarda, satıcıdan gelen tüm partilerin kalite sertifikasyonu dosyada bulundurul-

malıdır. Yardımcı madde imalatı yapan partinin, sadece konteynırların görsel incelemesi için ya da etiketlerin incelenmesi için dahi olsa veya etiketlerden parti numaralarının kaydedilmesi için dahi olsa kimlik bilgilerini sağlama teşebbüsüne ilişkin her zaman ortada somut kanıtlar olmalıdır.

7.3.3 Süreç-içi Testler

Süreç-içi denetimlerin ve testlerin, süreci izleyerek veya tanımlanmış lokasyon ve zamanlarda yapılan gerçek numune analizleri vasıtasıyla yapılması gerekmektedir. Sonuçlar, önceden belirlenmiş süreç parametrelerine veya kabul edilebilir tolerans limitlerine uyum sağlamalıdır. Çalışma talimatları, takip edilmesi gereken prosedürleri ve sürecin kontrol edilmesi için denetim ve test verilerinin nasıl kullanılması gerektiğini de tanımlıyor nitelikte olmalıdır.

7.3.4 Kalite Kayıtları ve Tutulan Numuneler

İmalatçı, kalite kayıtlarının tanımlanması, toplanması, işaret edilmesi, dosyalanması, korunması ve hazır bulundurulması için gerekli olan prosedürleri oluşturmalı ve korumalıdır. İstenen kalitenin ve kalite sisteminin etkin işleyişinin elde edilmiş olduğunu gösterebilmek için, kalite kayıtlarının tutuluyor olması gerekmektedir. Bu verilerin içinde ilgili taşeronların kalite kayıtları da yer almalıdır.

Tüm kalite kayıtları, söz konusu ürünler ilgili bilgilerde okunaklı ve tanımlanabilir olmalıdır. Kalite kayıtları, özellikle bozulmaları ve tahribatları minimize eden uygun ortamları sağlayan tesislerde, herhangi bir kaybın engellenebilmesi amacıyla istenildiği zaman yeniden elde edilebilir bir anlayışla tutulmalıdır. Kalite kayıtlarının tutulacağı zamanların önceden belirlenmesi ve bu doğrultuda da kayda geçirilmesi gerekmektedir. Sözleşmeyle birlikte üzerinde anlaşma sağlandığında, satın alan taraf veya satın alan tarafın temsilcisi tarafından önceden belirlenen bir süre için, kalite kayıtları değerlendirilmek amacıyla hazır bulundurulmalıdır. Denetim ve testle ilgili uygun tüm kayıtlar, incelemeye açık olmalıdır. Sürecin sürekli olarak izlendiği hallerde, bu

durumun gerçekliği onaylanmalı ve izleme işleminin sonuçları de hazır tutulmalıdır. Çıkarılan yardımcı maddenin rezerv numuneleri, son kullanım tarihinden sonraki bir sene boyunca veya dağıtımın tamamlanmasından sonraki bir sene boyunca elde tutulmaya devam edilmelidir. Numune miktarı, çıkış spesifikasyonları testinin gerçekleştirilmesi için gereken miktarın iki katı olmalıdır.

7.3.5 Stabilite Çalışmaları

Yardımcı madde ürünlerinin çoğu son derece stabil olup, kapsamlı stabilite kontrollerine ihtiyaç duymazlar. Bazı yardımcı maddelerin stabilitesi, başlangıç materyallerinin spesifikasyonlarında tespit edilemeyen değişiklikler veya imalat prosedürlerindeki ince değişiklikler tarafından etkilenebilirler. Yardımcı maddeler, aynı zamanda, stabilitelerini etkileyebilecek birbirinden farklı bir çok ambalaj türleri (örn. metal ve plastik çukurluklar, torbalar, plastik ve cam şişeler, toplu tankerler) içinde sevk edilebilirler. Bazı yardımcı maddeler, kimyasal yapıları itibarıyla diğer yardımcı maddelere benzer olabilirler. Bazıları ise, diğer yardımcı maddelerin bir karışımı ya da harmanı olabilirler. Bu yardımcı maddeler, ürün grubu içinde diğerlerine son derece benzer olabilirler. Bir ürünle, diğeri arasındaki tek belirgin farklılık bazı bileşenlerin minör kantitatif farklılıkları olabilir. Bu yardımcı maddeler için, stabilitenin değerlendirilmesi için bir "model ürün" yaklaşımı uygun olabilir. Bu türdeki stabilite çalışmaları, değerlendirilen ürün grubunun stabilitesini yansıtmaya beklenen bir kaç "model ürün" seçimini de kapsamalıdır. Bu seçim, bilimsel bir zemine dayandırılmalıdır. Bu "model ürünlerin stabilite çalışmalarından elde edilen veriler, benzer ürünlerin stabilitelerini teorik olarak belirleme amacıyla kullanılabilir. Gerektiğinde kullanılan eksiksiz stabilite test programı, genellikle aşağıdaki özellikleri kapsar ve geçmişe dönük verileri de hesaba katar:

