

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İYİ İMALAT UYGULAMALARINA İLİŞKİN KILAVUZ

T.C.
SAGLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı: 1505ANKARA
Konu:3.03. 1994

BAKANLIK MAKAMINA

Farmasötik müstahzar üreticilerinin, ürettikleri ürünün istenen etki, emniyet ve kalitede olmasını garanti etmelerini öngören hükümleri kapsayan 'İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliği', yayımlandığı 1 Kasım 1984 tarihinden itibaren gerek Bakanlığımız ve gerekse üreticiler tarafından ciddi şekilde uygulanmaya devam etmektedir. Üretimde uyulması gereken kurallar, o günün şartları ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleri dikkate alınarak, bu Yönetmelikte kısa, öz ancak kesin bir ifade ile yer almıştır. GMP olarak tanımlanan bu kuralları yasal bir yükümlülük olarak uygulamaya koyan ilk ülkeler arasında yer alan Türkiye, geçen zaman içinde teknolojik gelişmeler ve yenilikler ile farmasötik müstahzarlarda görülen çeşitliliği de dikkate alarak, yürürlükte olan Yönetmeliğin uygulayıcılar tarafından daha iyi anlaşılması amacıyla, açıklayıcı bir kılavuzun oluşturulmasında yarar görmüştür.

Diğer yandan ülkemizin PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) İlaç Teftiş Antlaşması) üyeliği için yapmış olduğu başvuru çerçevesinde PIC yetkilileri ile sürdürülen görüşmeler ve çalışmalar, bu anlaşmaya taraf olan ve bugün çoğu aynı zamanda AT üyesi de olan ülkelerin kabul ettiği GMP kılavuzunun dikkate alınması ve değerlendirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bakanlığımız, AT ile Türkiye arasında sürdürülmekte olan mevzuat uyum çalışmaları nedeniyle de, Topluluğun GMP konusundaki direktif ve rehberlerini yakından takip etmektedir.

AT ve PIC kılavuzları arasında mevcut paralellik dikkate alınarak ve büyük oranda aslına sadık kalınarak dilimize çevrilen bu kılavuz, Yönetmelik hükümleri çerçevesinde, farmasötik müstahzar üreticileri tarafından titizlikle uyulması gereken kuralları belirlemektedir. Bakanlığımızca yapılacak denetimlerde, üreticilerin bu kurallara riayetleri aranacaktır.

Ekte sunulan 'Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzun' İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar imalathaneleri Yönetmeliğinin ilgili maddesi gereğince 1 Ocak 1995 tarihine kadar ihtiyari uygulanması, bu tarihten sonra kesin uygulamaya geçilmesi hususunu tensiplerinize arz ederim.

Ecz. Kemalettin AKALIN
GENEL MÜDÜR

OLUR
3.3.1994
Ecz. M. Kazım DİNÇ
BAKAN

TANIMLAR

Bu kılavuzda yer alan tanımlar aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır. Bu ifadelerin diğer metinlerde farklı anlamları olabilir.

Ambalajlama

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

Not : Steril dolum, normalde ambalajlamanın bir safhası değildir. Primer kabına doldurulmuş, ancak son ambalajı yapılmamış ürün bulk üründür.

Ambalaj Malzemesi

Bir farmasötik ürünün taşıma ve dağıtılmasında kullanılan dış ambalaj materyali hariç, ambalajlamada kullanılan her türlü materyaldir. Ambalaj malzemeleri, ilaç ile doğrudan temas edip etmemelerine göre primer ve sekonder olarak belirtilirler.

Ambalajlanmamış Ürün (Bulk Ürün-Dökme Ürün)

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

Ara Ürün (Yarı mamul)

Bulk ürün olmadan evvel bir dizi üretim basamaklarından geçmesi gereken, kısmen işlem görmüş materyal.

Başlangıç Maddesi

Bir farmasötik ürünün üretimde kullanılan, ambalaj malzemeleri dışındaki tüm maddelerdir.

Bilgisayar Destekli Sistem

Raporlama veya otomatik kontrol için veri girişi, elektronik işlem ve bilgi çıkışını içeren sistemdir.

Bitkisel Farmasötik Ürün

Etken madde olarak sadece bitkisel materyal ve/veya bitkisel drog preparatları içeren farmasötik üründür.

Bitmiş Ürün

Son ambalajı da dahil olmak üzere, tüm üretim aşamalarından geçmiş olan farmasötik üründür.

Biyojeneratör

Biyolojik ajanların, diğer maddeler ile temas ettirilmesi yoluyla, biyolojik ajanların üremesinin veya diğer maddeler ile reaksiyona sokularak değişik maddeleri üretmelerinin sağlandığı (örneğin fermentasyon kabı) taşıyıcı bir sistemdir. Biyojeneratörler genellikle düzenleme gereçleri (regülatörler), kontrol birimleri, bağlantılar, materyal ilave ve alma birimleri ile donatılmıştır.

Biyolojik Ajanlar

Genetik mühendislik ürünü olanlar da dahil, patojen olan veya olmayan mikroorganizmalar; hücre kültürleri ve endoparazitlerdir.

Çapraz Bulaşma

Bir başlangıç maddesi veya bir ürünün, bir başka materyal veya ürün ile bulaşmasıdır.

Egzotik Organizma

İlgili ülke veya coğrafik bölgede bulunmayan, veya ilgili ülke veya coğrafik bölgede koruyucu önlemler alınmayan veya yok etme programı uygulanan bir hastalığa yol açan biyolojik ajandır.

Enfekte Olmuş

Yabancı biyolojik ajanlarla bulaşmış ve dolayısıyla enfeksiyon yayma yeteneği olan.

Farmasötik Ürün

İnsan sağlığı için kullanılan, üretildiği veya ithal edildiği yerde sağlıkla ilgili kanunlarla kontrol altında tutulan herhangi bir ilaç veya benzeri üründür.

Geri Kazanma

İstenen kalitede olması koşuluyla, daha önceki serilerin tümünün veya bir kısmının bir başka seriyeye, belirli bir üretim aşamasında ilave edilmesidir.

Ham Bitki (Bitkisel Drog)

Taze veya kurutulmuş tıbbi bitki veya bitki parçalarıdır.

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. Bir hava kilidi, kişiler ya da mallar için tasarlanmıştır ve kullanılır.

Hücre Bankası

Hücre Bankası Sistemi

Bir hücre bankası sistemi, tanımlama için tamamen karakterize edilmiş ve bulaşmaya uğramamış aynı ana hücre bankasındaki hücrelerce, kültür içerisinde ard arda üretilen ürün serileridir. Ana hücre bankasından hazırlanan belirli sayıdaki kaplar ile "çalışma hücre bankaları" hazırlanır. Bir hücre bankası sistemi, rutin üretim sırasında ve sonrasında gerçekleşen geçiş (pasaj) düzeyi veya dublikasyona uğrayan popülasyon açısından valide edilir.

Ana Hücre Bankası

Tek bir işlem ile kaplarına dağıtılmış, tek düzeliği sağlayacak şekilde işlenmiş ve stabilitesi garanti altına alınacak şekilde saklanmış, tamamen karakterize edilmiş hücre kültürüdür. Ana hücre bankası genelde -70°C veya altında saklanır.

Çalışma Hücre Bankası

Ana hücre bankasındaki kültürden üretilmiş ve üretim hücre kültürlerinin hazırlanmasında kullanılan hücre kültürüdür. Çalışma hücre bankası genelde -70°C veya altında saklanır.

Hücre Kültürü

Çok hücreli organizmalardan izole edilen hücrelerin in-vitro ortamda üretilmesiyle elde edilen oluşumdur.

İade

Bir kalite hatası nedeniyle veya bir başka nedenle, bir farmasötik ürünün üreticisine veya dağıtıcısına geri yollanmasıdır.

İmalat

Materyallerin ve ürünlerin satın alma işlemleri, farmasötik ürünlerin üretimi, kalite kontrol, serbest bırakma (onay), depolama, dağıtım ve bunlarla ilgili tüm kontrolleri kapsayan faaliyetlerin tamamıdır.

İmalatçı

İmalat yetkisini elinde bulundurandır.

İnproses Kontroller

Prosesi izlemek, gerekirse ayarlamak ve böylece ürünün kendi spesifikasyonlarına uygun olmasından emin olmak için üretim esnasında yapılan kontrollerdir. Çevrenin veya teçhizatın kontrolü de inproses kontrolün bir bölümü olarak sayılabilir.

Kalibrasyon

Belirli koşullar altında, bir ölçüm aygıtının veya ölçüm sisteminin gösterdiği değerler veya bir materyal ölçümünün temsil ettiği değerler ile, bir referans standartın bilinen değerleri arasında ilişki kurmak amacıyla gerçekleştirilen işlemler dizisidir.

Kalifikasyon

Herhangi bir ekipmanın doğru şekilde çalıştığını ve istenen sonuçlar verdiğini kanıtlamak için yapılan çalışmalardır. Kimi zaman validasyon kelimesi, kalifikasyon kavramını da kapsamak üzere genişletilmiştir.

Kalite Kontrol

Bölüme bakınız.

Karantina

Başlangıç maddelerinin ve ambalaj malzemelerinin, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlerin uygunluk veya red kararı alınana dek fiziksel ve diğer etkin vasıtalarla ayrı tutulmaları (izole edilmeleri) durumudur.

Kayıt

Bölüme bakınız

Kontrollü Alan

Potansiyel bulaşmayı kontrol altına almak üzere gerekli bir takım düzenlemeler yapılmış (örneğin D derecesinde hava sağlanması gibi), ve canlı organizmaların kazayla dışarı çıkışını kontrol edecek şekilde inşa edilen ve işletilen alanlardır. Uygulanan kontrol düzeyi, proseste kullanılan mikroorganizmaların doğasına uygun olmalıdır. Bu alan en azından, hemen dış çevresine göre negatif

basınç altında tutulmalıdır ve havada az miktarda bulunan bulaştırıcıların etkin biçimde ortamdan uzaklaştırılmasına olanak vermelidir.

Kriyojenik Kap

Çok düşük sıcaklıklarda sıvılaştırılmış gaz taşıyacak şekilde tasarımlanmış kaptır.

Manifold (Dağıtım Aygıtı)

Birden çok gaz kabının, aynı anda tek bir kaynaktan doldurulmasına imkan veren ekipman veya aygıt.

Muhafaza

Belirli bir alanda biyolojik bir ajanın veya diğer bir metanın muhafaza edilme işlemidir.

Muhafazalı Alan

Alan içerisinden biyolojik ajanların dış çevreye bulaşmasını önleyecek şekilde inşa edilmiş ve işletilmekte olan uygun havalandırma ve filtrasyon düzeni olan alanlardır.

Mutabakat Sağlama (Reconciliation)

Normal değişkenlik sınır tanınmak koşuluyla, gerçekte üretilen veya kullanılan materyal veya ürün ile teorik miktarlar arasında kıyaslama yapma işlemidir.

Primer Muhafaza

Biyolojik ajanın ilk çalışma ortamına kaçmasına engel olan muhafaza sistemidir. Bu sistem kapalı kapların veya biyolojik güvenlik kabinlerinin güvenli çalışma prosedürleri ile birlikte kullanımını kapsar.

Prosedürler (Yöntemler)

Bir farmasötik ürünün imalatı ile doğrudan veya dolaylı şekilde ilgili olarak yürütülen tüm işlemlerin açıklamaları, dikkat edilecek hususlar ve uygulanacak önlemlerdir.

