

## İMALAT

*Ön-onay Denetimleri1 (Ön-Onay Denetimleri Konulu Yönetmelikler: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi, Otuzaltıncı Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2002, Ek Belge 7 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 902)*

### 1. Genel

Burada verilen bilgiler, "Farmasötik İmalatçıların denetimi konulu geçici yönetmelikler"de (1) verilen bilgileri genişletmektedir. Yönetmeliklere girişte verildiği şekliyle yapılacak bir denetimin hedefleri şunlardır:

- Genel İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) (2) uyumu kontrol etmek ve uygulamak; ve
- Normal şartlarda, lisans başvurusuna karşın spesifik farmasötik ürünlerin imalatına yetki vermektedir.

Bu yönetmelikler, gerek bir imalat lisansı/izni çıkarılmaya yönelik olsun, gerekse periyodik ve rutin bazda olsun, temelde ilk türün denetimleri için geçerlidir. Bunlar, bir farmasötik ürüne pazarlama izin ve yetkisinin verilmesinden önce, imalat ve kalite kontrol tesislerinin denetimleri için zaruridir.

### 2. Sözlük

Aşağıda verilen kelimeler, bu rehberdeki terimler için geçerlidir. Bunlar, başka yerlerde farklı anlamlarda olabilirler.

### Uygulama

Yeni bir ilaç uygulaması için pazarlama yetkisi

### İmalat

Materyallerin ve ürünlerin satın alma işlemiyle, üretimle (paketleme de dahil olmak üzere), kalite kontrolle, çıkış izniyle, depolamasıyla, farmasötik ürünlerin dağıtımıyla ve ilgili kontrollerle (2) alakalı tüm işlemler.

### İmalatçı

İmalatın en az bir adımı yürüten şirket (2).

### Metod Onayı/Validasyonu

Metot validasyonu, özet halinde olmayan analitik metotların, müraacat sahibinin önerdiği analitik metotların kanuni açılarından uygun olduğunu göstermek amacıyla uygulamada yer aldığı durumlarda kullanılır. Özet halinde olan bir metotla yan yana koyulup yapılan mukayesesi de mümkünse dahil edilmelidir. Metod onaylama ise, bileşik haldeki ürünün, resmi yöntemlerle tatmin edici bir şekilde analiz edilip edilemeyeceğini analiz etmek amacıyla yöntemlerin özet halinde olduğu durumlarda kullanılır.

### Ön-Onay Partileri

Uygulamanın dayandırıldığı pilot veya laboratuvar-ölçekli partiler, örn. asıl klinik deneyler ve/veya biyoyararlanımı, biyoesitlik ve stabilite çalışmaları ve yüksek hacimli partiler için kullanılanlar.

### 3. Hedefler

Herhangi bir uygulama onaylanmadan önce, hazır dozaj formunun imalatında rol oynayan tüm

kuruluşların, İyi Üretim Uygulamalarına ve uygulama gereklerine uygun şekilde çalışıp çalışmadığını belirlemek üzere gerçekleştirilen ön-onay denetimlerinin, şu spesifik hedefleri vardır:

Kuruluşun, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) gerekliliklerine gösterdiği uyumun, özellikle de muntazam çevre koşullarının sağlanmasıyla, kalite yönetimiyle, personelle, tesis ve ekipmanlar ilgili kısımların değerlendirilmesi. Bir ürünün (ön-onay partileri) imalatında kullanılan prosedürlerin ve kontrollerin, söz konusu ürünlerin uygulama şartnamelerine uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla değerlendirilmesi. Eksiksizliğin ve uygulamayla birlikte sunulan imalat ve test bilgilerinin doğruluğunun ve ön-onay partilerinin, planlanan ticari partilere (süreç validasyon protokolü) olan uyumunun denetimi. Uygulamada bulunan analitik metotların, validasyonu ve onayı için gerekli olan numunelerin toplanması.

#### 4. Öncelikler

Ön-onay denetimleri, mürakat incelemesinin ve onay sürecinin önemli bir parçası olarak kabul edilir. Ne var ki, bu ciddi miktarda bir işyükü ortaya çıkarttığı için, denetimler normalde rutin olarak yürütülmezler. Bunun yerine uyumsuzluk ihtimalinin olduğu spesifik vakalarda gerçekleştirilirler. Dolayısıyla, denetimler şu sebeplerden dolayı gerekli olabilirler:

- (a) Yeni kimyasal kuruluşlar;
- (b) Dar tedavi etkisi olan ilaçlarda ve tedavi edici etkisinin elzem olduğu ciddi koşullarda kullanılan ilaçlarda;
- (c) Daha önceden ciddi advers etkilerine, şikayetlere, piyasadan toplanılmasına vs. şahit olunan ürünlerde;
- (d) İmal edilmesi veya test edilmesi güç olan ürünlerde veya stabilitesi şüpheli olan ürünlerde (ve dolayısıyla bozulma riski taşıyanlarda);
- (e) Yeni müracatçılar veya imalatçılarda; ve

(f) Daha önceden İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) veya resmi kalite spesifikasyonlarına uyum sağlamakta başarılı olamayan imalatçıların müracatlarında.

Diğer müracatlar için, ilaç düzenleme kurulu, amaçlanan ürüne benzer dozaj formlarının üretimi konusunda müracatçısının veya imalatçının tesislerinde yapılan son denetimlerin sonuçlarına bağlı şekilde hareket edecektir.

#### 5. Denetim için Hazırlanma

Denetim ekibinin içinde, mümkün olduğu hallerde analistler ve diğer uzmanlar, örn. farmasötik teknolojisinde uzman kişiler veya, mümkünse bu alanlarda uzmanlığı olan kişiler bulunmalıdır. Ekip üyeleri, ürün hatalarının yaşandığı imalat birimlerini veya yeni operasyonları denetlemek üzere görevlendirilebilirler. Mümkün olduğu zamanlarda, inceleme altında bulunan ürünün laboratuvar değerlendirmesiyle alakalı çalışan analist denetimlere katılımı gerekmektedir. Ön-onay denetimleri sıklıkla tek bir denetçi tarafından gerçekleştirilir.

