

## DSÖ İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI: SPESİFİK FARMASÖTİK ÜRÜNLER STERİL FARMASÖTİK ÜRÜNLER<sup>1</sup>

### Giriş Notu

**B**u belge, mikrobiyolojik, partikül ve pirojen kontaminasyon risklerini minimize eden steril preparasyonların imalatı için gerekli olan spesifik noktaların altını çizen "Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları"nın<sup>1</sup> Üçüncü Bölümünün, 17. kısmının revize edilmiş halidir. Bu, özellik olarak etraflı değildir ve bazı teknik gereklilikler, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) alanındaki gelişmelere veya mühendislik tasarımındaki ilerlemelere göre değişiklik gösterebilir.

### 1. Genel Düşünceler

1.1 Steril preparasyonların üretimi, içeriği girişi personel ve/veya akıpmanlar ve materyaller için ayrılmış hava kilitlerinden yapılan artırılmış alanlarda yapılmalıdır. Artırılmış alanlar, uygun bir temizlik standardında tutulmalı ve yeterli etkinliğe sahip filtrelerden geçirilmiş havayla donatılmalıdır.

1.2 Bileşenlerin hazırlığına (Konteynırlar ve kapaklar gibi) ilişkin çeşitli operasyonlar, ürün preparasyonları, doldurma ve sterilizasyon işlemleri, arındırılmış alan içerisinde ayrı alanlarda yapılmalıdır. Bu alanlar, dört ayrı dereceye bölünmüştür. (bölüm 4.1'i inceleyiniz.)

1.3 İmalat işlemleri, bu noktada iki kategoriye bölünmüştür: birincisi, ürünün dönemsel olarak sterilize edildiği ve ikincisi aseptik olarak aşamaların bazılarında veya tamamında yürütülenler.

### 2. Kalite Kontrol

2.1 Steril olup olmadığının belirlenmesi için alınan numuneler, partinin tamamını temsil etmelidir, ancak, özellikle de bunların partinin kontaminasyon riskine en yakın olan kısmından seçilmiş olmasına özen gösterilmelidir, örneğin:

Aseptik olarak doldurulmuş ürünlerde, numuneler, partinin başında ve sonunda doldurulan konteynırları ve ürünün belirgin biçimde kesilmesinden sonraki konteynırları içermelidir; Nihai konteynırlarında ısıyla sterilize edilmiş olan ürünlerde, yükün potansiyel olarak en soğuk olan o kısımdan numuneler alınmasına özen gösterilmelidir.

2.2 Hazır ürünün steril olma hali, dönemsel olarak sterilize edilmiş ürünlerin sterilizasyon döngüsünün onaylanmasıyla ve aseptik olarak işlem gören ürünler için ise "ortamda-doldurulan" uygulamalarla güvence altına alınmaktadır. Parti işlem kayıtları ve aseptik işlem vakalarında, çevresel kalite kayıtları, sterilite testleriyle bağlantılı olarak incelenmelidir. Sterilite test prosedürü, herhangi bir ürün için onaylanmalıdır. Kodeks yöntemlerinin, validasyon ve sterilite testinin performansı amaçlarıyla kullanılması gerekmektedir.

2.3 Enjektelerde edilebilir ürünlerde, enjeksiyon için kullanılan su ve ara ve hazır ürünler, endotoksinlerin takibi için, önceden belirlenmiş ve her tür ürün için onaylanmış bir kodeks yönteminden istifade edilerek gözlem altında tutulmalıdır. Yüksek hacimli, karışım solüsyonları için, su veya ara ürünler için bu tarz bir izleme işleminin, onaylanmış bir monog-

<sup>1</sup> Steril Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları. Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda Uzman DSÖ Komitesi. Otuzaltıncı rapor. Cenevre. Dünya Sağlık Örgütü, 2002. Ek Belge 6 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 902).

ram tarafından hazır ürün için gerekli olan tüm testlere ek olarak her zaman yapılması gerekmektedir. Bir numune testi geçmezse, bu başarısızlığın nedeni soruşturulmalı ve telafi edici aksiyonlar gerekli yerlerde alınmalıdır.

### 3. Sağlık Koruma

3.1 Arındırılmış alanların sıhhi olması son derece önemlidir. Bu alanların, yazılı bir programa göre sıklıkla ve kapsamlı bir şekilde temizlenmesi gerekmektedir. Mikroorganizmaların dayanıklı izlerinin ortaya çıkmasını tespit etmek amacıyla, takip işleminin düzenli olarak üstlenilmesi gerekmektedir. Sınırlı etkisinin ışığında, ultraviyole ışık, kimyasal dezenfekte işlemine bir alternatif olarak kullanılmalıdır.

numuneleme işlemi (örn. eczalı pamuklar ve temas plakları) kullanılmalıdır. Alanların, işlemlerde kullanılan numuneleme yöntemleriyle kontamine edilmemesi gerekmektedir. Ürünün çıkışıyla ilgili parti dokümantasyonu gözden geçirilirken, gözetimde elde edilen sonuçların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hem yüzeyler hem de personel, kritik operasyonlardan sonra izlenmelidir.

3.3 Mikrobiyolojik kontaminasyonun tespit seviyeleri (limitleri) alört ve aksiyon amaçları doğrultusunda ve hava kalitesindeki ve tesislerdeki artışları izleyebilmek amacıyla belirlenmelidir. Arındırılmış alanların mikrobiyolojik açıdan izlenmesine ilişkin koloni-oluşturan birimlerde (CFU) ifade edilen limitler, Tablo 1'de verilmiştir. Tabloda verilen nu-

**Tablo 1. Mikrobiyolojik Kontaminasyon Limitleri\***

Derece <sup>b</sup>	Hava Numunesi (CFU/m <sup>3</sup> )	Yerleştirme Plakları (90 mm çapında) (CFU/4 saat) <sup>c</sup>	Temas Plakları (55 mm çapında) (CFU/plak)	Eldiven İzleri (5 parmak) (CFU/eldiven)
A	<3	<3	<3	<4
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a: Bunlar ortalama değerlerdir. Dereceler, Bölüm 4.1'de tarif edilmişlerdir. b: Dört derece için yapılan hava yoluyla oluşmuş partikül sınıflandırması, Tablo 2'de verilmiştir. c: bireysel yerleştirme plakları, 4 saatten daha kısa bir süre için maruz bırakılabilirler.

3.2 Dezenfektanlar ve deterjanlar, mikrobiyolojik kontaminasyon riskine karşı takip edilmelidir; dilüsyonlar, daha önceden temizlenmiş konteynırlarda tutulmalı ve sterilize edilmemişse sadece tanımlanmış süreler dahilinde muhafaza edilmelidir. Derece A ve Derece B alanlarında (bölüm 4.1'i inceleyiniz) kullanılan dezenfektanlar ve deterjanlar, kullanılmadan önce sterilize edilmelidir. İşlem esnasındaki çeşitli derecelerin mikrobiyolojik temizliğini kontrol etmek için, arındırılmış alanların gözetilmesi gerekmektedir. Aseptik operasyonların yürütüldüğü yerlerde, gözetim işlemleri daha sık yapılmalı ve yerleştirme plakları ve volumetrik hava ve yüzey

muneleme yöntemleri ve numerik değerler, spesifikasyonları temsil etme niyetli değil, sadece bilgi amaçlıdır.

### 4. Steril Preparat İmalatı

4.1 Steril ürünlerin imalatı için tahsis edilmiş arıtılmış alanların, çevrenin gereken özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Tüm imalat operasyonunun, operasyon aşamasında işlem gören ürün veya materyallerin partikül veya mikrobiyolojik kontaminasyona maruz kalması riskini minimize etmek için gerekli çevresel temizlik seviyesinin sağlandığı ortamda yapılması gerekir. "operasyon dahilindeki"

koşulları karşılayabilmek için, bu alanların, "işlem görülmeyen" zamanlarda önceden belirlenen hava temizleme seviyesini sağlayacak şekilde tasarlanması gerekmektedir. Bu sonraki aşama, kurulumun tamamlanmış olduğu ve üretim ekipmanlarının kurulmasının yapıldığı ve işlemeye başladığı ancak hiçbir operasyon elemanının o ortamda bulunmadığı durumdur.

Gerekli özelliklere sahip havanın elde edilmesi için, ulusal merciler tarafından belirlenen yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Şu noktalar dikkate alınmalıdır:

B, C ve D hava derecelerine ulaşmak için, hava değişiklikleri için tayin edilecek sayı, odanın büyüklüğüne ve içindeki ekipman ve personele uygun ol-

**Tablo 2. Steril Farmasötik Preparatların İmalatı İçin Havayoluyla Oluşan Partikül Sınıflandırması**

Hareketsiz	İşlemde			
	Müsaade Edilen Maksimum Partikül Sayısı/m <sup>3</sup>		Müsaade Edilen Maksimum Partikül Sayısı/m <sup>3</sup>	
Derece	0.5 - 5.0 um	>5.0 um	0.5 - 5.0 um	>5.0 um
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	350000	200	3500000	20000
D	3500000	20000	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış

"Operasyonda" aşaması, kurulum işleminin, tanımlanmış işlem modunda devam ettiği ve belirlenen sayıda personelin mevcut bulunduğu koşulu tarif etmektedir.

Steril farmasötik preparatların imalatı için, bu noktada dört ayrı derece belirlenmiştir:

*Derece A:* Yüksek riskteki operasyonlar için yerel bir alan, örn. aseptik bağlantıların yapıldığı ve doldurulduğu yer. Normalde, bu tür koşullar, düzgün hava akışlı iş istasyonlarıyla tahsis edilir. Düzgün hava akışlı sistemler, çalışma pozisyonundayken, yaklaşık 45 m/s  $\pm$  20% (idare değeri) hızında homojen bir hava hızı sağlanmalıdır. *Derece B:* Aseptik preparatlarda ve doldurmada, A dereceli bölge için arka plan çevresidir. *Derece C ve D:* Steril ürünlerin imalatında daha az kritik aşamaların yürütüleceği temiz alanlar.

Dört derece grubu için verilen havayoluyla oluşan partikül sınıflandırılmasını, Tablo 2'de bulabilirsiniz.

malıdır. Bir odanın, uygun şekildeki Yüksek etkinlikte partikül hava filtesili (HEPA) iyi bir hava akışı şablonuna sahip olabilmesi için, genellikle saat başına 20 hava değişikliği yaşamaması gerekmektedir.

Havanın, yüzeylerin vs. mikrobiyolojik ve partikül temizliklerinin belirlenmesine ilişkin detaylı bilgi ve yöntemler burada belirtilmemiştir. Referans olarak, Avrupa, Japonya ve ABD kodeksleri gibi diğer yönetmelikler veya Avrupa Standardizasyon Komitesi ve Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) tarafından yayımlanan dokümanlar gösterilebilir.

4.2 "Hareketsiz" aşaması için, Tablo 2'de verilen partikül koşulları, 15-20 dakikalık kısa bir "temizleme" süresinden sonra, operasyon personelinin tüm işleri bitirip artık o alanda bulunmadığı bir dönemde gerçekleştirilmelidir. Derece A "işlemde" konumu için verilen partikül koşulları, alanın içinde, ürün veya açık konteynırın çevreye temas ettiği anda derhal ürünü çevreleyen alanda tutulmalıdır. Doldurma noktasında dolun işlemi devam eder-

**Tablo 3. Arındırılmış Alanlar<sup>a</sup> için Farklı Hava Yollu Partikül Sınıflandırma Sistemleri Karşılaştırması**

DSÖ (GMP)	ABD (209 E)	ABD (Alışılmış)	ISO/TC (209)	EEC (GMP)
DERECE A	M 3.5	SINIF 100	ISO 5	DERECE A
DERECE B	M 3.5	SINIF 100	ISO 5	DERECE B
DERECE C	M 5.5	SINIF 10 000	ISO 7	DERECE C
DERECE D	M 6.5	SINIF 10 0000	ISO 8	DERECE D

EEC: Avrupa Komisyonu; ISO/TC: Standardizasyon Teknik Komitesi için Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu. aKaynak: referanslar Arındırılmış alanlar için farklı hava yoluyla oluşan partikül sınıflandırma sistemleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

ken, ürünün kendisinden partiküllerin veya zerrecilerin oluşmasından dolayı partikül standartlarına her zaman uyum sağlanmasının mümkün olmadığı kabul edilmektedir.

4.3 Çeşitli arındırılmış alanların, işlem esnasındaki partikül temizlik durumlarını kontrol etmek için, bu alanların takip ediliyor olması gerekmektedir.

4.4 Partikül ve mikrobiyolojik izleme sonuçlarına göre uygun alört ve aksiyon limitlerinin konulması gerekmektedir. Şayet bu limitler aşılsa, işlem prosedürlerinde belirtildiği şekilde uygun düzeltici aksiyonların alınması gerekmektedir.

4.5 Bölüm 4.6-4.14 arasında belirtilen alan derecelerinin, yürürlükte olan süreç operasyonlarının ve validasyon işlemlerinin (örn. steril ortamdaki doldurmalar) niteliklerine göre imalatçı tarafından seçilmesi gerekmektedir. Uygun bir süreç alan ortamının ve zaman limitinin belirlenmesi, bulunan mikrobiyolojik kontaminasyona (biyoağırılık) dayalı olmalıdır.

### Dönemsel Olarak Sterilize Edilen Ürünler

4.6 Bileşenler ve çoğu ürünlerin, filtreleme ve sterilizasyon için uygun olan düşük mikrobiyel ve partikül sayıları verebilmesi için en azından D dereceli bir ortamda hazırlanması gerekmektedir. Ürün, alışılmamış bir mikrobiyel kontaminasyon (örn. mikrobiyel büyümeyi aktif şekilde desteklediği için, sterilizasyondan önce uzun bir süre tutulmalıysa ve-

ya kapalı kanallarda mecburen işlem göremiyorsa) riski taşıyorsa, hazırlıkların genellikle C dereceli bir ortamda yapılması gerekmektedir.

4.7 Ürünlerin dönemsel sterilizasyon için doldurulması işlemi, genel anlamda en azından C dereceli bir ortamda yapılmalıdır.

4.8 Ürünün, çevre koşulları nedeniyle alışılmamışın dışında bir risk altında bulunduğu yerlerde (örn. doldurma işleminin yavaş olmasından ya da konteynurların geniş ağızlı olmasından veya damgalanmadan önce mecburen havayla birkaç saniye temas halinde oluyor olmasından dolayı), doldurma işleminin A dereceli bir alanda ya da en azından C dereceli bir arka planda yapılması gerekmektedir.

4.9 Merhemlerin, kremlerin, suspensiyonların ve emülsiyonların hazırlanması ve doldurulması genellikle C dereceli bir ortamda, dönemsel sterilizasyondan önce gerçekleştirilmelidir.

### Aseptik Preparasyon

4.10 Bileşenlerin sonradan yıkanması işleminin, en azından D dereceli bir ortamda yapılması gerekmektedir. Steril başlangıç materyallerinin ve bileşenlerinin tüm muamelelerinin, süreç içinde mikroorganizmaları ayıklayan bir filtreyle sterilize ya da filtreleme işlemine maruz bırakılmamaları durumunda, A dereceli bir ortamda ya da B dereceli bir arka planda gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

4.11 Süreç esnasında steril filtreden geçmesi gereken solüsyonların hazırlanması işleminin, C dereceli bir ortamda yapılması gerekmektedir; steril filtreden geçmeyecekse, materyallerin ve ürünlerin hazırlanması, A dereceli bir ortamda ya da B dereceli bir arka planda yapılmalıdır.

4.12 Aseptik olarak hazırlanan ürünlerin muamelesi ve doldurulması işleminin ve aynı zamanda işleme tabi tutulan steril ekipmanın, A dereceli bir ortamda, B dereceli bir arka planla yapılması gerekmektedir.

4.13 Kısmen kapatılmış konteynırların transferi, freze-kurutmada kullanıldığı gibi, durdurma işlemi tamamlanmadan önce, ya A dereceli bir ortamda, B dereceli bir arka planda veya damgalı transfer tep-silerinin içinde, B dereceli bir ortamda yapılmalıdır.

4.14 Steril merhem, krem, süspansiyon ve emülsiyonların hazırlanması ve doldurulması, ürün işleme tabi tutulduğunda ve büyük oranda filtrelendiğinde, A dereceli bir ortamda, B dereceli bir arka planda gerçekleştirilmelidir.

## İşlemler

4.15 Kontaminasyon riskini minimize etmeye ilişkin tedbirlerin, sterilize işleminden önceki aşamalar da dahil olmak üzere tüm işlem aşamaları esnasında alınmalıdır.

4.16 Canlı mikroorganizma içeren preparatların, diğer farmasötik ürünlerin işlerinde kullanılan alanlarda yapılması, konteynırların bu alanlarda doldurulmaması gerekmektedir; yine de, ölü organizma veya bakteri artıkları içeren aşılar, diğer steril farmasötik ürünlerle aynı tesislerde onaylanmış iş-ten alma ve onaylanmış temizleme prosedürlerinden sonra konteynırlara koyulabilirler.

4.17 Aseptik işlemlerin validasyonu, besin ortamı kullanan bir sürecin benzerini kapsmalıdır. Besin ortamının formatı, genelde ürünün dozaj formu-

nun muadili olarak karşımıza çıkar. Süreç-taklit testi, rutin aseptik imalat sürecini mümkün olduğunca yakından taklit etmeli ve takip eden tüm kritik imalat adımlarını da ihtiva etmelidir. Umulan en kötü koşulun taklit edilmesi, düşünülmesi gereken bir uygulamadır. Süreç-taklit testi, önceden tanımlanan entervallerde ve ekipmana ve sürece yapılan belirgin modifikasyonlardan sonra tekrarlanmalıdır. Ortam doldurma işlemi için kullanılan konteynırların sayısı, geçerli bir değerlendirmeyi sağlamaya yeterli miktarda olmalıdır. Küçük partilerde, ortam dolumu için kullanılan konteynırların sayısı, en azından ürünün miktarına eşit olmalıdır.

4.18 Herhangi bir validasyon işleminin, sürece müdahale hale gelmemesi için özen gösterilmelidir.

4.19 Su kaynakları, su-arıtma ekipmanları ve damıtılmış suyun, kimyasallar, biyolojik kontaminasyon ve endotoksin kontaminasyonu risklerine karşı düzenli olarak gözetilmesi ve böylece suyun kullanım amacı için gerekli olan spesifikasyonlara uyum sağladığının güvence altına alınması gerekmektedir. Gözetimlerde elde edilen sonuçlar ve alınan aksiyonlara ilişkin sonuçlar kayda geçirilmelidir.

4.20 Artırılmış alanlardaki aktiviteler, özellikle de aseptik operasyonlar işlem halindeyken, minimum seviyede tutulmalıdır. Ayrıca, personelin hareketleri kontrol altında ve metodik halde tutulmalı ve böylelikle aşırı hızlı aktiviteden dolayı partikül ve organizmaların saçılmasına engel olunmalıdır. Çevre ısı ve nem, giyilen iş giysilerinin özellikleri itibarıyla rahatsız edici bir yükseklikte olmamalıdır.

4.21 Fiber oluşumunun kaynağı olan konteynırların ve materyallerin varlığı, artırılmış alanlarda minimize edilmeli; aseptik işlemler devam ederken ise tamamen ortadan kaldırılmalıdır.

4.22 Bileşenler, toplu-ürün konteynırları ve ekipmanlar, son temizlik işleminden sonra, yeniden kontamine olmalarına imkan vermeyecek bir anlayışla temizlenmelidir. Bileşenlerin, toplu ürün

konteynırlarının ve ekipmanların işlem aşamaları, düzenli bir şekilde tanımlanmalıdır.

4.23 Bileşenlerin, toplu ürünlerin ve ekipmanların yıkanması, kurulanması ve sterilizasyonu ve sterilizasyonu ile kullanımı arasındaki aralar mümkün olduğunca kısa olmalı ve onaylanmış depolama koşullarındaki zaman sınırlamasına tabi tutulmalıdır.

4.24 Bir solüsyonun hazırlanmasına başlamayla, o solüsyonun sterilizasyonu veya bakteri tutan filtreler aracılığıyla yapılan filtreleme işlemi arasındaki zaman mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Kompozisyonunu ve öngörülen depolama yöntemini hesaba katan her bir ürün için maksimum oranda izin verilebilen zamanın belirlenmesi gerekmektedir.