Radyofarmasötik

Kullanıma hazır hale geldiklerinde, farmasötik kullanım amacıyla bir veya birden çok radyonüklid (radyoaktif izotop) içeren, farmasötik üründür.

Sekonder Muhafaza

Biyolojik ajanın dış çevreye veya diğer çalışma alanlarına kaçmasına engel olan muhafaza sistemidir. Bu sistem, özel olarak tasarımlanmış havalandırmaların, materyallerin çıkışı için bulunan hava kilitlerinin ve/veya sterilizatörlerin ve güvenli çalışma prosedürlerinin kullanımını kapsar. Sekonder muhafaza, primer muhafazanın etkinliğine çoğu zaman katkıda bulunabilir.

Seri (Lot)

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

Not İmalat safhalarını tamamlamak amacıyla, bir seriyi birçok alt seriyeye bölmek gerekebilir. Daha sonra homojen seriyi elde etmek amacıyla, alt seriler birleştirilir. Sürekli imalat söz konusu olduğunda, seri, istenen homojeniteye uygun olarak tüm üretimin belirli bir parçasına tekabül etmelidir. Bitmiş ürünün kontrolünde, bir farmasötik ürün serisi; aynı başlangıç materyal kütlesinden hareketle, tek bir üretim

zincirinden veya tek sterilizasyon işleminden geçen tüm farmasötik birimleri veya sürekli üretim söz konusu olduğunda, belirli bir zaman diliminde üretilen birimleri kapsar.

Seri Numarası (Lot numarası)

Bir seriyi diğerlerinden ayıran ve belirleyen sayılar ve/veya kombinasyonudur.

Sıvılaştırılabilir Gazlar

Normal dolum sıcaklığında ve basıncında, silindir içerisinde sıvı olarak kalabilen gazdır.

Silindir (Tüp)

Yüksek basınçlı gaz taşıyacak şekilde tasarlanmış kaptır.

Spesifikasyon

Bölüme bakınız.

Sterilite

Sterilite, yaşayan organizmaların bulunmaması durumudur. Sterilite test koşulları, Avrupa Farmakopesi ve diğer farmakopelerde verilmiştir.

Tekrar İşleme

Kabul edilemez kalitedeki bir seri veya serinin bir kısmının kalitesinin kabul edilebilir bir düzeye getirilebilmesi için, üretimin belirli bir aşamasında bir veya birkaç işlem ile yeniden işlenmesidir.

Temiz Alan

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

Not: Kılavuz eklerinde steril farmasötik ürünlerin üretimi için değişik derecelerde çevresel kontrol tanımlanmıştır.

Temiz-Muhafazalı Alan

Hem temiz hem de muhafazalı alan olarak kullanılmaya yönelik şekilde inşa edilen ve çalıştırılan alanlardır.

Tıbbi Bitki

Farmasötik amaçla kullanılan bitki veya bitki parçasıdır.

TOHUM LOT (SEED LOT)

Tohum Lot Sistemi

Önceden belirlenmiş bir geçiş (pasaj) düzeyinde aynı ana tohum lottan hareketle, bir ürünün birbirini takip eden serilerinin üretimi esasına dayanan sistemdir. Rutin üretimde ana tohum lotundan bir çalışma tohum lotu hazırlanır.

Son ürün, çalışma tohum serisinden hareketle hazırlanır ve ana tohum lotundan daha fazla geçişe

uğramaz (güvenilirliği ve etkinliği klinik araştırmalarla ortaya konmuş olan aşıya kıyasla). Ana ve çalışma tohum lotlarının orijinleri ve pasaj geçişleri kaydedilir.

Ana Tohum Lot

Tekdüzeligi ve stabiliteyi sağlayacak ve de bulaşmayı önleyecek bir şekilde, tek bir işlem basamağı içerisinde tek bir bulkten hareketle birden çok kabın içerisine dağıtılan mikroorganizma kültürüdür. Sıvı halde bulunan bir ana tohum lotu genelde -70°C veya daha altında saklanır. Dondurularak kurutulmuş (freeze dried) bir ana tohum lotu stabiliteye zarar vermeyeceği bilinen bir sıcaklıkta saklanır.

Çalışma Tohum Lotu

Ana tohum lotundan türetilen bir mikroorganizma kültürüdür ve üretimde kullanılmak üzere hazırlanır. Çalışma tohum lotu kaplarına dağıtılır ve ana tohum lotu gibi saklanır.

Üretim

Bir farmasötik ürünün hazırlanması sırasında, hammaddelerin çekilmesinden, işlenerek ve ambalajlanarak bitmiş ürün halini aldığı noktaya kadar yeralan işlemlerin tümüdür.

Validasyon

Herhangi bir prosedür, proses, ekipman, materyal, sistem veya faaliyetin, beklenen sonuçları verdiğinin GMP prensiplerine göre kanıtlanması işlemidir (kalifikasyon'a bakınız).

Yetkili Kişi (Mesul müdür)

Gerekli temel bilimsel ve teknik birikimi ve tecrübesi olan, resmi otorite tarafından "sorumlu" olarak kabul edilen kişidir.

BÖLÜM 1 KALİTE YÖNETİMİ

PRENSİP

İmalat yetkisinin sahibi, farmasötik ürünleri, amaçlanan kullanımlarına ve ruhsatname gerekliliklerine uygun olarak, güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle hastayı riske sokmayacak şekilde üretmek zorundadır. Bu kalite hedefine ulaşmak üst düzey yönetiminin sorumluluğudur ve değişik departmanların ve firmanın değişik düzeylerdeki tüm personelinin, materyal sağlayanların ve dağıtıcı firmaların katılımını ve taahhütlerini gerektirir. Bu kalite hedefine erişmek için, gerçekten GMP'yi özümsemiş ve kalite kontrolü de kapsayan, geniş çerçevede tasarlanmış ve doğru olarak uygulanan bir Kalite Güvencesi sisteminin tüm parçaları uzman personel, uygun ve yeterli tesis, ekipman ve olanaklar ile desteklenmelidir. İmalat yetkisinin sahibini ve yetkili şahıs veya şahısları bağlayan ek yasal sorumluluklar da bulunmaktadır.

- 1.1** Kalite Güvencesi, GMP ve kalite kontrol temel kavramları birbirleri ile ilişkilidir. Burada, bu kavramların birbirleri ile ilişkilerini ve farmasötik ürünlerin üretimi ve kontrolü açısından sahip oldukları temel önemi ortaya koymak amacıyla tanımları yapılmıştır.

Kalite Güvencesi

- 1.2** Kalite Güvencesi, 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 bütünüdür. Dolayısıyla GMP ve ek olarak bu kılavuzda yer almayan diğer faktörleri de bünyesinde barındırmaktadır. Farmasötik ürünlerin imalatına uygun bir Kalite Güvencesi sistemi şu noktaları garanti altına almalıdır:

- i. Farmasötik ürünler, GMP ve GLP dikkate alınarak tasarlanmalı ve geliştirilmelidir.
- ii. Üretim ve kontrol işlemleri açıkça spesifikasyonla tanımlanmalı ve GMP'ye adapte edilmelidir.
- iii. Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilmelidir.
- iv. Doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin üretilmeleri, temini ve kullanılmalarına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır.
- v. Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılmalıdır.
- vi. Bitmiş ürün, belirlenmiş prosedürlere göre, doğru biçimde işlem görmeli ve kontrol edilmelidir.
- vii. 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.
- viii. 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.
- ix. Kalite Güvencesi sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirecek bir "kendi kendine denetleme" ve/veya "kalite teftiş yöntemi" mevcut olmalıdır.

Farmasötik Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları (GMP)

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

İyi imalat uygulaması, hem üretim ve hem de kalite kontrol ile ilgilidir. GMP'nin temel gereklilikleri şunlardır;

- i. Tüm üretim prosesleri açıkça belirlenmeli, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Bu prosesler ile farmasötik ürünlerin sürekli olarak istenen kalitede ve spesifikasyonlarına uygun olarak üretilebildikleri gösterilmelidir.
- ii. Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan anlamlı değişiklikler valide edilmelidir.
- iii. GMP için gerekli tüm olanaklar aşağıdakiler de dahil olmak üzere sağlanmalıdır:
 - a) Uygun kalifiye ve eğitilmiş personel;
 - b) Uygun tesisler ve alan;

- c) Uygun ekipman ve hizmetler;
 - d) Doğru materyal, kaplar ve etiketler;
 - e) Onaylanmış prosedürler ve talimatlar;
 - f) Uygun depolama ve taşıma.
- iv. Talimatlar ve prosedürler, talimat formu şeklinde açık ve bir dille ve özellikle eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde
 - v. Operatörler, prosedürleri doğru bir şekilde yerine getirebilmek için eğitilmelidir.
 - vi. 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. Her belirgin sapma tümüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
 - vii. İncelenecek olan seri hakkında, dağıtım da dahil olmak üzere, tüm geçmişine ait üretim kayıtları anlaşılabilir ve kolay erişilebilir formlar halinde saklanmalıdır.
 - viii. Farmasötik ürünlerin dağıtımı (toptan satışı), kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski asgariye indirecek şekilde yapılmalıdır.
 - ix. Herhangi bir seriyi, satış veya dağıtım sonrası, geri çekme imkanı veren bir sistem mevcut olmalıdır.
 - x. Pazarlanmış ürünlere ilişkin şikayetler incelenmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınmalı ve durumun tekrarı önlenmelidir.

Kalite Kontrol

1. 4 Kalite Kontrol, GMP'nin bir parçası olup, gerekli ve ilgili testlerin gerçekten yapılmasını; materyalin kullanımdan, ürünlerin ise satış veya dağıtımdan önce, kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan örnekleme, spesifikasyon, test etme ve organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir. Kalite kontrolün temel gereklilikleri şunlardır:

- i. Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerin örnekleme, incelenmesi, test edilmesi ve GMP amacıyla çevre şartlarının izlenmesi için yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylanmış prosedürler mevcut olmalıdır.
- ii. Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerden örnek alma işlemleri, Kalite Kontrol tarafından onaylanmış personelle ve yöntemlerle yapılmalıdır.
- iii. Test metodları valide edilmelidir.
- iv. Gerekli tüm örnekleme, inceleme ve test prosedürlerinin gerçekte yapıldığını gösteren kayıtlar, el ve/veya kayıt cihazlarıyla tutulmalıdır. Herhangi bir sapma tümüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
- v. Bitmiş ürünler, ruhsatnamede belirtilen kalitatif ve kantitatif bileşime uygun etken maddeler içermeli, istenilen saflıkta olmalı ve doğru şekilde etiketlenmiş uygun kaplar içinde saklanmalıdır.
- vi. Hammadde, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonları ile usulüne uygun olarak karşılaştırılmalıdır. Ürün değerlendirmesi;

ilgili üretim dokümanlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi ile belirlenmiş prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini kapsar.

- vii. Hiçbir ürün serisi, yetkili kişi tarafından, ürünün ruhsatına esas bilgilere uygunluğu onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmamalıdır.
- viii. Ürünün, gerektiğinde tekrar incelenebilmesi için, başlangıç maddeleri ve ürünlere ait yeterli miktarda referans örnekleri saklanmalıdır. Bitmiş ürün örnekleri, istisnai boyutlarda ambalajlar içerisinde ambalajlanmamış ise, son ambalajları içerisinde saklanmalıdır.

