

LABORATUVAR AKREDİTASYONU

2. HAFTA

KOŞULLAR

KOŞULLAR

PLANLAMA

+

UYGULAMA

+

İZLEME

+

KAYDETME

+

RAPORLAMA

UNSURLAR

KOŞULLAR (KAYNAKLAR)

- İNSAN (PERSONEL YETKİNLİK, DENEYİMİ)
- FİZİKSEL (ALAN, YERLEŞİM, ÇALIŞMA ŞARTLARI, CİHAZ, HİJYEN, AYIRMA, VB)

KURALLAR

- ÇALIŞMA PLANI VEYA PROTOKOLLER (prosedürler)
- STANDART OPERASYON PROSEDÜRLERİ (TALİMATLAR, 5n 1k)
- KILAVUZLAR (METOD, STANDART)

KARAKTERİZASYONLAR (Tanımlama)

- TEST MADDELERİ (TEST VE REFERANS MADDELER)
- DOZ FORMLARI
- KİMYASAL ANALİZLER

DÖKÜMANTASYON

- HAM VERİLER
- SONUÇ RAPORU
- ARŞİVLEME

KALİTE GÜVENCE

- ISO 17025

GLP PRENSİPLERİ

1. İşletme (Test Birimi) organizasyonu ve personel
2. Kalite güvence programı
3. Tesis, yerleşim
4. Cihaz, malzeme ve reaktif
5. Test sistemleri
6. Test ve referans madde
7. Standart çalışma prosedürleri
8. Çalışmanın performansı
9. Sonuçların raporlanması
10. Kayıtların ve materyallerin muhafazası

1. Laboratuvar Yönetimi ve Personel

- Laboratuvar yönetiminin GLP'ya uyum için tam sorumlulukları
- Çalışma yöneticisinin GLP çalışmasının yürütülmesi sorumlulukları
- Baş Sorumlu sorumlulukları
- Çalışma personelinin sorumlulukları



2. Kalite Güvence Programı

- Kalite Güvence Programı, çalışmanın yrtlşnden bağımsız olan ve test kuruluşunun yönetiminin İyİ Laboratuvar Uygulamaları İlkelerine uymasını sağlamak üzere tasarlanmış, tanımlı bir sistemdir (personel dahil).



3. Test (Birimi) Laboratuvarları (Tesis-Yerleşim)

■ Genel;

Uygun büyüklük, yapı ve yerleşim

Farklı etkinliklerin yeterince ayrı tutulması

■ Test Sistemi;

Test sistemlerinin tehlike seviyesine göre oluşumu

Test sistemlerini etkilemeyecek şekilde uygun alan (ör. Havalandırma, basınç, sıcaklık vb)

Çapraz kirlenme için önlemler (ör. Malzeme- techizat depoların ayrılması)

■ Test ve Referans Maddeleri;

Güvenli depo ve alanlar

■ Arşiv

■ Atık Bertarafı (örn. Kullanılan besiyerlerinin sterilizasyonu)

4. Cihazlar, Malzemeler ve Reaktifler

- Uygun Yerleşim ve yeterli kapasiteye sahip olmalıdır.
- Düzenli olarak temizlenmeli, bakımı yapılmalı ve kalibre edilmelidir ve bu etkinliklerin kayıtları tutulmalıdır. Kalibrasyonlar ulusal ve uluslararası standartlarda izlenebilmelidir.
- Kimyasallar, reaktifler ve çözeltiler ne olduklarını, son kullanım tarihlerini, özel depolama talimatlarını, kaynaklarını, hazırlanma tarihlerini ve kararlılıklarını belirtecek şekilde işaretlenmelidir.
- Bir çalışmada kullanılan aletler test sistemlerine olumsuz etki etmemelidir.
- Kimyasal, reaktif, çözelti SKT etiketi



5. Test Sistemleri

■ Fiziksel / Kimyasal (aletler)

■ Biyolojik

Biyolojik test sistemlerinde verilerin kalitesini garantilemek için uygun depolama, saklama, taşıma ve bakım koşulları

- Hastalıklardan ari karantina prosedürleri
- Geliş tarihi ve geliş koşullarının kayıtları
- Test sistemlerinin belirlenmesi
- Hijyen prosedürleri

6. Test ve Referans Maddeleri

Test Nesnesi bir çalışmanın konusu olan bir nesnedir.

Referans Nesnesi (“kontrol nesnesi”) test nesnesi ile bir kıyaslama temeli oluşturmak üzere kullanılan bir nesne anlamına gelir.

Kabul, Muamele, rnekleme ve Depolama

Tanımlama (Karakterizasyon); kabul tarihi, son kullanım tarihi, alınan miktarlar, çalışmalarda kullanılan miktarlar.