4.25 Bir solüsyonu tasfiye etmek ya da bir ürünü örtecek herhangi bir gazın, sterilizasyon filtresinden geçmesi gerekmektedir.

4.26 Ürünlerin biyoağırlıklarının, sterilizasyon işleminden önce takip edilmesi lazımdır. Ürünlerin kontaminasyonu konusunda, kullanılacak yöntemin etkinliğiyle ve pirojen riskleriyle alakalı sterilizasyon işleminden hemen önce bir çalışma limitinin oluşturulması gerekmektedir. Tüm solüsyonlar, özellikle de büyük hacimli parenteraller, üstelik mümkünse doldurma işleminden hemen önce mikroorganizma-tutucu bir filtreden, geçirilmelidir. Suyla hazırlanan solüsyonların, mühürlü kaplarda tutulduğu hallerde, basıncın dışarı sızmasına imkan verecek tüm açıklıkların kapatılması gerekmektedir. Örn. hidrofobik mikrobiyolojik hava filtreleriyle.

4.27 Aseptik işlerin yapıldığı antülmiş ortamlarda kullanılan tüm bileşenlerin, toplu ürün konteynırlarının, ekipmanların ve diğer aletlerin, sterilize edilmesi ve mümkün olan her yerde, çift uçlu sterilizasyon aletlerinden geçerek duvara koyulması gerekmektedir. Kontaminasyonun oluşmasını engelleyen diğer prosedürler (örn, üçlü sarmalama) bazı durumlarda kabul edilebilir olmaktadır.

4.28 Yeni işlemeye başlayan herhangi bir prosedürün etkinliği onaylanmalıdır ve bu onaylama işleminin daha sonrasında düzenli aralıklarla veya süreçte ya da ekipmanlarda değişiklikler olduğunda devam etmesi gerekmektedir.

## 5. Sterilizasyon

5.1 Mümkün olduğu zamanlarda, steril olması istenilen ürünlerin, nihai konteynırlarında ısı ile son bir kez daha sterilize edilmesi tavsiye edilmektedir. Formülasyonun tutarsızlığı nedeniyle ısıyla nihai sterilizasyon işleminin gerçekleştirilemediği durumlarda, filtre ve aseptik işlemlerden sonra gelen son sterilizasyon işlemi için, alternatif bir yöntem bulunması için bir karar alınması gerekebilecektir.

5.2 Sterilizasyon işlemi, nem ya da kuru ısının kullanılacağıyla, iyonlaşan radyasyonla (ancak süreç tamamıyla onaylanmamışsa, ultraviyole radyasyonla yapılmamalıdır) radyasyon ışıklarına maruz bırakarak; etilen oksid'le (ya da uygun diğer gazlı sterilizasyon maddeleriyle) ya da son steril konteynırların bir sonraki aseptik doldurma işleminde filtreleme yapmak suretiyle gerçekleştirilebilir. Her bir yöntemin, kendi avantaj ve dezavantajları vardır. Mümkün ve uygulanabilir olduğunca ısı yoluyla sterilizasyon, tercih edilecek çözüm şekli olmalıdır.

5.3 Başlangıç materyallerinin mikrobiyolojik kontaminasyonu minimal düzeyde olmalıdır ve biyoağırlıkları da, sterilizasyon işleminden önce takip edilmelidir. Spesifikasyonlarda, takip işleminde ihtiyacın belirlenmesi halinde, mikrobiyolojik kaliteyle ilgili gerekliliklerin de bulunması gerekmektedir.

5.4 Tüm sterilizasyon süreçlerinin onaylanması gerekmektedir. Benimsenen sterilizasyon yönteminin kodekse ya da diğer ulusal standartlara uyumlu olmadığı veya basit bir sıvı ya da yağlı olmayan solüsyonun preparasyonu için kullanıldığı durumlarda, özel ihitmam gösterilmesi gerekmektedir.

5.5 Herhangi bir sterilizasyon işlemini yürürlüğe koymadan önce, ürün için uygunluğu ve her türlü yükün tüm kısımlarında istenen sterilizasyon koşullarını elde etmek konusunda gösterdiği etkinlik, fiziki ölçümlerle ve gerektiğinde biyolojik endikatörlerle ispatlanmalıdır. Sürecin geçerliliği, önceden takvimlenen aralıklarla, en azından yıllık olarak veya ekipmanlara belirli modifikasyonların yapıldığı zamanlarda onaylanmalıdır. Sonuçlara dair kayıtlar da bu bağlamda tutulmalıdır.

5.6 Etikili sterilizasyon işlemi için, materyalin tamamı, istenen muameleye tabi tutulmalı ve süreç de, bunun gerçekleşmesini sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir.

5.7 Biyolojik endikatörler, sadece sterilizasyon sürecini takip etmek için kullanılacak ilave yöntemler olarak kabul edilmelidir. Bunların, imalatçının talimatlarına uygun şekilde depolanması ve kullanılması ve kalite statülerinin de pozitif kontroller aracılığıyla kontrol edilmesi gerekmektedir. Kullanıldıklarında, bunlardan kaynaklanabilecek mikrobiyolojik kontaminasyondan korunmak için, katı tedbirlerin alınması gerekmektedir.

5.8 Sterilize edilmiş ürünleri, sterilize edilmiş olanlardan ayırt etmek için belirgin araçlar kullanılmalıdır. Her türlü sepet, tepsi veya diğer ürün taşıyıcılarının, içindeki ürünün ismiyle, parti numarasıyla ve sterilize edilmiş olup olmadığını belirten bir işaretle birlikte etiketlenmesi gerekmektedir. Gerektiğinde, bir partinin (veya alt-partinin) sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini göstermek amacıyla kendiliğinden yapışkanlı şeritler gibi endikatörler kullanılabilir. Yine de bu endikatörler, partilerin gerçekten de steril olduklarının kesin kanıtı olmayacaklardır.

5.9 Sterilizasyon kayıtları, yürütülen tüm sterilizasyon işleri için tutulmalıdır. Bunların, partilerin çıkış izni prosedürünün bir parçası olarak onaylanması gerekmektedir.

## 6. Dönemsel Sterilizasyon

### Isıyla Sterilizasyon

6.1 Tüm ısıyla-sterilizasyon döngüsü, uygun olarak seçilmiş hatasız ve kesin bilgi veren (örn. zaman/ısı tablosuyla ve yeterli büyüklükteki bir dereceyle birlikte) ekipmanlarla kayda geçirilmelidir. Isı, cerrah mili vasıtasıyla, yükün veya yüklenmiş haznenin en soğuk yerinde (validasyon esnasında belirlenen noktasında) kayda geçirilmelidir; ısının, aynı pozisyonda bulunan farklı ikinci bir cerrah mili vasıtasıyla kontrol edilmesi tercih edilmelidir. Bunun bir tablosu veya fotokopisi de parti kaydının bir parçası olarak yerini almalıdır. Kimyasal veya biyolojik endikatörler de aynı zamanda kullanılmalı ancak yine de fiziksel kontrollerin yerini almamalıdır.

6.2 Sterilizasyon işleminin başlamasından önce, yükün tamamının istenen ısıya ulaşabilmesi için yeterli zamanın verilmesi gerekmektedir. Bu zaman, işlem görece her tür yük için belirlenmelidir.

6.3 Isı sterilizasyon döngüsünün yüksek ısı aşamasından sonra, sterilize edilmiş bir yükün soğuması esnasında kontamine olmaması için tedbirlerin alınması gerekmektedir. Ürünle temas haline geçen, soğuyan tüm sıvı ve gazların sterilize edilmesi gerekmektedir.

### Nemli Isıyla Sterilizasyon

6.4 Nemli ısıyla yapılan sterilizasyon (otoyapışkan içinde ısıtma), suda ıslanabilen materyaller ve suyla ilgili formülasyonlar için uygundur. Sürecin takip edilmesi için hem ısının hem de basıncın kullanılması gerekmektedir. Isı kaydedicisi, normalde kontrollerden bağımsız olmalıdır ve sterilizasyon periyodu esnasında tablo kaydedicisine karşın rutin olarak kontrol edilen okumayı gösteren bağımsız bir ısı endikatörü bulunmalıdır. Haznenin alt kısmına kanalla birlikte yerleştirilen sterilizörlerde, sterilizasyon periyodu süresince, ısıyı bu pozisyonda kaydetmek de gerekli olabilir. Vakum aşaması, dönünün bir parçası olduğu zamanlarda, haznede daha düzenli sızıntı testleri yapılmalıdır.

6.5 Mühürlü konteynırlardaki ürünlerden başka sterilize edilecek diğer nesnelere, havanın çıkışına ve buharın girişine izin veren ancak sterilizasyondan sonra yeniden kontaminasyona imkan vermeyen bir materyalle sarılmalıdır. Yükün tüm parçalarının suyla veya doymuş buharla, gereken süreyle, gereken sıcaklıkta temas halinde olması gerekmektedir.

6.6 Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğundan ve ürünün veya ekipmanların kontaminasyonuna neden olacak seviyede katkı maddeleri içermediğinden emin olmak için son derece dikkatli olunmalıdır.

### Kuru Isıyla Sterilizasyon

6.7 Kuru ısıyla sterilizasyon işlemi, suyla ilgili olmayan likitler veya kuru tozlu ürünler için uygun olabilir. Kullanılan süreç, hazne içinde hava sirkülasyonunu ve steril olmayan havanın içeriye girişini engelleyecek pozitif basıncı da ihtiva etmelidir. Hava tedarigi yapılsa, bunun mikroorganizmaları tutan bir filtreden (örn. bir HEPA filtresinden) geçirilmesi gerekmektedir. Kuru ısıyla yapılan sterilizasyonla, pirojenlerden de kurtulması amaçlanıyorsa, endotoksinlerin kullanıldığı zorluk testleri, validasyon işleminin bir parçası olarak gerekli olacaktır.

### Radyasyonla Sterilizasyon

6.8 Radyasyonla sterilizasyon işlemi, temelde ısıya hassas materyal ve ürünlerin sterilizasyonu için kullanılır. Farmasötik ürünlerin çoğu ve bazı paketlenme materyalleri, radyasyona hassaslardır, bu nedenle bu yöntem, ürün üzerinde zararlı etkilerin olmadığı deneysel olarak kanıtlandığı zamanlarda izin verilebilir. Ultraviyole radyasyona maruz bırakma işlemi, Dönemsel Sterilizasyon için kabul edilebilir bir yöntem değildir.

6.9 Radyasyonla sterilizasyon işlemi, harici bir taşeron tarafından yürütülüyorsa, bölüm 6.8'de belirtilen gerekliliklerin karşılanıyor olmasını ve sterilizasyon işleminin onaylanmasını sağlamaktan imalatçı

sorumlu olacaktır. Radyasyon fabrikası operatörünün sorumlulukları (örn. doğru dozun kullanımına ilişkin sorumluluğu) da ayrıca belirtilmelidir.

6.10 Sterilizasyon prosedürü esnasında, radyasyon/dozun ölçülmesi gerekir. Bu nedenle, kullanılan röntgen ışığı ölçerlerin, doz oranından bağımsız olarak kullanılması ve ürünün kendisinin aldığı dozun kantitatif ölçülmesini sağlaması gerekmektedir. Röntgen ışını ölçerlerin, yükün içine yeterli sayıda ve haznenin içinde her zaman bir ışın ölçerinin bulunmasını sağlayacak yakınlıkta bir mesafede olacak şekilde eklenmesi gerekmektedir. Plastik ışın ölçerlerin kullanıldığı hallerde, bunların kalibrasyonu için gerekli olan zaman limitleri içinde kullanılmaları gerekmektedir. Işın ölçer emicileri, radyasyona tutulduktan sonra okunmalıdır. Biyolojik endikatörler, sadece ilave kontrol amacıyla kullanılabilirler. Radyasyona-hassas renk diskleri, röntgen ışınlarına maruz kalan paketler arasında farkedilmek için kullanılabilirler; bu ışınlara maruz kalmayanlar ise başarılı bir sterilizasyon örneği teşkil etmezler. Elde edilen bilgi, parti kaydının bir parçasını oluşturmalıdır.

6.11 Validasyon prosedürleri, paketlerin yoğunluğundaki varyasyonların etkilerine yeterli oranda dikkat edilmesini güvence altına almalıdır.

6.12 İşlem prosedürleri, radyasyon ışınları tutulan ve tutulmayan ürünlerin hatalı bir şekilde tanımlanmasına imkan vermeyecek nitelikte olmalıdır. Tüm paketler, o paketin radyasyon işlemine tabi tutulup tutulmadığını gösterilebilmesi amacıyla radyasyona-hassas bir endikatör barındırmalıdır.

6.13 Toplam radyasyon dozunun, önceden belirlenen bir zaman periyodunda tatbik edilmesi gerekir.

### Gazlar ve Buhar Vasıtasıyla Yapılan Sterilizasyon

6.14 Bu sterilizasyon yöntemi, sadece ve sadece daha uygun bir alternatifin olmadığı ürünlerde kullanılmalıdır.



6.15 Çeşitli gaz ve buharlar, sterilizasyon işlemi için kullanılabilir (örn. etilen oksid, hidrojen peroksid buhar). Etilen oksid, sadece ve sadece başka hiçbir yöntem kullanılmıyorsa tercih edilmelidir. Süreç validasyonu esnasında, gazın ürün üzerinde, ona zarar verir hiçbir etkisi olmadığını gösterilmesi ve gazın haznedeki temizlenmesi için ayrılan zaman ve koşulların, ilgili ürün veya materyal üzerinde etki yapabileceği kalıntı gaz ve ürünün aksi tesirinin kabul edilebilir limitler dahilinde olduğunun ispatlanması gerekmektedir. Bu limitlerin, spesifikasyonlarda açıkça gösteriliyor olması gerekmektedir.

6.16 Gaz ve mikroorganizmalar arasında kurulacak direkt bir temas zaruridir; bu nedenle, kristaller ya da kurutulmuş proteinler gibi materyallerde hapsolmesi muhtemel organizmaların varolmasını engellemek için tedbirlerin alınması gerekmektedir. Paketleme materyallerinin nitelikleri ve miktarları, süreci belirgin bir şekilde etkileyebilmektedir.

6.17 Gaza maruz bırakmadan önce, materyallerin, sürecin gerektirdiği ısı ve nem eşitliğine getirilmesi gerekmektedir. Bu gereklilik, sterilizasyondan önceki bekleme zamanını minimize etme ihtiyacı için dengelenmelidir.

6.18 Tüm sterilizasyon döngüsünün, yük için yeterli sayıda dağıtılmış testlerin hepsini kullanan uygun biyolojik endikatörlerle takip edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde elde edilen bilgi, parti kaydının bir parçası olarak elde tutulmalıdır.

6.19 Biyolojik endikatörler, imalatçının talimatlarına uygun şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır. Performansları ise, pozitif kontrollerle kontrol edilmelidir.

6.20 Her bir sterilizasyon döngüsü için, döngüyü tamamlamak için harcanan zamana, hazne içindeki basınç, ısıya ve neme ve gaz konsantrasyonuna istinaden bir kayıt tutulmalıdır. Basınç ve ısı,

döngünün başından sonuna kadar bir tabloya kaydedilmelidir. Kayıtlar, parti kaydının bir parçası olarak elde tutulmalıdır.

6.21 Sterilizasyon işleminden sonra, yükün havalandırılmış koşullar altında, kontrollü bir şekilde saklanması gerekmektedir. Böylelikle, kalmış gazların ve ürünlerin aksi tesirinin öngörülmüş seviyelerine düşmesi sağlanmalıdır. Bu süreç onaylanmalıdır.

## 7. Aseptik İşlem ve Filtreleme Yoluyla Sterilizasyon

7.1 Aseptik işlemin amacı, her biri yukarıdaki metotlardan (bölüm 5 ve 6'yı inceleyiniz) birinin kullanımıyla sterilize edilen bileşenlerden biraraya getirilen bir ürünün sterilize halini korumaktır.

7.2 İşlem koşulları, mikrobiyel kontaminasyonun korunmasını sağlar nitelikte olmalıdır.

7.3 Aseptik işlem esnasında bileşenlerin ve ürünün steril hallerini korumak amacıyla, şu konulara özen ve dikkat gösterilmesi gerekmektedir:

- (a) çevreye;
- (b) personele;
- (c) kritik yüzeylere;
- (d) konteynır/kapak sterilizasyonu ve transfer prosedürlerine;
- (e) ürünün, konteynıra doldurulmasından önceki maksimum tutulma süresine; ve (f) sterilizasyon filtresine.

7.4 Nihai konteynırda sterilize edilemeyen belirli solüsyon ve likitler, nominal ölçüde 0.22 µm (veya daha az) gözenekleri olan steril filtreler veya daha önceden sterilize edilmiş bir konteynırın içine muadil oranda mikroorganizma tutup filtreleme özellikli filtreler aracılığıyla filtrelenebilirler. Bu tür filtreler, bakteri ve küflerin ayrıştırılmasını sağlayabilmektedir, ancak tüm virüs ve mikoplazmaları ayıramazlar. Filtreleme sürecini, aynı derecede ısı işlemiyle tamamlamak da ayrıca düşünülmelidir.

7.5 Diğer sterilizasyon işlemleriyle kıyaslandığında, filteleme yönteminin potansiyel riskleri yüzünden, doldurma işleminden önce ikinci bir filtre tabakasının veya daha fazla sterilize edilmiş mikroorganizma tutucu filtreye ikinci bir filteleme işleminin yapılması tavsiye edilebilir. Nihai steril filteleme işlemi, doldurma noktasına mümkün olduğunca yakın bir mesafede yapılmalıdır.

7.6 Filtrelerin fiber-saçma özellikleri minimal düzeyde olmalıdır (gözle görünür oranı sıfır olmalıdır). Amyant-içeren filtreler, hiçbir koşulda kullanılmamalıdır.

7.7 Filtrenin entegrasyonu, baloncuk-noktası, saçın-tı-aķısı veya basınç-tutma testleri gibi uygun testlerle (filtrenin de kullanılmadan önce bu yöntemlerde test edilmesi gerekli olabilir), kullanımdan hemen sonra kontrol edilmelidir. Bilinen hacimde bir solüsyonun filtrenin için gereken zaman, filtrede kullanılacak basınç farklığı, validasyon esnasında belirlenmelidir. Ayrıca, bu değerlerde yaşanan belirsizliklerin, not edilmesi ve soruşturulması gerekmektedir. Bu kontrollerin sonuçları, parti kaydına kaydedilmelidir. Kritik gaz ve havalandırma filtrelerinin bütünlüğü, kullanımdan sonra da onaylanmalıdır. Bu filtrelerin bütünlüğü, uygun aralıklarla onaylanmalıdır. Zorlu süreçlerde bulunan (örn. yüksek sıcaklıktaki havanın sirkülasyonu gibi) filtrelerin bütünlüğünün geniş çaplı takibine büyük özen gösterilmesi gerekmektedir.

7.8 Aynı filtre, 1 iş gününden daha fazla süreyle kullanılmamalıdır. Aksi için bir onay verilmemişse.

7.9 Filtre, üründen muhteviyatı ayırtırmak ya da ürüne maddelerin kaçmasına izin vermek suretiyle ürünü etkilememelidir.

## 8. Personel

8.1 Arındırılmış alanlarda, sadece minimum sayıda personelin bulunması gerekmektedir. Bu, özellikle aseptik süreçlerde son derece önemlidir. Denetim

ve kontrollerin, mümkün olduğunca bu tür alanların dışından yapılması gerekmektedir.

8.2 Bu tür alanlarda çalışan tüm personelin (temizlik ve bakımla ilgilenenler de dahil olmak üzere), steril ürünlerin hatasız bir şekilde imal edilebilmesine ilişkin birincil ve düzenli eğitimleri (hijyen ve mikrobiyolojinin temel elementleri de dahil olmak üzere) alması gerekmektedir. Bu eğitimleri almamış ve dışarıdan içeri gelen personel söz konusu olduğunda (örn. bina veya bakım taşeronları), bu kişilerin bilgilendirilmesi ve gözetilmesi için özen ve dikkat gösterilmelidir.