BÖLÜM 2

PERSONEL

PRENSİP

Tatminkar bir kalite güvencesi sisteminin kurulması, sürdürülmesi ve farmasötik ürünlerin doğru biçimde imalatı kişilere bağlıdır. Bu nedenle imalatçı, sorumluluğu olan tüm görevleri yerine getirmek için yeterli sayıda kalifiye elemana sahip olmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmiş olmalıdır. 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.

Genel Hususlar

- 2.1** İmalatçı, gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Herhangi bir bireye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde aşırı olmamalıdır.
- 2.2** İmalatçının bir organizasyon şeması olmak zorundadır. Sorumlu pozisyonlardaki bireylerin iş tariflerinde yazılı sorumlulukları ve sorumluluklarını yerine getirmeleri için uygun yetkileri olmalıdır.

Bu bireylerin görevleri, yeterli kalifikasyon düzeyindeki atanmış vekillerine devredilebilir. GMP uygulamaları ile ilgili personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk veya açıklığa kavuşturulmamış bir çakışma olmamalıdır.

Kilit Personel

- 2.3** Kilit personel, üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve eğer bunlardan en az biri ürünün serbest bırakılmasından sorumlu değilse, bu amaçla atanmış yetkili kişi veya kişilerden oluşur. Normalde, kilit pozisyonlarda bulunan kişiler tam gün görev yapmalıdırlar.

Üretim ve Kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda (Bölüm 2.4, 2.5, 2.6) de belirtilen fonksiyonları dağıtmak gerekebilir.

- 2.4** Üretim Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Gereken kalitenin sağlanabilmesi, için ürünlerin uygun dokümantasyona göre üretilmesini ve depolanmasını güvence altına almak.
- ii. Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara kesinlikle uyulmasına güvence altına almak.

- iii. Üretim kayıtlarını değerlendirmek ve bu kayıtları kalite kontrol müdürlüğüne yollanmadan önce yetkili kişi tarafından incelenmesini ve imzalanmasını güvence altına almak.
- iv. Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
- v. Uygun validasyonların yapılmasına güvence altına almak.
- vi. Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

2.5 Genel olarak kalite kontrol sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk veya bitmiş ürünleri kabul etmek veya reddetmek.
- ii. Seri kayıtlarını değerlendirmek
- iii. Gerekli tüm testlerin yapılmasını güvence altına almak.
- iv. Spesifikasyonları, örnek alma talimatlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak.
- v. Kontratlı (fason) analiz yapanları onaylamak ve izlemek.
- vi. Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
- vii. Uygun validasyonların yapılmasına güvence altına almak.
- viii. Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

Kalite Kontrol bölümünün diğer görevleri 6. Bölüm'de özetlenmiştir.

2.6 Genelde, üretim ve kalite kontrol sorumluluklarının kalite ile ilgili olarak, paylaştıkları veya birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır. Bu, aşağıdaki hususları içerebilir:

- i. Yazılı prosedür ve diğer dokümanların ve bunların ilavelerinin yürürlüğe konması veya yürürlüktekilerin değiştirilmesi.
- ii. İmalat ortamının kontrolü ve izlenmesi
- iii. Üretim yeri hijyeni
- iv. Proses validasyonu.
- v. Eğitim.
- vi. Materyal ve malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi.
- vii. Kontratlı üreticilerin onaylanması ve izlenmesi.
- viii. Materyal ve ürünlerin saklama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi
- ix. Kayıtların saklanması.

- x. GMP gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi.
- xi. Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve örnekleme yapılması.

Eğitim

- 2.7** İmalatçı, görevleri gereği üretim alanlarına ve kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve temizlik personeli dahil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile, faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personeli eğitmelidir.
- 2.8** GMP ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin yanısıra, işe yeni alınan personele de, verilen göreve uygun eğitim verilmelidir. Ayrıca devamlı eğitim de verilerek eğitimin pratik etkinliği periyodik olarak değerlendirilmelidir. Eğitim programları imalat veya kalite kontrol sorumlusu tarafından onaylanmalıdır. Eğitim kayıtları saklanmalıdır.
- 2.9** Bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin: temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmelidir.
- 2.10** Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu önlenemez bir durumsa, bu kişilere (özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak) yeterli bilgi verilmelidir. Bu kişilere yakinen nezaret edilmelidir.
- 2.11** Kalite Güvencesi kavramı ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim oturumlarında bütünüyle tartışılmalıdır.

Kişisel Hijyen

- 2.12** Detaylı hijyen programları oluşturulmamalı ve fabrika içerisindeki değişik ihtiyaçlara göre adapte edilmelidir. Bu programlar sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin giyimini kapsamalıdır. Bu prosedürler anlaşılmalı ve görevleri gereği üretim veya kalite kontrol alanlarına giren her personel tarafından sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Hijyen programları yönetimce teşvik edilmeli ve eğitim oturumları sırasında geniş olarak tartışılmalıdır.
- 2.13** Tüm personel işe alındıktan hemen sonra tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek sağlık durumlarından imalatçının haberdar edilmesini sağlayan talimatların bulundurulması imalatçının sorumluluğundadır. İlk tıbbi muayeneden sonra, iş ve kişi sağlığı için gerek olan zamanlarda muayene yaptırılmalıdır.
- 2.14** Bulaşıcı hastalığı veya vücudun açık kısımlarında açık yarası olan personelin farmasötik ürünlerin imalatı ile uğraşmasına önleyen, uygulanabilir tedbirler alınmalıdır.
- 2.15** İmalat alanlarına giren herkes, yürütülecek işleme uygun koruyucu bir kıyafet giymelidir.
- 2.16** Üretim ve depo alanlarında, yeme-içme, sakız çiğneme ve sigara içme, yiyecek-içecek, sigara benzeri materyal ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır. Genel olarak, imalat alanlarında veya ürünün olumsuz şekilde etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan herhangi bir uygulama yasaklanmalıdır.
- 2.17** Ürün ve ürün ile doğrudan temas eden ekipmanın herhangi bir parçası ile operatörün ellerinin doğrudan teması önlenmelidir.
- 2.18** Personele, el yıkama tesislerini kullanılmaları konusunda talimat verilmelidir.
- 2.19** Steril preparatlar gibi özel ürün gruplarının imalatına ilişkin özel gereklilikler ilave kılavuzlarda yer

almaktadır.

BÖLÜM 3

TESİSLER VE EKİPMAN

PRENSİP

Tesisler ve ekipman, yapılacak işlemlere uyacak şekilde yerleştirilmeli, tasarımlanmalı, inşa edilmeli, adapte edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. 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 yapılacak temizlik ve bakım işlemlerinin etkin bir biçimde yapılmasına imkan verecek şekilde olmalıdır.

TESİSLER

Genel Hususlar

- 3.1** Tesisler; imalatın korunmasına ilişkin önlemler ile beraber düşünüldüğünde, materyal veya ürüne olabilecek bulaşma riskini en az düzeye indirecek bir çevrede yerleştirilmelidir.
- 3.2** Tesislerde dikkatle bakım yapılmalı, tamir ve bakım işlemlerinin ürün kalitesinde herhangi bir zarar meydana getirmedikten emin olunmalıdır. Bunlar detaylı yazılı talimatlara göre temizlenmeli ve uygulanabilir yerlerde dezenfekte edilmelidir.
- 3.3** Aydınlatma, 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
- 3.4** Tesisler, haşere ve diğer hayvanların içeri girmesini en üst düzeyde engelleyecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.
- 3.5** Yetkili olmayan kişilerin tesislere girişini engelleyecek önlemler alınmalıdır. Üretim, depo ve kalite kontrol alanları, bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

Üretim Alanı

- 3.6** Çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi tıbbi zarar oluşma riskini en aza indirmek için, yüksek derecede hassasiyet yaratan (örneğin penisilinler) veya biyolojik preparatlar(örneğin canlı organizmalardan yapılanlar) gibi özel farmasötik ürünlerin üretimine uygun, sadece bunların üretimi için ayrılmış, bağımsız, kendi içinde kapalı tesisler bulunmalıdır. İlaveten, belli ürünler örneğin bazı antibiyotikler, bazı hormonlar, bazı sitotoksikler, bazı yüksek aktiviteli ilaçlar ve farmasötik olmayan ürünler aynı tesis içerisinde üretilmemelidir. İstisnai durumlarda, bu ürünlerin, aynı tesislerde, birbirinin ardısına kampanya çalışma prensibi ile üretilmesi, ancak özel önlemler dikkate alındığı ve gerekli validasyonlar yapıldığı takdirde kabul edilebilir. Farmasötik ürünlerin üretildiği tesislerde pestisitler ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine izin verilmemelidir.
- 3.7** Tesislerin yerleşimi, tercihan üretimin yer alacağı birbirine ilişkili alanların, işlem sırasına ve öngörülen temizlik düzeyine uygun bir mantıksal bağlantıyı sağlayacak biçimde olmalıdır.

Değişik farmasötik ürünler veya komponentler arasındaki karışma riskini en az düzeye indirmek, çapraz bulaşmayı engellemek ve herhangi bir imalat veya kontrol basamağını atlama veya yanlış uygulama riskini en aza indirmek amacıyla, ekipman ve materyallerin düzenli ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesine olanak verecek çalışma ve inproses depolama alanları bulunacaktır.

- 3.8** Hammadde, primer ambalaj malzemesi, ara ürün veya bulk ürünlerin doğrudan çevreye açık oldukları yerlerde, iç yüzeyler (duvarlar, yerler ve tavanlar) düzgün, çatlak ve açık birleşme yeri ihtiva etmeyen, ortama partiküler madde vermeyen, etkin ve kolayca temizlenebilir, gerektiğinde dezenfekte edilebilir olmalıdır.
- 3.9** Boru sistemleri, bağlantıları, havalandırma noktaları ve diğer servis noktaları, temizlenmesi zor olan girinti ve oyuklar içermeyecek şekilde tasarımlanmalı ve yerleştirilmelidir. Bu birimler, mümkün olduğunca bakım sırasında üretim alanının dışından erişilebilir olmalıdır.
- 3.10** Drenaj sistemi uygun boyutlarda olmalı ve su kanalları kapanlı olmalıdır. Açık kanallardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, fakat gerektiğinde bu kanallar temizlik ve dezenfeksiyon yapılabilecek kadar sığ olmalıdır.
- 3.11** Üretilen ürünlere, yürütülen işlemlere ve dış çevre özelliklerine uygun olarak, üretim alanları, hava kontrol birimleri (sıcaklık ve gerektiğinde nem ve filtrasyon dahil) ile etkin bir şekilde havalandırılmalıdır.
- 3.13** Hammaddeler, genel olarak, tartım amacıyla tasarımlanmış ayrı bir bölümde tartılmalıdır.
- 3.14** Toz oluşumu söz konusu olduğunda (örnek alınması, tartım, karıştırma ve proses işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi) çapraz bulaşmayı önlemek ve temizliği kolaylaştırmak amacıyla özel önlemler alınmalıdır.
- 3.15** Farmasötik ürünlerin ambalajı için ayrılan tesisler karışmaları ve çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde özel olarak tasarımlanmalı ve yerleştirilmelidir
- 3.16** Özellikle, hat üzeri optik kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere, tüm üretim alanları iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.
- 3.17** Üretim için herhangi bir risk oluşturmamaları şartıyla, inproses kontroller üretim alanları içerisinde gerçekleştirilebilir.

