



ECZ 965

Farmasötik Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları

1

4. HAFTA

Doç.Dr. Müge Kılıçarslan

Rehberde yer alan bazı tanımlar 1:

2

Başlangıç maddesi: Bir farmasötik ürünün üretimde kullanılan ambalaj malzemeleri dışındaki tüm maddelerdir.

Ambalajlama: Dolum ve etiketleme de dahil olmak üzere bir bulk ürünün bitmiş ürün haline gelebilmek için geçirdiği tüm işlemlerdir.

Ara ürün (yarı mamül): Bulk ürün olmadan evvel bir dizi üretim basamaklarından geçmesi gereken kısmen işlem görmüş materyal.

Bulk Ürün: Tüm üretim aşamalarından geçmiş, ancak son ambalajı yapılmamış herhangi bir üründür.

Bitmiş ürün: Son ambalajı da dahil olmak üzere tüm üretim aşamalarından geçmiş olan farmasötik üründür.

Rehberde yer alan bazı tanımlar 2:

3

Çapraz bulaşma (Cross contamination): Bir başlangıç maddesi veya bir ürünün bir başka materyal veya ürün ile bulaşmasıdır.

Hava kilidi (air-lock): Temizlik derecesi bakımından birbirinden farklı iki veya daha çok oda (bölüm) arasında yer alan ve odalar arasında geçiş yapılırken odalar arasındaki hava akımını kontrol etmek amacıyla hizmet eden kapalı, iki veya daha çok kapısı bulunan odadır. Hava kilidi kişiler veya mallar için tasarlanır.

Karantina: Başlangıç maddelerinin ve ambalaj malzemelerinin, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlerin uygunluk veya red kararı alınana kadar fiziksel ve diğer etkin vasıtalarla ayrı tutulmaları durumudur.

Rehberde yer alan bazı tanımlar 3:

4

Seri: Bir veya bir dizi işlemden geçtikten sonra homojen olması beklenen, miktarı belirlenmiş başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi veya işlem görmüş üründür.

Temiz alan: Partiküler ve mikrobiyal bulaşma açısından belirli bir şekilde kontrol altında tutulan, alan içerisinde bulaştırmacıların oluşumunu, dışarıdan girişlerini ve alan içerisinde birikimlerini azaltacak şekilde inşa edilen ve kullanılan alanlardır.

Validasyon: Herhangi bir prosedür, proses, ekipman, materyal, sistem veya faaliyetin beklenen sonuçları verdiğinin GMP prensiplerine göre kanıtlanması işlemidir.

GMP Rehberinin bölümleri

5

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Bölüm 2: Personel

Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

Bölüm 4: Dokümantasyon

Bölüm 5: Üretim

Bölüm 6: Kalite Kontrol

Bölüm 7: Kontratlı (fason) İmalat ve Analiz

Bölüm 8: Şikayetler ve Geri Çekme

Bölüm 9: Kendi kendini denetleme

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

6

- ✓ Kalite güvencesi
- ✓ Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları
- ✓ Kalite kontrol

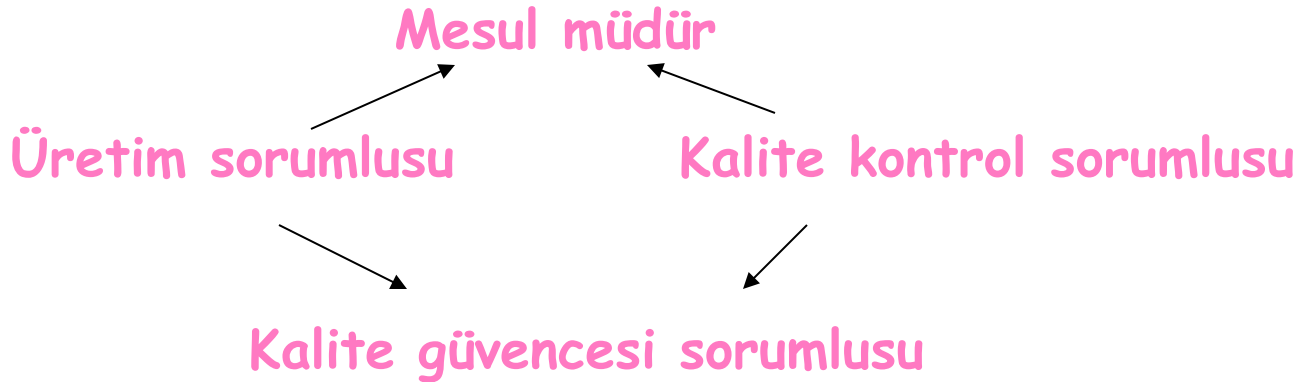
alt başlıklarından oluşmaktadır.

Temmuz 2003, Kasım 2003 ve Haziran 2004 de ürün kalitesi ile ilgili bazı eklemeler yapılmıştır. Ocak 2013 son versiyonudur.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi


7


Kalite, bir müstahzarın ya da üretilen bir malın formülü, imalatı, spesifikasyonları ve kontrolü ile GMP standartlarına uygunluğudur.



Bölüm 1: Kalite Yönetimi - Kalite güvencesi

8

 Bir ürünün tek tek veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan geniş çerçeveli bir kavramdır

 Farmasötik ürünlerin amaçlanan kullanımları için gereken kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütününe **kalite güvencesi** denir.

Kalite güvencesi sisteminin garanti altına aldığı noktalar (I):

9

- ✓ Farmasötik ürünler, *GMP* ve *GLP* dikkate alınarak üretim ve kontrol işlemleri açıkça spesifikasyonla edilmeli ve *GMP*'ye adapte edilmelidir.
- ✓ Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilmelidir.
- ✓ Doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin üretilmeleri, temini ve kullanımlarına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır.