8.3 Hayvan-dokusu materyallerinin veya mevcut imalat sürecinde kullanılanlardan farklı mikrororganizma kültürlerinin işlenmesi üzerinde çalışan personelin, kati ve açıkça tanımlanmış dekontaminasyon prosedürleri uygulanmamışsa, steril-ürün alanlarına girmemesi gerekmektedir.

8.4 Kişisel hijyen ve temizlik standardının korunması hayati önem arz etmektedir ve steril preparatların imalatıyla alakalı personelin, anormal sayıda ve türde kontaminantın saçılmasına neden olabilecek her türlü koşulu raporlamayı öğrenmesi gerekmektedir. Bu tür koşullar için periyodik sağlık kontrolleri tercih edilmelidir. Uygunsuz mikrobiyolojik tehlikeler arzeden personele ilişkin alınması gereken aksiyonun, bu iş için tayin edilmiş uzman bir kişi tarafından alınması gerekmektedir.

8.5 Dışarıda giyilen giysiler, arıtılmış alanlara getirilmemelidir. Aynı zamanda, soyunma odalarına giren personelin de, fabrikaya ait koruyucu giysileri kullanıyor olması gerekmektedir. Üst değiştirme ve yıkanma işlemlerinin, arıtılmış alan giysilerinin kontaminasyonunu mimizie etmek ya da temiz alanlara dışarıdan taşınan kontaminasyon risklerine karşı hazırlanmış yazılı prosedürlere uygun şekilde yapılması gerekmektedir.

8.6 Kol saatleri ve mücevharatın, arıtılmış alanlarda kullanılmaması, ayrıca parçacıkların saçılmasına

neden olabilecek kozmetiklerin de kullanılmaması lazım gelmektedir.

8.7 Giyilen giysilerin ve bunların kalitesinin, süreç ve iş sahası (iş yeri) için uygun olması gerekmektedir. Bu giysilerin, ürünü kontaminasyon riskinden koruyacak şekilde giyilmesi gerekmektedir. Her bir derece için gerekli olan giysiler şu şekildedir:

Derece D. Saç ve gerekli olan yerlerde, bıyık ve sakalın kapalı olması gerekmektedir. Koruyucu giysiler ve uygun ayakkabılar kullanılmalıdır. Artılmış alanın dışında kalan yerlerden alınabilecek kontaminasyondan korunmak için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Derece C. Saç ve gerekli olan yerlerde, bıyık ve sakalın kapalı olması gerekmektedir. Bileklerde birleşen ve yüksek yakaları olan tek parça ya da iki parçalı pantolonlu iş giysileriyle beraber uygun ayakkabıların ya da galoşların kullanılması gerekmektedir. Giysilerin açık bir şekilde hiçbir fiber dokuyu ya da partikül maddesini saçma özelliği olmamalıdır. Derece A/B. Başa takılan şapka vb giysilerin saçı tamamıyla örtmesi ve gerektiğinde bıyık ve sakalı da kapatması gerekmektedir. Bileklerde birleşen ve yüksek yakaları olan tek parça ya da iki parçalı pantolonlu iş giysilerinin giyilmesi gerekmektedir. Şapka vb giysilerin, giysinin altına kıvrılması gerekmektedir. Zerrelere dökülmesine engel olmak için bir yüz maskesinin de kullanılması lazımdır. Uygun, sterilize ve pudrasız lastik ya da plastik eldivenlerin veya dezenfekte edilmiş ayakkabıların giyilmesi gerekmektedir. Pantolon paçalarının, ayakkabıların içine sokulması ve giysi kollarının da eldivenlerin içine sokulması gerekmektedir. Koruyucu giysilerin, hiçbir şekilde partikül maddesi saçmaması ve vücut tarafından dökülen parçacıkları tutması gerekmektedir.

8.8 B ve C dereceli odalara çıkan soyunma odalarına, dışarıda giyilen giysilerin getirilmemesi gerekmektedir. A/B dereceli odalarda çalışan tüm işçilere, tüm mesailerde ya da takip sonuçlarında bir so-

run olmadığı görünürse günde en az bir kez sterilize edilmiş ya da yeterli derecede steril olan koruyucu ürünler verilmelidir. Eldivenler, işlemler esnasında düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Maske ve eldivenler, en azından tüm mesailerde değiştirilmelidir. Kullan/at giysilerin kullanımı bazen gerekli olabilir.

8.9 Artılmış alanlarda kullanılan giysilerin, daha sonradan dökülme ihtimali olan ekstra parçacık halinde kontaminatları barındırmayacak şekilde temizlenmesi ya da yıkanması gerekmektedir. Bu tür giysiler için ayrı yıkama faaliyetleri gerekli olabilir. Muntazam olmayan yıkama ya da sterilizasyondan nedeniyle dokular zarar görmüşse, parçacıkların dökülme riski artabilmektedir. Yıkama ve sterilizasyon işlemlerinin, standart işlem prosedürlerine uygun şekilde yapılması gerekmektedir.

## 9. Tesisler

9.1 Tüm tesislerin, mümkün olduğunca, süpervizörlerin ve kontrol personelinin gereksiz giriş çıkışına ihtiyaç bırakmayacak şekilde dizayn edilmiş olması gerekmektedir. dolayısıyla, B dereceli alanların, tüm operasyonların dışarıdan izlenebilmesine imkan verir şekilde tasarlanmış olması gerekmektedir.

9.2 Artılmış alanlarda, işleme tabi olan yüzeylerin, partiküllerin veya mikroorganizmaların birikmesini ya da saçılmasını asgariye indirmek amacıyla yumuşak, hava geçirmez ve kesintisiz olarak kurulması ve ayrıca temizlik maddelerinin ve dezenfektanların, kullanıldıkları yerlerde yeniden kullanılabilmelerine imkan verecek şekilde dizayn edilmiş olması gerekmektedir.

9.3 Toz birikimini azaltmak ve temizlik işlemlerini kolaylaştırmak için, temizlenmesi zor girintilerin asla olmaması, raf, dolap, çıkıntı ve ekipman gibi şeylerin minimum düzeyde bulundurulması gerekmektedir. Kapılar da aynı şekilde, temizlenemeyen girintilerin oluşmasını engelleyecek şekilde hazır-

lanmalıdır; otomatik sürgülü kapılar bu sebeple tercih edilmelidir.

9.4 Asma tavanların, üstlerindeki havadan sırayet edebilecek kontaminasyondan korunabilmek için mühürlenmesi gerekmektedir.

9.5 Boru ve kanallarla beraber benzeri diğer aletlerin, mühürsüz açılışlar ya da temizlenmesi zor yüzeyler veya girinti yaratmayacak şekilde kurulması gerekmektedir.

9.6 Lavabo ve kanallardan, mümkün olduğunca kaçınılması ve aseptik işlemlerin yürütüldüğü A/B dereceli alanlarda özellikle bulundurulmaması gerekmektedir. kurulu olan yerlerde ise, mikrobiyolojik kontaminasyon riskini minimize edecek şekilde tasarlanması, yerleştirilmesi ve bakımının yapılması gerekmektedir. etkili ve kolayca temizlenebilen traplarla ve hava frenleriyle, geriye akışı engelleyecek şekilde sabitlenmiş olmaları gerekmektedir. Zemin kanallarının açık olması ve kolayca temizlenebilmesinin yanı sıra, saha dışındaki kanallarla da, mikrobiyolojik kontaminantların içeri sızmasını engelleyecek şekilde bağlantılı hale getirilmesi gerekmektedir.

9.7 Soyunma odalarının, hava kilitleri gibi dizayn edilmesi ve üst değiştirme işlemlerinin farklı aşamalarını birbirinden ayırt etmek için kullanılması ve dolayısıyla da koruyucu elbiselerin mikrobiyolojik ve partikül kontaminasyona asgari derecede maruz kalmasını sağlayacak şekilde tasarlanıyor olması gerekmektedir. Filtrelenmiş havayla da, ayrıca tazelenmeleri gerekmektedir. Artılmış alanlara girerken ve çıkarken farklı soyunma odalarının kullanımı bazen gerekli olmaktadır. El yıkama yerlerinin, sadece soyunma odalarında bulunması gerekmektedir. Bunların aseptik işlerin yapıldığı alanlarda olmaması icap etmektedir.

9.8 Hava kilitli kapıların aynı anda açılmaması gerekmektedir. Tek seferde birden fazla kapının

açılmasına engel olmak için görsel veya işitsel bir uyarı sisteminin kurulması ya da içten kilitlenmeli bir sistemin kullanımı gereklidir.

9.9 Filtrelenmiş bir hava desteğinin, tüm operasyonel koşullar altında pozitif bir basıncın ve daha düşük dereceli alanlarla ilgili hava akışını korumak için kullanılması gerekmektedir; bunun alanı etkili bir şekilde temizlemesi de gerekmektedir. Farklı derecelerdeki komşu odaların, yaklaşık 10-15 pascal'lık (idare değeri) basınç farklığında olması gerekmektedir. En yüksek riske sahip alanların (örn. ürünün ve ürünle temas halindeki temizlenmiş bileşenlerin içiçe olduğu mevcut ortamlar) korunması hususunda özel dikkat ve ihtimam gösterilmesi gerekmektedir. Hava desteği ve basınç farklılıklarıyla ilgili yapılan çeşitli önermelerin, belirli materyaller söz konusu olduğunda, örn., patojenik, oldukça toksik, radyoaktif veya canlı virüslü ya da bakteriyel materyal veya ürünler gibi, modifiye edilmesi gerekebilmektedir. Tesislerin dekontaminasyonu ve havanın temizlenmesi ve temiz bir alanın ortaya çıkartılması bazı operasyonlar için gerekli olabilir.

9.10 Hava akış şablonlarının, kontaminasyon riski taşımadığı gösterilerek ispatlanmalıdır; örneğin, partikül üreten bir insandan, işlemde ya da makineden saçılacak partiküllerin, daha yüksek ürün riskine neden olabilecek bir alana taşınmaması sağlanıp güvence altına alınmalıdır.

9.11 Hava desteğinde sorun olduğunda devreye girecek bir uyarı sistemi olmalıdır. Basınç farklığı olduğunda, bunu gösterecek bir endikatörün, bu farklılığın önemli olduğu noktalara yerleştirilmesi gerekmektedir. Bu basınç değişiklikleri de düzenli olarak kaydedilmelidir.

9.12 Kritik doldurma alanlarına, örn. A dereceli doldurma alanlarına, fiziki bir bariyer yardımıyla girişin sınırlandırılması gerekmektedir.

## 10. Ekipman

Taşıyıcı bir kemer, şayet sürekli bir şekilde sterilize edilmiyorsa (örn. sterilizasyon tüneline) A dereceli temiz bir alandan B dereceli temiz alana ve daha düşük hava temizliği olan alanlara geçmemelidir.

Mümkün olduğu zamanlarda, steril ürünleri işlemek için kullanılan ekipmanların seçilmesi böylece buhar ya da kuru ısı veya diğer yöntemlerde etkin bir şekilde sterilize edilmesi gerekmektedir.

Mümkün olduğunca, ekipman kurulumu, bakım ve tamir işlerinin, artırılmış alan dışındaki bölgelerde yürütülebilmesine imkan verir şekilde dizayn edilmelidir. Aynı bir yerde bakım yapılması gereken ekipmanların, mümkün olan yerlerde, yeniden kurulum yapılmadan önce, tekrar sterilize edilmesi gerekmektedir.

Ekipman bakımının, artırılmış bölge harici alanlarda yapıldığı zamanlarda, temiz enstrüman ve aletlerin kullanılması ve gerektiği zamanlarda, zaman aşımı sonrası işlemlerin yeniden başlamasından önce, temizlik ve/veya asepsis gereklilikleri bakım işleri esnasında karşılanmıyorsa, alanın yeniden temizlenip, dezenfekte edilmesi gerekmektedir.

Sterilizasyon aletleri, hava filtreleme sistemleri ve su arıtma sistemleri de dahil olmak üzere tüm ekipmanın, daha önceden planlanmış bir bakım, denetim ve takip programına tabi tutulmaları gerekmektedir. Ekipmanların, bakım işlemlerinden sonra kullanım için aldıkları onay belgeleri kayıtlara geçmelidir.

Su arıtma fabrikaları ve dağıtım sistemleri, uygun kalitede bir su kaynağı oluşturacak bir anlayışla tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı bu anlayışla gerçekleştirilmelidir. Tasarlanan kapasitelerinin ötesinde çalıştırılmamalıdır. Su sisteminin bakımında, ayrıca bir deneme programının bulundurulması da düşünülecek konulardan biri olmalıdır. Enjeksiyon için kullanılacak suyun, mikroorganizmaların üremesine imkan vermeyecek şekilde (örn. 70°C üze-

rinde veya 4°C'den fazla olmayacak şekilde sabit bir sirkülasyonla) üretilmeli, muhafaza edilmeli ve dağıtılmalıdır.

## 11. Steril Ürünlerin Rötüşlanması

11.1 Konteynırların, uygun bir şekilde onaylanan yöntemlerle kapatılması gerekmektedir. Numunelerin, uygun prosedürlere göre bütünlük anlamında kontrol edilmesi gerekmektedir.

Önceden belirlenen uygun bir süreden sonra, vakumun korunduğundan emin olabilmek için, vakumla mühürlenmiş konteynırların numunelenmesi ve numunelerin test edilmesi gerekmektedir.

Parenteral ürünlerle dolu konteynırların, tek tek denetlenmesi gerekmektedir. Denetim görsel olarak yapıldığında, bu işlemin kontrolü yapılmış uygun bir arka plan ve ışıklandırma koşulları altında yapılması icap etmektedir. Denetim işlemini yapan operatörlerin, düzenli olarak göz kontrollerine (gözlük takıyorlarsa, gözlükleriyle beraber) girmeleri gerekmektedir. Bu operatörlerin, denetime de sık sık ara vermeleri gerekmektedir. Diğer denetim yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda, sürecin onaylanması ve ekipman performansının aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Elde edilen bulgular kayda geçirilmelidir.

## Referanslar

1. Farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komites, Otuzikinci Rapor, Cenevre, 1992, Ek Belge 1 (DSÖ Teknik Rapor Serisi, No.823).
2. Hava yoluyla oluşan partüküllerin temiz odalarda ve temiz alanlarda temizlik dersleri. Federal Standard 209E. Mount Prospect, IL, Çevre Bilimleri Enstitüsü, 1992.
3. Temiz odalar ve kontrol edilen ilgili ortamlar. Bölüm 1: hava yoluyla oluşan partüküllerin sınıflandırılması.

ması. Cenevre, Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu, 1999.

4. Avrupa Birliği'nde Tıbbi ürünlerle alakalı kurallar. Cilt 4. İyi Üretim Uygulamaları: İnsanlar ve veterinerlik kullanımları için, tıbbi ürünler. Brüksel, Avrupa Komisyonu, 1998.

## Biyolojik Ürünler<sup>1</sup>

### 1. Bu Yönetmeliklerin Kapsamı

Bu yönetmelikler, "Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları"nda verilen yönetmelikleri tamamlayan yönetmelikler olarak hazırlanmıştır.

Biyolojik ürünleri kontrol etmek için gerekli olan düzeltici prosedürler, genel olarak imalat yöntemlerine ve ürün kaynaklarına istinaden belirlenmektedir. Bu yönetmelikler kapsamındaki imalat prosedürleri şunları içermektedir:

- Mikroorganizma izlerinin ve ökaryotik hücrelerin oluşumu,
- Biyolojik dokulardan maddelerin çıkartılması, buna insan, hayvan ve bitki dokuları (allerjenler) de dahildir,
- Rekombinant DNA (rDNA) teknikleri,
- Hibridoma teknikleri,
- Mikroorganizmaların, embriyo ve hayvanlarda teksiri.

Bu yöntemlerle imal edilen biyolojik ürünler arasında, allerjenler, antijenler, aşular, hormonlar, sitokinler, enzimler, insan bütün kanı ve plazma türevleri, bağışıklık serası, immunoglobulinler (monoklonal antikorlar da dahil olmak üzere), fermentasyon ürünleri (rDNA'dan türetilen ürünler de dahil olmak üzere) ve tüp kullanımı için tanı araçları vardır.

### 2. Prensipler

Biyolojik ürünlerin imalatı işlemi, İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin temel prensiplerine uygun biçimde yürütülmelidir. Bu yönetmeliklerin kapsadığı tüm noktalar, bu nedenle, "Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları"nda belirtilen genel şartnameye destek mahiyetindedir. (1), Ayrıca, bu noktalar, özellikle biyolojik ürünlerin üretim ve kontrolüyle de alakalıdır. Bu yönetmelikler belirlenirken, Biyolojik Standardizasyon konusunda DSÖ Uzman Komitesi Ek Belge 2, kırkıncı raporda ortaya çıkan son haliyle "Biyolojik ürünler için kalite güvence konulu ulusal merci yönetmelikleri" taslağına da başvurulmuştur(2). Biyolojik ürünlerin üretildiği, kontrol edildiği ve tatbik edildiği yöntemler, bazı tedbirlerin de alınmasını gerektirir. Normalde çoğaltılabilen kimyasal ve fiziksel teknikler kullanılarak üretilen ve kontrol edilen konvansiyonel farmasötik ürünlerin aksine, biyolojik ürünler, hücrelerin yetiştirilmesi veya canlı organizmalardan materyallerin çıkartılması gibi biyolojik süreç ve materyalleri içeren yöntemlerle imal edilirler. Bu süreçler yaradıkları itibarıyla değişkenlik gösterirler, böylelikle de yan ürünlerin kapsamı ve doğası değişken olur. Bu sebeple, biyolojik ürünlerin imalatında, aktif muhteviyatların üretildiği aşama başta olmak üzere tüm üretim aşamalarında İyi Üretim Uygulamalarına tam riayet etmek gerekmektedir.

Biyolojik ürünlerin kontrolü, neredeyse her zaman fizikokimyasal belirlemelerden daha fazla değişkenliğe sahip biyolojik tekniklerle ilintilidir. Süreç-içi kontroller, biyolojik ürünlerin imalatında daha büyük önem taşımaktadır zira belirli eksiklikler, hazır ürünün denenmesi aşamasında ortaya çıkmayabilir.

Mevcut yönetmelikler, biyolojik ürünlerin belirli sınıfları için detaylı şartnameleri ortaya koymamaktadır ve dolayısıyla da, tüm dikkatler DSÖ tarafından

1 Biyolojik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Biyolojik Standardizasyon konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Kırkıncı rapor, Cenevre. Dünya Sağlık Örgütü, 1992, Ek Belge 1 (DSÖ Teknik Rapor Serisi, No.822) ve Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1993. Ek Belge 3 (DSÖ Teknik Rapor Serisi, No.834)

çıkartılmış diğer kılavuz belgelere ve özellikle de aşılarda konusundaki gereklilikleri kapsayan Biyolojik Maddeler Şartname'sine kaymaktadır (2, Ek Belge 7)

### 3. Personel

İmalat kuruluşu ve personeli, biyolojik maddelerin imalatında kullanılan teknikler konusunda eğitim almış ve bu ürünlerin imalatının dayandığı bilimsel bilgilere sahip bir kişinin sorumluluğu ve yetkisi altında olmalıdır. Personelin, kuruluşla beraber üretimi yapılacak ürünler konusunda eğitim sahibi uzman kişilerden oluşturulması gerekmektedir.

Artırılmış ve aseptik alanlarda çalışacak olan personelin, gerekli uygulamaya koşullarını denetleyebileceği konusunda güven duyulan ve ürünün bütünlüğüne mikrobiyolojik olarak veya diğer şekillerde uyum sağlayabilecek herhangi bir hastalığa ya da koşula maruz kalmadığı bilinen kişiler arasından özenle seçilmesi gerekmektedir. Kişisel hijyen ve temizlik konularında yüksek standartların oluşturulması hayati önem arz etmektedir. Çalışanların, çalışma ortamına anormal rakamlarda veya türlerde organizmanın saçılmasına neden olabilecek herhangi bir koşulu (örn. ishal, öksürük, soğuk algınlığı, enfeksiyonlu deri ya da saç, yaralar, bilinmeyen sebeple ateş gibi) derhal raporlamak üzere bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu tür koşulların kontrolü amacıyla personele yapılacak sağlık kontrollerinin, işe alım sürecinden önce gerçekleştirilmesi ve daha sonrasında da periyodik olarak sürdürülmesi gerekmektedir. Ürünün kalitesini negatif yönde etkilemesi mümkün olabilen sağlık koşullarındaki herhangi bir değişim, o kişinin üretim alanında çalışmasına müsaade edilmemesine sebep teşkil edecektir.