Prosedürler:

- Homojenlik ve kararlılığı sağlayacak
- Kirlenmeyi ya da karışmayı önleyecek
- Depolama koşullarındaki kararlılığı sağlayacak
- Analitik amaçlarla numune alımını sağlayacak biçimde belirlenmelidir.

7. Standart Çalışma Prosedürleri

- Numune kabulü, etiketleme, örnekleme, hazırlık
- Ölçüm aletlerinin kullanım, bakım, temizlik ve geçerliliği
- Reaktif ve doz oranlarının hazırlanması
- Kayıt tutma, raporlama, muhafaza, kayıt ve raporların tekrar kullanımı
- Alanların hazırlık ve çevresel kontrolü
- Test sistemleri nakil, konum ve nitelik belirleme
- Çalışma öncesi, sırası ve bitiminde işlem
- Bertaraf (atık)
- Haşere, temizlik madde kullanımı
- Kalite güvence işlemleri

8. Çalışma Performansı

- Çalışma Planı
- Çalışma Planının İçeriği
- Çalışmaların Yürütülmesi

Belgelemede **5N1K** kuralı:

“Kim, Ne, Ne zaman, Nerede, Neyle, ve Neden yaptı?”

- GLP'nin temel ilkesi:

“kaydedilmeyen = yapılmamıştır”

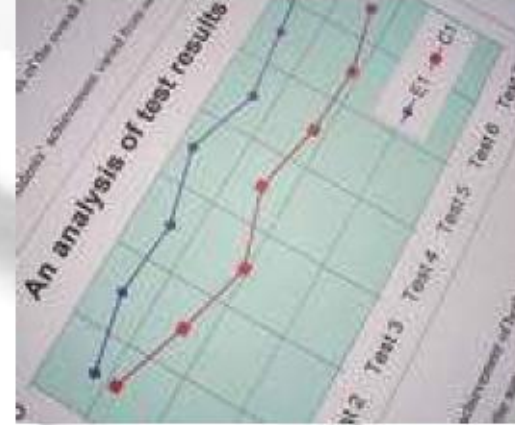
9. Çalışma Sonuçlarının Raporlanması

■ Genel

- Her çalışma için hazırlanmalıdır.
- Verilerin geçerliliği ve GLP'ya uygunluk konularında sorumluluk alındığını belirtmek amacıyla çalışma müdürü tarafından imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.
- Son raporda yapılacak düzeltmeler ve eklemeler, ekler biçiminde yapılmalıdır.

■ Sonuç Raporunun İçeriği

- Çalışmanın tanımı
- Sponsora ve test kuruluşuna ilişkin bilgi
- Tarihler
- QAU (KG uygunluk) beyanı
- Malzeme ve test yöntemlerinin tanımı (OECD test kılavuzu)
- Sonuçların saklanması



