



ECZ 965

# Farmasötik Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları

1

**5. HAFTA**

**Doç.Dr. Müge Kılıçarslan**

# GMP Rehberinin bölümleri

2

**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 2: Personel

3

Personel kendisiyle ilgili GMP prensipleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve ihtiyaçlarına yönelik olarak, hijyenik açıklamalar da dahil olmak üzere başlangıçta ve devamlı olarak eğitim almalıdır. Bu bölümde

- Genel hususlar,
- Kilit personel,
- Eğitim,
- Kişisel hijyen

konuları alt başlıklar halinde ele alınmaktadır.

# Bölüm 2: Personel

4

## Kilit personel:

- ✓ Üretim sorumlusu
- ✓ Kalite kontrol sorumlusu
- ✓ Eğer bunlardan en az biri ürünün serbest bırakılmasından sorumlu değilse bu amaçla atanmış yetkili kişi veya kişilerden oluşur.

## Bölüm 2: Personel

### Üretim sorumlusunun sorumlulukları

5



- Gereken kalitenin sağlanabilmesi için ürünlerin uygun dokümantasyona üretilmesini ve depolanmasını güvence altına almak
- Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara kesinlikle uyulmasını güvence altına almak
- Üretim kayıtlarını değerlendirmek ve bu kayıtları kalite kontrol müdürlüğüne yollanmadan önce yetkili kişi tarafından incelenmesini ve imzalanmasını güvence altına almak

## Bölüm 2: Personel

### Üretim sorumlusunun sorumlulukları

6

- Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek
- Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak
- Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını, ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.
- Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünleri kabul etmek veya red etmek
- Seri kayıtlarını değerlendirmek



## Bölüm 2: Personel

### Kalite kontrol sorumlularının sorumlulukları:

7

- Gerekli tüm testlerin yapılmasını güvence altına almak
- Spesifikasyonları, örnek alma talimatlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak
- Kontratlı analiz yapanları onaylamak ve izlemek
- Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek,
- Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.
- Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak

## Bölüm 2: Personel

### Üretim ve kalite kontrol sorumlularının ortak görevleri 1:

8

- ✓ Yazılı prosedür ve diğer dökümanların ve bunların ilavelerinin yürürlüğe konulması veya yürürlüktekilerin değiştirilmesi
- ✓ İmalat ortamının kontrolü ve izlenmesi
- ✓ Üretim yeri hijyeni
- ✓ Proses validasyonu
- ✓ Eğitim





## Bölüm 2: Personel

### Üretim ve kalite kontrol sorumlularının ortak görevleri 2:

9

- ✓ Materyal ve malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi
- ✓ Kontratlı üreticilerin onaylanması ve izlenmesi
- ✓ Materyal ve ürünlerin saklama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi
- ✓ Kayıtların saklanması
- ✓ GMP gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi
- ✓ Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve örnekleme yapılması

- 1) - Üretim alanlarına ve kalite kontrol laboratuvarlarına giren personel,
  - Tüm teknik personel,
  - Faaliyetleri üretim kalitesine etki eden diğer personel, imalatçı tarafından eğitilmelidir.
- 2) - *GMP* ile ilgili temel teorik ve pratik eğitim,
  - İşe yeni alınan personele görevine yönelik eğitim verilir ve eğitim imalat ve kalite kontrol sorumlusu tarafından onaylanmalıdır.
  - Eğitim kayıtları saklanmalıdır.

### Eğitim

- 3) Bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda çalışan personele özel eğitim verilmelidir.
- 4) Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır.
- 5) Kalite güvencesi kavramı ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler eğitim oturumlarında tartışılmalıdır.

- ✓ Detaylı hijyen programları oluşturulmalıdır
- ✓ Bu programlar sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin giyimini kapsamalıdır.
- ✓ Tüm personel işe alındıktan hemen sonra tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Ürün kalitesine etki edebilecek durumlardan imalatçının haberi olmalıdır.
- ✓ Bulaşıcı hastalığı veya vücudun açık kısımlarında açık yarası olan personelin farmasötik ürünlerin imalatı ile uğraşmasını önleyen uygulanabilir tedbirler alınmalıdır.