Çalışma devam ederken, artırılmış ve aseptik alanlarda, sadece elzem olan minimum sayıda personelin bulundurulması gerekmektedir. Denetim ve kontrol prosedürlerinin, bu alanların mümkün olduğunca uzatılmasında yürütülmesi gerekmektedir.

İş günü esnasında, canlı mikroorganizmaların veya hayvanların, diğer ürün veya organizmaların işlem gördüğü yerde işlem görmek üzere bulunduğu durumlarda, şayet ortada açıkça belirtilen ve takip edilmesi gereken dekontaminasyon tedbirleri (giysi ve ayakkabı değişimi gibi) yoksa personelin bu alanlardan geçmemesi gerekmektedir. Üretim süreciyle alakalı olmayan kişilerin, zorunlu sebepler haricinde üretim alanına girmemesi gerekmektedir. Zorunlu hallerde ise, bu kişiler steril koruyucu giysiler kullanmalıdır.

İmalat sürecine angaje olan personelin, hayvan bakımıyla alakalı personelden farklı kişilerden oluşturulması gerekmektedir.

Lot işlem kayıtlarını (protokolleri) onaylamaktan sorumlu kişilerin isim ve kalifikasyonları, ulusal kontrol mercileri tarafından kayda geçirilmelidir. Yüksek kalitede ürünlerin imalatını sağlayabilmek için, personelin ürün imalatı ve bakteriyoloji, viroloji, biyometri, kimya, tıp, immünooloji ve veterinerlik ilaçları gibi gerekli alanlarda laboratuvar uygulamaları konusunda eğitilmesi gerekmektedir. Eğitim kayıtlarının saklanması ve etkinlik konusunda periyodik değerlendirilmeler yapılması gerekmektedir. Üretim, bakım, test ve hayvan bakımı konusunda çalışan tüm personelin (ve denetçilerin), uygun aşılarda aşılanması ve gerektiğinde aktif tüberküloz kanıtı konusunda düzenli testlere tabi tutulmaları gerekmektedir. Personelin, bulaşıcı maddelere maruz kalması gibi açık problemlerin yanı sıra, üretim partisininin, bu maddelerle kontamine olması riskinden de kaçınılması gerekmektedir.

BCG aşısının imal edildiği yerlerde, üretim alanlarına giriş, sağlık durumu düzenli kontrollerle takip edilen personelce kısıtlanmalıdır. İnsan kanı ya da plazmasından türetilen ürünlerin imalatının söz konusu olduğu hallerde, çalışanların hepatit B'ye karşı aşılanması tavsiye edilmektedir.

#### 4. Tesisler ve Ekipman

4.1 Genel bir prensip olarak, binaların, bünyelerinde yürütülecek işlemlere uygun olacak şekilde inşa edilmesi, uygun lokasyona koyulması, gerektiği şekilde uyarlanması ve bakımının yapılması gerekmektedir. Biyolojik ürünlerin imalatında kullanılan laboratuvarların, işlem odalarının ve diğer tüm oda ve binaların (hayvanlar için olanlar da dahil olmak üzere), temizlik seviyesinin (özellikle de toz, böcek ve mikroplardan arındırılması amacıyla) üst derecede korunabilmesi için en yüksek standartlardaki materyallerden faydalanılarak dizayn edilmesi gerekmektedir.

4.2 Dahili yüzeyler (duvarlar, zemin ve tavanlar) pürüzsüz ve çatlaksız olmalıdır; parçacıkların saçılmasına imkan vermeyecek, kolay temizliğe ve dezenfekte işlemine imkan verir nitelikte olması gerekmektedir. Mümkün oldukça, kanalların var olmasından kaçınılmalıdır ve gerekli olmadıkça, aseptik alanlardan ayrı ve uzak tutulmalıdır. Kurulu olan yerlerde, etkili ve kolay temizlenebilir trapezlerle ve geriye akmayı engelleyecek setlerle sabitlenmelidir. Trapezelerde, elektrikli olarak çalışan ısıtma cihazları ve diğer dezenfekte aygıtları bulundurulabilir. Tüm zemin kanalları açık, saydam ve kolay temizlenebilir olmalı ve mikrobiyolojik kontaminantların içeri sızmasına engel olacak bir anlayışla, alan dışındaki kanallara bağlanmalıdır.

4.3 Lavoboların, aseptik alanlardan ayrı tutulması gerekmektedir, taşmaya imkan vermeyecek, paslanmaz çelik malzemeden olması ve içilebilir su kalitesiyle desteklenmesi gerekmektedir. Drenaj sisteminin, tehlikeli lağım sularıyla kontamine olmasına izin vermemek için, yeterli tedbirlerin alınması gerekmektedir. Üretim süreci içerisinde, personeliden kaynaklanan sorunlar da dahil olmak üzere tüm hava yoluyla dağılan patojen mikroorganizma ve virüslerden veya maddelerden kaçınılması gerekmektedir. Kontaminasyonu azaltmak ve koruyucu giysiler içinde çalışan personelin konforunu da gözönünde bulundurmak için

ışıklandırma, ısıtma, havalandırma ve gerekirse klimalı sistemlerinin, tatmin edici ısı miktarını ve gerekli nem oranını sağlayacak ve koruyacak şekilde tasarlanması gerekmektedir. Binaların iyi bir tamir seviyesinde ve bakım halinde olması gerekir. Bina tamiri veya bakım işlemlerinin, ürünlere müdahil hale gelmeyecek şekilde yürütülmesi lazımdır. Tesislerin, yürütülen işlemlere uyum sağlayacak yeterli alanı sağlayacak nitelikte olması ve bu bağlamda etkin iş akışına ve etkili iletişime imkan verir halde olması gerekmektedir. Tüm bina ve odalar, her zaman temiz ve sıhhi olmalıdır.

4.4 Biyolojik maddelerin imalatı için kullanılan odalar, farklı amaçlar için kullanılmışlarda, biyolojik maddelerin imalatına devam edilmeden önce, bu odaların derinlemesine temizlenmesi ve gerekiyorsa sıhhi bir şekilde dönüştürülmesi gerekmektedir. Mevcut işlem için gerekli olmayan hayvan dokusu materyallerinin ve mikroorganizmaların işlenmesi ve hayvanların ve mikroorganizmaların test işlemleri için kullanılan alanların, steril biyolojik ürünlerin imalatı için kullanılan tesislerden ayrı tutulması ve tamamiyle farklı birer havalandırma sistemine sahip olması ve tamamiyle farklı bir çalışan grubuna ait olması gerekmektedir.

4.5 Belirli ürünler, özel sipariş bazında üretilecekse, tesis ve ekipmanların tasarımı ve konumu, etkin dekontaminasyonun sağlanabilmesi için buharlı dezenfekte işlemine ve gerekiyorsa temizleme ve sıhhi temizlik işlemlerine imkan verecek nitelikte olmalıdır.

4.6 Biyolojik ürünlerin üretiminde kullanılan tohum lotları ve hücre sıraları, diğer materyallerden ayrı olarak depolanmalıdır. Bu yerlere sadece yetkili personelin girişine müsaade edilmelidir.

4.7 Canlı organizmalar, aşuların saf bir şekilde işlem görmesini ve işlem esnasında kontamine olmamasını sağlayacak ekipmanlarda işlem görmelidir.



4.8 Ölü aşularla yapılan ürünler, (rDNA teknikleriyle, toxoidlerle ve bakteriyel özütlerle yapılanlar da dahil olmak üzere) söndürme işleminden sonra, doldurma işleminden sonra, gerekirse sterilizasyon ve yıkama da dahil olmak üzere yeterli dekontaminasyon tedbirlerinin alınmış olması şartıyla diğer steril biyolojik ürünlerin olduğu tesislerdeki konteynırlara koyulabilirler.

4.9 Spot-oluşturan organizmalar, aktivitenin durması işlemi tamamlanana kadar, bu ürün grubuna tahsis edilmiş tesislerde işlem görmelidir. *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* ve *Clostridium tetani* için, her bir ürün için katı suretle dedike edilmiş tesislerin kullanılması gerekmektedir. Spot-oluşturan organizmalar için, bir tesiste ya da bir di-zi tesiste özel imalat şartları ortaya çıkarsa, tek se-ferde sadece bir tek ürün işlem görmelidir.

4.10 İnsan kanından ya da plazmasından türetilen şifalı ürünlerin imalatında, özel olarak tahsis edilmiş tesis ve ekipmanlar kullanılmalıdır.

4.11 Biyolojik maddelerin içinde bulunduğu tüm konteynırların, imalatın aşamasının ne olduğuna bakılmaksızın, güvenli ve sağlam bir şekilde iliştilmiş etiketlerle tanıtılması gerekmektedir. Aşağıdaki tedbirlerin bazılarını veya tamamını uyarlayarak, Çapraz-kontaminasyon riski ortadan kaldırılmalıdır:

- Proses ve doldurma işlemlerini ayrı alanlarda gerçekleştirerek;
- Aynı anda farklı ürünlerin (etkili bir şekilde ayrıl-mamışlarsa) imalatından kaçınarak;
- Materyali, hava kilitleriyle, hava tahliyesi, giysile-rin değiştirilmesi ve ekipmanların dikkatli bir şekil-de yıkanması ve dekontamine edilmesiyle koruya-rak;
- Temizlenmemiş havanın yeniden sirküle edilme-sinin veya tahliye edilmiş havanın kazaen tekrar içe-ri girmesinin neden olduğu kontaminasyon riskine

karşı koruyarak; "kapalı imalat sistemleri" kullana-rak;

- Tanı için gönderilmiş olan patolojik numuneleri, biyolojik maddelerin imalatı için kullanılan alanlar-dan ayrı tutarak;
- Sterilize edilmiş veya düşük "biyo ağırlıkta" oldu-ğu belgelenen konteynırlar kullanarak.

4.12 Pozitif basınç alanları, steril ürünlerin işlem görmesi için tahsis edilmelidir, ancak negatif basınç alanları, patojenlerin işlem gördüğü belirgin alan-larda kabul edilebilir. Genelde, patojen olduğu dü-şünülen organizmaların, negatif basınç altında, söz konusu ürün için tatbik edilen kapsama gereksi-nimlerine uygun şekilde özel olarak tasarlanmış alanlarda işlem görmesi gerekmektedir.

4.13 Hava temizleme birimlerinin, ilgili işlem alanı-na tahsis edilmesi gerekmektedir. Patojenlerin iş-lem gördüğü alanlarda oluşan havanın yeniden sir-küle edilmemesi ve Risk Grubu 2 (3)'ün üzerinde olan gruba ait organizmaların söz konusu olduğu durumlarda, performansları düzenli olarak kontrol edilen sterilizasyon filtreleriyle tahliye edilmelidir.

4.14 Üretimde bulaşıcı ya da potansiyel olarak bula-şıcı olan ürünler kullanıldığında, lağım akıntuları için belirli dekontaminasyon sistemlerinin kullanıl-ması gerekmektedir.

4.15 Boru donanımı, valf ve havalandırma filtreleri, temizlik ve sterilizasyon işlemlerini kolaylaştıracak şe-kilde tasarlanmalıdır. Fermentasyon kanalları üye-rindeki valfler, buharla sterilize edilebilmelidir. Ha-valandırma filtreleri hidrofobik ve tahsis edilen kul-lanım alanı için onaylanmış olmalıdır.

4.16 Üretim süreci esnasında ölçülmesi ya da tartılması gereken küçük stoklardaki maddeler (örn. tamponlar), genel depolara iade edilmeyecek-lerse üretim alanında tutulabilirler. Aksi taktirde, tamponları, aşılama ortamını vs. formüle etmek için

kullanılan kuru materyaller, ürünün partikül kontaminasyonu riskini minimize etmek için tasfiye alanlarının ve aseptik alanların dışında kalan kapalı bir alanda tartılıp, solüsyona koyulmalıdır.

### 5. Hayvan Barınakları ve Bakımları<sup>1</sup>

Hayvanlar, bir dizi biyolojik ürünün imalatında ve kontrolünde kullanılmaktadır. Hayvanlar, müstakil havalandırma sistemlerinin olduğu ayrı binalarda barındırılmaktadır. Binanın tasarımı ve inşaat materyalleri, binanın bakım işlemlerinin, böcek ve verminsiz bir ortamda temiz ve sıhhi şartlar altında yapılmasına imkan vermemelidir. Hayvan bakımı için kullanılan tesisler, tesise alınan hayvanların karantina işlemine ve verminsiz besin depolanmasına imkan verecek izole edilmiş alanları kapsamalıdır. İşlem sonrası odalarından farklı yerde tutulacak hayvan aşılama odası için de ayrıca hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Kafeslerin mümkünse buharla ve ölü hayvanların ve atıkların yakılıp kül edilmesi yoluyla dezenfekte işlemi için tesislerin hazır bulun-durulması gerekmektedir.

Başlangıç materyallerinin türetildiği ve kalite kontrol ve güvenlik testleri için kullanılan hayvanların sağlık durumları takipo edilmeli ve kayda geçirilmelidir. Hayvan barınaklarında çalışan personele, özel giysiler, soyunma odaları ve duşlar tahsis edilmelidir. Biyolojik ürünlerin üretiminde veya kalite kontrol işleminde maymunların kullanıldığı durumlarda, Biyolojik Madde Şartanemelerinin (No.7) revize edilmiş halinde de belirtildiği üzere özel aksiyonların alınması gerekmektedir. (Poliomyelitis Aşısı için Gereklilikler (Oral))(5).

### 6. Üretim

Tüm imalat operasyonları için standart işlem prosedürlerinin oluşturulması ve sürekli güncelleştirilmesi gerekmektedir. Başlangıç materyalleri spesifikasyonları, kullanım stabiliteelerini güvence altına al-

mak için, bu spesifikasyonların kaynağını, imalat yöntemini ve menşei ve özellikle mikrobiyolojik kontrollerde uygulanan kontrolleri detaylı biçimde vermelidir. Hazır ürünün piyasaya çıkması, başlangıç materyalleri üzerinde yapılan testlerden elde edilen sonuçların tatmin edici olup olmamasına bağlıdır.

Kontaminasyondan kaçınmak için ortam ve aşılardan, fermentelere eklenmesi, dikkatle kontrol edilen koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Aşıların içeri alındığı zamanlarda, kanalların hatasız bir şekilde bağlanması için özen gösterilmesi gerekmektedir. Mümkünse, ortamın uygun şekilde sterilize edilmesi gerekmektedir. Gazların, ortamın, asitlerin, alkallerin, köpük giderici unsurları vs. fermentelere rutin olarak eklenmesi esnasında yapılacak olan üretim-hattı sterilizasyon mümkün olan her yerde uygulanmalıdır. Sterilizasyon yöntemlerinin valisasyonu işlemin dikkat gösterilmesi gerekmektedir. İmalat esnasında bir hareketsizlik süreci uygulanıyorsa, işlem gören ürünlerle, henüz görmemiş olan ürünler arasında Çapraz-kontaminasyonun yaşanmaması için tedbirler alınmalıdır. Kromatografi işi için geniş çeşitlilikte ekipmanlardan istifade edilmektedir. Genel anlamda bakıldığında, bu ekipmanların tek bir ürünün arıtılma işlemine tahsis edilmesi ve partiler arasında sterilize veya sıhhi hale getirilebilmesi gerekmektedir. Dekontaminasyon ve arındırma sorunları, aynı ekipmanın süreç içinde aynı anda veya farklı aşamalarda tekrar tekrar kullanılmasından dolayı ortaya çıkabilmektedir. Sütunların yaşam döngüsü ve sterilizasyon yönteminin tanımlanması gerekir. Mikrobiyel yüklerin ve endotoksinlerin gözetilmesi için özel dikkat gösterilmelidir.

### 7. Etiketleme

7.1 Tüm ürünlerin, etiketlerle açık bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Kullanılan etiketler, tüm depolama koşulları altında konteynıra kalıcı bir şekilde iliştilmiş halini korumalıdır.

<sup>1</sup> Hayvan Barınaklarının bakım ve karantina işlemleri için Genel Şartnameler, referans 4'te verilmiştir.

7.2 Konteynırın içinde bulunduğu alan da tüm konteynırların kolayca denetlenmesine imkan verebilmek amacıyla kapatılmamış olarak tutulmalıdır. Nihai konteynır, etiketleme işlemleri için uygun değilse, (örneğin, kilcal tüp modeli ise), etiketlenmiş bir paket içinde bulundurulmalıdır. Konteynırın etiketi üzerinde verilen bilgi ve etiket ambalajı, ulusal kontrol mercisi tarafından onaylanmış olmalıdır.

7.3 Konteynır üzerindeki etiket şu bilgileri göstermelidir:

- ilaç ürününün ismi;
- Aktif muhteviyatın bir listesi ve tüm mevcut aktif muhteviyatın miktarıyla beraber net içeriklerin bir listesi, örn. dozaj birimlerinin sayısı, ağırlık ve hacim;
- İmalatçı tarafından tahsis edilmiş parti veya Nihai lot numarası;
- Son kullanım tarihi;
- Tavsiye edilen depolama koşulları veya gerekli olabilecek işlem tedbirleri;
- Kullanım talimatları ve gerekli olabilecek uyarı ve tedbirler;
- Biyolojik ürünün preparasyonunda kullanılan ve ürünü kullanan kişilerde advers reaksiyonlara neden olması muhtemel tüm maddelerin içeriği ve miktarı;
- İmalatçının veya ilacı piyasaya çıkartmaktan sorumlu şirketin ve/veya kişilerin isim ve adres bilgileri.

7.4 Paket üstündeki etiket, konteynır üzerinde gösterilen etikete ilaveten, ürün içindeki tüm koruyucu veya katkı maddelerinin öz niteliğini ve miktarını da gösteriyor olmalıdır.

7.5 Paket içindeki kitapçık, ürünün kullanımına ilişkin talimatları sağlamalı ve kontraendikasyonlar ve advers reaksiyonlarla ilgili durumlardan da bahsetmelidir.

## 8. Lot İşlem Kayıtları [Protokoller] ve Dağıtım Kayıtları

8.1 Düzenli üretim lotlarının işlem kayıtları, herbir biyolojik preparatın imalat geçmişine ilişkin eksiksiz bilgiyi sağlıyor ve bu preparatların lisanslı prosedürlere uygun bir şekilde imal edildiğini, test edildiğini, ilaç haline getirildiğini ve dağıtıldığını gösteriyor olmalıdır.

8.2 Her bir biyolojik ürün lotuna istinaden ayrı bir işlem kaydının hazırlanması ve bunun da aşağıdaki bilgileri kapsamaya gerekmektedir:

- Ürünün ismi ve dozajı;
- İmalat tarihi; Lot tanımlama numarası;
- Çekirdeklerin ve başlangıç materyallerinin tanımlanması da dahil olmak üzere lotun bütün haldeki formülasyonu;
- Formülasyonda kullanılan her bir bileşenin parti numarası;
- Lot imalatının farklı aşamalarında elde edilen ürün miktarı;
- Takip edilen her bir aşamanın ve lotun imalatının başından sonuna kadar alınan tedbirlerin ve özel gözlemlerin uygun şekilde imzalanmış kaydı;
- Tüm süreç-içi kontrol testlerinin ve elde edilen sonuçların kayıtları;
- Etiket bir numunesi;
- Kullanılan paketleme materyallerinin, konteynırların ve kapakların tanımlanması;
- İmalat operasyonlarını onaylamaktan sorumlu kişinin tarihli imzası; Lotun, ulusal kontrol mercisine kayıtlı standart işlem prosedürlerinde tanımlanan spesifikasyonlara uyum sağlayıp sağlamadığını gösteren ve sorumlu uzman tarafından imzalanmış ve tarihlenmiş haldeki analitik raporu;
- Lotun, kalite kontrol departmanınca verilen çıkış iznine veya reddine ilişkin kararın kaydı ve şayet lot reddedilmişse, bu lotun nasıl imha edildiğine veya kullanıldığına ilişkin tutulan kayıtlar.