Depo Alanları

- 3.18** Depo alanları, değişik kategorilerden materyal ve ürünü düzenli bir şekilde depolamaya imkan verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip olmalıdır: Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ürün ve bitmiş ürün, karantinadaki ürünler, serbest bırakma onayı almış veya reddedilmiş iade alınmış veya geri çekilmiş ürünler gibi...
- 3.19** Depo alanları, iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde tasarımlanmalı veya adapte edilmelidir. Özellikle depolar temiz, kuru ve kabul edilebilir sıcaklık limitleri içerisinde tutulmalıdır. Özel depolama koşulları (sıcaklık, rutubet) gerektiğinde, bu koşullar sağlanmalı ve kontrol edilip, izlenmelidir.
- 3.20** Boşaltma ve yükleme platformları materyal ve ürünleri iklim koşullarından korumalıdır. Mal kabul bölümleri, içeri alınacak materyallerin kaplarının, gerektiğinde saklama (depolama) öncesi temizlenebilmesine olanak verecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.
- 3.21** Karantina durumu için ayrı depo alanları ayrıldığında, bu alanlar açıkça işaretlenmeli ve yalnızca yetkili personelin girebileceği şekilde giriş kısıtlanmalıdır. Fiziksel karantinanın dışında bir sistem ile çalışıyor ise, aynı derecede güvenlik sağlanmalıdır.
- 3.22** Normalde başlangıç maddelerinden örnek alınması için ayrı bir "örnek alma" bölümü mevcut olmalıdır. Eğer örnek alma işlemi depo içerisinde gerçekleştiriliyorsa, bu işlem bulaşmayı veya

çapraz bulaşmayı önleyecek bir şekilde yapılmalıdır.

- 3.23 Reddedilmiş, geri çekilmiş veya iade alınmış materyal veya ürünlerin depolanması için ayrılmış alanlar bulunmalıdır.
- 3.24 Yüksek derecede aktiviteye sahip materyal veya ürünler güvenli korunan alanlarda saklanmalıdır.
- 3.25 Basılı ambalaj malzemeleri, farmasötik ürün ile uyumlu olması açısından, kritik malzeme olarak kabul edilmeli ve bu materyallerin güvenli ve korunan alanlarda saklanmasına özel dikkat sarfedilmelidir.

Kalite Kontrol Alanları

- 3.26 Normal olarak, kalite kontrol laboratuvarları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Bu gereklilik biyolojik maddelerin, mikrobiyolojik maddelerin ve radyoizotopların kontrol edildiği laboratuvarlar için özellikle önemlidir ve bunlar aynı zamanda birbirlerinden de ayrı olmalıdırlar.
- 3.27 Kalite kontrol laboratuvarları yürütülecek işlemlere uygun bir şekilde tasarlanmalıdır. Karışımları ve çapraz bulaşmayı engelleyecek ölçüde yeterli alan ayrılmalıdır. Örneklerin ve kayıtların saklanması için yeterli ve uygun depolama alanı bulunmalıdır.
- 3.28 Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, rutubet gibi etkilerden korumaya yönelik ayrı odaların kullanılması gerekebilir.
- 3.29 Biyolojik ve radyoaktif örnekler gibi özel maddelerin kullanıldığı laboratuvarlarda özel gereklilikler söz konusudur.

Yardımcı Alanlar

- 3.30 Dinlenme odaları ve kantinler diğer alanlardan ayrı olmalıdır.
- 3.31 Kıyafet değiştirme, yıkanma ve tuvalet bölümleri kolaylıkla ulaşılabilir ve kullanıcı sayısına uygun olmalıdır. Tuvaletler üretim ve depolama alanları ile doğrudan bağlantılı olmamalıdır.
- 3.32 Akım atölyeleri üretim alanlarından mümkün olduğunca ayrılmış olmalıdır. Yedek parça ve aletlerin üretim alanlarında muhafaza edilmesi durumunda, bu parça ve aletler, bu amaçla ayrılmış odaveya dolaplar içerisinde saklanmalıdır.
- 3.33 Hayvan barınakları, ayrı giriş ve ayrı havalandırma ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

EKİPMAN

- 3.34 İmalat ekipmanları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır.
- 3.35 Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesi için herhangi bir tehlike oluşturmamalıdır.
- 3.36 İmalat ekipmanı kolaylıkla ve tamamen temizlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Ekipman, ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve yalnızca temiz ve kuru koşullarda saklanmalıdır.
- 3.37 Yıkama ve temizlik ekipmanı bir bulaşma kaynağı olmayacak şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır.
- 3.38 Ekipmanlar hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.

- 3.39** Üretim ekipmanı ürünler için herhangi bir tehlike yaratmamalıdır. Ürün ile temas eden makina parçaları ürün kalitesini etkileyecek dolayısıyla ürüne zarar verecek ölçüde etkileşime giren, ortama yabancı madde veren veya madde absorplayan özellikte olmamalıdır.
- 3.40** Üretim ve kontrol işlemlerinde, uygun aralıkta ölçüm yapan ve uygun hassasiyette terazi ve ölçüm ekipmanı mevcut olmalıdır.
- 3.41** Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol ekipmanları, uygun metodlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testleri kayıtları saklanmalıdır.
- 3.42** Sabit boru sistemleri, içindekini açıkça belirten şekilde işaretlenmeli ve uygun olan yerlerde akış istikametini göstermelidir.
- 3.43** Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su tesisatı, mikrobiyolojik bulaşma limitleri ve alınacak önlemler hakkında detaylı bilgi veren yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.
- 3.44** Bozuk ekipman, eğer mümkünse, üretim veya kalite kontrol alanlarından uzaklaştırılmalı veya en azından cihazın bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

BÖLÜM 4

DOKÜMANTASYON

PRENSİP

İyi dokümantasyon Kalite Güvencesi sisteminin temel parçasıdır. Açık bir dille hazırlanmış dokümantasyon, sözlü iletişimden doğacak hataları önler ve serilerin tekrar gözden geçirilmesine olanak verir. Spesifikasyonlar, üretim formülleri, açıklamalar, prosedürler ve kayıtlar hatasız olmalı ve yazılı halde bulunmalıdır. Dokümanların okunaklı olması çok önemlidir.

Genel Hususlar

- 4.1** Spesifikasyonlar; imalat sırasında kullanılan veya elde edilen ürünlerin veya materyallerin uymak zorunda oldukları gereklilikleri ayrıntılı olarak tanımlar. Kalite değerlendirmesinin temelini oluştururlar.

İmalat Formülleri, Proses ve Ambalajlama Talimatları; kullanılan tüm başlangıç maddelerini gösterir ve tüm proses ve ambalajlama işlemlerini belirler.

Prosedürler; temizlik, giyinme, çevre kontrolü, örnekleme, test etme ve ekipman işlemleri gibi belirli işlemlerin yürütülmesi için talimatları verir.

Kayıtlar; bir ürün serisinin, dağıtımını da dahil olmak üzere, son ürünün kalitesini etkileyebilecek tüm diğer ilgili koşullar ve ürünün imalat geçmişi hakkında bilgi verir.

- 4.2** Dokümanlar dikkatle tasarlanmalı, hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Dokümanlar ilgili imalat yetkisi ve ruhsat dosyalarına uygunluk göstermelidir.

- 4.3** Dokümanlar uygun ve yetkili kişilerce onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

- 4.4** Dokümanların içeriği, başlığı ve yapısı anlaşılır olmalı ve amacı açıkça belirtilmelidir.

Doküman düzeni tek tip olmalı ve kontrolü kolay olmalıdır. Çoğaltılan dokümanlar açık ve okunaklı olmalıdır. Çalışma dokümanlarının, ana dokümandan çoğaltılarak kullanılması sırasında,

çoğaltma işleminden kaynaklanan hataların oluşmasına izin verilmemelidir.

- 4.5 Dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilerek güncelleştirilmelidir. Bir dokümanda değişiklik yapılmış işe, geçersiz eski dokümanların istemede kullanımını önleyecek sistemler işletilmelidir.
- 4.6 Dokümanlar elle yazılmış olmamalıdır; ancak dokümanlara veri girişi gerektiğinde, veriler, açık, okunabilir ve silinemez bir el yazısı ile yazılabilir. Verilerin işlenmesi için yeterli boşluk bırakılmalıdır.
- 4.7 Doküman üzerinde yapılacak herhangi bir değişiklik imzalanmalı ve değişiklik tarihi atılmalıdır. Değişiklik eski bilginin de okunabileceği şekilde yapılmalıdır. Uygun olduğu zaman, değişikliğin nedeni de kaydedilmelidir.
- 4.8 Kayıtlar, her işlemin yapıldığı anda yapılmalı ve tamamlanmalı ve farmasötik ürünlerin imalatını ilgilendiren belli başlı aktivitelerin izlenebileceği şekilde olmalıdır. Bu kayıtlar bitmiş ürünün son Kullanma tarihinden en az 1 yıl sonrasına kadar saklanmalıdır.
- 4.9 Veriler, bir elektronik veri işlem sistemi ile veya bir başka güvenilir yolla kaydedilebilir. Fakat kullanılan sistemle ilgili ayrıntılı prosedürler mevcut olmalı ve kayıtların doğruluğu kontrol edilmelidir.

Eğer dokümantasyon elektronik bilgi işlem metodları ile yürütülüyorsa, bilgisayara veri girişi veya veri değişimi yalnızca yetkili kişilerce yapılmalıdır ve bilgisayar sisteminde yapılan değişiklik ve iptalleri kayıt eden bir sistem mevcut olmalıdır. Bilgisayara giriş bir şifre veya başka bir yolla kısıtlanmalı ve kritik verilerin giriş sonuçları bağımsız olarak kontrol edilmelidir. Elektronik olarak saklanan seri kayıtları manyetik bant, mikrofilm, kağıt veya diğer yollar ile yedeklenmelidir (Back-up). Verilere saklandıkları sürece kolayca erişilebilmek, özellikle önemlidir.

Gerekli Dokümanlar

- 4.10 Spesifikasyonlar Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri, bitmiş ürünler ve uygun hallerde ara ürünler ve bulk ürünler için uygun şekilde yetkili kişilerce onaylanmış ve tarih atılmış spesifikasyonlar mevcut olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri ve Ambalaj Malzemelerinin Spesifikasyonları

- 4.11 Uygulanabilir olması halinde başlangıç maddeleri, primer ve basılı ambalaj malzemelerine ait olan spesifikasyonlar şunları içermelidir;

a) Aşağıdaki hususları kapsayacak şekilde materyalin tanımı:

- Kabul edilmiş ismi ve dahili referans kodu.
- Referansı (eğer mevcutsa bir farmakope monografına)
- Onaylanmış satıcıları ve eğer mümkünse ürünlerin orijinal üreticisi.
- Basılı materyallerden örnekler.

b) Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere ait referanslar

c) Kabul limitleriyle beraber kalitatif ve kantitatif gereklilikler

d) Saklama koşulları ve özel önlemler

e) Bir dahaki kontrole kadar saklanabileceği azami süre.

Ara Ürün ve Bulk Ürünlerin Spesifikasyonları

4.12 Bir başka yerden satın alınmış veya gönderilmiş ise veya yarı mamule ilişkin olarak elde edilen veriler bitmiş ürünün değerlendirilmesinde kullanılıyorsa, yarı mamul veya bulk ürün spesifikasyonları mevcut olmalıdır. Bu spesifikasyonlar, uygun olduğu kadarıyla, başlangıç maddesi ve bitmiş ürün spesifikasyonlarına benzerlik göstermelidir.