Müracatçının uygun bir imalat yetkisine sahip olduğunu ve imalat işleminin de bu yetkiye (lisansa) uygun şekilde gerçekleştiriliyor olduğunu onaylamak gerekmektedir.

Müracatların incelemesindeki zaruri adımlardan bir tanesi, imalatçı tarafından yapılan eczaların gerçek uygulamaya yansıtılıp yansıtılmadığının tespit edilmesidir. Müracat bilgisine ilişkin bir inceleme de aynı şekilde, firmaların veya denetçinin aşına olmadığı süreçlerin denetimlerine hazırlanması için önemlidir. İlaç düzenleme kurulu, denetçilere ilgili müracat bilgilerini vermek zorundadır. (Bazı ülkeler, müracatçıdan gelen ve denetim ekibine gönderilen bilgi formunun ek bir kopyasını da talep etmektedir.) Verilen bilgiler, müracatın imalat ve kontroller bölümünün bir kopyasıyla beraber ön-onay partilerine ilişkin bilgileri de içermelidir. Ön-onay denetimlerinin ilk fırsatta yapılması için yeterli çabanın

gösterilmesi gerekmektedir. Zira gereksiz ertelemeler, müracatların zamanında incelenmesini sekteye uğratabilir. Yine de, bazı tesislerdeki geliştirme ya da imalat süreçleri tamamlanmış olmayabilir. Ayrıca, müracatın durumunda değişiklikler de olmuş olabilir. Örn. uygulamada yaşanan bozukluklar ya da yardımcı bir tesisin kapanması, denetim ihtiyacını etkileyebilir. Her halükarda, denetimin zamanlaması, denetçiler kurulu ve müracatçı arasında koordine edilmelidir.

Birçok müracata alakalı büyük ve yeni tesislerin denetimi için, özel koordinasyon çabalarının gösterilmesi sıklıkla faydalı olur. Arzu edildiğinde, ön-onay denetimlerinin, metod validasyonu için takvime konulan laboratuvar ile koordine edilmesi ve böylece onu denetimlerde ve numunelerin düzeltilmesinde aktif rol almasını sağlamak gerekmektedir.

## 6. Denetimin Gerçekleştirilmesi

İmalat süreçlerinin değerlendirilmesi konusu, ön planda tutularak ciddiyle ele alınmalıdır. Bunun içinde veri onayları ve İyi Üretim Uygulamalarına olan uyumun değerlendirmesi de yer almalıdır. Müracatta tarif edilen üretim ve kontrol prosedürleri, imalat ve ön-onay yığınlarında kullanılanlarla mukayese edilmelidir. Geçmiş etiket karışıklıklarının kayıtlarıyla güvence altına alınırsa, paketleme ve etiketleme kontrol prosedürlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. süregelen stabilite testlerine ilişkin bir programın hazırlanması gerekmektedir. Yapılan müracatta verilen bilimsel bilgilerin, tam ölçekli üretim prosedür ve kontrollerinin sağlanıp sağlanmadığına ilişkin haklı gerekçeyi verip vermediğine denetim ekibi karar verecektir. Ekipman kalifikasyonu da dahil olmak üzere, ilgili imalat prosedürlerinin validasyonu da ayrıca değerlendirilecektir. Yine de, denetçiler kurulu, müracatla beraber verilen dosyadaki verilerin geçerliliği soru işareti yaratmıyor ya da eksik olduğu konusunda endişeler olmuyorsa, eksiksiz bir tam-ölçekli, birden çok partili steril ve steril olmayan süreçlerin başvurularını askıya almamalıdır. Tam-ölçekli bir validasyonun, müracatın onaylanmasından sonra ancak ilk ticari partinin sevkiyatından önce de tamamlanabileceği unutul-

mamalıdır. En azından, sterilizasyon veya aseptik doldurma sürecinin başarıyla tamamlandığını gösteren belirli dataların düsyada bulunması lazım gelmektedir. Denetim ekibinin, verilerin gerçekliğini, doğruluğunu ve eksiksizliğini kontrol etmesi beklenmektedir. Şüpheli ürünler, tam-ölçekli üretimin gerçekleştirildiği tesislerden farklı yerlerde üretilirler. (4). Bu tesisler ve bunlara ilişkin imalat ve kontrol prosedürleri, yöntemler, "şüpheli" tesislerden, tam ölçekli tesislere olan transferleri eksik veya şüpheli değilse rutin olarak denetlenmezler. Tesisler, sadece ulusal kanunlar/nizamnameler tarafından emredildiğinde, periyodik olarak denetlenirler.<sup>1</sup> Tavsiye edilen validasyon programlarının detayları için, referans 3'ü inceleyebilirsiniz.

Ön-onay partilerinin formülasyonunda kullanılan başlangıç materyallerinin tüm tedarikçileri ve imalatçıları tanımlanmalıdır. İlaç maddesinin fiziksel özelliklerinin ve spesifikasyonlarının incelenmesi gerekmektedir. Bu, özellikle ilaç maddesinin fiziksel özelliklerinin, dozun bir örnekliliğini, çözülmesini ve emilmesini etkilediği katı oral dozaj formlar için önemlidir. Bir farmasötik imalatçısı, ön-onay partilerinin imalatında kullanılan ilaç maddesinin tedarikçisini veya imalatçısını, bir başka tedarikçi veya imalatçıyla değiştirdiğinde, müracat formu, iki farklı kaynaktan elde edilen ilaç maddesiyle formüle edilen dozaj formlarının, müracat formunda verilenler de dahil olmak üzere mevcut spesifikasyonlara uyum anlamında muadil özelliklerde olduğunu göstermelidir. Spesifikasyonlar, aynı zamanda ilaç maddesinin fiziksel özelliklerini de kapsmalıdır.