8.3 Kayıtlar, ulusal kontrol mercisi tarafından onaylanan türde olmalıdır. Bunlar, biyolojik ürün lotunun veya partisinin son kullanım tarihini takip eden en az iki sene boyunca elde tutulmalı ve ulusal kontrol mercilerinin denetimine açık tutulmalıdır.

8.4 Kayıtlar, bir lotun imalatındaki ve test işlemindeki tüm aşamaları takip edilir hale getirmelidir. Ayrıca kayıtlar, lotun imalatında kullanılan tüm aparatların ve materyallerin sterilizasyon kayıtlarını da içermelidir. Dağıtım kayıtlarının, herhangi bir lotun piyasadan toplanması gibi bir durum söz konusu olduğunda, toplama işleminin hızlı bir şekilde yürütülmesini sağlayacak bir anlayışla tutulması gerekmektedir.

### 9. Kalite Güvence ve Kalite Kontrol

9.1 Kalite güvence ve/veya kalite kontrol departmanlarının, aşağıdaki temel görevleri yerine getirmesi gerekmektedir:

- Her bir test ve analize ilişkin detaylı talimatlar hazırlamak;
- Karışıklardan ve Çapraz-kontaminasyondan korunabilmek için yeterli tanımlama ve sınıflamayı sağlamak; İmalat koşullarının yeterliliğini değerlendirmek için, ortamın takip edilmesi işleminin ve ekipman validasyonunun gerektiği şekilde yapılmasını sağlamak;
- Gerektiğinde, ham maddelerin ve ara ürünlerin çıkış izinlerini vermek ya da reddetmek;
- İlaçların içine koyulacağı nihai konteynırlar ve etiketleme ve paketlenme malzemelerinin çıkış izinlerini vermek ya da reddetmek;
- Herbir hazır preparasyon lotunun çıkış iznini vermek ya da reddetmek;
- Ham maddelerin, ara ürünlerin ve hazır biyolojik preparasyonların depolanma koşullarının yeterliliğini değerlendirmek;

- Hazır ürünlerin ve gerektiğinde ham maddelerin ve ara ürünlerin kalitesini ve stabilitesini değerlendirmek;
- Belirlenen depolama koşullarına ilişkin geçerlilik periyodu bazında son kullanım tarihlerini tayin etmek;
- Kontrol prosedürlerini ve spesifikasyonları oluşturmak ve gerektiğinde revize etmek;
- İade edilen preparasyonların incelenmesinden ve bu preparasyonların çıkış izninin verilip verilmemesine, yeniden işlenip işlenmemesine ve imha edilip edilmemesine ilişkin kararların alınmasından sorumlu olmak;
- Bu tür preparasyonların dağıtımına ilişkin yeterli kayıtlar tutulmalıdır.

9.2 İmalatçının kalite kontrol laboratuvarı, üretim alanından ayrı bir yerde konumlandırılmalı, hatta ideal bir anlayışla farklı binalarda olmalıdır. Kontrol laboratuvarı, doküman ve numunelerin muhafaza edilmesi, kayıtların hazırlanması ve gerekli testlerin uygulanması için gerekli olan hazırlıkların yapılmış olduğu müstakil bir tesis niteliğinde olacak şekilde dizayn edilip donatılmalı ve bu bağlamda yeterli ebatta konuşlandırılmalıdır.

9.3 Süreç-içi kontroller, biyolojik ürünlerin tutarlı kalitede olmasını sağlamak konusunda önemli rol oynamaktadır. Kalite kontrol için zaruri olan ancak hazır ürünlerde uygulanamayan testler, üretimin uygun bir aşamasında gerçekleştirilmelidir.

9.4 Başlangıç Materyallerinin Spesifikasyonları bölümünde bahsedilen tüm kalitatif ve kantitatif testlerin uygulaması, aşağıdaki şartlar altında, başlangıç materyali üreticisi tarafından çıkartılan bir sertifika veya sistemle yer değişebilir:

- Güvenilir bir üretim geçmişinin olması,
- Üreticinin düzenli olarak odit edilmesi ve

- Hazır ürün imalatçısı tarafından spesifik en az bir kimlik testinin gerçekleştirilmiş olması.

9.5 Ara ve hazır ürünlerin numuneleri, parti kontrolüne ilişkin onayın repete olmasına veya onaylanmasına imkan verebilmesi için yeterli miktarlarda ve uygun saklama koşulları altında elde tutulmalıdır. Ne var ki, belirli başlangıç materyallerinin referans numuneleri, örn. aşılama ortamının bileşenlerinin elde tutulması gerekli değildir.

9.6 Belirli operasyonlar, üretim süreci esnasında verinin sürekli gözetilmesini gerektirmektedir, örneğin fermentasyon süreci esnasında fiziki parametrelerin gözetilmesi ve kaydedilmesi gibi.

9.7 Sürekli aşlamaya bağlı biyolojik ürünlerin üretiminden doğan kalite kontrol gerekliliklerine özel dikkat gösterilmelidir.

#### Yazarlar

Biyolojik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları'nın ilk taslağı, Dr. V. P. Grachev, Bilim adamı ve Dr. D. I. Magrath, Şef, Biyolojik Ürünler, DSÖ, Cenevre,

İsviçre tarafından 1991 yılı Ocak ayında hazırlanmıştır.

#### Referanslar

Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992, Ek Belge 1. (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 823). Biyolojik Standardizasyon Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Kırkikinci Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 822). Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi, 2. basım. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1993.

4. Kimyasal Güvenlik Testleri için Kalite Yönetimi. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992 (Çevresel Sağlık Kriterleri, No. 141). 5. Biyolojik Standardizasyon Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Kırkinci rapor. Cenevre. Dünya Sağlık Örgütü, 1990. Ek Belge 1 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 800).

## İnsanlar Üzerinde Uygulanacak Klinik Deneylerde Kullanılacak Şüpheli Farmasötik Ürünler<sup>1</sup>

### 1. Giriş Notu

nsanlar üzerinde kullanılacak şüpheli farmasötik ürünlerin legal durumları, ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Bazı ülkelerde (örn. Almanya, A.B.D. ve diğerlerinde), bu ürünler, "normal" lisanslı farmasötik ürünler olarak imal edilirler ve denetlenirler. Ancak diğer pek çok ülkede, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) denetimlerinin vb. olduğu alanlarda legal ve tüzük şartları tarafından kapsanmamaktadır. Yine de, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konulu EC Rehberi, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensiplerinin, uygun şekilde, bu ürünlerin preparasyonlarına tatbik edilmesini tavsiye etmektedir. Ayrıca, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konulu DSÖ rehberinde bulunan Genel Düşünceler kısmındaki ifadeye göre, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensipleri, "klinik deney tedarik malzemelerinin hazırlıklarına" da tatbik edilebilir. (2, sayfa 18).

### 2. Genel Düşünceler

Mevcut yönetmelikler, hem İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konusunu DSÖ rehberini hem de Farmasötik Ürünlerin deneylerinde kullanılan Ürün Klinik Uygulamaları (GCP) konusunu sağlamaktadır (3). İyi Üretim Uygulamaları'nın (GMP), şüpheli ürünlerin preparasyonlarına uygulanması şu birkaç sebepten dolayı gereklidir:

- Şüpheli ürün partileri içinde ve şüpheli ürün partileri arasında tutarlılığı sağlamak ve böylece klinik deneylerin güvenilirliğini sağlamak.
- Şüpheli ürünle hazırlanacak ticari ürün arasındaki tutarlılığı sağlamak ve böylece klinik deneylerin,

pazarlananan ürün üstündeki etkisini ve güvenliğini güvence altına almak.

- Klinik deneylere tabi tutulacak unsurları, imalat hatalarından veya yetersiz kalitedeki başlangıç materyallerinden ve bileşenlerinden dolayı ortaya çıkan imalat hatalarının (sterilizasyon gibi kritik hataların atlanması, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon, ürünlerin karışması, yanlış etiketleme vs.) neden olduğu zayıf kalitedeki ürünlerden korumak.
- İmalat sürecindeki tüm değişiklikleri belgelemek.

Bu bağlamda, klinik deneyler için muntazam bir dozajın seçimi önemlidir. İlk deneylerde, dozaj formunun, öngörülen final formülasyondan (örn. tablet yerine bir kapsül şeklinde) daha farklı olabileceği kabul edilirken, kilit Faz III çalışmalarında, bunun daha önceden tasarlanmış ticari hale benzer olması gerekmektedir. aksi takdirde, bu deneyler, pazarlanan ürünün hem güvenli hem de etkili olduğunu ispatlamayacaklardır.

Klinik ve ticari dozaj formlarında belirgin farklılıklar varsa, hazır dozaj formununun, biyoyararlanım ve stabilite açısından, klinik deneylerdekilere muadil durumda olduğuna ilişkin verilerin tecil mercilerine sunulması gerekmektedir. Nihai imalat yöntemleri, süreçteki değişikliklerden, hacim artışından ve diğer imalat birimlerine transferlerden vs. sonra yeninden değerlendirilmelidir.

Bu ek belge, özellikle önceden belirlenmiş bir rutine göre imal edilmeyen ve klinik geliştirme sürecinin öncelikli kısımlarında tamamen vasıflandırılmayan şüpheli ürünler için farklı olabilecek uygulamaları ele almaktadır.

<sup>1</sup> İyi Üretim Uygulamaları: Klinik deneylerde kullanılacak şüpheli farmasötik ürünlerin imalatına ilişkin destek yönetmelikleri. Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzdördüncü Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1996, Ek belge 7 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 863).

### 3. Sözlük

Aşağıda verilen tanımlamalar, bu yönetmelikte kullanılan terimler için geçerlidir. Bu kelimeler, başka yerlerde farklı anlamlar taşıyabilirler.

#### Klinik Deney

Gerek hastalar gerekse gönüllüler olsun, insanlar üzerinde, şüpheli ürünlerin etkilerini tespit etmek ve/veya advers reaksiyonlarını tanımlamak ve/veya etkilerinin ve güvenliklerinin belirlenebilmesi için konuların absorpsiyonunu, dağıtımını, metabolizmalarını ve boşaltımlarını incelemek amacıyla denenen farmasötik ürünlerin sistematik çalışması.

Klinik deneyler genelde Faz I – IV arasında bölünürler. Bu fazlar arasında açık farklılıklar çızmek mümkün değildir ve detaylar ve metodoloji hakkında farklı fikirler de bulunmaktadır. Ne var ki, fazlar farmasötik ürünlerin klinik olarak geliştirilmesi amacıyla alakalı olarak tek tek ele alındığında, bu fazları şu şekilde tanımlamak mümkün olacaktır:

Faz I. Bu fazlar, yeni bir aktif muhteviyatın veya insanlar için yapılan yeni formülasyonların, sıklıkla sağlıklı gönüllüler üzerinde denendiği ilk deneylerdir. Amaçları, güvenlik konusunda öncelikli değerlendirmeyi ve aktif muhteviyat'ın farmakokinetik/farmakodinamik profilini yapmaktır.

Faz II. Bu iyileştirici pilot çalışmaların amacı, aktiviteyi belirlemek ve bir hastalıktan veya bilhassa istenen bir koşuldaki muhteviyatın bir hastanın üzerindeki kısa dönemli güvenlik derecesini belirlemektir. Bu deneyler, limitli sayıda konu üzerinde tatbik edilir ve daha sonraki aşamalarda da karşılaştırmalı (örn. yalancı ilaç-kontrollü) bir dizaynda uygulanırlar. Bu faz aynı zamanda, kapsamlı tedavi edici deneyler için optimal bir geçmişte sağlayabilmek amacıyla uygun doz oranlarının/rejimlerinin ve (mümkünse) doz/tepki ilişkilerinin tanımlanmasıyla da ilgilidir.

Faz III. Bu faz, aktif muhteviyatın kısa ve uzun dönemli güvenlik-etkinlik formülasyon dengelerini belirlemek ve bütün ve ilgili tedavi edici değerini değerlendirmek amacıyla geniş (ve muhtemelen çeşitli) hasta gruplarını kapsamaktadır. Söz konusu olabilecek herhangi bir advers reaksiyonun şablonu ve profili araştırılmalı ve ürünün özel özellikleri araştırılmalıdır (örn. klinik olarak ilgili olan ilaç hareketleri ve yaş gibi faktörlerden dolayı etkide yaşanan farklılıklar). Tercihen deneylerin gelişigüzel olmasıdır ancak diğer dizaynlar da kabul edilebilir olmalıdır, örn. uzun dönemli güvenlik çalışmaları. Genel itibarıyla, deneylerin yapıldığı koşullar, normal kullanım koşullarına mümkün olduğunca yakın olmalıdır.

Faz IV. Bu fazda, çalışmalar, ürün pazarlandıktan sonra yapılmaktadır. Bu çalışmalar, pazarlama izni verilen ürüne dayalı çalışmalardır ve normal itibarıyla, pazarlamadan sonra gözetimin sağlanması ve tedavi edici değeri veya tedavi stratejilerini değerlendirme amacını gütmektedir. Yöntemler farklılık gösterebilse de, pazarlama öncesi çalışmalarındaki bilimsel ve etik standartların aynılarının, Faz IV çalışmalarına da yansıtılması gerekmektedir. Bir ürün, piyasaya çıkarıldıktan sonra, yeni endikasyonları keşfetmek amacıyla tasarlanan klinik deneyler, yeni ilaç verme yöntemleri veya yeni kombinasyonlar vs. yeni farmasötik ürünlerin deneyleri olarak addedilmektedir.

#### Şüpheli Ürün

Klinik deneylerde referans mahiyetinde kullanılan herhangi bir farmasötik ürün (yeni ürün veya referans ürün) veya yalancı ilaç.

#### Soruşturmacı

Deneylerden ve deneye konu olan kişilerin haklarını, sağlıklarını ve iyiliğini korumaktan sorumlu olan kişi. Soruşturmacı, hekimliği/dış hekimliğini uygulama konusunda yasal olarak izinli olmuş ve uygun seviyede kalifiye olan birisi olmalıdır.

### İzleyici

Sponsor tarafından görevlendirilmiş ve yine sponsoru karşı sorumlu olan ve deneyin takibini yapmaktan ve gelişmeleri raporlamaktan ve ayrıca verinin onaylanmasını sağlamakla sorumlu olan kişi.

### Siparis

Belirli birim sayısındaki şüpheli ürünün işlenmesi, paketlenmesi ve/veya sevk edilmesine ilişkin verilen talimat.

### Farmasötik Ürün

Bu ek belgenin amacı doğrultusunda ele alındığında, bu terim, Ürün Klinik Uygulamaları (GCP) konulu DSÖ yönetmelikleriyle aynı anlamda tanımlanmıştır, örn, tedavi edici, koruyucu veya tanı sağlayıcı özelliği olan veya fizyolojik fonksiyonları modifiye etmeyi amaçlayan ve insanlara tatbik edilmesi uygun olan bir dozaj formunda çıkartılan herhangi bir madde veya madde kombinasyonu.

### Ürün Spesifikasyonları Dosyası (ları)

İşlemler, paketlenme, etiketleme, kalite kontrol testleri, parti izinleri, muhafaza koşulları ve sevkiyata ilişkin detaylı yazılı talimatları taslak haline dönüştürmek için gerekli olan bilgileri içeren referans dosya(lar).

### Protokol

Deneyin geçmişini, gerekçesini ve hedeflerini ortaya koyan ve tasarımını, metodolojisini ve istatistikî düşünceleri de dahil olmak üzere organizasyonunu tarif eden belge; ve yönetiminin ve yürütülmesi işlemlerini kapsayacak koşullar, Soruşturmacı/kuruluş tarafından ve sponsor tara-

findan tarihlenmesi ve imzalanması gereken protokol aumo zamanda sözleşme niteliği de taşır.

### Nakliye/Sevkiyat

Tıbbi ürünlerin, klinik deneyler için nakledilecek şekilde paketlenerek toplanması ve gönderilmesi.

### Sponsor

Klinik bir deneyin başlangıcının, yönetiminin ve/veya finansmanının sorumluluğunu üstlenen bir birey, şirket, kuruluş veya organizasyon. Bir soruşturmacının, bir deneyi bağımsız bir şekilde başlatıp, tüm sorumluluğu tek başına üzerine aldığı durumlarda, söz konusu soruşturmacı, sponsorun görevini de üstlenmiş olur.

## 4. Kalite Güvence

Farmasötik Ürünlerin Kalite Güvencesi konusu, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) kitapçığında (2, sayfa 25-26) detaylarıyla verilmiş ve açıklanmıştır.

Faz III klinik deneylerdeki dozaj formların kalitesi, rutin olarak imal edilen ürünlerle aynı şekilde güvence altına alınmalı ve aynı seviyede vasıflandırılmalıdır. İmalatçı tarafından dizayn edilen, oluşturulan ve onaylanan Kalite Güvence Sistemi, yazılı olarak tarif edilmeli ve şüpheli operasyonlarda tatbik edilebilir olacak şekilde İyi Üretim Uygulamaları (GMP) prensiplerini benimsemelidir. Bu sistem, imalat ve deney binalarındaki arayüzü(örn. sevkiyat, depolama, geçici ilave etiketleme) de kapsamlıdır.

## 5. Validasyon<sup>1</sup>

Pazarlama izni alınmamış şüpheli ürünlerin üretim süreçlerinin bazılarında, rutin bir üretim işlemi için

<sup>1</sup> Farmasötiklerin Kalite Güvencesi Kısmını İnceleyiniz: yönetmeliklerin ve ilgili materyalin özeti. Cilt 1., Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1997: 46-61.



gereki olacak genişlikte onay verilmeyebilir. Ürün spesifikasyonları ve imalat talimatları, ilaç geliştirilmesi esnasında çeşitlilik gösterebilirler. İmalat operasyonlarındaki bu artan karmaşıklık, oldukça etkili bir kalite güvence sisteminin varlığını gerektirir. Steril ürünlerde, gerekli olan sterilizasyon ekipmanının validasyon derecesinde hiçbir kısıtlama olmamalıdır. Aseptik süreçlerin validasyonu, parti ebadı küçükse özel sorunlar çıkartır, zira doldurulan birimlerin sayısı, validasyon işlemi için yeterli olmayabilir. Sıklıkla elle yapılan doldurma ve mühürleme işlemi, steril halin korunmasına müdahil hale gelebilir. Dolayısıyla, çevresel gözetim konusuna daha büyük hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.

## 6. Şikayetler

Herhangi bir şikayete karşı yürütülen soruşturmalardan ortaya çıkan sonuçlar, deneyler ve ürün geliştirme konuları üzerindeki herhangi bir potansiyel etkiyi değerlendirmek ve gerekli düzeltici aksiyonları almak için imalatçı ve sponsor (farklıysa) arasında veya imalattan sorumlu kişiler ve ilgili klinik deneylerden sorumlu kişiler arasında görüşülüp tartışılmalıdır.

## 7. Piyasadan Ürün Toplama

Ürün toplama prosedürlerinin, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) (2, sayfa 28-29) rehberinde tarif edilen şekilde ürünlerin toplanmasından sorumlu olan kişi(ler)e ek olarak ayrıca sponsor, soruşturmacı ve gözlemci tarafından anlaşılması gerekmektedir.

## 8. Personel

İlgili personel sayısının düşük olması büyük olasılık gibi görünse de, üretim ve kalite kontrolden sorumlu olacak kişiler farklı farklı kişiler arasından tayin edilmelidir. Tüm üretim işlemleri, açıkça tanımlanmış sorumlu bir kişinin kontrolü altında yürütülmelidir. Üretim ve kalite kontrolle alakalı geliştirilmeden sorumlu personelin, İyi Üretim Uygulamala-

rı (GMP) prensipleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

## 9. Tesisler ve Ekipman

Şüpheli ürünlerin imalatı esnasında, aynı tesiste, aynı anda farklı ürünler işlem görüyor olabilir. Bu da Çapraz-kontaminasyon da dahil olmak üzere her türlü kontaminasyon riskini ortadan kaldırma ihtiyacını daha da belirgin hale getirmektedir. Ürünlerin karışmasından kaçınmak için, üretim hattının temizliğine özel ihtimam gösterilmesi gerekmektedir. Çapraz-kontaminasyondan korunmak için, onaylanmış temizleme prosedürlerine riayet edilmelidir. İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Kitapçığında (2, sayfa 38) yer alan bölüm 11.20'de bahsedilen belirli ürünlerin üretimi için, müstakim ve tek iş için çalışan tesislerin yerine, grup çalışma kabul edilebilir. Materyallerin ağırlığı tamamen bilinemeyeceği için, temizleme işlemi hayati önem taşımaktadır; ürün ve yardımcı maddelerin, çeşitli temizlik maddelerindeki çözünürlüğü de göz önüne alınmalıdır.