10. Kayıtların ve Malzemelerin Saklanması ve Depolanması

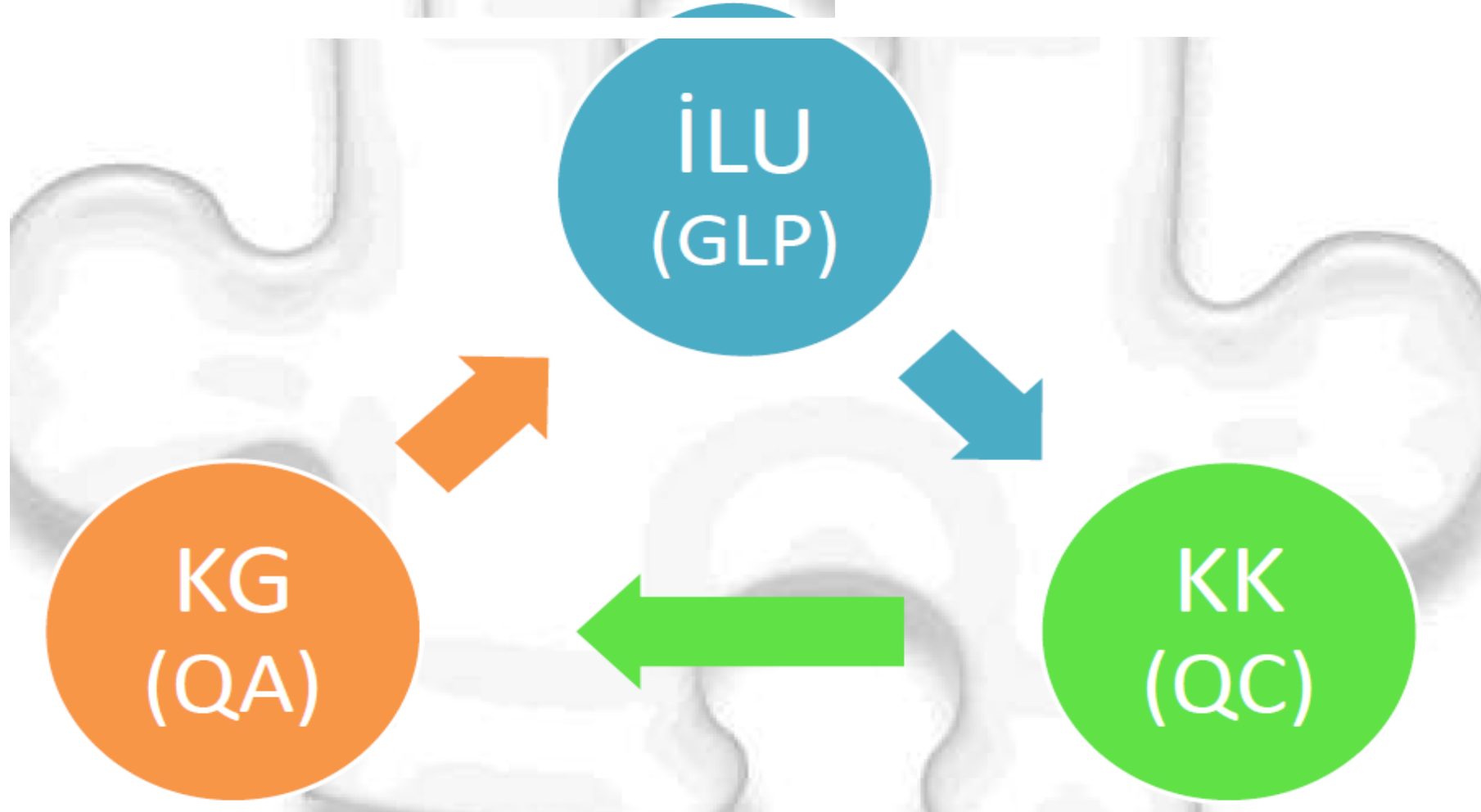
GLP sisteminin genel felsefesi, geriye dönük doğruluk araştırmalarına olanak sağlamaktır.

Arşiv: doğru tasarlanmalı ve uygun biçimde yönetilmelidir.

Arşivlerde aşağıdakiler saklanmalıdır (süre ilgili makam tarafından belirlenir):

- Çalışma planı, ham veriler, test numuneleri ve referans nesnelere, örnekler ve her çalışmanın son raporu
- Tüm Kalite Güvence denetimlerinin kayıtları, ana zaman çizelgeleri
- Personel yetkinliği, eğitimi, deneyimleri ve iş tanımları
- Cihazların bakım ve kalibrasyon kayıtları
- Bilgisayar sistemlerinin teyit belgeleri
- SOP'lerin geçmişine ilişkin dosyalar
- Çevre izleme kayıtları

Özetle.....



Denge

Dezavantajları

Avantajları

Yavaş numune akışı

Kalite yönetim sistemi maliyeti (%30 fazla)

Belgelendirme maliyeti

Toplam maliyette düşüş

Güvenilir sonuç - uluslararası rekabet

Daha iyi yönetim

Daha az analiz tekrarı

MİKROBİYAL KONTAMİNASYON TESTİ

- **AMAÇ-KAPSAM:**

- Mikrobiyal kontaminasyon laboratuvarında steril olmayan farmasötik ürünlerin mikrobiyolojik kalitesini belirlemek.

- **SORUMLULUKLAR:**

- Uygulayan : Analist yardımcısı, Analist
- Kontrol eden : Laboratuvar Sorumlusu

- **13 tane farklı besiyeri**
- Besiyerlerinin hazırlanması, otoklavlanması (**Şerife**)
- Otoklav bandı dosyası (**Şerife**)

- **Kullanılan test suşları şunlardır :**

- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (NCIB 9518,CIP4.83)
- *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126)
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (NCIMB 8626, CIP 82.118)
- *Salmonella typhimurium* Tavsiye edilen suş numarası yok.
- *Salmonella aboni* (NCTC 6017, CIP 80.39)
- (**Şerife-Burcu**)

- Besiyeri Kontrol (**Burcu-Seda**)
- Cihaz Kontrol (**Burcu-Seda**)

UYGULAMA:

7.1.2. Çalışma yapılacağı zaman mikrobiyal kontaminasyon **protokol kayıt defterine**, protokol numarası verilerek, ürün adı, seri numarası, firması, nereden geldiği, ne amaçla geldiği, geliş tarih ve sayısı, ekim tarihi ile birlikte yazılır (**Meral**).