Yeni bir ilaç maddesinin ve/veya dozaj formunun, bir üretim ortamına sokulması, söz konusu ilaç maddesinin ve/veya dozaj formunun, hali hazırda üretimi devam eden diğer ürünler üzerindeki etkisi açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tesislerde ve binada yapılması gerekli olan değişikliklerin, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) şartnamesine uyum konusu üzerinde nasıl bir etki yaratabileceği değerlendirilmelidir. Örneğin, toksik, kuvvetli ve oldukça hassas yeni bir ürün, çapraz-kontaminasyona karşı ilave tedbirler gerektirebilir. Hali ha-

zırda tam kapasiteyle çalışan tesislerin de bu tür ilaç ve ürünler için yeterli yere sahip olmaması da söz konusu olabilir. Değerlendirme, imalat izninde herhangi bir değişikliğe gerek olup olmadığına dair bir değerlendirmeyi de kapsamalıdır. Laboratuvar ekipman ve prosedürlerinin yeterlilik açısından tasdik edilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Tüm ön-onay denetimleri, laboratuvar kontrollerine ve prosedürlere ilişkin bir değerlendirmeyi ve sonuç üretmek için kullanılan ham verilerin bir incelemesini de kapsamalıdır. Bir test yönteminin geliştirilmesinde kullanılan verilerin gerçekliği ve doğruluğu, gözden geçirilmelidir.

Denetim ekibi, yeni kurulan tüm tesislere, yeni kurulan ekipmanlara ve/veya yeni hammadde tedarikçilerine özel dikkat göstermelidir. Şayet, onaylanmamış tesisler kullanılıyorsa, bu durumun derhal raporlanması gerekmektedir. Normalde, bu tesislerin denetlenmesine gerek yoktur.

## 7. Numune Toplama ve Test İşlemleri

Ön-onay denetimleri, analitik metodların validasyonu için, numune toplama işlemini de kapsayabilir. Normalde, numune miktarı, üç tane tam analiz yapılabilmesine yetecek sayıda olmalıdır. Laboratuvarın farklı yönde bir belirti olmazsa, ürünün dozaj formuna bağlı olarak, aşağıdakiler için şu miktarlarda numuneler alınabilir:

- (a) Tablet ve kapsüller için: üretimden 300 birim;
- (b) Emjeksiyonlar (tek bileşen): üretimden 100 birim;
- (c) Emjeksiyonlar (kombinasyon):
- (d) üretimden 100 birim artı her bir bileşenden 10'ar adet numune;
- (e) Yeniden tertip için oral tozlar: üretimden 10 birim;
- (f) Oral likitler: 1 litre

Numunelerle birlikte, ilgili imalatçının analitik dokümanlarını, hatta denenilen laboratuvarında uygu-

lanan analitik metodların ve müracatçı tarafından numunelenen parti üstünde uyguladığı analizlerin bir kopyasını toplamak önemlidir. Analitik metodların daha iyi anlaşılmasında ve çoğaltılmasında, metod validasyon raporu çok yardımcı olabilir. Analizlerin tatbil edilmesi sırasında karşılaşılan problemler, müracatçı ve hükümet laboratuvarı arasında yapılacak bir bilgi alışverişiyle çözülebilir.

Numuneler, başvuruda tarif edilen yöntemlere uygun şekilde test edilirler. Müracatçıdan daha fazla bilgi isteyen yöntemlerle ilgili problemler varsa, laboratuvar direktörünün durumu incelemesi ve müracatçıyla temasa geçilip geçilmemesi konusunda karar vermesi gerekmektedir. İnceleme analizi için sunulan dokümantasyonun içine yazılı talep de eklenmelidir.

Her bir metod validasyon/onay raporu, şu kelimeleri kapsamalıdır:

Teslim alınan test numunelerinin tanımlaması, test edilen ürünün tarifi ve başvuruda tanımlanan ürüne olan uyumun konfirmasyonu.

Hesaplamaların da olduğu orijinal analitik worksheet'ler, uygulanan tüm testlerin sonuçları, analist(ler)in yorumları, ilgili spektra, kromatogramlar vs. ve müracatçının verdiği verilerden elde edilen sonuçlarla, tatbik edilebilen spesifikasyonlar arasında yapılan bir mukayese.

Müracatçı ve laboratuvar tarafından uygulanan her bir testin değerlendirmesi.

Yöntemlerin kabul edilebilir mi, yoksa belirtilen değişiklikler yapıldıktan sonra mı kabul edilebilir olacağına yoksa kabul edilemez mi olduklarına dair bir tavsiye kararı.

Numuneler, ön-onay denetimi süresince toplanmamışsa, müracatçı tarafından sunulan numunelerin analitik incelemelerinin sonucu, en azından destek bilgileri olarak kullanılabilirler.

Rezerv numuneler, ilgili dokümanlar ve laboratuvar raporlarının kopyaları, ulusal düzenlemeler tarafından belirlenen bir süre zarfından sıralı ve yenilenebilir bir şekilde muhafaza edilmelidir. Tüm materyallerin, en az 3 sene boyunca ya da hazır ürünün son kullanım tarihinden sonraki 1 sene zarfında saklanması tavsiye edilmektedir.

### 8. Düzeltici/İdari Kararların Takibi

Denetçiler kurulu (ilaç düzenleme kurulunun denetçiler grubu), uygulama dahilindeki ürünün üzerinde advers bir etkisi olan İyi Üretim Uygulamaları'ndan ve diğer uygulama gerekliliklerinden herhangi bir sapma söz konusu olduğunda, onaylama sürecini askıya almalıdır. Belirgin problemlerin örnekleri şunlardır:

Ön-onay yığınlarıyla alakalı veri ve koşulların yanlış beyanı.

İyi Üretim Uygulamaları'na uygun şekilde imal edilmeyen partilerin ön-onayı.

Kayıtların geçerliliğine ilişkin belirgin soruların ortaya çıkmasına neden olan tutarsızlıkları ve/veya uyumsuzlukları.