## 10. Materyaller Başlangıç Materyalleri

Üretimin tutarlılığı, başlangıç materyallerinin kalitesi tarafından etkilenebilir. Bunların fiziksel, kimyasal ve uygun hallerde, mikrobiyolojik özelliklerinin, bu nedenle tanımlanması ve spesifikasyonlarında açıkça belirtilip kontrol edilmesi gerekmektedir. Mevcut kanuni standartların da gerektiğinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Aktif muhteviyatlarla ilgili spesifikasyonların, mevcut bilgi seviyesinin sağlanması kaydı şartıyla mümkün olduğunca kapsamlı olması gerekmektedir. Hem aktif hem de aktif olmayan muhteviyatların spesifikasyonları, periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Aktif ve aktif olmayan muhteviyatların ve paketlenme materyallerinin kalitesine ilişkin detaylı bilgiler, üretimdeki herhangi bir varyasyonu tanımayla ve gerektiğinde bu varyasyonun oluşmasına imkan verecek nitelikte hazır olarak bulundurulmalıdır.

## Analytik Amaçların Kimyasal ve Biyolojik Referans Standartları

Saygın kaynaklardan (DSÖ veya ulusal standartlar) alınan referans standartların kullanılması zaruri bir yaklaşım olmalıdır. Aksi takdirde, aktif muhteviyat(lar)ın referans maddesi(leri), şüpheli farmasötik ürünün üreticisi veya o ürünün imalatında kullanılan aktif muhteviyat(lar)ın üreticisi tarafından hazırlanması, test edilmesi ve referans materyal(ler) olarak çıkış izninin verilmesi gerekmektedir.

## Klinik Deneylerin Referans Ürünlerine Yansıtılan Prensipier

Şüpheli bir ürünün, pazarlanan bir ürünle mukayese edildiği çalışmalarda, referans ürünlerin (hazır dozaj form, paketleme materyalleri, depolama koşulları vs.) bütünlüğünü ve kalitesini güvence altına alacak adımların atılması gerekmektedir. Üründe belirgin değişikliklerin yapılması gerekiyorsa, bu değişikliklerin ürünün orijinal özelliklerini etkilemediğini gösteren verilerin hazırlanması (örn. stabilize, komperatif çözülme) gerekmektedir.

### 11. Dokümantasyon

Şüpheli ürünün geliştirilmesinde yaşanan yeni deneyimlerin sonucunda, spesifikasyonlar (başlangıç materyalleri, paketleme materyalleri, ara ve toplu ürünler ve hazır ürünler için), master formül ve işlem ve paketleme talimatları sıklıkla değiştirilebilirler. Her bir yeni versiyon, en son verileri hesaba katmalı ve yeni versiyonla kurduğu köprüye dair bir referans sağlayarak, takip edilebilirliği mümkün hale getirmelidir. Değişikliklerin gerekçeleri belirtilmeli ve kayda geçirilmelidir. Parti işleme ve paketleme kayıtları, klinik deneylerin iptalinden veya kesintisinden sonraki ya da şüpheli ürünün onayından sonraki iki yıl boyunca saklanmalıdır.

### Sipariş

Sipariş işlemi, belirli sayıda birimin işlem görmesini ve/veya paketlenmesini ve/veya sevkiyatını gerekti-

rebilir. Siparişler, sadece şüpheli ürünün imalatçısının sponsoru tarafından verilebilir. Siparişler yazılı olarak geçilmeli (elektronik ortamda geçilebilir), herhangi bir ürün karışımına neden olmayacak şekilde kesin bir dille hazırlanmalı, resmi olarak yetkilendirilmeli ve onaylı ürün spesifikasyonları dosyasına referans teşkil etmelidir (aşağıda görebilirsiniz.)

### Ürün Spesifikasyonları Dosyası [ları]

Ürün Spesifikasyonları Dosyası (veya dosyaları), işlem, paketleme, kalite kontrol testleri, partinin piyasaya çıkış izni, depolama koşulları ve/veya sevkiyat konularındaki detaylı yazılı talimatları tasarlamak için gerekli olan bilgileri içermelidir. Bu dosyanın, partilerin piyasaya çıkış iznini vermekten sorumlu olan kişi olarak kimin atandığını ya da kimin eğitim almış olduğunu göstermesi gerekmektedir. Bu dosyanın, sürekli olarak güncellenmesi ve aynı zamanda önceki versiyonların takip edilebilirliğini sağlaması gerekmektedir.

### Spesifikasyonlar

Spesifikasyonların hazırlanması işleminde, farmasötik ürünlerin etkinliğine ve güvenliğine etki eden özelliklere özel ihtimam gösterilmesi gerekmektedir. Bunlar:

- Tedavi edici veya üniter dozun hatasızlığı: homojenite, içerik bütünlüğü.
- Aktif muhteviyatların, dozaj formundan çıkartılması: çözülme zamanı, vs.
- Öngörülen stabilize, gerekirse, hızlandırılmış koşullarda, ilk etaptaki saklama koşulları ve ürünün raf ömrü.<sup>1</sup>

Buna ek olarak, paket ebadının, deney gerekliliklerine uygun olması gerekmektedir. Ürünün geliştirilmesi işlemi ilerledikçe, spesifikasyonlar da değişikliğe uğrayabilir. Yine de değişikliklerin yetkili bir kişi tarafından imzalanmış olan yazılı prosedürlere

uygun şekilde yapılması ve açıkça kayda geçirilmesi gerekmektedir. Spesifikasyonlar, mevcut tüm bilimsel veriye, mevcut en gelişmiş teknolojiye ve kanuni ve kodeks gerekliliklerine dayandırılmaktadır.

### Master Formül ve İşlem Talimatları

Bunlar, deneyimlerin ışığında değiştirilebilirler ancak stabilitede ve hepsinden öte hazır ürün partileri arasındaki biyodengelerde olabilecek olası herhangi bir yansımayla da göz yumulması gerekebilecektir. Değişikliklerin yazılı bir prosedüre uygun biçimde yapılması, sorumlu bir kişi tarafından izin verilmesi ve açık bir şekilde kaydedilmesi gerekmektedir. Bazı durumlarda, master formülün ve süreç talimatlarının üretilmesi gerekli olmayabilir, ancak tüm imalat işlemleri veya tedarigi için, açık ve yeterli şekilde hazırlanmış yazılı talimatların ve yazılı kayıtların olması gerekmektedir. Kayıtlar, rutin imalatı kullanılmak üzere dokümanların nihai versiyonlarının hazırlanması için bilhassa önemlidir.

### Paketleme Talimatları

Paketleme işlemlerinin başlamasından önce, paketlenen birimlerin sayısı belirtilmelidir. Kalite kontrollerinin yürütülmesi için gerekli olan birim sayısına ve daha sonraki yeniden kontrol ve denetimlerde kullanılması için klinik deneylerde kullanılacak her bir partiden alınan numunelerin sayısına dikkat edilmesi gerekmektedir. Paketleme ve etiketleme süreçlerinin sonunda, bir mutabakat işleminin yapılması gerekmektedir.

### Etiketleme Talimatları

Etiketler üzerinde verilen bilgiler şunları içermelidir:

Sponsorun ismi.

Bir ifade: "klinik araştırmalar içindir". Deney referans numarası. Parti numarası. Hasta tanımlama numarası.<sup>1</sup> Depolama Koşulları. Son kullanım tarihi (ay/yıl) ve yeniden test tarihi.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Bunun imalatın yapıldığı tesise sokulması şart değildir ancak daha sonraki bir aşamada eklenebilir.*

Siparişle birlikte ilave bilgiler de ayrıca gösterilebilir. (Örn. dozaj talimatları, tedavi süresi, standart uyarılar). Perdeleme olmaması için, parti numarası ayrı olarak verilebilir. (Sayfa 123'teki Perdeleme İşlemleri" kısmını da inceleyebilirsiniz.) Her tür etiketten bir kopya, parti paketleme kaydında saklanmalıdır.

### İşleme ve Paketleme Parti Kayıtları

İşleme ve paketleme parti kayıtları, işlemlerin sırasının hatasız bir şekilde takip etmesi için yeterli detaylarıyla birlikte saklanmalıdır. Ürünün mevcut bilgisini artıran, imalat işlemlerinde gelişmelere yardımcı olan ve kullanılan prosedürlerin gerekçelerini gösteren ilgili tüm işaretler de bu detaylara dahil edilmelidir.

### Kodlama [ya da Randomizasyon] Sistemleri

Şüpheli ürünlerin paketlenmesinde kullanılan tüm randomizasyon kodlarının oluşturulması, muamelesi ve elde tutulmasına ilişkin prosedürlerin mutlaka oluşturulması gerekmektedir. "Perdelenen" ürünlerin muntazam bir şekilde tanımlanması için bir kodlama sisteminin tanımlanması gerekmektedir. Bu kod ve onunla birlikte hareket edecek olan randomizasyon listesi, ürünün muntazam tanımlanmasını sağlamalı ve gerektiğinde perdeleme işleminden önce ürünün kodlarının ve parti numaralarının gerekli olabilecek tüm takip edilirlilik ihtiyacını da karşılar şekilde olmalıdır. Kodlama sisteminin, kişilerin aldıkları gerçek tedavi ürününde söz konusu olabilecek acil tanımlama ihtiyacını belirgin şekilde yansıtmayı, hiçbir gecikmeye meydan vermeden gerçekleştiriyor olması lazımdır.

### 12. Üretim

Klinik deneylerde kullanımı amaçlanan ürünler (Faz II'nin sonuçları ve Faz III çalışmaları) mümkün olduğunca ehliyetli tesislerde imal edilmelidir. Örn.:

- Pilot bir fabrika, öncelikli olarak süreç gelişimi için tasarlanmış ve kullanılan.
- Orta ölçekli bir tesis (bazen "eczane" olarak da tanımlanır)<sup>1</sup>,
- Hem şirketin pilot fabrikasından hem de rutin üretiminden ayrı olan.
- Daha büyük partileri imal etmek için oluşturulmuş daha büyük ölçekli bir üretim hattı, örn. Faz III'ün son dönem çalışmaları ve ilk ticari partileri için.
- Lisanslı ticari partiler ve bazen de örneğin sipariş edilen ampullerdeki, tabletlerdeki ya da diğer dozaj formlarındaki numaraların yeteri kadar büyük olduğu hallerde şüpheli farmasötik ürünlerin üretimi için kullanılan normal üretim hattı.<sup>1</sup>

Pilot bir fabrikada ya da küçük ölçekli bir tesiste imal edilen tüm şüpheli farmasötik ürünlerle, tüm partiler arasındaki ilişki, pilot fabrikanın veya talep edilen "ecza" partisinin ve tam kapasite üretimin kapasitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

Mevcut yönetmelikler, birinci ve ikinci türden lisanslı tesislerde geçerlidir. İkinci türden tesislerde, İyi Üretim Uygulamalarına uyum sağlanmasını güvence altına almak daha kolaydır zira süreçler, üretim uygulaması esnasında sabit kalmakta ve süreç gelişimi içinde normalde değiştirilmemektedir. Geriye kalan türden tesisler de, farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamalarına tabi tutulmalılardır. İdari bakımdan, imalatçı için bir olasılık daha vardır, o da şüpheli ürünlerin hazırlıklarından çekilmek. Yine de teknik olarak ele alındığında, lisanslı tesis, yukarıda bahsettiğimiz türlerden bir tanesi olacaktır. Sözleşme daha sonra, diğerlerine el olarak, farmasötik ürün(ler)in klinik deneylerle kullanımını da açıkça ifade etmelidir. Sözleşmenin yapıldığı taraflar arasında, yakın işbirliği zaruridir.

## İmalat Operasyonları

Onaylanmış prosedürler, geliştirme aşaması esnasında her zaman mevcut halde olmayabilir, bu da kritik parametrelerin olduğunu ve bu parametrelerin kontrolünde hangi süreç-içi kontrollerin bize yardımcı olacağını, bize önceden gösteriyor olacaktır. Hazırlayıcı üretim parametreleri ve süreç-içi kontroller, daha sonradan, bizim benzer ürünlerden elde ettiğimiz tecrübeye istinaden atanabilecektir. Temel personelin dikkatli olarak işleri yürütmesi, gerekli talimatların formüle edilmesi ve bunların üretimde elde edilen tecrübenin üzerine uyarlanması sağlamak için son derece gereklidir.

Steril şüpheli ürünler için, sterilizasyonun güvence altında olması, lisanslı ürünlerdeki güvenceden eksik olmamalıdır. Temizlik prosedürleri, şüpheli ürünlerin ağırlığı konusunda tamamlanmış olmayan bilgisi ışığında gerektiği şekilde tasarlanmalı ve onaylanmalıdır. Karışma gibi süreçlerin henüz onaylanmadığı hallerde, ilave kalite kontrol testleri gerekli olabilir.

## Paketleme ve Etiketleme

Lisanslı ürünler için perdelenmiş "etiketler" kullanıldığında, şüpheli ürünlerin paketlemesi ve etiketlemesi işlemleri, daha kompleks olur ve hataya da (ki bu hataları tespit etmek de daha zordur) daha fazla meyillidir. Etiket mutabakatı, hat temizliği, vs. gibi gözetimsel prosedürler ve kalite kontrol ekibi tarafından yürütülecek bağımsız kontroller de aynı şekilde yoğunlaştırılmalıdır. Paketleme, şüpheli ürünün nakliye esnasında ve ara destinasyonlarda depolanması esnasında iyi koşullar altında olmasını ve öyle kalmasını sağlayacak nitelikte olmalıdır. Dış ambalajın açılması ya da diğer herhangi bir tahribat farkedilirse olmalıdır.

1 Bazı imalatçılar, "eczane" sözcüğünü, diğer türlerdeki tesislerin örn. başlangıç materyallerinin içine haline getirildiği ve partilerin bütünlüğüne bağlı yerleri tarif etmek için kullanırlar

### Perdeleme İşlemleri

"Perdelenmiş" ürünlerin hazırlığında, süreç-içi kontroller, mukayese edilen farklı ürünlerin görüntüde ve gereken diğer tüm özelliklerde benzerliğinin sağlanmasına ilişkin kontrolleri de kapsayacak şekilde olmalıdır.

### 13. Kalite Kontrol

Süreçler standardize edilemeyeceği ya da tamamiyle onaylanamayacağı için, son-ürün testleri, her bir partinin gereken spesifikasyonu karşılayıp karşılamadığının belirlenmesi için daha fazla önem taşımaktadır. Ürünlerin çıkış işlemi genellikle iki aşamada yürütülür: Nihai paketlemeden önce ve sonra<sup>1</sup>

1. Toplu ürün değerlendirmesi: Bu, ilgili tüm faktörleri kapsıyor şekilde olmalıdır. Bunlara, üretim koşulları, süreç-içi testlerinin sonuçları, imalat dokümantasyonunun incelemesi ve ürün spesifikasyon dosyasına ve siparişe olan uyum değerlendirmeleri de dahildir.

2. Hazır ürün değerlendirmesi: bunun içinde, toplu ürün değerlendirmesine ek olarak, paketleme koşulları, süreç-içi testlerinin sonuçları, paketleme dokümanlarının incelemesi ve ürün spesifikasyon dosyasına ve siparişe olan uygunluğun değerlendirilmesinin de dahil olduğu ilgili tüm faktörler bulunmaktadır. Gerekliğinde, kalite kontrol, "perdelenen" şüpheli ürünlerin görüntüde ve diğer fiziksel özelliklerdeki, kokularındaki ve tadındaki benzerliğini onaylamak için de kullanılabilir. Her bir ürün partisine ait numuneler, çalışmalar için kullanılan birincil konteynırlarda veya uygun bir toplu konteynırda, ilgili klinik deneyin iptalini ya da tamamlanmasını takip eden en az iki sene boyunca saklanması devam edilmelidir. Numune, çalışmada kullanılan pakette tutulmuyorsa, stabilite verisi, kullanılan

paketteki raf-ömrünü gerçeklemek için hazır bulundurulmalıdır.

### 14. Sevkiyat, İadeler ve İmha

Kullanılmayan ürünlerin sevkiyatı, iadesi ve imhası, protokolde belirtilen yazılı prosedürlere uygun şekilde yürütülmelidir. İmalat fabrikasından dışarı gönderilen kullanılmayan tüm ürünler, mümkün olduğunca hızla ya imalatçıya iade edilmeli veya açıkça tarif edilen talimatlara uygun şekilde imha edilmelidir.

#### Sevkiyat

Şüpheli ürünler, sponsor tarafından verilen sipariş/emirlere göre sevk edilecektir. Soruşturmacıya sevkiyatın yapılması, ancak aşağıda belirtilen iki-aşamalı çıkış prosedürlerinden sonra mümkün olabilecektir: (i) Kalite kontrolden sonra ürünün çıkışı ("teknik yeşil ışık"); ve (ii) sponsorlar tarafından verilen ürünün kullanım yetkisi ("idari yeşil ışık"). Her iki türdeki çıkış izinlerinin kayda geçirilmesi gerekmektedir. Sponsor, sevkiyatın, protokolde belirtilen doğru muhatap tarafından teslim alınmasını ve bunun onaylanmasını sağlamalıdır. İmalatçı tarafından yapılan sevkiyatların detaylı bir envanterinin tutulması ve muhatabın kimliğinden de özellikle bahsetmesi gerekmektedir.

#### İadeler

Şüpheli ürünler, sponsor tarafından tanımlanan onaylı koşullar altında iade edilmeli, yazılı prosedürlerde belirtilmeli ve yetkili çalışanlar tarafından da onaylanmalıdır. İade edilen şüpheli ürünlerin açık bir şekilde tanımlanması ve kendileri için tahsis edilen özel bir alanda muhafaza edilmeleri gerekmektedir. İade edilen tıbbi ürünlerin envanter kayıtları da tutulmalıdır. Soruşturmacının ve sponsorun sorumluluklarını, Ürün Klinik Uygulamaları

<sup>1</sup> Bu uygulamaya, lisanslı ürünler için, belirli büyük şirketlerde de kullanılmaktadır.

(GCP) (3) Konulu DSÖ yönetmeliklerinde daha detaylı olarak bulabilirsiniz.

### İmha İşlemi

Kullanılmayan şüpheli ürünlerin imha edilmesi işleminde, sponsor sorumludur. Bu nedenle, sponsorundan önceden alınmış bir izin olmadıkça, imha işleminin imalatçı tarafından yapılmaması gerekir. İmha operasyonlarının, çevre güvenlik koşullarını göz önünde bulundurarak yapılması gerekir. İmha işlemleri, tüm işlemlerin belgelenmesini sağlayacak bir anlayışla kayıtlara geçirilmelidir. Kayıtlar da sponsor tarafından tutulmalıdır. Ürünlerin imha edilmesi isteniyorsa, imalatçının bir imha sertifikası veya imha makbuzunu, sponsora göndermesi gerekmektedir. Bu belgeler, ilgili tüm partilerin açık bir şekilde tanımlanmasını sağlamalıdır.

### Referanslar

1. Avrupa Topluluğunda, tıbbi ilaçlar için İyi Üretim Uygulamaları (GMP). Brüksel, Avrupa Toplulukları Komisyonu, 1992.
2. Farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Farmasötik Preparasyonların Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992: 14-79 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No.823).
3. Farmasötik ürünlerin deneyleri için Ürün Klinik Uygulamaları (GCP): Zaruri ilaçların kullanımı. Zaruri ilaçların örnek listesi. DSÖ Uzman Komitesi'nin (Sekizinci listesi.) Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1995:97-137 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi, No. 850).