7.1.1. Mikrobiyal kontaminasyon laboratuvarına havele edilen tüm steril olmayan farmasötik preparatlar geliş tarihine göre **numune dolabına** dizilir. (**Şerife**)

7.1.3. Her kayıt edilen numunenin üzerine, seri numaraları dikkate alınarak kendine ait protokol numarası yazılır. (**Şerife**)

7.1.4 Biyogüvenlik kabini içerisi % 10'luk sodyum hipoklorit çözeltisi ile silinir. (**Şerife**)

7.1.5. Çalışılacak numunelerle birlikte tampon, D ve A besiyerleri protokol numarası verilerek biyogüvenlik kabini içine yerleştirilir. (**Şerife**)

6. Numunelere gerekli desimal dilüsyonlar hazırlanır. Bu sayede kolay hesaplama için koloni sayısının 10 ila 100 arası olması beklenebilmektedir. (**Şerife**)

7. Toplam aerob bakterileri tespit etmek için B besiyerleri, toplam küf ve mayaları tespit etmek için C besiyerleri buzdolabından çıkarılarak su banyosunun içinde eriyinceye kadar bırakılır. (**Şerife**)

8. Eriyen besiyerleri 45°C'ye ayarlanmış su banyosu içine yerleştirilir. (**Şerife**)

9. Tartılan 10g numune buffer tamponunun içine konup, 20 dakika su banyosunda homojen hale gelmesi için bekletilir. (**Burcu-Seda-Demet**)

10. 20 dakika sonra buffer tamponundan pipetle 1ml çekilir. Ürünün 0.1g temsil eden miktarının dilüsyonları yapılır. (**Burcu-Seda-Demet**)

11. Plak sayım yöntemi ile 9-10 cm çapında petri kutuları kullanılarak her dilüsyon için paralel çalışma yapılır. (**Burcu-Seda-Demet**)

12. Petri kutulara dilüsyon faktörleri yazılarak, her dilüsyondan petri kutularına 1 ml geçilir. 45 °C'de erimiş B ve C besiyerleri petri kutulara dökülerek katılaşıncaya kadar yatay ve soğuk bir yüzeyde karıştırılıp bekletilir. (**Burcu-Seda-Demet**)

- 7.1.13. Petrilere dökülen B besiyeri, katılaştıktan sonra 35°C'deki etüve 5 gün inkübasyonda bırakılır. C besiyeri ise katılaştıktan sonra 22.5°C deki etüve 5 gün inkübasyonda bırakılır. (Daha kısa sürede daha güvenilir bir sonuç alınmadığı sürece) (**Burcu-Seda-Demet**)
- 7.1.14. Her plak için koloni oluşturma birimi (kob) sayısı hesaplanır ve kayıt edilir. Üründe gram veya ml başına düşen sonucu kob cinsinden elde etmek için plak üstünde yazan dilüsyon oranı ile bu sayı çarpılır. (**Burcu-Seda-Demet**)

- Spesifik mikroorganizmaların tespiti
- Bunun için katı besiyerinden patojene ait sıvı besiyerine geçiş yapılır. (**Burcu-Seda-Demet**)
- İleri tanımlama gerekirse biyokimyasal testler yapılır. (**Burcu-Seda-Demet**)

Ürün miktarı ile ilgili sonuçlar			Muhtemel bakteri sayısı (gram/ürün)
0.1.g veya 0.1 ml	0.01.g veya 0.01 ml	0.001.g veya 0.001 ml	
+	+	+	10 ³ den fazla
+	+	-	10 ³ den az,10 ² den fazla
+	-	-	10 ² den az,10 dan fazla
-	-	-	10 dan az

(Burcu-Seda-Demet)

RAPORLANDIRMA

8.1. Rapor sonuçları rapor dosyasında saklanır.

8.2. Proplem olunca test tekrarı için protokol kayıt defterine protokol numarası verilerek preparat ikinci kez gerekirse üç kez çalışılır. İlk tekrar için protokol sayısına T_1 ikinci tekrar için T_2 yazılır. (**Burcu-Seda-Demet**)

8.3. Preparat hakkındaki bilgiler ve test sonucu mikrobiyal kontaminasyon rapor kağıdına iki nüsha olacak şekilde yazılır. Analist ve laboratuvar sorumlusu kontrol ettikten sonra imzalar. (**Burcu-Seda-Demet**)

KAYITLAR:

11.1. Mikrobiyal kontaminasyon protokol kayıt defteri
F42/İKİM/00

11.2. Besiyeri kontrol defteri F40/İKİM/00

11.3. Otoklav bandı dosyası

11.4. Rapor sonuçları dosyası (**Burcu-Seda-Demet**)

11.5. Kayıtların saklama süresi 5 yıldır. (**Meral**)