Bitmiş Ürün Spesifikasyonlar

4.13 Bitmiş ürün spesifikasyonları şu hususları içermelidir:

1. Ürünün kabul edilmiş ismi ve mümkün olan durumlarda referans kodu.
2. Ürün formülü veya ilgili referansı.
3. Farmasötik şekil ve ambalaj ayrıntılarının tanımı.
4. Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere referanslar.
5. Kabul limitleriyle beraber, kalitatif ve kantitatif gereklilikler.
6. Saklama koşulları ve uygulanabilir durumlarda özel önlemler
7. Raf ömrü

İmalat Formülü ve Proses Talimatları

Üretilen her ürün ve seri büyüklüğü için yetkili kişilerce onaylanmış imalat formülü ve proses talimatları bulunmalıdır. Bunlar çoğu zaman tek bir dokümanda birleştirilmiştir.

4.14 İmalat formülü şu hususları içermelidir:

- a) Ürün ismi ve spesifikasyonları ile ilişkili ürün referans kod numarası.
- b) Ürünün farmasötik şeklinin, dozunun ve seri büyüklüğünün tanımı.
- c) Kullanılacak tüm başlangıç maddelerinin listesi, her birinin miktarlarını ve kabul edilmiş isimleriyle birlikte ve madde için tahsis edilmiş referans numarasını da gösterir şekilde bulunmalıdır; proses sırasında yok olabilecek herhangi bir maddenin de listede belirtilmesi gerekir.
- d) Kabul limitleriyle birlikte, beklenen son verim ve uygulanabilir hallerde mevcutsa ilgili ara ürünlerin verimleri belirtilmelidir.

4.15 Proses talimatları şu hususları içermelidir:

- a) Proses yeri ve kullanılacak ana ekipmana ilişkin açıklama
- b) Kritik ekipmanın hazırlanmasına (temizleme, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon v.b) ilişkin metod ve metodlara referanslar.
- c) İşlem basamaklarına ait ayrıntılı talimatlar (materyaller üzerinde yapılan kontroller, ön işlemler, materyallerin karıştırma sırası, karıştırma zamanı, sıcaklık v.b).

- d) Limitleriyle beraber inproses kontrollara ait talimatlar.
- e) Gerektiği takdirde, ürünün bulk halinde depolama koşulları (kaplar, etiketleme ve uygulanabildiği hallerde özel saklama koşulları).
- f) Dikkat edilmesi gereken özel önlemler.

Ambalaj Talimatları

4.16 Her bir ürünün ambalaj büyüklüğü ve tipine ilişkin, yetkili kişilerce onaylanmış ambalajlama talimatları mevcut olmalıdır. Bu açıklamalar normalde, aşağıdaki hususları veya bu hususlara ilişkin referansları içermelidir:

- a) Ürün ismi.
- b) Farmasötik şekli ve uygulanabilir hallerde dozu.
- c) Son kap içindeki ürünün adedi, ağırlık veya hacim birimi olarak belirtilen ambalaj büyüklüğü
- d) Standart seri büyüklüğüne göre gerekli olan tüm ambalaj malzemelerinin, miktarları, büyüklükleri, tipleri ve her bir ambalajlama malzemesinin spesifikasyonu veya referans kodu ile beraber tam listesi.
- e) Uygun olduğu takdirde, ilgili basılı ambalaj malzemelerine ait örnek veya kopyası ve seri numarası ve son kullanma tarihinin nereye basılacağını gösteren örnekler.
- f) İşlem başlamadan önce ambalaj hattının kullanıma serbest bırakılması için alanın ve ekipmanların dikkatli teftişini de içeren özel önlemler.
- g) Her türlü, özellik gösteren alt işlemleri ve kullanılan ekipmanı da kapsayan ambalajlama işlemlerinin tarifi.
- h) Kabul limitleri ve örneklemeyle ilişkin talimatları da kapsayan inproses kontrollerin detayları.

Seri (Batch) Proses Kayıtları

4.17 Üretilen her bir seri için "seri proses kayıtları" tutulmalıdır. Bu kayıtlar, onaylanmış bulunan üretim formülü ve proses talimatlarının ilgili bölümlerine dayandırılmalıdır. Bu tür kayıtların tutulma metodu herhangi bir yazım hatasının meydana gelmesini önleyecek şekilde hazırlanmalıdır. Kayıtlar üretilmekte olan seri numarasını taşımalıdır.

Herhangi bir proses başlamadan önce, cihaz ve işlem yerinin bir önceki üründen temizlendiğine, planlanan işlem için gerekli olmayan doküman veya materyallerden arındırıldığına ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna dair kontrol kayıtları mevcut olmalıdır.

Proses sırasında, aşağıda yeralan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken, kaydedilmeli ve işlemin bitimini takiben kayıtlar, imalat işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak imzalanmalı ve tarih atılmalıdır:

- a) Ürünün ismi,
- b) Ara basamaklara başlama tarihi ve zamanı ile üretiminin bitiş tarihi ve zamanı,
- c) Üretimin her bir safhasından sorumlu kişinin ismi, Üretimin değişik basamaklarında, operatörlerin ve uygun olduğu takdirde işlemi kontrol eden kişinin parafı (örneğin tartım

sırasında),

- d) Tartılan gerçek ağırlıkları ile beraber, her bir başlangıç maddesinin seri numarası ve/veya analitik kontrol numarası (geri kazanılmış veya yeniden proses edilerek ilave edilmiş maddelerin seri numaraları ve miktarları da buna dahildir),
- e) Her türlü ilgili işlem basamağı veya olay ve kullanılan ana ekipman,
- f) İnproses kontrol kayıtları, bu işlemleri yapan kişilerin parafları ve bulunan sonuçlar,
- g) İmalatın değişik ve uygun kademelerinde elde edilen ürün verimi,
- h) İmalat formülü ve proses talimatlarından herhangi bir sapma durumunda, bu durumu yürürlüğe koyanın imzası ve karşılaşılan özel problemlerin detaylarını içeren notlar.

Seri Ambalajlama Kayıtları

4.18 İşlem gören her seri veya seri parçası için bir seri ambalaj kaydı tutulmalıdır. Bu kayıt ambalajlama talimatlarının ilgili bölümlerine dayalı olmalı ve bu tür kayıtların tutulmasına ilişkin metotlar, yazım hatalarına neden olmayacak şekilde tasarlanmalıdır. Kayıtlar, ambalajlanacak bulk ürünün seri numarasını, miktarını, elde edilmesi planlanan bitmiş ürünün seri numarasını ve planlanan miktarını ihtiva etmelidir. Ambalajlama işlemine başlamadan önce, cihaz ve işlem yerinin, bir önceki ürünlerden temizlendiğine, planlanan ambalaj işlemi için gerekli olmayan doküman ve materyallerden arındırıldığına ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna dair kontrol kayıtları mevcut olmalıdır.

Proses sırasında aşağıda yer alan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken kaydedilmeli ve işlemi takiben kayıtlar, ambalajlama işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

- a) Ürün adı.
- b) Ambalajlama işlemlerinin tarihleri ve zamanları.
- c) Ambalajlama işlemini yürütün sorumlunun ismi.
- d) Değişik basamaklarda çalışan operatörlerin parafları.
- e) İnproses kontrollerin sonuçları da dahil olmak üzere, ambalajlama talimatlarına uyulup uyulmadığının kontrolüne ilişkin kayıtlar.
- f) Kullanılan ekipman ve ambalajlama hattının referansları da dahil olmak üzere, ambalajlama işlemlerinin detayları.
- g) Mümkün olan her durumda seri numarası, son kullanma tarihi ve ilave tüm baskıları da kapsamakta olan basılı ambalaj malzemesi örnekleri.
- h) İmalat formülü ve proses talimatından herhangi bir sapma söz konusu ise, yetkili imzalarla izin verilmesi koşuluyla, herhangi bir özel problem veya beklenmedik olayların notları (detayları ile birlikte).
- i) Uygun bir mütabaka işlemi yapılabilmesi için ambalaj bölümüne verilen, kullanılan, imha edilen ve depoya iadesi yapılan tüm basılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve referans numaraları veya tanımları ile elde edilen ürün miktarları.

Yöntemler ve Kayıtlar

Teslim Alma

4.19 Teslimatı yapılan her başlangıç maddesi, primer ve basılı ambalaj malzemesinin kabulüne ilişkin yazılı prosedürler ve kayıtlar bulunmalıdır.

4.20 Kabul kayıtları şu hususları içermelidir:

- a. Teslim fişi ve kapların üzerinde materyalin adı yazılı olmalıdır.
- b. Eğer "a" şıkkından farklıysa materyalin fabrika içi adı ve/veya kodu.
- c. Kabul tarihi.
- d. Satıcı ve eğer mümkünse üreticinin adı.
- e. Üreticinin seri veya referans numarası.
- f. Toplam miktar ve teslim alınan kapların sayısı.
- g. Kabulden sonra verilen seri numarası.
- h. İlgili yorumlar (kaplama durumu gibi).

4.21 Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri ve diğer materyallerin fabrika içerisinde etiketlenmesi, karantinası ve depolanmasına ilişkin uygun yazılı yöntemler mevcut olmalıdır.

Örnekleme

4.22 Örnekleme yetkisi verilmiş olan kişiler, kullanılan ekipman ve metodlar, örnek miktarları ve materyalin bulaşmasını ve kalitesinin bozulmasını önlemeye yönelik tedbirlerin yer aldığı yazılı örnekleme talimatları mevcut olmalıdır (Bakınız Bölüm 6, Madde 13).

Test Etme

4.23 İmalatın değişik safhalarında materyaller ve ürünlerin üzerinde yapılan testlerin metodlarının ve kullanılan ekipmanlar ile ilgili bilginin yer aldığı yazılı talimatlar mevcut olmalıdır. Yapılan testler kayıt edilmelidir (Bakınız Bölüm 6, Madde 17).

Diğer Hususlar

4.24 Maddelerin, materyallerin ve ürünlerin kabul veya red edilmelerine ve özellikle bitmiş ürünlerin bu amaçla yetkili kılınmış bir kişi tarafından serbest bırakılmalarına ilişkin yazılı talimatlar mevcut olmalıdır.

4.25 Gerektiği taktirde, herhangi bir serinin geri çekilmesini kolaylaştırmak amacıyla, her bir ürünün dağıtımına ilişkin kayıtlar saklanmalıdır (Bakınız Bölüm 8).

4.25 Uygulanabilir durumlarda, aşağıda sıralanan hususlarda yazılı prosedürler ve bunlar uyarınca yapılan işlemler veya ulaşılmış sonuçları gösteren kayıtlar mevcut olmalıdır.

- Validasyon
- Ekipmanların montajı ve kalibrasyonu

- Bakım, temizlik ve sanitize etme
- Eğitim de dahil olmak üzere personel konuları, giyim ve hijyen
- Çevre izleme
- Haşere kontrolü
- Şikayetler
- Geri çekme
- İade

4.27 İmalat ve test cihazlarının ana parçaları için anlaşılır çalıştırma talimatları mevcut olmalıdır.

4.28 Kritik veya ana ekipmanlar için validasyon, kalibrasyon, bakım, temizlik ve onarım işlemlerinin yapıldığı tarihleri ve bu işlemleri gerçekleştiren personelin adlarını içeren kütük defterleri bulunmalıdır

4.29 Kütük defterlerinde ayrıca, tarih sırasıyla ana veya kritik ekipmanın kullanıma nedeni ve ürünlerin işlem gördüğü alanlar hakkında da bilgi bulunmalıdır.

BÖLÜM 5

ÜRETİM

PRENSİP

Üretim işlemleri açıkça belirlenmiş prosedürleri izlemelidir. Gereken kalitede ürün elde edebilmek ve ilgili imalat ve ruhsatlandırma bilgilerine göre ürün üretebilmek için, bu işlemlerin GMP prensiplerine uygunluk göstermesi zorunludur.