Şayet uygulamalar, İyi Üretim Uygulamaları'na belirgin biçimde uyum sağlayamadıkları için reddediliyorlarsa, gerekli düzeltici tedbirlerin alınması için hemen aksiyon alınmalıdır. İlaç düzenleme kurulunun, denetçiler kurulunun uygulamanın onayını elinde bulundurmamak suretiyle önergeyi çıkarttığını, uygulamayı yapan kişiye bildirmesi ve bu önergele- rin gerekçelerini açıklaması beklenir.

### Referanslar

Farmasötiklerin kalite güvencesi. Yönetmeliklerin ve ilgili materyallerin özeti. Cilt 2. İyi Üretim Uygulamaları ve denetim. Cenevre, DSÖ, 1999.

İyi Üretim Uygulamaları: imalat süreçlerinin onaylanmasına ilişkin yönetmelikler: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına İlişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzdördüncü rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1996, Ek belge 6 (DSÖ Teknik Raporları Serisi, No. 863)

İyi Üretim Uygulamaları: İnsanlar üzerinde yapılacak klinik deneyler için şüpheli farmasötik ürünlerin imalatına ilişkin ilave yönetmelikler: Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarına İlişkin DSÖ Uzman Komitesi. Otuzdördüncü rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1996, Ek belge 7.

### Farmasötik İmalatçılarının Denetimi<sup>1</sup>

Bu yönetmeliklerin amacı, DSÖ Üye Ülkelerindeki farmasötik denetim uygulamalarındaki harmonizasyonu desteklemektir. Bu yönetmelikler, hükümet denetçilerine yönlendirilmektedir.

– Özellikle de küçük ulusal denetim mercilerinde çalışanlara

(1) İmalatçıların, İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'ye uyum içinde çalışıp çalışmadıklarını denetlenmelerine yardım etmek için

(2) Bu kişiler, imalatçılara başlı başına değer katacaklardır

– Özellikle kendi kendine denetim ya da odit amacıyla angaje olduklarında.

Bu kişiler, insanlar için ve veterinerlik kullanımındaki farmasötik ürünlerin ve imalatlarında kullanılan ilaç maddelerinin (aktif farmasötik muhteviyar veya toplu ilaç maddeleri) Nihai dozajlarının kontrolünü ve imalatını da denetliyor olacaklardır. Ulusal bağlamda bakıldığında, benzer yönetmeliklerin sıklıkla farmasötik ve biyolojik ürünleri, medikal aletleri, teşhis ürünlerini, besinleri ve besin ek maddelerini kontrol etmekte oldukları için, bunların kapsama-

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.)

rının genişletilmesi gerekebilmektedir. Her koşulda, aynı temel prensipler geçerli olmaya devam edecektir.

Farmasötik imalat tesislerinin, İyi Üretim Uygulamaları'na uygun biçimde çalışıp çalışmadığının denetimi ve bu bağlamda yetki belgesinin verilmesi, ilaç kontrolünün hayati bir kısmını teşkil etmektedir. Bunlar, aynı zamanda İhracatı yapan ülkenin kompetan denetim mercisi tarafından çıkartılan ve sözkonusu ürünün İyi Üretim Uygulamaları'na uygun tesislerde ve uygun uygulamalar dahilinde imal edildiğini gösterir bir tasdikname gerektiren Uluslararası Ticarete Hareket eden Farmasötik Ürünlerin Kalitesine ilişkin DSÖ Sertifikasyon Taslağına (5) ilişkin işlemlerde önemli bir noktayı temsil etmektedir.

Şirketin personeli tarafından yürütülen ve fabrikaya ya da onun bir parçasına ilişkin yaptığı kendi kendini denetim veya iç denetim;

Bir şirketin kalite sisteminin, Uluslararası Standartizasyon Örgütü (ISO 9000-9004 (4)) veya İngiltere Standart Enstitüsü (BS 5750 (5)) veya muadil ulusal standart mercileri tarafından yayınlanmış standartlara uygunluğunun incelenmesini sağlamak amacıyla bağımsız bir kişi ya da bir grup insan tarafından gerçekleştirilen denetim;

Müşterinin yetkili kurumları tarafından gerçekleştirilen imalatçı ya da tedarikçi denetimleri.

Hükümet denetçiler kurulu, ulusal ilaç düzenleme kurumlarının yürütme kolunu temsil etmektedir. Bu kurulun fonksiyonu, imalatçıların, tüm ehliyet koşullarına ve özellikle de İyi Üretim Uygulamaları'na tamamen bağlılık göstermelerini sağlamaktır. Amaçlar, üretimin genel standartlarını kontrol etmek ve yürürlüğe sokmak ve spesifik farmasötik ürünlerin imalatına izin çıkartmaktır. Birinci amaç, üretimin sıralı biçimde takip edilmesini ve DSÖ tarafından yayımlanan veya ulusal olarak kabul edilmiş şartnamelerce belirlenen İyi Üretim Uygulama-

ları (GMP) yönetmeliklerini baz alan kontrol aktivitelerini takip etmektir. İkinci amaç, üretimin ve imalatçının belirli ürünlerin imalatında kullandığı kalite kontrol prosedürlerinin hatasız biçimde yürütüldüğünü ve bunların ilgili lisans uygulamalarında ele alınan verilere uygun halde olduğunun onaylanmasını gerektirmektedir. Denetim, elbette ki, ulusal nizamnamelere ve kanunlara ve/veya mevcut kaynaklara bağlı olarak gerçekleştirilecektir.

### Denetçinin Görevi

Denetçilerin, farmasötik ürünlerin imalatı ve/veya kalite kontrolü üzerinde önceden eğitim almış olmaları ve pratikte deneyim sahibi olmaları gerekmektedir. Bu pozisyon için, farmasötik imalatında daha önceden deneyimli olan eczacılar, kimyagerler veya bilim adamlarının düşünülmesi gerekmektedir.