### Şifalı Bitkisel Ürünler<sup>1,2</sup>

#### 1. Sözlük

Aşağıda verilen tanımlamalar, bu yönetmeliklerde verilen terimler için geçerli olup, başka yerlerde farklı anlamlar taşıyabilirler.

### Bilinen Tedavi Edici Etkileriyle Eczalar

Kimyasal olarak bir bitkinin veya bitki preparasyonunun tedavi edici etkisine destek verdiği bilinen maddeler ya da madde grupları.

### Bitkisel Tıbbi Ürün

Aktif muhteviyatlar gibi, ekskulusif bitki materyali ve/veya preparatı içeren tıbbi ürünler. Bu terim genellikle hazır bir üründen geçerlidir. Şayet bu, hazır olmayan bir ürünü işaret ediyorsa, bunun gösterilmesi gerekir.

### Markörler

Kimyasal olarak tanımlanan ve kontrol amacı güden şifalı bitki eczaları. Markörler, bilinen tedavi etkileri olan eczaların bulunamadığı veya belirsiz olduğu durumlarda kullanılırlar ayrıca bunlar bitki materyalinin veya preparasyonun hazır üründeki miktarını hesaplamak için de kullanılabilirler. Başlangıç materyalleri test edilirken, bitki materyali veya preparasyonu içindeki markörlerin kantitatif olarak belirlenmesi gerekmektedir.

### Şifalı Bitki

Tıbbi amaçlar için kullanılan bir bitki (yabani veya aşılanmış).

### Şifalı Bitki Materyali (ham bitki materyali, bitkisel ilaç)

Tıbbi amaçlarla toplanan şifalı bitkiler veya bunların parçaları.

### Bitki Preparasyonları

Bitki materyalinden hazırlanmış ve üretimleri fraksiyonasyon, arındırma veya konsantrasyon süreci içeren ama kimyasal olarak izole olarak tanımlanmış eczaları dışarıda bırakan uflanmış ya da toz haline getirilmiş, bitki materyali, özütleri, eriyikleri, hayvansal ve zaruri yağları, reçineleri, sakızları, balsamları, çıkartılan suları vs. Bir bitki preparasyonu,

tedavi edici aktiviteleri olan eczalar bilinsin bilinmesin, aktif muhteviyat olarak adlandırılabilir.

Şifalı bitkilerin değerlendirmesine ilişkin yönetmelikler, Farmasötiklerin Kalite Güvencesi: yönetmeliklerin ve ilgili materyallerin bir özeti 2. Cilt, Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1997: 31-37 isimli belgede verilmiştir.

2 İyi Üretim Uygulamaları: Şifalı bitki ürünlerinin imalatı için destek yönetmelikleri. Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Otuzdördüncü rapor, Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü 1996, Dünya Sağlık Örgütü, Teknik Raporlar Serisi No. 863)

## 2. Genel

Çoğaltılabilen imalat teknik ve prosedürleri vasıtasıyla genelde sentetik materyallerden hazırlanan konvansiyonel farmasötik ürünlerine aksine, şifalı bitki ürünleri, kontaminasyona ve bozulmaya maruz kalma olasılığı yüksek olan bitki kaynağındaki materyalden hazırlanırlar. Dahası, şifalı bitki ürünlerinin imalatında ve kalite kontrolünde, sıklıkla kullanılan prosedür ve teknikler, konvansiyonel farmasötik ürünlerde kullanılanlardan ciddi anlamda farklılık gösterirler.

Başlangıç materyallerinin kontrolü, depolanması ve işlenmesi, çoğu şifalı bitkinin kompleks ve değişken özelliklerinden dolayı ve onları temsil eden aktif muhteviyatların sayısından ve küçük miktarından dolayı özel itina ve önemi gerektirir.

## 3. Tesisler

### Depolama Alanları

Bitkisel ilaç materyalleri, ayrı alanlarda depolanmalıdır. Depolama alanının iyice havalandırılması ve haşerelerin ve diğer hayvanların, özellikle de farelerin girmesine engel olacak şekilde donatılması gerekmektedir. Bitkiyle beraber içeri giren hayvanların ve mikroorganizmaların içeride yayılmasını engellemek için etkin tedbirlerin alınması lazım gel-

mektedir. Konteynırlar, serbest hava sirkülasyonunu sağlayacak bir anlayışla yerleştirilmelidir. Depolama alanlarının temizliğine ve doğru şekilde bakımının yapılmasına, bilhassa tozun oluştuğu durumlarda özel dikkat gösterilmelidir. Bitkilerin, özütlerin, eriyiklerin ve diğer preparasyonların depolanması işlemi, özel nemlilik koşullarını ve ısıyı veya ışıktan korunmayı gerektirebilir; bu koşulların sağlanması; bu koşulların sağlanması ve takip edilmesi konusunda gerekli adımların atılması gerekmektedir.

## Üretim Alanı

Tozun oluştuğu durumlarda, temizliği kolaylaştırmak ve çapraz-kontaminasyondan kaçınmak için, şifalı bitkilerin numuneleme, tartma, karıştırma ve işlem görme süreçlerinde özel tedbirlerin alınması gerekmektedir. örn. tozun tahliyesi veya özel tesislerin kullanılması şeklinde.

## 4. Dokümantasyon

### Başlangıç Materyalleri Spesifikasyonları

Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) bölüm 14 ve 18'de verilen bilgilere ek olarak, şifalı bitkilerin spesifikasyonlarında mümkün olduğunca şu bilgiler yer almalıdır:

Botanik ismi ve yazarlara ilişkin verilecek referanslar. Fabrikanın kaynağına ilişkin detaylar (menşe ülkesi ya da bölgesi ve mümkünse, yetiştirme yöntemi, hasat zamanı, toplama prosedürleri, kullanılan olası böcek ilaçları, vs.) Fabrikanın tamamının mu yoksa bir kısmının mu kullanılacağına ilişkin bilgi. Kurutulmuş bitki satın alındığı hallerde, kurutma sistemine ilişkin bilgi. Görsel ya da mikroskopik denetimle, bitki materyalinin tanımı. Uygun tanımlama testleri. Bu testlerin içinde, mümkün olduğu hallerde bilinen aktif muhteviyat ya da emareler için tanımlama testleri olmalıdır. Bilinen şifa verici aktivitesi ya da emarelerin ölçümlenmesi. Olası böcek ilacı kontaminasyonunun ve bu tür kontaminasyonlardaki kabul edilebilir limitlerin belirlenmesi için kullanılan uygun metotlar. Toksik metaller ve benzer kontaminantlar, yabancı materyaller ve katıksızlı maddeler için yapılan testlerin sonuçları. Mik-

robiyel kontaminasyon ve aflatoksinler için yapılan testlerin sonuçları.

Mantar/mikrobiyel kontaminasyonu ve diğer kurtlanma gibi zararları azaltmak için yapılan tüm muamelelerin belgelenmesi gerekmektedir. Bu tür prosedürlerin tatbik edilmesiyle alakalı tüm talimatların oluşturulması ve süreç, test ve kalıntıların limitlerine ışık detayları da kapsıyor olması gerekmektedir.

### Kalitatif ve Kantitatif Gereklilikler

Bunların, aşağıdaki yollardan ifade edilmesi gerekmektedir:

#### 1. Şifalı bitki materyali:

Bitki materyalinin miktarı belirtilmelidir; veya Bileşenlerinin bilinen şifa verici aktivitesinin miktarına denk gelen bitki materyalinin miktarı bir oran olarak verilebilir.

Örnek:

Aktif muhteviyatın ismi:

Sennae folium                      Miktar

a) 900mg veya (b) 830-1000mg, 25 mg hydroxanthracene glisod'e denk gelecek şekilde, sennoside B olarak hesaplanır.

#### 2. Bitki preparasyonu:

a) Bitki preparasyonu için muadil miktarda ya da oransal bitki materyalinin belirtiliyor olması (bu, çok yağlı veya hayati yağlar için geçerli değildir) gerekmektedir; ya da

b) Fabrika preparasyonunun miktarı, bileşenlerin bilinen şifa verici aktivitesinin tanımlanan miktarına denk gelecek bir oran halinde verilebilir. (örneğin inceleyiniz).

Kullanılan herhangi bir solvent ya da solvent karışımının kompozisyonunun ve özütün fiziki durumunun mutlaka gösteriliyor olması gerekmektedir. Bitki preparasyonunun imalatı esnasında, bilinen şifa

verici aktivitesinin seviyesini ayarlamak amacıyla veya başka bir amaçla herhangi başka bir madde eklenirse, ilave edilen madde(ler)in "diğer muhteviyatlar"; orijinal özütün de "aktif muhteviyat" olarak tanımlanması gerekmektedir.

Örnek: Aktif Muhteviyatın İsmi - Miktarı

Sennae folium

(a) 125 mg ethanolic özüt (8:1) veya 1000 mg Sennae folium'un muadili olan 125 mg ethanolic özüt veya

(b) 25 mg hydroxanthracene glycoside'in muadili olan ve sennoside B olarak hesaplanan 100-130 mg ethanolic özüt (8:1)Diğer MuhteviyatDextrin 20-50 mg

### Hazır Ürün Spesifikasyonları

Hazır ürün için yapılan kontrol testlerinin, aktif muhteviyatların kalitatif ve kantitatif özelliklerini belirleyecek şekilde uygulanması gerekmektedir. Bileşenlerin şifa verici aktivitesi biliniyorsa, bunun kantitatif olarak belirtilmesi ve gösterilmesi gerekmektedir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, spesifikasyonlar emeralerin belirlenmesine bağlı olacaktır.

Hazır ürün ya da preparasyon birden fazla bitki materyali içeriyorsa ve aktif muhteviyatın kantitatif olarak belirlenmesi mümkün değilse, birden fazla aktif muhteviyatın kombine bileşimlerinin belirlenmesi mümkün olabilir. Bu tür bir prosedüre duyulan ihtiyacın ise belirli gerekçelere dayandırılması gerekmektedir.

### İşlem Talimatları

İşlem talimatlarının, kurutma, sıkma ve eleme gibi uygulanması gereken farklı işlemleri liste halinde veriyor olması ve aynı zamanda kurutma işleminde gerekli olan ısı derecesini ve kısım ve parça ebatlarını kontrol etmek için kullanılacak yöntemi tarif ediyor olması gerekmektedir. Eleme ya da başka yöntemlerle yabancı maddelerin atılmasına ilişkin



talimatlar da ayrıca verilmelidir. Mikrobiyel kontaminasyonu azaltmak için kullanılan mesela tütsülemek gibi tüm süreçlerin detayları ve bunlarla beraber bu tür kontaminasyonun kapsamını belirleyecek yöntemleri de verilmelidir.

Talimatların, bitki preparasyonlarının üretimi için kullanılacak herhangi bir araç ya da solventi; çıkarma işlemi esnasında gerekli olan ısıyı ve gerekli olabilecek tüm konsantrasyon yöntemlerini açıkça belirtiyor olması gerekmektedir.

## 5. Kalite Kontrol

Kalite kontrol birimleri personelinin şifalı bitki ilaçları konusunda tanımlayıcı testler yapma ve katıksız olup olmadığının, mantar oluşumu veya kurtlanmanın mevcut olup olmadığının ve gönderilen şifalı bitkilerin tek tip olup olmadığının kontrolünü yapma konularında özel uzmanlık bilgisine sahip olması gerekmektedir.

Bitki materyallerine ilişkin referans teşkil edecek numunelerin, karşılaştırmalı testler örn. görsel ve mikroskopik incelemeler ve kromatografi için hazır bulundurulması gerekmektedir. Numuneleme işleminin, şifalı bitki materyallerinin farklı bitkilerden ya da bitki parçalarından meydana gelmiş, dolayısıyla da bir noktaya kadar heterojen olmuş oldukları için gerekli ekspertize sahip personel tarafından büyük bir dikkatle yapılması gerekmektedir. Numunefeme, görsel denetim, analitik yöntemler, vs. konusunda daha fazla bilgi *Şifalı bitki materyalleri için kalite kontrol yöntemleri* (2) bölümünde verilmiştir.

## 6. Stabilite testleri

Bilinen şifa verici aktiviteli bileşenlerin stabilitesini belirlemek, bütünlüklerindeki bitki materyallerinin ve bitki preparasyonlarının aktif muhteviyat olarak

Kabul ediliyor olmalarından dolayı yeterli olmayacaktır. Ayrıca, mümkün olduğunca, örn. mukayese ve kromatogramlarla, mevcut diğer maddelerin stabil oldukları ve bunların bir bütünün proporsiyonu olan içeriklerinin de sabit kaldıkları gösterilmelidir. Şifalı bir bitki ürünü, birden çok bitki materyali içeriyorsa ve beher aktif muhteviyatın stabilitesine belirlemek mümkün olamıyorsa, ürünün stabilitesi, cromatoloji gibi yaygın biçimde kullanılan ölçümleme metodlarıyla ve fiziksel ve duyuşsal ya da diğer uygun testlerle belirlenmelidir.

## Referanslar

Farmasötik Preparasyonlarla ilgili DSÖ (WHO) Uzman Komitesi. Otuzikinci Rapor, Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992:44-52; 75-76 (DSÖ (WHO) Teknik Raporlar Serisi, No. 823)

2. Şifalı bitki materyalleri için kalite kontrol metodları. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992 (yayımlanmamış belge WHO/PHARM/92.559/rev.1; İstenildiğinde Health Technology and Pharmaceuticals, World Health Organization, 1211 Genava 27, Switzerland) adresinden temin edilebilir.

## Radyofarmasötik Ürünler:

### 1. Bu Yönetmeliklerin Kapsamı

Bu yönetmelikler, farmasötik ürünler (1,2) ve steril farmasötik ürünler (3) için hali hazırda mevcut olan yönetmeliklere destek olmak amacıyla hazırlanmıştır.

Radyofarmasötik ürünlerin kontrolü için gerekli olan düzeltici prosedürler büyük oranda, bu ürünlerin kaynaklarına ve imalat yöntemlerine bağlı olarak belirlenirler. Bu yönetmeliklerin kapsamındaki imalat prosedürleri şu kalemleri ihtiva eder:

- Radyofarmasötiklerin, hastane radyofarmasilerinde hazırlanması,

1. Farmasötik ürünlerin İyi Üretim Uygulamaları konulu Yönetmelikler: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzyedinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2003, Ek Belge 3 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 908)

- Radyofarmasötiklerin, merkezi radyofarmasilerde hazırlanması,
- Radyofarmasötiklerin, nükleer merkezlerde ve enstitülerde veya endüstriyel imalatçılar tarafından hazırlanması,
- Radyofarmasötiklerin, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) merkezlerinde hazırlanması ve üretilmesi.

Radyofarmasötikler, dört kategoriye ayrılabilir:

1. Kullanıma hazır radyoaktif ürünler.
2. Radyonüklid jeneratörler.
3. Etiketlenmiş haldeki bileşik sonuçların bir radyoaktif bileşenle (genellikle radyonüklid bir jeneratörden geçen) hazırlanması için kullanılan radyoaktif olmayan bileşenler ("kitler).
4. Diğer maddelerin, işlem görmeden önce (örn. hastalardan alınan numuneler) radyoetiketlenmesi aşamasında kullanılan öncüler (precursor).

Radyofarmasötik ürünlerin içinde, inorganik bileşenler, organik bileşenler, peptitler, proteinler, monoklonal antikorlar ve kısımlar ve birkaç saniyeden, birkaç güne kadar farklılık göstererek yarı-ömürlü radyonüklitlerle etiketlenen oligonükleotitler bulunmaktadır.

## 2. Prensipler

Radyofarmasötikler, İyi Üretim Uygulamaları'nın (GMP) temel prensiplerine uygun şekilde imal edilmelidir. Dolayısıyla, bu yönetmeliklerin kapsadığı konuların, daha önceden yayımlanan (1,2) İyi Üretim Uygulamaları (GMP) gerekliliklerine, destek yönetmelikleri olarak kabul edilmesi ve özellikle radyofarmasötiklerin üretim kontrollerine ilişkin olmaları gerekmektedir. Bu yönetmeliklerin hazırlanmasında, ulusal ve uluslararası radyasyon güvenlik yönetmelikleri gerektiği şekilde göz önünde bulundurulmuştur. (4).

Kısa yarı-ömürleri nedeniyle, radyofarmasötiklerin çoğu, üretimlerinden kısa süre sonra piyasaya çıkartılıp, hastalara tatbik edilirler, bu nedenle kalite kontrol işlemi bazen geriye dönük yapılabilmektedir. Dolayısıyla, İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) kati suretle riayet edilmesi zorunludur.

## 3. Personel

3.1 İmalat kuruluşu, ister hastane radyofarmasisi olsun, isterse de merkez radyofarmasi veya nükleer merkez veya kuruluş olsun, endüstriyel imalatçı veya PET merkezi, ve PET merkezi personelinin, radyofarmasi ve radyasyon hijyeni alanlarından hem akademik anlamda hem de pratik ekspertiz ve deneyim konularında geçmişe dönük başarı kayıtları gösterilebilen bir kişi tarafından kontrol altında tutulmalıdır. Destekleyici akademik ve teknik personelin, yürütecekleri faaliyetlere uygun şekilde ve gerekli olan mezuniyet derecesine veya teknik personel ve deneyime sahip olmalıdır.

3.2 Radyoaktif, temiz ve aseptik alanlarda çalışacak olan personelin, gerekli uygulama koşullarını yürütme anlamında güvenilir olan, ürünü bütünlüğüne müdahil hale gelecek herhangi bir hastalığa veya koşula sahip olmayan kişiler arasından seçilmelidir. Personelin işe alınmasından önce ve alındıktan sonra da periyodik olarak sağlık kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Personelin sağlık durumundaki herhangi bir değişiklik (örn. hematolojide), o personelin daha fazla radyasyona maruz kalmasını engelleyecek nitelikte olmalıdır.

3.3 İşlem sürerken, temiz ve aseptik alanlarda minimum sayıda personelin bulunması gerekmektedir. Bu alanlara giriş, radyofarmasötiklerin, kitlerin veya steril oluşumların hazırlanması esnasında yasaklanmalıdır. Denetim ve kontrol prosedürleri, mümkün olduğunca bu alanların dışından yürütülmelidir.

3.4 İşgünü devam ederken, personel, radyasyon kontrolüne (sağlık fizik kontrolü) ilişkin güvenlik

kurallarına uyum sağlanması kaydı şartıyla radyoaktif olan ve radyoaktif olmayan alanlardan geçebilirler.

3.5 Bir partinin çıkış izni, onaylı bir eczacı veya resmi olarak uygun kalifiye kişi olarak kaydedilmiş ve radyofarmasötiklerin imalatında yeterli deneyime sahip kişiler tarafından verilmelidir.

3.6 Radyofarmasötiklerin güvenli imalatını sağlayabilmek için, personelin İyi Üretim Uygulamaları (GMP), radyoaktif materyallerin güvenli şekilde işleme tutulması ve radyasyon güvenlik prosedürleri eğitimlerini alması gerekmektedir. Ayrıca periyodik kurslar olarak da, kendi alanlarındaki son gelişmelere ayak uyduracak şekilde donatılmaları gerekmektedir.

3.7 Eğitim kayıtlarının tutulması ve eğitim programlarının etkinliğine ilişkin periyodik değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir.

3.8 Üretim, bakım ve test işlemleriyle ilgilenen tüm personelin, radyoaktif ürünlerin işlenmesiyle ilgili tüm yönetmeliklere riayet etmesi ve olası kontaminasyon ve/veya radyasyon ışınına maruz kalma gibi konuların önüne geçilmesi için takip edilmesi gerekmektedir.