Genel Hususlar

- 5.1** Üretim, ehliyetli personel tarafından gerçekleştirilmeli ve nezaret edilmelidir.
- 5.2** Teslim alma, karantina, örnekleme, depolama, etiketleme, tartım/hazırlama, işleme, ambalajlama ve piyasaya dağıtım gibi tüm materyal ve ürün işlemleri, yazılı prosedürler ve talimatlara göre yapılmalı ve gerekli olduğu takdirde kaydedilmelidir.
- 5.3** Fabrikaya giren tüm materyaller, gönderilen malın siparişe uygun olup olmadığı yönünden kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda kaplar temizlenmelidir ve bildirilen verilen içeren bir etiket ile etiketlenmelidir.
- 5.4** Hasar görmüş kaplar ve materyalin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek diğer problemler araştırılmalı, kaydedilmeli ve kalite kontrol bölümüne bildirilmelidir.
- 5.5** Gelen materyaller ve bitmiş ürünler, teslim almayı ve prosesi takiben, kullanım veya dağıtım için serbest bırakılana kadar fiziksel veya idari olarak karantinaya alınmalıdır.
- 5.6** Dışarıdan satın alınan ara ürün ve bulk ürünler de, teslim almada başlangıçmaddeleri gibi aynı

şekilde işlem görmelidir.

- 5.7 Tüm materyaller ve ürünler, üretici tarafından belirlenmiş uygun koşullarda ve serilerin ayırımına ve stok dönüşümüne imkan verecek ve muntazam şekilde depolanmalıdır.
- 5.8 Kabul edilebilir limitlerin dışında hiç bir uyumsuzluk olmadığından emin olunması için gerektiğinde, verimlerin kontrolü ve miktarların mutabakatı işlemleri yürütülmelidir.
- 5.9 Karışma ve çapraz bulaşma riskinin hiç olmadığı haller dışında, değişik ürünlerin operasyonları aynı odada, aynı zamanda veya birbirini takip eden zamanda yürütülmemelidir.
- 5.10 Prosesin her sahasında, ürünler ve materyaller mikrobiyal ve diğer türden bulaşmalardan korunmalıdır.
- 5.11 Katı materyal ve ürünlerle çalışırken toz oluşumunu veya yayılmasını önleyecek özel önlemler alınmalıdır. Bu durum, özellikle yüksek aktiviteye sahip veya hassasiyet yaratan maddelerin kullanılmasında geçerlidir.
- 5.12 Tüm proses süresince bütün materyaller, bulk kapları, belli başlı ekipmanlar ve uygun hallerde kullanılan odalar, işlem gören ürün veya materyalin adını, dozaj şeklini ve seri numarasını içeren etiketler ile etiketlenmelidir. Mümkün olduğu takdirde bu etiketleme üretim basamağını da göstermelidir.
- 5.13 Kaplara, ekipmana ve tesislere tatbik edilen etiketler, anlaşılır, anlamlı ve firmanın kabul ettiği şekilde olmalıdır. Buna ek olarak, içinde bulunulan durumu (karantina, kabul, red, temiz) gösteren kelimelerin yanısıra renklerle de belirtmek çoğu zaman yararlıdır.
- 5.14 Ürünlerin bir alandan bir başka alana sevk edilmesi için kullanılan boru hatları ve ekipmanın diğer parçalarının bağlantısının doğru şekilde yapıldığı kontrol edilmelidir.
- 5.15 Talimat ve prosedürlerden sapma mümkün olduğunca önlenmelidir. Eğer bir sapma meydana gelirse, bu durum ehliyetli bir kişi tarafından ve uygun olduğu hallerde kalite kontrol departmanının da iştiraki ile yazılı olarak onaylanmalıdır.
- 5.16 Üretim tesislerine giriş, yetkili kişiler ile sınırlandırılmalıdır.
- 5.17 Farmasötik olmayan ürünlerin, farmasötik ürünlerin üretimi için ayrılan alanlarda ve ekipmanlarla üretilmesi önlenmelidir.

Üretim Sırasında Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

- 5.18 Başlangıç maddesi veya ürünün bir başka madde veya ürün ile bulaşması önlenmelidir.

Kaza sonucu bu çapraz bulaşma riski, kontrol edilmeyen tozlardan, gazlardan, buharlardan, spreylerden veya prosesdeki maddeler veya ürünlerdeki organizmalardan, cihazlar üzerindeki artıklardan ve çalışanların giysilerinden ileri gelir. Bu riskin önemi, bulaşıcının tipine ve bulaşmış olan ürüne göre değişir. En tehlikeli bulaşıcılar arasında yüksek derecede hassasiyet yaratan maddeler, canlı organizma içeren biyolojik preparatlar, bazı hormonlar, sitotoksikler ve yüksek aktiviteye sahip maddeler yer almaktadır. Enjeksiyon yoluyla verilen ilaçlar, yüksek dozlarda ve/veya uzun sürelerle uygulanan ilaçlar, bulaşmanın en önemli olduğu ürünlerdir.

- 5.19 Çapraz bulaşma, uygun teknik ve organizasyon tedbirleri ile önlenmelidir.

Örneğin :

- a. Ayrılmış alanlarda üretim (penisilinler, canlı aşular, canlı bakteri preparatları ve bazı diğer biyolojik ürünler için gereklidir) veya peşinden uygun temizlemenin izlendiği kampanya (zaman ayırımı ile) üretim.
- b. Uygun hava kilidi ve havanın dışa atılması sağlanarak.
- c. İşlem görmemiş veya yeterli işlem görmemiş havanın tekrar dolaşımı (resirküle edilmesi) veya tekrar girmesinin sebep olduğu bulaşma riskini en aza indirerek.
- d. Koruyucu giysileri, özel çapraz bulaşma riski olan ürünlerin işlem gördüğü alanların içinde bulundurarak.
- e. Ekipmanın yetersiz temizliği yaygın bir çapraz bulaşma kaynağı olduğundan, etkinliği bilinen temizlik ve bulaşmayı yok etme (dekontaminasyon) usülleri kullanılarak.
- f. Üretimde "kapalı sistemler" kullanılarak.
- g. Kalıntı (bakiye bulaşma) testi yapılarak ve ekipmanlarda temizlik durumunu belirten etiket kullanılarak.

5.20 Çapraz bulaşmayı engellemek amacıyla, alınan önlemler ve bunların etkinliği hazırlanmış prosedürlere göre periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Validasyon

5.21 Validasyon çalışmaları GMP'yi desteklemeli ve belirlenmiş göre yürütülmelidir.

Sonuçlar ve varılan kararlar

5.22 Yeni bir imalat formülü veya işlem metodu adapte edildiği zaman, bunun rutin prosesler için uygunluğunun gösterilmesi için gerekli adımlar atılmalıdır. Tanımlanmış proses, belirlenmiş materyaller ve ekipman kullanılarak gereken kalitede ürünün sürekli olarak üretilebileceği gösterilmelidir.

5.23 Ekipman ve materyallerin değiştirilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalitesini ve/veya imalatın tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek belirgin üretim proses değişiklikleri valide edilmelidir.

5.24 Prosesler ve yöntemler, hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin olunması için periyodik kritik revalidasyona tabi olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri

5.25 Başlangıç maddelerinin satın alınması, satıcılar hakkında özel ve geniş bilgi personel gerektiren önemli bir işlemdir.

5.26 Başlangıç maddeleri, yalnızca ilgili spesifikasyonda adı geçen onaylanmış satıcılardan ve mümkün olan yerde doğrudan üreticisinden satın alınmalıdır. İmalatçı tarafından hazırlanan başlangıç maddeleri spesifikasyonlarının satıcılarla tartışılması tavsiye edilir. İmalatçı ile satıcının, konu olan başlangıç maddesinin üretiminin tüm yönleri ve analizleri (taşınma, etiketleme, ambalajlama, şikayetler ve reddetme prosedürleri de dahil) hakkında da tartışmaları yararlı olur.

5.27 Her teslimatta, kapların ambalaj bütünlüğü ve ambalajın kapanma durumu (mühürü) ile, teslimat fişiyle satıcının etiketi arasındaki uyum kontrol edilmelidir.

5.28 Eğer bir teslimat, birden çok seriden oluşuyorsa, her seri için ayrı örnek alınmalı, ayrı ayrı test

edilmeli ve ayrı ayrı serbest bırakma onayı verilmelidir.

5.29 Depolardaki başlangıç maddeleri uygun bir şekilde etiketlenmeli (Bölüm 5 Madde13), etiketler en az aşağıdaki bilgileri taşımalıdır:

- Ürünün kabul edilen ismi ve uygulanabilir hallerde ürün dahili referans kodu.
- Teslim almada verilen bir seri numarası.
- Uygulanabilir hallerde ürünün durumu (Örneğin;. karantina, analiz, serbest bırakıldı, red).
- Uygulanabilir hallerde, son kullanma veya yeniden test edilmesi gereken tarih.

Tamamen bilgisayar ile donanmış bir depolama sistemi kullanıldığında, yukarıda sayılan bilgilerin hepsinin, etiket üzerinde okunur şekilde yer alması gerekmeyebilir.

5.30 Başlangıç maddelerine ait her kabın içeriğinin tanımlanmasını emniyet altına alacak uygun prosedürler ve önlemler bulunmalıdır. Serisinden örnek alınan bulk kaplar belirlenmelidir (Bakınız Bölüm 6)

5.31 Yalnızca kalite kontrol bölümü tarafından onaylanan ve raf ömrünü doldurmamış başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

5.32 Başlangıç maddelerinin yalnızca bu amaçla yetkilendirilmiş kişilerce yazılı prosedürlere göre dağıtılması sağlanarak, doğru maddelerin, hassas olarak tartılarak veya ölçülerek, temiz ve doğru olarak etiketlenmiş kaplara alınması sağlanmalıdır.

5.33 Tartım yapılan her materyalin ağırlığı veya hacmi, bağımsız olarak kontrol edilmeli ve kontrol değeri kaydedilmelidir.

5.34 Her seri için verilen materyaller bir arada tutulmalı ve aynı şekilde, belirgin olarak böylece etiketlenmelidir.

Proses İşlemleri: Ara Ürün ve Bulk Ürünler

5.35 Herhangi bir proses başlamadan önce, çalışma alanının ve ekipmanlarının temiz ve halihazırdaki işlem için gerekli olmayan herhangi bir başlangıç maddesi, ürün, ürün artığı veya yürürlükteki işlemde gerekli olmayan dokümanlardan arındırılmış olduğundan emin olunmasına sağlayacak önlemler alınmalıdır.

5.36 Ara ürünler ve bulk ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.

5.37 Kritik prosesler valide edilmelidir (bu bölümdeki "VALİDASYON" kısmına bakınız).

5.38 Gerekli inproses kontroller ve çevre kontrolleri yapılmalı ve sonuçları kaydedilmelidir.

5.39 Beklenen yerimden her belirgin sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

Ambalaj Malzemeleri

5.40 Primer ambalaj ve basılı ambalaj malzemelerinin satın alınması, işlem görmesi ve kontrolünde, başlangıç maddelerine gösterilen dikkat gösterilmelidir.

5.41 Basılı malzemelere özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu tür malzemeler, yetkili olmayan kişilerce girilemeyen yerlerde ve uygun güvenlik koşulları altında saklanmalıdır. Kesilmiş etiketler ve

diğer dağınık basılı malzeme, karışımıları önlemek amacıyla ayrı ve kapalı kaplarda saklanmalı ve taşınmalıdır.