Süregelen eğitimlerde, denetçilerin sahada yapılan çalışmalarda deneyimli denetçilere eşlik etmeleri ve ayrıca ilgili konularda, özellikle de modern farmasötik teknolojisi, mikrobiyoloji ve kalite kontrolün istatistikî yönleri konulu seminer ve kurslara katılmaları gerekmektedir. Bir denetçinin öncelikli sorumluluğu, imalat standartları ve spesifik ürünlere uygulanan kontrollere ilişkin detaylı ve sonuçlara dayanan bir rapor sunmaktır. Yine de, denetimler, hataların, düzensizliklerin ve bozuklukların toplam envanterini yansıtmakla sınırlı kalmamalıdır. Ulusal yönetmeliklere bağlı kaldığı, ticati değeri pşan bilgilerin güvenliğiyle ilgili anlaşılmalara ters düşmediği sürece, üretimin ve kontrol prosedürlerinin, başarıyla nasıl düzeltilebileceğine dair tavsiye ve bilgiler paylaşılabilir. Bir denetçiden, bir süreç-içi test prosedürünün nasıl geliştirileceğine ve kendi düşüncesine göre halkın çıkarını gözeterek diğer yardımcı fikirleri paylaşması her zaman beklenmelidir. Bir denetim işlemi, imalatçının, İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) uyum sağlamak ve belirgin bozuklukları tamir etmek için imalatçıya yardımcı olacak ve onu motive edecek bir fırsat olarak kabul edilebilir.

## Denetim Süreci

Planlama, organizasyon, çalışma metodu ve sonuç raporunun formatı, her zaman denetimin kesin hedefi olarak belirlenmelidir. Denetimler, hedeflerine göre farklı özellikler gösterir:

### Rutin Denetim

Bu, İyi Üretim Uygulamalarının (GMP) ve lisanslama hükümlerinin tatbik edilebilir tüm bileşenlerinin eksiksiz denetimidir. Bu denetim, şu koşulları altında gerçekleştirilebilir:

- İmalatçı yeni kurulduğunda;
- İmalatçı operasyonlara başlamak için lisansını yenilemek isterse;
- İmalatçı yeni ürün hatları veya yeni ürünler çıkartmışsa veya imalat metotlarında veya süreçlerinde belirgin modifikasyonlar yapmışsa, veya temel personelinde, tesislerinde, ekipmanlarında vs. değişiklikler yapmışsa;
- İmalatçının İyi Üretim Uygulamalarına uyumsuzluk konulu geçmiş bir tecrübesi varsa; İmalatçı son 3-5 yıl içinde denetlenmemişse.

### Kısa Denetim

Önceki rutin denetimlere bakıldığında, İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) tutarlı bir şekilde uyum gösterdiği kayıtlara geçmiş olan imalatçılar, kısa denetim için uygunlardır. Kısa denetimin odaklandığı nokta, tüm İyi Üretim Uygulamaları (GMP) performansının göstergeleri olarak seçilen sınırlı sayıda İyi Üretim Uygulamaları (GMP) hükümleri ve ayrıca son denetimden beri gerçekleşen belirgin değişiklikler üzerine kurulmuştur. Toplamda bakıldığında, elde edilen bilgiler, firmanın, İyi Üretim Uygulamalarına olan yaklaşımını da ortaya koyacaktır. Kısa denetimler esnasında elde edilen sonuçlara göre tatmin edici olmayan İyi Üretim Uygulamaları, daha kapsamlı bir denetime ön ayak olmalıdır.

## Takip Eden Denetim

### [Yeniden Değerlendirme veya Yeniden Denetim]

Takip ziyaretleri, düzeltici aksiyonların sonuçlarını gözlemek amacıyla yapılır. Bunlar, normalde ilk denetimden sonra, bozuklukların niteliklerine ve yapılması gereken işlerin nevine bağlı olarak 6 hafta ile 6 ay arasında gerçekleştirilir. Bunlar, denetimde gözlenmemiş olan veya yeterli şekilde yürürlüğe konulmuş olmayan spesifik İyi Üretim Uygulamaları (GMP) hükümleriyle sınırlıdır.

## Özel Denetim

Şikayetlerden veya şüpheli kalite bozuklukları olan ürünler nedeniyle piyasadan toplanan ürünlere istinaden spot kontrollerin yapılması için, özel ziyaretler gerekli olabilir. Advers ilaç reaksiyonlarının raporları da herşeyin yolunda olmadığını bir göstergesi olabilir. Bu tür denetimler, bir ürüne olduğu kadar, ilgili bir grup ürüne veya harmanlama, sterilizasyon veya etiketleme gibi spesifik işlemlere de odaklanabilir. Pazarlama izninin veya ihracat yetki belgesinin çıkartılabilmesi için ön-şart olan spesifik bir ürünün nasıl imal edildiğinin anlaşılması da özel ziyaretlerin gerçekleştirilmesi için bir gerekçe olabilir. Özel ziyaretlerin bir diğer gerekçesi ise, spesifik operasyonlar konusunda spesifik bilgiler toplamak veya spesifik operasyonları soruşturmak veya imalatçıya düzeltici şartnameleri bildirmek olabilir.

## Kalite Sistemi İncelemesi

Kalite sistemi incelemesi, nispeten yeni bir konsepttir. Amacı ise, işlemlerin tatmin edici bir şekilde yapılabilmesi için bir kalite güvence sistemi tanımlamaktır. Bu, kalite sisteminin ve şahit olunması gereken standartların, imalatçısının kalite güvence politikasını da kapsayan bir manuelin içinde tanımlanmasını gerektirmektedir. Bu inceleme aynı zamanda, yönetmeliklerin yürürlüğe alınması için gerekli olacak yönetim yapısını da tarif etmelidir. Ayrıca, ürün için yeterli kalite standartlarının sağlanması için gerekli olan her bir yönetim alanının belirlen-

mesini, imalat süreçlerinin hatasız bir şekilde tanımlanmasını, kayıtların tutulmasını ve kalite kontrol ve diğer kalite güvence aktivitelerinin yerine getirilmiş olmasını sağlamalıdır.