#### 4. Tesisler ve Ekipman

4.1 Genel bir prensip olarak, binaların, kendi bünyelerinde yürütülecek işlemlere uyum sağlayacak bir anlayışla tasarlanması, uygun lokasyona kurulması, inşa edilmesi, uyarlanması ve bakımlarının yapılması gerekmektedir. Radyoaktif materyallerin işlemleri için kullanılan laboratuvarların da temizlik ve steriliteye ek olarak radyasyon korumasını da göz önünde bulundurarak dizayn edilmesi gerekmektedir. Dahili yüzeylerin (duvarlar, zemin ve tavanlar) pürüzsüz, su ve hava geçirmez ve çatlaksız olması gerekmektedir. Ayrıca bu yüzeyler, hiçbir şeyin saçılmasına imkan vermemeli ve dekontaminasyon ve temizleme işlemlerini kolaylaştır-

malıdır. Mümkün olduğunca kanallardan kaçınılmalıdır. Elzem değilse de aseptik alanların haricinde tutulmalıdır. Radyoaktif sızıntılar için spesifik tahliye sistemlerinin olması zorunludur. Bu sistemlerin kontaminasyondan korunması ve personelin radyoaktif atıklara maruz kalmaması için, hem tesis içinde hem de tesis dışında etkili ve dikkatli bir şekilde bakıma tabi tutulması gerekmektedir.

4.2 Lavabolar, aseptik alanların dışında tutulmalıdır. Diğer temiz alanlarda kurulu olan lavaboların uygun materyal kullanılarak kurulmuş olması ve düzenli olarak da sıhhi hafe getirilmeleri gerekmektedir. Drenaj sisteminin, radyoaktif sızıntılarla kontamine olmaması için yeterli tedbirlerin alınması gerekmektedir.

4.3 Işıklandırma, ısıtma, havalandırma ve gerekiyorsa air-conditioning sistemlerinin, koruyucu elbiseler içinde çalışan personelin rahat etmesini sağlayacak sıcaklığı ve nem oranını sağlayacak şekilde tasarlanması gerekmektedir. Binaların onarımı iyi seviyede olmalıdır. Binaların durumları ve uygulanan tamir işlemleri, gerektiği yer ve zamanlarda düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Binaların bakım ve onarım işlemlerinin ürüne müdahil hale gelmesi için özel ihtimam gösterilmelidir. Tesisler, yürütülecek işlemler için yeterli ebatta yere sahip olmalı ve böylelikle de etkin iş akışına ve etkili iletişim ve takibe imkan vermelidir. Tüm bina ve odaların temiz, sıhhi ve radyoaktif kontaminasyondan arındırılması gerekmektedir.

4.4 Radyofarmasötik üretim tesislerinin havalandırılması, ürünlerin kontaminasyondan korunması ve çalışan personelin radyoaktiviteye maruz kalmasının engellenmesine ilişkin gereklilikleri karşılıyor nitelikte olmalıdır. Uygun basınç ve hava akış şablonunun, gereken şekilde hazırlanmış izolasyon/sarma yöntemleriyle korunuyor olması gerekmektedir. Hem radyoaktif olan hem de radyoaktif olmayan alanların, havalandırma sistemlerine alarmlar sabitlenmeli ve böylece laboratuvarında çalışan per-

sonelin, bu sistemlerdeki herhangi bir hata anında derhal haberdar edilmeleri güvence altına alınmalıdır.

4.5 İnsan kanından ya da plazmasından türetilen herhangi bir radyofarmasötik ürünün imalatında, bu iş için özel olarak dedike edilmiş tesis ve ekipmanların kullanılması gerekmektedir. Radyofarmasötiklerin imalat alanlarında kullanılan oto-klaveler, kurşun bir kalkanın arkasına yerleştirilerek, operatörlerin radyasyona maruz kalma riski minimize edilebilir. Bu oto-klavelerin, kullanıldıktan hemen sonra, daha sonraki oto-klave döngülerindeki ürünlerin radyoaktiviteyle Çapraz-kontaminasyon riskiyle karşı karşıya kalmamaları için kontrol edilmeleri gerekmektedir.

4.6 Radyofarmasötik maddelerin tüm konteynırlarının, imalatın hangi aşamasında bulunduğu bakılmaksızın, güvenli bir şekilde eklenmiş etiketlerle tanımlanmış olması gerekmektedir. Çapraz-kontaminasyondan korunmak için aşağıdaki önlemlerin bazılarını hatta belki de hepsini uygulamak gerekir:

- (a) İşlemlerin ve doldurma işlemlerinin ayrı bölgelerde yürütülerek;
- (b) Aynı anda farklı ürünlerin imalatından kaçınarak, (etkili bir şekilde ayrılmamaları haricinde);
- (c) Hava kilitleri, hava tahliyesi, giysilerin değiştirilmesi ve ekipmanların dikkatlice yıkanması ve dekontamine edilmesi sayesinde materyal transferini kapsayarak;
- (d) Temizlenmemiş havanın içeride yeniden dolaşması veya tahliye edilmiş havanın kazaen yeniden içeri nüfus etmesi sebepleriyle meydana gelebilecek kontaminasyon riskinden korunarak;
- (e) İmalattan "kapalı sistemler" kullanarak; Aerosol formasyonundan korunmak için tedbirler alarak;
- (f) Sterilize konteynırlar kullanarak.

4.7 Pozitif basınç alanlarının, steril ürünlerin işlenmesi için kullanılması lazımdır. Genelde, herhangi

bir radyo aktivitenin, özel olarak tasarlanmış alanlarda, negatif basınçlar altında muamele görmesi gerekmektedir.

4.8 Steril radyoaktif ürünlerin imalatının, bu durumda, pozitif basınç alanı tarafından çevrelenen negatif basınç altında yürütülmesi ve bu sayede, uygun hava kalite gerekliliklerinin yerine getirilmesinin sağlanması icap etmektedir.

4.9 Radyoaktif olan ve radyoaktif olmayan alanlar için ayrı hava işleme birimlerinin kullanılması gerekmektedir. Radyoaktiviteyle alakalı işlemlerden çıkan havanın, performans kontrolleri düzenli olarak yapılan uygun filtrelerle tahliye edilmesi gerekmektedir.

4.10 Boru donanımı, valfler ve havalandırma filtreleri, onaylanmış temizleme ve dekontaminasyon işlemlerini kolaylaştıracak şekilde tasarlanmış olmalıdır.

## 5. Üretim

5.1 Standart işlem prosedürlerinin (SOPs) tüm operasyon prosedürleri için hazır tutulması ve tüm imalat operasyonları için düzenli olarak gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerekmektedir. Parti kayıtları için yapılan tüm girişlerin, operatör tarafından başlatılıyor olması ve diğer bir operatör ya da süpervizör tarafından bağımsız olarak kontrol ediliyor olması gerekmektedir.

5.2 Başlangıç materyalleri spesifikasyonlarında, bu materyallerin kaynaklarına, menşe bilgilerine ve (mümkünse) imalat yöntemlerine ve kullanım stabiliteelerinin sağlanması için yapılan kontrollere ilişkin detayların olması gerekmektedir. Hazır bir ürünün çıkış izni, başlangıç materyalleri testlerinde elde edilen sonuçların tatmin edici olup olmamasına bağlı olmalıdır.

5.3 Sterilizasyon yöntemlerinin validasyonu konusunda özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

5.4 Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan ekipmanlar geniş çeşitliliktedir. Kramatografi ekipmanlarının, genel itibarıyla, radyoaktif çapraz-kontaminasyondan korunabilmek için, aynı radyonüklid içinde etiketlenmiş bir veya birden fazla ürünün hazırlanmasına ve arındırılmasına tahsis edilmesi gerekmektedir. Sütunların yaşam döngüsü tanımlanmalıdır. Kitlerin preparasyonu için kullanılan freze-kurutma ekipmanlarının temizlenmesine, sterilizasyonuna ve işlemlerine büyük önem gösterilmelidir.

5.5 Hazır ürünü kullanmış olan hastanın potansiyel olarak zarar görmesine neden olabilecek takip ve fonksiyonların kontrolünün yapılacağı terazi, pirojen fırını, doz kalibratörü, sterilizasyon filtresi vs. gibi kritik ekipmanları gösteren bir listenin hazırlanması gerekmektedir. Bu aygıtlar, düzenli olarak kalibre ve test edilmelidir ve üretim başlamadan önce de günlük olarak kontrol edilmelilerdir. Bu testlerin sonuçları, günlük üretim kayıtlarında yer almalıdır.

5.6 Radyoaktif ölçümler için kullanılan spesifik ekipmanlara, radyoaktif referans standartları gibi ihtiyaç duyulabilir. Çok kısa yarı-ömürlerin ölçülmesi için, aparatların kalibrasyonu işlemi için, ulusal merkezi laboratuvarlara temasa geçilmesi gerekmektedir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, belgelenmiş prosedürler gibi alternatif yaklaşımlardan istifade edilmesi gerekmektedir.

5.7 Kitlerin etiketlenmesi durumlarında, freze-kurutma aseptik bir prosedür olarak yürütülmelidir. Ampullerin doldurulmasında, nitrojen gibi hareketsiz bir gazdan faydalanılmışsa, olası mikrobiyel kontaminasyondan arındırılması amacıyla filtrelenmesi gerekmektedir.

5.8 Radyofarmasötiklerin ilaç haline dönüştürülmesi, paketlenmesi ve nakliyesi, ilgili ulusal nizamnamelerle ve uluslararası yönetmeliklerle (5) uyum içerisinde yapılmalıdır.

## 6. Etiketleme

6.1 Tüm ürünler, tüm depolama koşulları altında konteynırların üzerinden çıkartılmayacak etiketlerle açıkça tanımlanmalıdır. İçeriklerin denetimini sağlanabilmesi için, konteynırların olduğu alanda dentim için rahat hareket etme boşluğu bulunmalıdır. Nihai konteynır, etiketleme işlemi için uygun değilse, etiket paketin üzerinde görülmelidir. Parti üzerindeki bilgi kodlaması, ulusal ve/veya bölgesel mercilere verilmelidir.

6.2 Radyofarmasötiklerin etiketleri, ilgili ulusal düzenlemelerde ve uluslararası anlaşmalarla uyum içerisinde olmalıdır. Tescilli radyofarmasötikler için, ulusal kontrol mercisinin, etiketleri onaylaması gerekmektedir.

6.3 Konteynır üzerindeki etiket şu bilgileri göstermelidir:

- İlaç ürününün ismi ve/veya ürün tanımlama kodu;
- Radyonüklid ismi;
- İlacı pazara sokmaktan sorumlu imalatçının ya da şirketin ve/veya kişinin ismi;
- Birim doz başına düşen radyoaktivite;
- Likid preparasyonlar için, konteynır içindeki total radyoaktivite, veya mililitre başına düşüne radyoaktif konsantrasyon, belirlenen bir tarihte ve gerekiyorsa, saat ve konteynır içindeki likidin hacmi;
- Solid preparasyonlar için, örneğin donmuş-kurutulmuş preparasyonlar için, belirlenen bir tarihte total radyoaktivite ve gerekirse, saat;
- Kapsüller için, belirlenen bir tarihte her bir kapsülün radyoaktivitesi ve, gerekiyorsa saat ve konteynır içindeki kapsüllerin sayısı;

1 Farmasötik imalatçıların denetimlerine ilişkin geçici yönetmelikler: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına İlişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci rapor, Cenevre, DSÖ, 1992, Ek Belge 2 (DSÖ Teknik Rapor Serisi, No. 823.)

(h) İlgili olduğu yerlerde, radyoaktivite için tayin edilmiş radyoaktivite sembolü.

6.4 Paket üzerindeki etiket şunları ifade etmelidir:

- Kalitatif ve kantitatif kompozisyon;
- Radyoaktif izotoplar ve sevkiyat anındaki radyoaktivite miktarı;
- İlaç verme rotası;
- Son kullanım tarihi;
- Tüm özel depolama koşulları;

Radyoaktif materyallerin nakliyesi nizamnamesine ilişkin zorunlu bilgiler.

6.5 Paket içindeki kitapçığın, spesifik ürün bilgilerini ve kullanım talimatlarını içermesi gerekmektedir. Bu bilgi, özellikle preparasyon için (soğuk kitler) önemlidir ve şu bilgileri içermelidir:

- ürünün ismi ve kullanımına ilişkin bir tanım;
- kitin içerikleri;
- radyofarmasötiklerin üretiminde kullanılacak radyoetiketleme materyalleriyle ilgili tanımlama ve kalite şartnamesi, şu şekilde:

- radyofarmasötüğün hazırlanmasına ilişkin talimatlar, aktivite kapsamı ve hacmi, hazırlanan radyofarmasötüğün depolama şartnamesine ilişkin bir bildiri;

- hazırlanan radyofarmasötüğün raf-ömrünün belirtilmesi;

- hazırlanan radyofarmasötüğe ilişkin indikasyon ve kontraindikasyonlar (hamilelik, çocuklar, ilaç reaksiyonları vs.);

- hazırlanan radyofarmasötüklere ve bileşenlerine ilişkin uyarı ve tedbirler, ayrıca radyoasyon güvenlik konularıyla ilgili bilgiler;

- mümkün olduğunda, eliminasyon şablonu ve etkin yarı-ömrü de dahil olmak üzere hazırlanan radyofarmasötüğün farmakolojisi ve toksikolojisi;

- hastaların hazırlanan radyofarmasötiklerden alacağı radyasyon dozu;

- ürünün hazırlanması ve kullanılması esnasında kullanıcılar ve hastalar tarafından alınması gereken tedbirler ve konteynırın veya tüketilmeyen kısımların atılması konularında gerekli uyarı ve özel tedbirler;

- hazırlanan radyofarmasötüğün tavsiye edilen kullanımı ve tavsiye edilen dozajı;

- Hazırlanan radyofarmasötüğün alınmasına ilişkin rotaya ilişkin bildiri;

- Belirli kitler (örn. tavsiye edilen limitlerin ötesinde değişkenliğe maruz kalanlar) için uygunsa, radyokimyasal saflığın kontrolü için gerekli olan spesifikasyonlar.

## 7. Üretim ve Dağıtım Kayıtları

Düzenli üretim partilerinin işlem kayıtları, her bir radyofarmasötik partisinin imalat geçmişine dair eksiksiz bir bilgi sağlıyor olmalıdır. Bu bilgiler, söz konusu partinin, yazılı prosedürlere uygun şekilde imala edildiğini, test edildiğini, ve konteynırlara doldurulduğunu ve dağıtıldığını göstermelidir. Radyoaktif materyallerin kabulü, depolanması, kullanımı ve dağıtılmasıyla ilgili ayrı kayıtların, radyasyon koruma nizamnamelerine uygun şekilde tutulması gerekmektedir.

Dağıtım kayıtlarının tutulması gerekmektedir. Radyoaktif ürünlerin iadesi uygulanabilir birşey olmadığı için, bu tür ürünlerin piyasadan toplanması prosedürlerinin oluşturulma amacı, gerçekten iade edilmesinden çok, bunların kullanımını engellemektir; gerekirse, radyoaktif ürünlerin iadesi işlemi, uluslararası ve ulusal nakliye düzenlemelerine göre yürütülmelidir.

## 8. Kalite Güvence ve Kalite Kontrol

Radyofarmasötikler hemen hemen, tüm kalite kontrol testlerinin (örn. sterilité, endotoksin, radyonüklid saflığı vs. testleri) tamamlanmasından önce kullanılırlar. Kalite güvence programının implantasyonu ve buna uyum sağlanması, bu bağlamda zaruridir.

Kalite güvencenin ve/veya kalite kontrolün, şu prensip sorumlulukları benimsiyor olması gerekir:

- a) Her bir test ve analiz için detaylı talimatların hazırlanması;
- b) Ürün karışımlarından ve çapraz-kontaminasyondan kaçınmak için yeterli tanımlama ve sınıflandırmanın yapılması;
- c) İmalat koşullarının yeterliliğini değerlendirmek için çevresel gözetim ve süreç validasyon işlemlerinin uygun şekilde yapılmış olmasını sağlamak;
- d) Başlangıç materyallerinin ve ara ürünlerin piyasaya çıkış izinlerinin verilmesi veya reddedilmesi;
- e) Paketleme ve etiketleme materyallerinin piyasaya çıkış izinlerinin verilmesi veya reddedilmesi;
- f) Herbir hazır preparasyon partilerinin piyasaya çıkış izinlerinin verilmesi veya reddedilmesi;
- g) Başlangıç materyallerinin, ara ürünlerin ve hazır radyofarmasötik preparasyonların depolandığı koşulların yeterliliğinin değerlendirilmesi;
- h) Hazır ürünlerin, ve gerektiğinde, başlangıç materyallerinin ve ara ürünlerin kalite ve stabilite değerlendirilmesi;
- i) Belirtilen depolama koşullarıyla ilişkili olarak geçerlilik periyodu bazında, son kullanım tarihlerinin belirlenmesi;
- j) Kontrol prosedürlerinin ve spesifikasyonlarının oluşturulması ve revize edilmesi;
- k) Radyofarmasötik ürünlerin numunelerinin elde tutulmasıyla ilgili sorumluluğun üstlenilmesi;
- d) Radyofarmasötik ürünlerin dağıtım kayıtlarının tutulmasıyla ilgili sorumluluğun üstlenilmesi.

Kuruluşun büyüklüğünün mücade ettiği zamanlarda, kalite güvence ve kalite kontrol görevleri ayrı gruplar halinde organize edilmelidir. Kalite güvence de aynı zamanda üretim sürecinin takibini ve validasyonunu kapsamalıdır. İmalatçının kalite kontrol laboratuvarı, üretim alanından ayrıştırılmalıdır. Kontrol laboratuvarının müstakil bir tesis olacak şekilde dizayn edilmesi ve donatılması, bu bağlamda

belge ve numunelerin depolanması ve kayıtların hazırlanması ve gerekli testlerin uygulanması için yeterli hazırlığın yapılmasına imkan verir nitelikte olması gerekmektedir.

Başlangıç materyallerinin spesifikasyonlarında bahsettiğimiz tüm kalitatif ve kantitatif testlerin uygulanması, aşağıdaki koşulların sağlanması kaydıyla bu materyallerin tedarikçisi tarafından çıkartılan bir sertifika sistemiyle yer değişebilir: Güvenilir bir üretim geçmişine varsa; Üretici veya tedarikçi düzenli olarak denetleniyorsa; Hazır radyofarmasötik imalatçısı tarafından en az bir spesifik kimlik testi yapılmışsa.

Ara ve final ürün numunelerinin, repete testlerin yapılmasına veya parti kontrolünün onaylanmasına imkan verecek kadar yeterli miktarlarla ve uygun depolama koşulları altında tutulması gerekmektedir. Bu numuneler, ilgili radyoaktif bileşenlerin raf ömürlerine göre uygun bir zaman zarfında saklanmalıdır. Yine de, bu, örneğin kısa yarı-ömürleri olan radyofarmasötikler için geçerli olmayabilir. Numuneleme prosedürleri, numuneleme amacına, tatbik edilen kontrol türlerine ve numunelenen materyalin niteliklerine (örn. küçük bir parti ebadı ve/veya onun radyoaktif içeriğine) göre uyarlanabilir. Prosedürün, yazılı bir protokol halinde tarif edilmesi gerekmektedir.

### Onaylar

Bu yönetmelikler, şu uzmanlar tarafından hazırlanmıştır: Mr P.O. Brenner (Norway), Mr C. Fallais (Belgium), Mr K.B. Park (Republic of Korea), Ms S. Vasanavathana (Thailand), Mr P.V. Kutkani (India), Dr S. KoPp (WHO), ve Mr D.V.S. Narasimhan (International Atomic Energy Agency) ve Mr H. Vera Ruik (International Atomic Energy Agency).

### Referanslar

Farmasötik Ürünler için İyi Üretim Uygulamaları: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları Konusunda

DSÖ Uzman Komitesi Otuzikinci rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992, Ek Belge I (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 823). Farmasötiklerin kalite güvencesi: Yönetmeliklerin ve ilgili materyallerin bir özeti. 2. Cilt. İyi Üretim Uygulamaları ve denetim. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1999. Steril farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Otuzaltıncı Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü,

2002, Ek Belge 6 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 902). İyonize radyasyona karşı korunmak ve radyasyon kaynaklarının güvenliği için uluslararası temel güvenlik standartları: Güvenlik standardı, Viena, Uluslararası Atom Enerjisi Mercisi, (Güvenlik Serileri, No.115) Radyoaktif materyallerin güvenli nakliyesi konulu nizamnameler. Viyana, Uluslararası Atom Enerjisi Kurulu, 1996 (IAEA Güvenlik Şartnamesi Standartları Serisi, No. TS-R-1, Revize edilmiş hali.)