



# **İL AÇ ENDÜSTRİSİNDE KALİTE, GLP, GMP ve VALİDASYON**

**DOÇ.DR. DEMET CANSARAN DUMAN**



## DERSİN PLAN VE İÇERİĞİ:

<u>Hafta</u>	<u>Konu Başlığı</u>	<u>Açıklama</u>
1	<u>İlac Araştırmalarında İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP)</u>	<u>GLP tanım, amaç ve kapsam, laboratuvarların organizasyonu</u>
2	<u>İlac Üretiminde GLP Gereklilikleri</u>	<u>GLP gerekliliklerine göre personel, test ve referans maddeleri, atıkların imha edilmesi</u>
3	<u>GLP'ye göre dökümantasyon sistemi</u>	<u>GLP gerekliliklerine uygun dökümantasyon sisteminin örneklendirilmesi</u>
4	<u>Analitik ve Biyoanalitik metod validasyonu tanımı, amacı ve içeriği</u>	<u>GLP Deney sonuçlarının analitik metod yöntemleri ile doğrulanması</u>
5	<u>Analitik method validasyon protokolunun ve raporunun hazırlanması</u>	<u>Çalışma sonuçlarının örnek verilerle değerlendirilip raporlandırma süreci hakkında bilgilendirilmesi</u>
6	<u>İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Giriş</u>	<u>GMP Tanım, Tarihçesi, Kalite Sistemindeki Yeri ve Uygulama Alanları, GMP Kavram, Terim ve Tanımlar, GMP Gereklilik Alt Bölümlerinin İncelenmesi</u>
7	<u>Kalite Güvencesi</u>	<u>Dünyadaki uygulamalar, Tanımlar, Etkinlik Aşamaları</u>

7	<b>Kalite Güvencesi</b>	Air Bonumunun incelenmesi Dünyadaki uygulamalar, Tanımlar, Etkinlik Aşamaları
8	<b>Kalite Güvenliği</b>	GMP, GLP, GCP, GCP ve ISO kavramları ve arasındaki farklılıklar ve gereklilikleri
9	<b>GMP'ye göre üretim tesisleri, ekipman ve personel</b>	Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi, Validasyon, Proses İşlemleri, Personel Eğitim ve Hijyen
10	<b>GMP'ye göre imalat / fason üretim</b>	Üretim, Stabilitate sağlanması aşamaları.
11	<b>Kalite kontrol-kalite kontrol laboratuvarları tasarımları</b>	Örnekleme, Spesifikasyon, Test Yöntemleri, Standart Operasyon Prosedürleri (SOP), Tesis ve Altyapı
12	<b>Dökümantasyon, ambalaj ve etiketleme</b>	Malzeme yönetimi aşamasındaki gereklilikler
13	<b>İyi depolama/iyi dağıtım uygulamaları (GSP,GDP)</b>	Uygun kalite ve etkinlikte üretilmiş ilaçların saklama koşulları ve dağıtım gerekliliklerinin sağlanması
14	<b>Sikayetler ve geri çekme işlemleri/geri kazanma, denetim/özdenetim</b>	İlaç üretimi sonrasında oluşabilecek şikayet vb. durumlarda uygun prosedür yöntemleri ve iç denetim gerekliliklerinin sağlanması

# GLP (Good Laboratory Practice) İyi Laboratuvar Uygulamaları

Klinik alışmalar dışındaki sağlık ve evre güvenliği çalışmalarının **planlanması, yapılması, izlenmesi, kaydedilmesi, arşivlenmesi ve rapor edilmesi** şartları ve yönetim usulleri ile ilgili kalite sistemidir.



# GLP Nedir?

**GLP, ilk olarak  
farmasötiklerin güvenliği,  
yiyecek katkı maddelerinin  
kozmetiklerin testleri ve  
toksikolojik testler**

**kapsamındaki maddelerin analizlerinin ve  
değerlendirilmelerinin yapıldığı laboratuvarlar için  
oluşturulmuştur.**

# Neden GLP ????



## WHY WAS GLP CREATED?



- In the early 70's FDA became aware of cases of poor laboratory practice all over the United States.
- They discovered a lot of fraudulent activities and a lot of poor lab practices.
- Examples of some of these poor lab practices found were
  1. Equipment not been calibrated to standard form , therefore giving wrong measurements.
  2. Incorrect/inaccurate accounts of the actual lab study.
  3. Inadequate test systems.

Test verilerinin  
kalitesi ve geçerliliğini  
teşvik eden  
bir düzenlemedir.



# GLP Uygulaması Gerektiren Alanlar

- GLP klinik olmayan tüm sağlık ve evre güvenlik testlerini tanımlamak ve onaylamak için gereklidir.
  - Farmasötikler
  - Pestisitler
  - Yiyecek ve yiyecek katkıları
  - Kozmetikler
  - Veteriner ilaçlar ve benzer rnler
  - Endüstriyel kimyasallar
  - Laboratuvarlarda, Seralarda ve bu tür alanlarda gerçekleřen alıřmalar



# GLP BELGELENDİRME



## İyi Laboratuvar Uygulamaları'nda AMAÇ;

- Endüstriyel kimyasal madde ve ürünlerin güvenilirlik test verilerinin **ülkeler arasında karşılıklı tanınması** için ön şart olan kaliteyi ve güvenilirliği sağlamaktır.