### Denetimlerin Sıklığı ve Süresi

Yapılacak ziyaretlerin sıklığı ve süresi, hem gerekli olan denetimin nevine hem de denetçilerin iş yüküne ve sayısına göre belirlenmelidir. Yeni imalat kuruluşlarına çalışma ehliyeti verilmeden önce, bu yerlerin denetlenmesi gerekmektedir. Yeni imalat tesislerinin de, imalat işlemine geçmeden önce denetlenmesi gerekmektedir. Tüm şirketler için, denetimler düzenli bir takvime göre yapılmalı, ideal olarak da yıllık olarak gerçekleştirilmelidir.

Geniş çeşitlilikte ürün pazarlayan büyük şirketler için ise, üretim alanlarının denetimi, daha uzun bir periyod (örn. 5 sene <ki bu da imalat lisansınının veya İyi Üretim Uygulamaları sertifikasının geçerlilik kazanması için gerekli olan süredir>) içinde birkaç ziyarete bölünebilir. Herhangi bir denetimin uzunluğu, şirketin büyüklüğüne veya ziyaretin amacına göre değişebilir. Bu süre, birkaç günden 2 haftaya kadar hatta daha bile fazla uzayarak çeşitlilik gösterebilir. Gerekli olan zaman da, ziyaret için görevlendirilen denetçilerin sayısına bağlıdır. Pek çok ülkede, ziyaretler bir ya da birden fazla denetçi tarafından gerçekleştirilir, hatta biyolojik maddelerin üretimi, steril üretim alanları veya diğer özel alanlar incelenecekse, bu denetçilere uzmanlar da eşlik edebilir.

### Denetim İçin Hazırlanma

İlaç denetimi, denetçinin çalışma masasında başlar. İlaç düzenleme kurulundan gelen bilgiye göre ziyaret edilecek şirkete dair bilgilerin olduğu dokümanlardan incelemeler yapılmalıdır. Bunların içinde, imalat lisansı, öncü ilaçlar için pazarlama yetki dosyaları, advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin raporlar, şikayet ve piyasadan mal toplama raporları, düzeltici (gözetim) testlerinin sonuçları ve önceki denetim

raporları bulunmalıdır. Hissedarlar için verilen yıllık raporlar da dahil olmak üzere tüm şirket dokümanları, şikayet dosyası ve kendi-kendine denetim/iç denetim raporları, önemli bilgi kaynaklarıdır. Bunların sonuncusu, ulusal kanunlara bağlı olmak üzere, denetçi tarafından elde tutulabilir. Bazı ülkelerde, denetçiye, denetçinin kendi raporundan sonra, şirketin kendi iç denetim raporlarını sunması yönünde uzlaşma gerçekleşmiş durumdadır. Her türlü durumda, kendi-kendine denetimlerin frekansını ve söz konusu denetimlerin fabrikanın hangi kısımlarına uygulanmış olduğunu onaylamak mümkün olmalıdır.

### Yürütme

Duyurulan denetimler, yeni fabrikaların ve üretim hatlarının değerlendirilmesini ve lisans yenilemesine ilişkin verilecek kararı kapsamaktadır.

Duyurulmayan denetimler ise, kısa, takip amaçlı ve özel ziyaretler için gereklidir. Belirgin ülkelerde, düzenli (normal) denetimler, yönetmelik gereği duyurulmak zorundadır.

Ziyaret genellikle, denetçi(ler)le, şirket veya fabrika temsilcileri ve denetlenecek ürün ve alanlardan sorumlu olan kişiler arasında yapılan toplantıyla başlar. İmtatnamelerin (kimlik belgesi ve ehliyetlerin) sunulması, yetki mektuplarının denetlenmesi ve denetimin ne amaçla yapıldığında dair bir açıklamanın yapılması gerekmektedir. Denetlenmesi amaçlanan ürünlerin denetime hazırlanmasında sorumlu en az bir kişinin, denetime "eskort" (eşlik) etmesi, şirket menfaatine olacaktır. Eskort edecek kişiler, şirketin kalite sistemine aşina olan ve kendi-kendine denetim programıyla ilintili olan kişiler arasından seçilmelidir. Toplantıdan sonra, şirket dokümanlarının denetçi tarafından veya ziyaret esnasında çat kapı okunarak veya her iki yöntemle dikkatle incelenmesi faydalı olabilir. Bu, denetçiye, denetim konusunda planı finalize etme imkanı verecektir. Denetçinin bu planı bağımsız bir şekilde hem oluşturması hem de takip etmesi tavsiye edilir. Şir-



ket yönetiminin denetime eşlik etmesini kabul etmemelidir. Denetimlerin gerçekleştirilmesi için bazı kurallar şöyledir:

- Denetimler, mümkün olduğunca orijinal plana bağlı kalınarak gerçekleştirilmelidir; süreç-içi test işlemleri ve çalışma dokümanları gibi tesislerin belirli alanları için spesifik olan kalemlerin, operasyon noktasında kontrol edilmesi gerekebilir. Su üretimi, numune depolaması ve validasyon gibi işlemleri gerçekleştirmek için özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir.
- Üretim akışımı, başlangıç materyallerinin teslim alınmasında, hazır ürünün sevkiyatına kadar olan tüm süreci baştan sona kapsayacak şekilde takip etmek tavsiye edilmektedir. Piyasadan toplanan ve iade edilen ürünlerin sıklığı dikkatli bir şekilde not edilmelidir.
- Master formül, test spesifikasyonları, standart işlemler prosedürleri ve parti kayıtları gibi dokümanlar (protokol analizleri vs. ve baskılı materyalleri ve etiketleme işlemleriyle alakalı olan belgeler de dahil olmak üzere), yakın onay gerektirmektedir.