Kalite güvencesi sisteminin garanti altına aldığı noktalar (II):

10

- ✓ Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılmalıdır.
- ✓ Bitmiş ürün, belirlenmiş prosedürlere göre doğru biçimde işlem görmeli ve kontrol edilmelidir.
- ✓ Farmasötik ürünler, yetkili şahıs her bir üretim serisinin ruhsatına esas bilgilere, üretim kontrol ve farmasötik
- ✓ ürünün serbest bırakılışına ilişkin yasa ve kurallara uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini gösteren onay vermedikçe yani seriyi serbest bırakmadıkça, satılamaz veya temin edilemez.

Kalite güvencesi sisteminin garanti altına aldığı noktalar (III):

11

- ✓ Farmasötik ürünlerin raf ömürleri boyunca kalitelerinin devam ettirilmesi amacıyla uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve müteakiben işlem görmesini mümkün olduğunca garanti altına alacak yeterli düzenlemeler mevcut olmalıdır.
- ✓ Kalite güvencesi sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirecek bir
 - "kendi kendini denetleme" ve/veya
 - "kalite teftiş yönetimi"mevcut olmalıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

12

- ✓ Kalite güvencesi
- ✓ Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları
- ✓ Kalite kontrol

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları

13

İyi imalat uygulaması, farmasötik ürünlerin kalite standartlarına ve amaçlanan kullanım şekline göre ve ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli görüldüğü şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini güvence altına alır ve kalite güvencesinin bir alt parçasıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları

14

- Tüm üretim prosesleri açıkça belirlenmeli, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir
- Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan anlamlı değişiklikler valide edilmelidir.
- GMP için gerekli tüm olanaklar sağlanmalıdır.

Bu olanaklar;

- * Uygun, kalifiye ve eğitilmiş personel,
- * Uygun tesisler ve alan,

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları

15

- * Uygun ekipman ve hizmetler,
- * Doğru materyal, kaplar ve etiketler,
- * Onaylanmış prosedürler ve talimatlar,
- * Uygun depolama ve taşıma.
- Talimatlar ve prosedürler, talimat formu şeklinde açık bir dille ve eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde olmalıdır.
- Operatörler prosedürleri doğru bir şekilde yerine getirebilmek için eğitilmelidir.
 - Üretim sırasında, tüm işlemlerin prosedürlere ve talimatlara göre gerçekten yapıldığını ve ürünün istenen kalitede ve miktarda olduğunu gösterecek şekilde elle veya diğer kayıt cihazlarıyla kayıt tutulmalıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları

16

- İncelenecek olan seri hakkında dağıtımı da dahil olmak üzere tüm geçmişine ait üretim kayıtları anlaşılabilir ve kolay erişilebilir formlar halinde saklanmalıdır.
- Farmasötik ürünlerin dağıtımı, kalitelerini etkileyebilecek herhangi bir riski asgariye indirecek şekilde yapılmalıdır.
- Herhangi bir seriyi satış veya dağıtım sonrası geri çekme imkanı veren bir sistem mevcut olmalıdır.
- Pazarlanmış ürünlere ilişkin şikayetler incelenmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınmalı ve durumun tekrarı önlenmelidir.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

17

- ✓ Kalite güvencesi
- ✓ Farmasötik ürünler için iyi imalat uygulamaları
- ✓ Kalite kontrol

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Kalite kontrol

18

GMP'nin bir parçası olup gerekli ve ilgili testlerin gerçekten yapılmasını; materyalin kullanımdan, ürünlerin ise satış ve dağıtımdan önce kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan

- ❖örnekleme,
- ❖spesifikasyon,
- ❖test etme ve organizasyon,
- ❖dökümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Kalite kontrolün temel gereklilikleri (I)

19

- 1) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerin örneklenmesi, incelenmesi, test edilmesi ve GMP amacıyla çevre şartlarının izlenmesi için yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylanmış prosedürler mevcut olmalıdır.
- 2) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerden örnek alma işlemleri, kalite kontrol tarafından onaylanmış personelle ve yöntemlerle yapılmalıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Kalite kontrolün temel gereklilikleri (II)

20

- 3) Test metodları valide edilmelidir.
- 4) Gerekli tüm örnekleme, inceleme ve test prosedürlerinin gerçekte yapıldığını gösteren kayıtlar, el ve/veya kayıt cihazları ile tutulmalıdır. Herhangi bir sapma tümüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
- 5) Bitmiş ürünler, ruhsatnamede belirtilen kalitatif ve kantitatif bileşime uygun etkin maddeler içermeli, istenilen saflıkta olmalı ve doğru şekilde etiketlenmiş uygun kaplar içinde saklanmalıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Kalite kontrolün temel gereklilikleri (III)

21

- 6) Hammadde, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonları ile usulüne uygun olarak karşılaştırılmalıdır. Ürün değerlendirmesi ilgili üretim dökümanlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi ile belirlenmiş prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini kapsar.
- 7) Hiçbir ürün serisi yetkili kişi tarafından ürünün ruhsatına esas bilgilere uygunluğu onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmamalıdır.

Bölüm 1: Kalite Yönetimi

Kalite kontrolün temel gereklilikleri (IV)

22

- 8) Ürünün gerektiğinde tekrar incelenebilmesi için başlangıç maddeleri ve ürünlere ait yeterli miktarda referans örnekleri, istisnai boyutlarda ambalajlar içerisinde ambalajlanmamış ise, son ambalajları içinde saklanmalıdır.