- ✓ İmalat alanlarına giren herkes yürütülecek işleme uygun koruyucu kıyafet giymelidir
- ✓ Üretim ve depo alanlarında
  - yeme içme, -sakız çiğneme,
  - sigara içme, -yiyecek içecek, sigara benzeri materyal ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır
- ✓ Ürün veya ürünle doğrudan temas eden ekipmana operatörün ellerinin doğrudan teması önlenmelidir.
- ✓ Personelle el yıkama tesislerinin kullanımı konusunda talimat verilmelidir.

# Bölüm 2: Personel

## Kişisel Hijyen

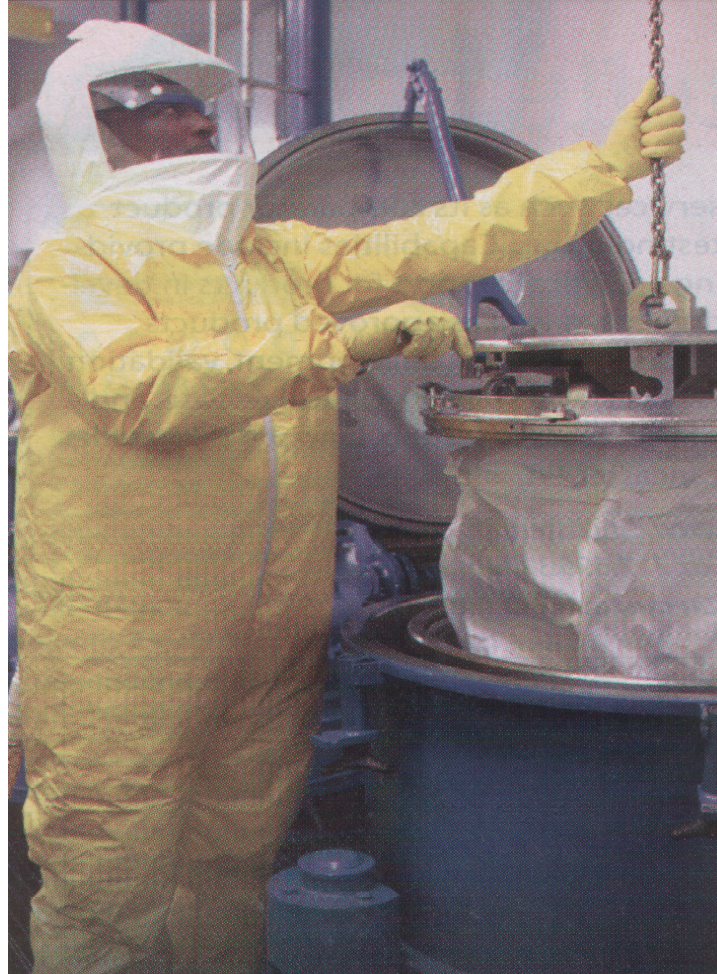
14



# Bölüm 2: Personel

## Kişisel Hijyen

15



# Bölüm 2: Personel

## Kişisel Hijyen

16





## GMP Rehberinin bölümleri

17

**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 3: Tesisler ve Ekipman

Tesis ve ekipmanın yerleşim planı ve tasarımı, hata riskini en aza indirmeyi, çapraz bulaşmayı, toz, kir birikimini ve genel anlamıyla ürün kalitesini olumsuz etkileyecek faktörleri önlemek amacıyla temizlik ve bakım işlemlerinin etkin bir biçimde yapılmasına imkan verecek şekilde olmalıdır.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

19

- Genel hususlar,
- Üretim alanı,
- Depo alanları,
- Kalite kontrol alanları,
- Yardımcı alanlar,
- Ekipman

Alt başlıkları ile incelenmiştir.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

## Genel Hususlar-1

20

- Tesisler, materyal ve ürüne olabilecek bulaşma riskinin en aza indirilebileceği bir çevrede yerleştirilmelidir.
- Tesislerde tamir ve bakım işlemleri belirlenmiş prosedürlere göre dikkatle ve ürüne zarar vermeyecek şekilde düzenlenmelidir.
- Aydınlanma, sıcaklık, rutubet ve havalandırma uygun olmalı ve doğrudan veya dolaylı olarak imalat ve saklama sırasında ürünü olumsuz yönde etkilememeli veya ekipmanın doğru bir şekilde işleyişini bozmamalıdır.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