Dokümantasyonu onaylama ihtiyacına olan önyargı olmaksızın, denetimin büyük oranda gözleme dayandırılması ve imalatçının toplam çalışma saatlerini kapsamı zoruridir. Denetçinin fabrika turuna, fabrikaya geldikten çok kısa bir süre sonra başlaması tavsiye edilmektedir. Denetçiler muhtemelen kısa bir kontrol listesi kullanarak, tüm işlem alanlarının soruşturulduğundan emin olabilirler. İyi Üretim Uygulamalarından geliştirilerek hazırlanan detaylı bir kontrol listesi, özellikle denetçilerin eğitimi için kullanışlıdır. Deneyimler, çok detaylı bir kontrol listesine sıkı sıkıya bağlı olmanın, soruşturmaya tabi şirket/fabrikanın kalite güvence sisteminin eleştiriyeye açık alanlarında daha fazla zaman harcanmasına neden olduğunu göstermiştir. Deneyimli bir denetçi için, imalatçının zayıf yönlerini bilmek ve birazlık da içgüdülerden faydalanmak, kontrol listesinden çok daha fazla işe yarayabilecektir. Tavsiye edilen

yayımlarda ve Ek Belge 1'de listelenen dokümanlarda, farklı kontrol listesi örneklerini görebilirsiniz.

### Stabilite Test Programı

Denetçi, tüm ürünlerin numunelerinin, üretim hatından düzenli olarak çekilerek stabilite testine dahil olmak üzere hazır hale getirilen belgeli bir süregelen programın var olduğundan tatmin olmalıdır. Muhafaza edilen numuneler için yapılan test takvimi, uygun sıcaklık ve ışıklandırma koşullarını ve belirtilen raf ömürleriyle tutarlı sonuçlar elde eden stabilite-gösteren uygun analitik yöntemleri kullanılmalıdır. Sistemler, imalat sürecindeki veya formlündeki herhangi bir değişiklikten sonra, ürün stabilitesinin yeniden değerlendirilmesine imkan vermemelidir.

Son denetimden beri tesislerdeki, ekipmanlardaki, ürünlerdeki ve üst düzey personelindeki belirgin değişikliklerin not edilmesi gerekmektedir. Buradaki amaç, değişikliklerin zayıflıkların olduğu muhtemel alanları veya İyi Üretim Uygulamalarıyla olan uyumsuzlukları temsil ediyor olmasıdır. Örneğin, yeni ekipmanlar, prosedürlerde değişikliklerin yapılmasını gerektirebilir; yeni üretim hatları, yeni ürün master dosyaları gerektirebilir ve kalite kontrol müdürü gibi üst düzey personelden ayrılmaların olması, davranışsal ya da prosedürel değişikliklere ön ayak olabilir.

Bazı durumlarda, bir denetçinin şirketin farklı birimlerine, belgelerine veya bilgilerine ulaşması gerekebilir. Denetçinin yetkileri ideal olarak kanunlarca belirlenmelidir ancak açık yasal ve düzeltici koşulların eksik olduğu durumlarda, İyi Üretim Uygulamaları kanunlarının kılavuz olarak kullanılması ve denetçinin de kanunda listelenen tüm gerekliliklere uyumun sağlandığını onaylama hakkının bulunması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Denetçi, İyi Üretim Uygulamaları'nda bulunmayan bilgiler - örn. finans ve personel - ki bu da şirketin sorumluluklarıyla veya personel eğitim ve gelişimiyle

yolu kesişmeyen bir noktadır - konusunda endişelenmemelidir.

Ziyaret esnasında çekilen fotoğraflar veya videolar, raporlar için kusursuz ilustratif materyaller olabilirler. Ulusal Kanunlar, denetçinin, denetim esnasında, üretim tesislerinin veya laboratuvarların görsel kayıtlarını alma hakkına sahip olmasını şart koşmaktadır.

Pek çok durumda, imalat alanının havasının fotoğrafı, hatta belki de çevreleyen zeminle birlikte çekilen fotoğraf, raporlarda bulunması amacıyla, ilgili diğer dokümanlarla beraber şirketten alınabilir.

### Numunelerin Toplanması

Denetçinin, ziyaret esnasında resmi kalite kontrol laboratuvarlarında testlere tabi tutulması için numuneler toplaması normal bir uygulamadır. Numuneler, genellikle piyasaya çıkarılan ürünlerden alınır (örn. hazır ürünler deposundan) ancak bunlar aynı zamanda hammadde stoklarından veya süreç-içi materyallerinden de alınabilirler. Numune bütünlüğünü koruyabilmek için, yürütme veya yasal amaçlı her türlü protokol, numunelerin toplanması, analiz ve dokümantasyon konularında gerekli olan prosedürleri oluşturmalıdır. Şunların açıkça belirtilmesi de ayrıca gerekmektedir:

Numunelenen ürün(ler)in isim(ler)ini, parti numara(lar)ını, tarihi, kaynağı, numune sayılarını ve paketleme ve depolama koşullarına ilişkin işaretleri; Numuneleme koşulları, örn. şüphelenilen kalite bozuklukları, rutin gözetim, İyi Üretim Uygulamalarına olan uyumun onayı; Mühürlerin, numune materyallerinin konteynırlarının üzerine koyulması talimatları; Denetçinin numuneleri teslim alması karşılığında yazılı bir onay belgesi (muhtemelen imalatçının analiz sertifikalarıyla veya diğer destek dokümanlarıyla birlikte).

Şirket rafakatiyle temsil edilen imalatçı, herhangi bir sorun daha sonra ortaya çıktığında, "fabrika-içi"

testleri uygulayabilmek için, aynı parti(ler)den duplike numuneler alması konusunda desteklenmelidir. Denetimden sonra, denetçi tesislerden ayrılmadan önce, şirket yönetimiyle son bir kez görüşmesi tavsiye edilir. Mümkünse, denetçi, tatmin edici olarak görmediği bulguların bir listesini yönetime sunabilir ve yönetimin cevap vermek isteyebileceği tüm düzensizlikleri ve diğer gözlemleri paylaşabilir.