## **İyi Laboratuvar Uygulamaları'nda AMAÇ;**

Kimyasal maddelerin ve ürünlerin;

- sağlığa ve çevreye etkilerinin belirlenmesine yönelik test verilerinin kalitesinin karşılaştırılabilir nitelikte olmasını ve
- ülkeler arasında kabul edilebilirliğini sağlayarak gereksiz test tekrarlarını, deney hayvanı kullanımını, zaman ve kaynak israfını önlemektir.

# GLP'nin Doğuşu

- 1970'lerin başında, ABD'de bulunan toksikoloji laboratuvarlarının yetersizliklerinin nedenleri incelenmiştir.
- Bu incelemenin sonucunda, yaklaşık 40 laboratuvarda **kötü yönetim, yetersiz personel eğitimi, sahtekarlık** vb durumların söz konusu olduğu tespit edilmiştir.

# FDA'nın Araştırma Bulguları

- Gerekli yeterlilięe sahip olmayan yönetici ve personel
- Yetersiz tasarlanmış ve planlanmış protokoller
- Ham verilerin yetersiz toplandığı, yanlış biçimde tanımlandığı, sorumluluğu olmayan personel tarafından onaylandığı
- Ters materyal ve sistemlerin yetersiz olduğu
- Kaynakların yetersizlięi
- Cihazların düzenli kalibrasyonlarının yapılmadığı
- Raporların yetersizlięi
- Arşivlemenin yetersizlięi  
tespit edilmiştir.



## TARİHÇE

- 1970 Yılında FDA, toksikoloji laboratuvarında KARŞILAŞMIŞ.
- 1976'da ilk taslak, 1979'da da uygulama (21 CFR part 58)başlamıştır.
- GLP kuralları OECD** (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) **tarafından geliştirilmiş ve ilk kez 1981 de yayınlanmıştır.**
- OECD GLP Direktif 87/18/EEC, 88/320/EEC, 99/12/EC
- Avrupa Birliği'nde GLP sistemi iki temel direktif ile uygulanmaktadır:**

*2004/9/EC: "İyi Laboratuar Uygulamalarının Denetimi ve Doğrulanması"(eski88/320/EEC)*

*2004/10/EC: "İyi Laboratuar Uygulamaları kurallarının uygulanması ve bu kuralların kimyasal madde testlerinde uygulamalarının doğrulanması"*

# FDA Kararları

- **GLP (Good Laboratory Practice)**  
**İLU (İyi Laboratuvar Uygulamaları)**
- Klinik olmayan güvenlik çalışmalarını kapsayan yeni düzenlemeler başlatıldı.
- 1976'da GLP taslakları oluşturuldu.
- 1979'da US düzenlemeleri şeklinde uygulanır hale geldi.

# OECD GLP Kuralları

## Bölüm 1: OECD GLP Kuralları

### Kısım 1: Giriş

#### Önsöz

1. Amaç
2. Terimlerin Tanımı

### Kısım 2: GLP Prensipleri

1. Test Uygulama Yeri Organizasyonu ve Personel
2. Kalite Güvence Programı
3. Uygulamalar
4. Destek cihazları, Materyaller ve Reajanlar
5. Test Sistemleri
6. Test ve Referans Maddeler
7. Standart Çalışma Talimatları (SOP)
8. Çalışmanın Performansı
9. Çalışma Sonuçlarının Raporlanması
10. Kayıtların ve Materyallerin Saklanması ve Korunması



## Bölüm 2: OECD GLP Kuralları ve Uygunluğun Denetlenmesi ile İlişkili OECD Komitesinin Görevleri



# OECD GLP Kuralları

- Önsöz : GLP 'nin amacı aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.
  - Kalite, test verilerinin geliştirilmesini sağlar.
  - Katılan üyeler arasında verilerin karşılıklı kabul edilebilmesi için, veri kalitesinin karşılaştırılabilmesini sağlar.

# GLP Terimlerinin Genel ve Spesifik Tanımları

## **Test organizasyonu ile ilgilidir:**

*Test yeri, Test ekipmanları, Çalışma Yöneticisi, Baş araştırmacı, Sponsor, Kalite güvencesi programı, SOP'ler, Çalışma Ana Planı*

## **Klinik Olmayan Sağlık ve Çevre Güvenlik Çalışmaları ile ilgililer.**

*Çalışma planı, test sistemi, ham veri, örnek, çalışma başlama tarihi, çalışma sonlandırma tarihi*

## **Test Maddeleri ile ilgililer**

*Test maddeleri, referans maddeler, batch, taşıyıcı*

# GLP Terminolojisi

**Çalışma:** Yetkili kurum ve kuruluşlara sunmak için tasarlanmış, test maddelerinin özellikleri ve/veya güvenilirlikleri ile ilgili veriler elde etmek için laboratuvar şartlarında, arazide veya seralarda yapılan testlerdir.