21

## Genel Hususlar-2

- Tesisler haşere ve diğer hayvanların içeri girmesini en üst düzeyde engelleyecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.
- Yetkili olmayan kişilerin tesislere girişini önleyecek tedbirler alınmalıdır ve üretim, depo, kalite kontrol alanları bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

## Üretim Alanları

- Çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi zarar oluşma riskini en aza indirmek için yüksek derecede hassasiyet yaratan veya biyolojik preparatlar gibi özel farmasötik ürünlerin üretimine uygun sadece bunların üretimi için ayrılmış bağımsız, kendi içinde kapalı tesisler bulunmalıdır.
- Farmasötik ürünlerin üretildiği tesislerde pestisitler ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine izin verilmemelidir.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

23

## Üretim Alanı

- Tesislerin yerleşimi, tercihen üretimin yer alacağı birbiri ile ilişkili alanların işlem sırasına ve öngörülen temizlik düzeyine uygun bir mantıksal bağlantıyı sağlayacak biçimde olmalıdır.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

24

- Hammadde, primer ambalaj malzemesi, ara ürün ve bulk ürünlerin doğrudan çevreye açık oldukları yerlerde iç yüzeyler, (duvarlar, yerler ve tavanlar)
  - düzgün,
  - çatlak ve açık birleşme yeri ihtiva etmeyen
  - ortama partikül madde vermeyen
  - etkin ve kolay temizlenebilir
  - gerektiğinde dezenfekte edilebilir olmalıdır.



# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman



25

- \* Duvarlar köşesiz olmalıdır.
- \* Laminar hava akışına engel olacak girinti ve çıkıntı olmamalı ya da mümkün olduğunca az olmalıdır. Hava akımı bozulmamalı, UV sterilizasyonu ve aydınlatma için de girinti ve çıkıntı olması engelleyici bir unsur.
- \* Tavan ve pencerelerde pervaz olmamalı
- \* Aydınlatma ve havalandırma üniteleri zeminle aynı hizada olmalı.

# Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

- \* Fabrikalarda aydınlatma amacıyla pencere kullanılmaz. Üretim alanlarında separe edilen bölümlerde çalışanların takibi ve alan içine girmeden cihazın çalışmasını takip için iç mekanlarda pencere bulunmaktadır.
- \* Pencereleer hava sızdırmaz ve sabit olmalıdır.
- \* Fabrikalarda; homojen aydınlatma gerekir ve özellikleri belirli bir havalandırma sistemi bulunmaktadır;bu nedenle de pencere bu amaçlar için kullanılmaz.
- \* Pencereleer ses ve her türlü gaz girişine karşı yalıtılmış olmalıdır.

## Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

- \*Tavan ve yan duvarlar aksi belirtilmedikçe buharlaşmayan, kimyasal maddelere dayanıklı yağlı boya ile boyanmalıdır. Özel medikal boyalar vardır; nem çekmez ya da vermez, adsorbsiyonu minimumdur, partikül vermez, buharlaşmaz.
- \* Zemin kolay temizlenebilir olmalı (Yıkama ve silmeye uygun), klorlu ve peroksitli maddelerle temizliğe dayanıklı olmalı, mekanik olarak aşınmamalı ve kolayca çizilmemeli, kimyasal aşındırıcılara dayanıklı olmalı,

## Bölüm 3: Tesisler ve Ekipman

28

- \* Zemin duvar ve taban adsorban olmamalı,
- \* Zeminler bir cins kaplama materyali olan epoksi ile kaplanır. Epoksi kimyasal olarak aktif değildir . Ya da zemin çelik kaplı olabilir (parenteral üretim alanlarında).
- \* Kullanılan camın ortamdaki aşındırıcı buharla matlaşmayacak şekilde pleksiglass olması uygun olabilir.
- \* UV sterilizasyonu yapılan alanlarda UV geçirmez soda-kireç camı kullanılır. UV doku için tahrip edici olduğundan özel kıyafetlerle bu alanlarda çalışılır.