### Rapor

Raporların dört parçaya bölünmesi tavsiye edilir: şirket veya imalat tesisi hakkında genel bilgiler, denetimin tanımı, gözlemler ve sonuçlar. Ek belgelerin içinde, destek bilgileri de bulunabilir (imal edilen ürünlerin bir listesi, bir organizasyon şeması, yıllık şirket raporu, fotoğraflar vs.). Üçüncü ve dördüncü kısımlar birleştirilebilir. Farmasötik Denetim Kurulu için hazırlanan belgenin içinden çıkartılan Ek belge 2, denetçinin raporunun içeriğine ve formatına bir örnek teşkil etmektedir.

Denetçiye zaman kazandırmak için, temel bilgileri içeren raporun ilk bölümü, raporda açıkça belirtilmesi ve sağlanan bilgilerin, denetçi tarafından ziyaret esnasında onaylanması kaydı şartıyla şirket tarafından önceden tedarik edilebilir. Dahil edilmesi düşünülen kalemelerden bazı örnekler, Ek Belge 2, Bölüm C, "Tesis master dosyası"nda verilmiştir. İkinci kısım, fabrika, depoların, laboratuvarların, kayıtların, dokümanların vs. hangi kısımlarının denetlendiğini ayrı ayrı belgeleyecek şekilde, denetimin tüm ilerleme sürecini adım adım tarif etmelidir. Üçüncü kısım ise gözlemlere ayrılmıştır. Bir önceki denetimden beri ortaya çıkan değişiklik, gelişme ve bozulma örneklerinin denetçi tarafından not edilmesi gerekmektedir.

Pozitif gözlemler, firmanın başarıyla yürüttüğü ve İyi Üretim Uygulamalarına iyi örnekler olarak sayılabilecek süreçlerin bir tanımı formatında olmalıdır. Negatif gözlemler ise (İyi Üretim Uygulamalarında yaşanan uyumsuzluklar) bozulmanın sistemin kendisinde mi yoksa sisteme uyum sağlamada yaşanan

eksiklikte mi olduğu arasında ikiye ayrılmalıdır. Örneğin, temizliğin olması gereken seviyenin altında olduğu ortaya çıkmışsa, Standart işlem prosedürlerinin mi eksik ya da yetersiz olduğunu yoksa yeterli yazılı prosedürlerin mevcut olduğunu ancak personel tarafından mı bunlara riayet edilmediğini bilmek çok önemlidir.

Raporun son kısmında, denetçinin eksiklikleri, tatminkar olmayan uygulamaları vs. (önem sırasında yukarıdan aşağıya doğru sıralayarak) özetlemesi, düzeltici aksiyonlar önermesi ve tavsiyelerde bulunması gerekmektedir. Bu kısımın beraber üçüncü kısmın, denetim sonunda şirket yönetimine ve yetkili sorumlu kişilerce tartışılması gerekmektedir. Yazılı raporun tamamının bir kopyası, üst düzey onaylardan sonra, bir kapak mektubu ile beraber şirket yönetimine sunulmalıdır. Alınması gereken düzeltici aksiyonlarla beraber bunların uygulanması için koynulan zaman limitlerinin de aynı şekilde şirket yönetimine sunulması gerekmektedir. Denetim raporları, ulusal nizamnamelere bağlı olarak gizli belgeler olarak muamele görebilirler. Belirli uluslararası anlaşmalar altında, raporların ilaç düzenleme kurulları arasında değiş tokuş edilmesi mümkündür.

### Düzeltilici Aksiyonlar

Ulusal yönetmeliklere bağlı olarak, düzeltici kurulların, tatmin edici olmayan uygulamaları düzeltmek ve şüpheli kalite defoları olan veya İyi Üretim Uygulamaları'na (GMP) uygun olmayan koşullar altında üretilmiş olan ürünlerin dağıtımını engellemek amacıyla aksiyon almaları mümkündür. Ekstrem vakalara baktığımızda, operasyonların kapatılması bile gerekli olabilir. Uygulamada ise, bu tedbirler, sağlık anlamında hayati tehlikelerin söz konusu olduğu durumlarda kullanılırlar. Pek çok ülkede, ilaç düzenleme kurulunun, imalatçının İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) uygun hareket etmediği durumlarda, bir ürünü askıya alması veya ürünün pazarlama iznini feshetme yetkisi vardır. Buna ek olarak, imalat ve pazarlama izinleri (ehliyetleri), ürünlerin

tescili ve varyasyon lisanının veya GMP sertifikasının çıkartılması, şirket gereken tedbirleri alıncaya ve muhtemelen de bu tedbirler yapılan yeniden denetim sonrası onaylanıncaya kadar ertelenebilir. Kural olarak, imalatçının itiraz hakkı saklıdır.

### Referanslar

1. Küçük ulusal ilaç düzenleme kurulları için rehber yönetmelikler: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzbirinci Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1990: 64-79 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 790) Farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzikinci Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1992: 14-79 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 823)

Uluslararası Ticarete Hareket Eden Farmasötik Ürünlerin Kalitesi için DSÖ Onay Taslağı: Farmasötik Ürünlerin Spesifikasyonları Konusunda DSÖ Uzman Komitesi. Otuzbirinci Rapor. Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 1990: 57-63 (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No. 790)

Uluslararası Standartlar: Kalite yönetimi ve kalite güvence standartları – Seçim ve Kullanım Yönetmelikleri (ISO 9000); Kalite Sistemleri

– Dizaynda/geliştirmede, üretimde, yürütmede ve hizmette kalite güvence modeli (ISO 9001); Üretimde ve yürütmede kalite güvence modeli (ISO 9002); Kalite Sistemleri

– Nihai denetim ve test aşamalarında kalite güvence modeli (ISO 9003); Kalite yönetim ve kalite sistemi elementleri

– Yönetmelikler (ISO 9004). Cenevre, Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu, 1987 (rev. 1990).

Kalite Sistemleri. Bölüm 2. İmalat ve Yürütme Spesifikasyonları (BS 5750: 2. Kısım) Londra, British Standards Institution, 1979.