Ambalaj malzemesi, kullanım için onaylanmış ve yazılı prosedürlere uygun olarak, yalnızca yetkili kişiler tarafından verilmelidir.

5.42 Her primer veya basılı ambalaj malzemesi serisine bir özel referans numarası veya tanımlama işareti verilmelidir.

5.43 Günü geçmiş veya artık kullanılmayan primer veya basılı ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir.

Ambalajlama İşlemleri

5.44 Ambalajlama işlemleri için bir program hazırlarken, çapraz bulaşma, karışma veya yerine kullanma risklerini en aza indirmeye özel bir dikkat gösterilmelidir. Eğer arada fiziksel bir ayırım yoksa, farklı ürünler birbirlerine yakın alanlarda ambalajlanmamalıdır.

5.45 Ambalajlama işlemleri başlamadan önce, ambalajlama hattının, bakım cihazlarının ve diğer ekipmanın temiz ve daha önce kullanılan ürün, materyal ve dokümanlardan arındırılmış olduğunu (eğer bu ürün, materyal ve dokümanlar müteakiben kullanılmayacaksa) kesin olarak belirleyecek yöntemler takip edilmelidir. Hattın arındırılması uygun bir kontrol listesine göre yapılmalıdır.

5.46 İşlem gören ürünün ismi ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonunda veya hattında gösterilmelidir.

5.47 Kullanılacak tüm ürünler ve ambalaj malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken, miktarına, tanımlanmasına ve ambalajlama talimatlarına uygunluğu kontrol edilmelidir.

5.48 Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal partikülleri gibi bulaştırıcıların varlığının önlenmesine ve ortamdaki uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.

5.49 Normalde, dolum ve kapatmanın (sivamanın) hemen arkasından mümkün olduğunca çabuk etiketleme yapılmalıdır. Eğer böyle bir durum söz konusu değilse, bu takdirde, karışıklıkları ve yanlış etiketlemenin meydana gelmemesini emniyete alan uygun prosedürler uygulanmalıdır.

5.50 Ambalajlama işlemi sırasında veya ambalajlamadan ayrı olarak yapılan kontrol no ve son kullanma tarihi gibi bilgilerin basım işlemlerinin doğru bir şekilde yapılıp, yapılmadığı kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Elle yapılan baskılara özellikle dikkat edilmeli ve muntazam aralıklarla tekrar kontrol edilmelidir.

5.51 Hazır kesilmiş etiket kullanırken ve basım işlemini ambalajlama hattının dışında yaparken özel dikkat sarf edilmelidir. Rulo ile beslenen etiketler, karışmaların engellenmesine yardımcı olduğundan, hazır kesilmiş etiketlere tercih edilir.

5.52 Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar ve benzeri cihazların doğru çalıştığından emin olunması için kontroller yapılmalıdır.

5.53 Baskı veya kabartma ile ambalaj malzemeleri üzerine basılan bilgiler, bazı, silinme veya solmaya karşı dayanıklı olmalıdır.

5.54 Ambalajlama sırasında, üründe yapılacak hat-üzeri kontroller en az şu hususları içermelidir :

- a. Ambalajın genel görünüşü.
- b. Ambalajın bütünlüğü (eksik komponent bulunmadığı).

- c. Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı
- d. Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı
- e. Ambalajlama hattındaki izleyiciler doğru fonksiyon yapıp yapmadıkları

Ambalajlama hattından alınan örnekler iade edilmemelidir.

5.55 Olağan dışı bir durum ile karşılaşan ürünler, ancak özel inceleme, araştırma ve yetkili kişilerin onayı sonrasında ambalajlamaya geri gönderilmelidir. Bu işleme ilişkin detaylı kayıt tutulmalıdır.

5.56 Mutabakat hesabında herhangi bir bariz ve beklenmeyen uyumsuzluk gözlenirse; bulk ürünün, baskılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve üretilen mamul malın adedi araştırılmalı ve serbest bırakmadan önce tatminkar olarak hesabı yapılmalıdır.

5.57 Bir ambalajlama işlemi sona erdikten sonra, seri numarası basılmış ancak kullanılmamış ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir. Eğer seri numarası basılmamış ambalaj malzemesi depoya iade ediliyorsa, bu amaçla yazılı bir prosedür izlenmelidir.

Bitmiş Ürünler

5.58 Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar imalatçı tarafından belirlenen koşullarda karantinada tutulmalıdır.

5.59 Bitmiş ürünün satışı için serbest bırakılmasında gereken değerlendirme ve dokümantasyon 6. bölümde açıklanmıştır (Kalite Kontrol).

5.60 Serbest bırakmadan sonra, bitmiş ürünler, üreticinin belirlediği koşullar altında kullanılabilir stok olarak saklanmalıdır.

Reddedilen, Geri Kazanılan ve İade Materyaller

5.61 Reddedilen materyal ve ürünler, reddedildiği açıkça belli olacak şekilde işaretlenmeli ve giriş-çıkışı sınırlandırılmış ayrı bölmelerde saklanmalıdır. Bunlar ya satıcıya geri gönderilmeli, ya da uygun olduğu takdirde yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Her ne işlem yapılsa yapılsın, yapılan işlem yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve kaydedilmelidir.

5.62 Reddedilen ürünlerin yeniden işlenmesi istisnai olmalıdır. Bu işleme izin verilebilmesi, ancak bitmiş ürünün kalitesi etkilenmeyecekse, spesifikasyonlara uyulacaksa veya bu işlemle ilgili risklerin değerlendirilmesinden sonra onaylanmış belirli bir prosedüre göre gerçekleştirilecekse mümkündür. Yeniden işleme durumu kayıtlara geçirilmelidir.

5.63 Öngörülen kalitedeki eski seri veya seri kısımlarının aynı ürünün başka bir serisine üretimin belirli bir basamağında katılarak geri kazanılması için daha önceden onay verilmiş olmalıdır. Bu geri kazanım işlemi, söz konusu riskler (raf ömrü üzerine etkisi de dahil olmak üzere) göz önüne alınarak, belirli bir prosedüre göre yapılmalıdır. Geri kazanım işlemi kayıtlara geçirilmelidir.

5.64 Yeniden işlem görmüş veya içerisinde geri kazanılmış ürün ilave edilmiş olan bir bitmiş ürünün ilave testlerden geçirilmesi gerekliliğini kalite kontrol bölümü değerlendirmelidir.

5.65 Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünler, kalitelerinin tatminkar olduğu kesin olarak bilinmedikçe imha edilmelidir. Bu ürünler ancak kalite kontrol departmanı tarafından yazılı bir prosedüre göre dikkatli bir inceleme ve değerlendirmeden sonra yeniden satışa sunulabilir, yeniden etiketlenebilir veya müteakip seriye katılarak geri kazanılabilir. Bu değerlendirme sırasında, ürünün doğası, gereken özel saklama koşulları, durumu ve geçmişi ve

üretim başlandığından beri geçen zaman dikkate alınmalıdır. Ürünün kalitesiyle ilgili bir şüphe doğduğunda, ürün yeniden üretime sokulabilir veya yeniden kullanılabilir olarak nitelendirilmelidir. Ancak temel kimyasal işlemlerle etken maddelerin geri kazanılması mümkün olabilir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

PRENSİP

Kalite Kontrol; örnekleme, spesifikasyonlar ve test etme, organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma (onay) prosedürleri ile ilgilidir. Böylece, gerekli ve ilgili testlerin yürütüldüğünden ve materyallerin kullanım için, ya da ürünlerin satış veya tedarik için bunların kalitelerinin tatminkar olduğu kararına varılmadan serbest bırakılmadığından emin olunmasını sağlar.

Kalite kontrol, laboratuvar işlemleri ile sınırlı değildir ve ürün kalitesi ile ilgili her türlü kararın alınmasına katılmak zorundadır. Kalite kontrolün üretimden bağımsız olması, kalite kontrolün tatminkar düzeyde çalışabilmesi için temel esas olarak kabul edilmiştir (Bakınız Bölüm 1).

Genel Hususlar

- 6.1** Her imalat yerinde bir kalite kontrol bölümü bulunmalıdır. Bu bölüm diğer bölümlerden bağımsız olmalı ve denetimi altında bir veya birçok kontrol laboratuvarları bulunan yeterli niteliklere ve deneyime sahip bir kişinin sorumluluğu altında bulunmalıdır. Tüm kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir biçimde gerçekleştirilmesini sağlayacak uygun olanaklar mevcut olmalıdır.
- 6.2** Kalite Kontrol sorumlusunun ana görevleri ikinci bölümde özetlenmiştir. Kalite kontrol bölümünün bir bütün olarak tüm kalite kontrol prosedürlerini belirlemek, valide etmek ve uygulamak, materyal ve ürünlerin referans numunelerini saklamak, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvenceye almak, ürünlerin stabilitesini takip etmek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikayetlerin araştırılmasına katılmak v.b. gibi görevleri de mevcuttur.

Tüm bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve gerekli durumlarda kaydedilmelidir.

- 6.3** Bitmiş ürün değerlendirmeleri; üretim koşulları, inproses test sonuçları, imalat dokümanlarının (ambalajlama dahil) değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonları ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dahil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.
- 6.4** Kalite kontrol personelinin, örnek almak ve uygun olduğu hallerde araştırmalar yapmak amacıyla üretim alanlarına girebilmeleri sağlanmalıdır.

İYİ KALİTE KONTROL LABORATUVARI UYGULAMALARI

- 6.5** Kalite kontrol tesisleri ve ekipmanı, kalite kontrol alanları için 3.Bölümde verilen genel ve özel gerekliliklere uygun olmalıdır.
- 6.6** Laboratuvar tesisleri, personeli ve ekipmanı, üretim işlemlerinin doğası ve boyutu tarafından

zorunlu kılınan görevlere uygun olmalıdır. 7. Bölümde detayları açıklanan dış laboratuvarların kullanımı, yani kontratlı analiz, özel durumlar için kabul edilebilir, ancak bu durum kalite kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

6.7 Laboratuvar dokümantasyonu 4. Bölümde verilen prensiplere uygun olmalıdır. Dokümantasyon önemli bir bölümü kalite kontrolle ilgili olup, aşağıdaki detaylar kalite kontrol bölümünde mevcut olmalıdır:

- Spesifikasyonlar
- Örnekleme yöntemleri
- Test yöntemleri ve kayıtları (analitik çalışma formları ve/veya laboratuvar not defterleri de dahil)
- Analitik raporlar ve/veya sertifikalar
- Gerektiği yerlerde, çevre izlemeye ait veriler
- Uygulanabilen hallerde, test metodlarının validasyon kayıtları
- Cihazların kalibrasyonu ve ekipmanların bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar

6.8 Bir serinin kayıtlarına ilişkin her türlü kalite kontrol dokümanı, o serinin son kullanma tarihinden bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır.

6.9 Bazı veri türleri için (analitik test sonuçları, verimler çevre kontrolleri), kayıtların gidişat (trend) değerlendirmesi yapılabilecek şekilde saklanması önerilir.

6.10 Seri kayıtlarının bir kısmını oluşturan bilgiye ek olarak, laboratuvar not defteri ve/veya kayıtları gibi orijinal veriler de saklanmalı ve istenildiğinde ulaşılabilir.