**Test Laboratuvarları:** Çalışmaların gerçekleştirilmesinde gerekli olan personel ve tesis ile ilgili birimleri, çalışmaların birden fazla yerde yürütülmesi durumunda çalışma yöneticisinin atandığı tüm test yerleri tek tek veya birlikte test laboratuvarı olarak tanımlanır.

**Test Yeri:** Çalışma aşamalarının yürütüldüğü yerlerdir.

**Test Laboratuvarları Yönetimi:** Test laboratuvarlarının iyi laboratuvar olarak uygulamaları prensiplerine uygun işletilmesini ve organizasyonunu sağlayan, yasal yetkisi ve sorumluluğu olan kişilerdir.

**Test Yeri Yönetimi:** Çalışma aşamalarının iyi laboratuvar uygulamaları prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmesinden sorumlu kişi veya kişilerdir.

**Sponsor:** Çalışmalar için test laboratuvarlarını görevlendiren, kurum veya kuruluşlardır.

**Çalışma Yöneticisi:** Çalışmaların yürütülmesinden sorumlu kişidir.

**Kalite Güvence Programı:** Çalışmaların yürütülmesinden bağımsız olarak, personelin de dahil olduğu test laboratuvarı yönetiminin, iyi laboratuvar uygulamaları prensiplerine uygunluğunu sağlamak için planlanmış ve tanımlanmış sistemdir.

**Standart Operasyon Prosedürleri:** Çalışma planı veya test rehberlerinde detaylı olarak açıklanmayan faaliyetlerin veya testlerin nasıl yapılacağını açıklayan yazılı dökümanlardır.

**Düzeltilici Faaliyet Programı:** Test ortamında iş yükünün değerlendirilmesine ve çalışmaların izlenmesine yardımcı olacak bilgilerin derlenmesine ait programdır.

**Kısa Süreli Çalışmalar:** Geniş çapta kullanılan rutin teknikler ile kısa süreli çalışmalardır.

**Çalışma Planı:** Çalışmanın amacını, test planını açıklayan ve yapılan değişiklikleri içeren dökümanlardır.

**Çalışma Planı Değişiklikleri:** Çalışma planı onaylandıktan sonra çalışma planında yapılması tasarlanmış değişikliklerdir.

**Test Sistemleri:** Çalışmalarda kullanılan biyolojik, kimyasal veya fiziksel sistemler veya bunların bileşimidir.

**Örnek:** İnceleme, analiz veya muhafaza amacıyla test sisteminden alınan maddedir.

**Ham Veri:** Çalışmalarda elde edilen orjinal gözlemler ve faaliyetlerin sonuçlarını içeren orjinal laboratuvar kayıtları ve dökümantasyon veya bunların onaylı kopyalarıdır (ör: fotoğraflar, mikروفilm, gözlemler, otomatik cihazlardan elde edilmiş veriler)

**Test Başlangıç Tarihi:** Çalışmaya özgü ilk verinin alındığı tarih.

**Test Bitiş Tarihi:** Çalışmada son verinin alındığı tarih.

**Çalışma Başlangıç Tarihi:** Çalışma yöneticisinin çalışma planını imzaladığı tarih.

**Çalışma Bitiş Tarihi:** Çalışma yöneticisinin sonuç raporunu imzaladığı tarih.

**Test Maddesi:** Çalışmaya konu olan maddedir.

**Kontrol Maddesi:** Test maddesinin karşılaştırılmasında kullanılan maddedir.

**Seri:** Belirli üretim aşamasından üretilen test maddesi veya referans maddesinden alınan ve bütünü temsil eden belirli miktardır.



## TÜRKİYE

- İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri ve Test Laboratuvarlarının Belgelendirilmesine Dair Yönetmelik , Resmi Gazete: 25 Haziran 2002 -Sayı : 24796
- İyi Laboratuvar Uygulamalarının Denetlenmesi ve Çalışmaların Kontrolüne Dair Yönetmelik , Resmi Gazete: 25 Haziran 2002 -Sayı : 24796

İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve çalışmaların denetlenmesi hakkında Yönetmelik , Resmi Gazete: 9 Mart 2010 -Sayı : 27516

## TÜRKİYE'DE SON DURUM

EŞLEŞTİRME PROJESİ; (2006-2008)

- Türkiye; Avrupa Birliği mevzuatına uyum sağlayabilmek için "**İyi Laboratuvar Uygulamaları**" (**GLP**)kalite sistemini kurarak kimyasal madde ve ürünlerin güvenilirliği alanında yürütülen klinik araştırmalar dışındaki çalışmalarda GLP kurallarını uygulamak zorundadır.

- Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı koordinasyonunda; Sağlık Bakanlığı, Çevre ve Orman Bakanlığı ve Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, **TÜRKAK** (Ulusal izleme otoritesi).

# GLP NEDİR?

ORGANİZASYONEL SÜREÇ  
(KURUMSAL İŞLEMLER)



KOŞULLAR



İLU (GLP)

# 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