- Programın yazılı olarak resmileştirilmesi ve süregelen çalışmaların yılda en az bir kez gözden geçirilmesi gerekmektedir.

- Program, en az bir ticari büyüklükteki partinin içinden periyodik olarak alınacak bir numuneyi içermelidir.

- Stabilite numuneleri, birincil Pazar konteynurlarına yaklaşık konteynurlarda muhafaza edilmelidir. Stabilitenin konteynür türü yüzünden etkilenebilirliği göstermek için teorik nedenler olmadıkça tüm konteynür türlerinin bir benzeri olması gerekli değildir.

- Numuneler, piyasaya çıkan yardımcı madde ürünü için tavsiye edilmiş olanlara benzer koşullar altında muhafaza edilmelidir.

- Dağıtım ve depolama esnasında karşılaşılan stres koşulları (örn. artan sıcaklık, ışık, nem durumlarında veya donma halleri) altında, ilave numunelerin tutulması gerekebilir.

- Stabiliteyi gösteren test yöntemleri kullanılmalıdır.

- Yardımcı maddenin stabilitesi, farmasötik imalat süreci içindeki kullanımı esnasında belirgin bir sorun teşkil ediyorsa, gelecekte üretilecek partilerin beklenen stabilitesinin belirgin biçimde değişmeyeceğini ispatlamak için hem spesifik materyalin hem de "model ürünlerin" ilave periyodik test işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Test işleminin sıklığı, yardımcı maddenin stabilitesinin, kullanımı üstündeki etkisine göre belirlenmelidir.

7.3.6 Son Kullanım/Yeniden Değerlendirme Tarihleri

Bir stabilite test programının yapılması, illa ki son kullanım tarihlerinin kullanılması gerektiği anlamına gelmez. Stabilite testleri, sınırlı bir raf ömrünü işaret ettiğinde, etiketin bir son kullanım tarihini göstermesi veta kullanım süresince kaliteyi güvence altına almak için, uygun aralıklarla yeniden değerlendirme gerekliliğinin altını çizmelidir. Özel saklama koşullarının (örn. ışık-

tan ve ısıdan koruma) mevcut olması gerekiyor-
sa, bu tür sınırlandırmalara ait bilginin, etikette yer
alması gerekmektedir.

7.3.7 Ölçümleme ve Test Ekipmanlarının Kalibrasyonu

Kalite sisteminin bir parçası olarak tanımlanmış
olan tüm ölçümleme ve test ekipmanlarının, dü-
zenli olarak kalibre edilmesi ve bakımının yapılması
gerekmektedir. Bu işlemlere, kritik kalite enstrü-
manları olarak tanımlanmış olan tüm süreç-içi enst-
rümanları ve laboratuvarlarda kullanılan test ekip-
manları dahildir. Kontrol programı, eczaların, enst-

rümanların, sayaçların ve kayıt cihazlarının, düzen-
li aralıklarla, önceden belirlenmiş ve spesifik tali-
matları, takvimleri ve doğruluk ve kesinlik limitle-
rini ve doğruluk ve kesinlik limitlerinin aşıldığı du-
rumlarda alınması gereken telafi aksiyonlarını içe-
ren yazılı bir programa uygun olarak standardize
ve kalibre etme işlemini de kapsamalıdır. Belirlen-
miş spesifikasyonları karşılamayan ecza, enstrü-
man, aparat, sayaç ve kayıt cihazlarının kullanılma-
ması gerekmektedir. Ürünün, spesifikasyonlara
uygun olduğunu onaylamak için kullanılan bilgisa-
yar sistemlerinin, laboratuvarlarda tatmin edici per-
formansın sağlanması için denetlenmesi gerek-
mektedir.