Örnekleme

6.11 Örnek alma işlemi aşağıdaki hususları açıklayan, onaylanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır:

- Örnekleme metodu.
- Kullanılacak ekipman.
- Alınacak örnek miktarı.
- Örneğin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar.
- Kullanılacak örnek kabının tipi ve durumu
- Örnek alınan kapların tanımlanması.
- Özellikle steril veya sağlığa zararlı maddelerden örnek alınmasında, izlenmesi gereken özel hususlar.
- Saklama koşulları.

- Örnekleme ekipmanının temizlenmesine ve saklanmasına ilişkin talimatlar.

- 6.12** Alınan örnekler, alındıkları materyal veya ürün serisini temsil edebilmelidir. Ayrıca bir prosesin en kritik kısımlarını izlemek amacıyla (örneğin prosesin başında veya sonunda) başka örnekler de alınabilir.
- 6.13** Örnek kaplarının üzerinde içeriğini, seri numarasına, örneğin alındığı tarihi ve örneklerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.
- 6.14** Her bitmiş ürün serisinden alınan referans (raf) örnekler, son kullanma tarihinden bir yıl sonrasında kadar saklanmalıdır. Bitmiş ürün örnekleri genellikle kendi son ambalajları içerisinde ve tavsiye edilen koşullarda saklanmalıdır. Başlangıç maddelerinin örnekleri (solventler, gazlar ve su hariç), stabiliteyi imkan veriyorsa, ürünün serbest bırakılmasından sonra en az iki yıl saklanmalıdır. Eğer bu maddelerin stabiliteyi ilgili spesifikasyonda daha kısa olarak bildiriliyorsa, bu saklama süresi kısaltılabilir. Başlangıç maddeleri ve ürün referans numuneleri, en azından tam bir inceleme yapılabilecek miktarda olmalıdır.

Test Etme

- 6.15** Analitik metodlar valide edilmelidir. Ruhsat dosyasında verilen tüm test işlemleri onaylanmış metodlara uygun olarak yapılmalıdır.
- 6.16** Alınan sonuçlar kaydedilmeli ve birbirleri arasında uyumlu olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Her türlü hesaplama azami dikkatle incelenmelidir.
- 6.17** Yapılan testler kaydedilmelidir ve kayıtlar en az aşağıdaki hususları içermelidir:
- Ürün veya materyalin ismi ve uygulanabilirse, dozaj formu.
 - Seri numarası ve uygulanabilir hallerde, üreticisi ve/veya satıcının ismi.
 - İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar.
 - Gözlemler ve hesaplamalar da dahil olmak üzere, test sonuçları ve herhangi bir analiz sertifikasına ait referans.
 - Test tarihi.
 - Testi yapan kişilerin parafı.
 - Uygun olduğu takdirde, testleri ve sonuçlarını değerlendiren kişilerin parafı.
 - Serbest bırakıldığına ve reddedildiğine (veya başka bir karara) ilişkin açık ifade ve sorumlu tayin edilen kişinin tarihli imzası.
- 6.18** Üretim personelinin üretim alanlarında gerçekleştirdikleri de dahil olmak üzere, tüm inproses kontroller, kalite kontrol tarafından onaylanmış metodlarla yapılmalı ve sonuçlar kaydedilmelidir.
- 6.19** Laboratuvar reaktifleri, volumetrik cam malzeme, çözeltiler, referans standartları ve kültür besiyerlerine özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu materyaller yazılı prosedürlere göze hazırlanmalıdır.
- 6.20** Uzun süre kullanılmak üzere hazırlanan laboratuvar reaktifleri, hazırlanma tarihi ve hazırlayan kişinin imzası ile etiketlenmelidir. Stabil olmayan reaktiflerin ve kültür besi yerlerinin son kullanma

tarihi ve özel saklama koşulları etiket üzerinde belirtilmelidir. Bunlara ek olarak, volumetrik ölçelti için, son standardizasyon tarihi ve geçerli son faktörde belirtilmelidir.

- 6.21** Gerekli hallerde, testlerde kullanılan maddelerin (reaktifler ve referans standartlar gibi) alındığı tarihler de kap üzerinde belirtilmelidir. Kullanma ve saklama talimatlarına uyulmalıdır. Belirli durumlarda, kullanım öncesi veya teslim alma sırasında tanımlama testi ve/veya reaktif maddeler üzerinde diğer testlerin yapılması gerekli olabilir.
- 6.22** Komponentlerin, materyallerin veya ürünlerin test edilmesi için kullanılan hayvanlar, uygulanabilir hallerde, kullanılmadan önce karantinaya alınmalıdır. Bu hayvanlar planlanan kullanıma uygun olacak şekilde muhafaza ve kontrol edilmelidir. Hayvanların kimlikleri belirlenmeli ve bunların kullanım geçmişlerini gösteren kayıtlar tutulmalıdır.

BÖLÜM 7

KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ

PRENSİP

Yetersiz kalitede iş ve ürün üretilmesine neden olabilecek yanlış anlamaları önlemek için, kontratlı imalat ve analiz, doğru biçimde tanımlanmalı, karşılıklı anlaşma olmalı ve kontrol edilmelidir. Kontratı veren ve kontratı kabul eden arasında, tarafların görevlerini açıkça ortaya koyan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır. Bu kontrat, her seri ürün için serbest bırakılma onayı veren etkili kişinin, tüm sorumluluklarını yerine getirme şeklini de ortaya koymalıdır.

Not Bu bölüm, ruhsat ve imalat yetkilerinin verilmesi açısından, imalatçıların, Sağlık Bakanlığına olan sorumlulukları ile ilgilidir. Kontratı kabul eden ve kontratı veren tarafların tüketiciye karşı olan sorumluluklarını etkilemesi amaçlanmamıştır.

Genel Hususlar

- 7.1** Kontrat dahilinde yürütülecek imalat ve/veya analizleri ve bununla ilgili teknik düzenlemeleri kapsayan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır.
- 7.2** Teknik ve diğer düzenlemeler için önerilen değişiklikler de dahil olmak üzere, kontratlı üretim ve analiz için yapılan tüm düzenlemeler, ilgili ürünün ruhsatına esas bilgilere uygun olmalıdır.

Kontratı Veren

- 7.3** Kontratı veren, öngörülen işin başarıyla yapılabilmesi ve kontrata ilişkin olarak, bu kılavuzda yorumlandığı şekliyle GMP prensiplerine ve kılavuzlarına uyulacağından emin olunması amacıyla kontratı kabul edenin ehliyetini araştırmakla sorumludur.
- 7.4** Kontrat veren, kontratı kabul eden tarafa, kontrat dahilindeki işlerin ruhsatname ve gerekli diğer yasal düzenlemelere uygun olarak yapılabilmesi için gerekli tüm bilgiyi sağlamalıdır. Kontrat veren, kontratı kabul eden tarafın tesislerine, ekipmanına, personeline, diğer materyallerine ve diğer ürünlere zarar verebilecek tüm ürün veya iş problemleri hakkında, kontratı kabul eden tarafın bilgi sahibi olmasını sağlamalıdır.
- 7.5** Kontratı veren taraf, kontratı kabul eden tarafından işlenerek teslim edilen tüm ürün ve materyallerin spesifikasyonlarına uygun olduğundan ve ürünlerin yetkili bir kişi tarafından serbest bırakıldığından emin olunmasını sağlamalıdır.

Kontratı Kabul Eden

- 7.6** Kontratı kabul eden tarafın, kontratı verenin siparişlerini yeterli bir şekilde karşılayabilecek uygun tesisleri ve ekipmanı, bilgisi ve deneyimi ve ehliyetli personeli mevcut olmalıdır. Kontratlı imalat ancak bir imalat yetkisi olan imalatçılar tarafından üstlenilebilir.
- 7.7** Kontratı kabul eden taraf, kendisine verilen tüm ürün veya materyallerin istenen amaca uygun olduğundan emin olunmasını sağlamalıdır.
- 7.8.** Kontratı veren tarafın önceden değerlendirme yaparak söz konusu düzenlemeleri onaylaması gerçekleşmeden kontratı kabul eden taraf, kontrat dahilinde kendisine yüklenen hiç bir işi üçüncü şahıslara devredemez.

Kontratı kabul eden taraf ile herhangi üçüncü şahıslar arasındaki düzenlemelerde, imalat ve analitik bilgilerin, kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasındaki orijinal anlaşma ile aynı şekilde olması sağlanmalıdır.

- 7.9** Kontratı kabul eden taraf, kontratı veren taraf için ürettiği ve/veya analiz ettiği ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü etkinlikten kaçınılmalıdır.

Kontrat

- 7.10** Kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasında, ürün imalatı ve kontrolü ile ilgili olarak tarafların ayrı ayrı sorumluluklarını açıklayan bir kontrat hazırlanmalıdır. Kontratın teknik yönleri farmasötik teknoloji, analiz ve GMP konularında yeterince bilgili, ehliyetli kişilerce oluşturulmalıdır. İmalat ve analiz ile ilgili tüm düzenlemeler ruhsatlama bilgileri ile uyumlu olmak zorundadır ve her iki taraf arasında kabul edilmiş olmalıdır.
- 7.11** Kontrat, satış için seriyi serbest bırakan yetkili kişinin, üretilen her serinin ruhsatnamenin gerekliliklerine uygun olarak imal edildiğinden ve kontrol edildiğinden emin olunmasını nasıl sağlayacağı konusunu açıklığa kavuşturmalıdır.
- 7.12** Kontrat, başlangıç maddeleri ve malzemelerinin satın alınmasından, bunların test edilmesinden, serbest bırakılmasından üretimin yapılmasından, kalite kontrollerinin (inproses kontroller dahil) yapılmasından, örnek alınmasından ve analiz yapılmasından kimlerin sorumlu olduğunu açıkça belirtmelidir. Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda kontrat; kontratı kabul eden tarafın örnekleri üretim tesisleri içerisinde alıp almayacağı konusuna açıklık getirmelidir.
- 7.13** Kontratı veren taraf imalat, analiz ve dağıtıma ilişkin kanıtlar ile referans örnekleri muhafaza etmeli veya istendiğinde bunlara ulaşabilmelidir. Bir şikayet olduğu durumda veya bir hatadan şüphelenildiği zamanlarda, ürünün kalitesini değerlendirmede yardımcı olabilecek her türlü kanıt ulaşılabilir ve bu kayıtlar, kontratı veren tarafın geri çekme prosedürlerinde belirtilmiş olmalıdır.
- 7.14** Kontrat, kontratı veren tarafın kontratı kabul eden tarafa ait tesisleri ziyaret edebilmesine izin vermelidir.
- 7.15** Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda, kontratı kabul eden taraf uzman yetkililer tarafından teftiş edileceğini bilmelidir.

BÖLÜM 8

ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME

PRENSİP

Tüm şikayetler ve hatalı olması muhtemel ürünlere ilişkin diğer tüm bilgiler, yazılı prosedürlere göre dikkatle incelenmelidir. Bozuk olduğu bilinen veya bu konuda şüphe duyulan ürünlerin gerektiği takdirde piyasadan hızla ve etkin bir şekilde geri çekilebilmesi için bir sistem tasarlanmalıdır.

Şikayetler

- 8.1** Şikayetlerin işlem görmesi ve alınacak önlemlere karar verilmesi için bir kişi, kendisine yardımcı olacak yeterli personelle birlikte sorumlu olarak atanmalıdır. Eğer bu kişi yetkili kılınmış kişi değilse, yetkili kişi her şikayet, inceleme ve geri çekme olayından haberdar edilmelidir.
- 8.2** Olası bir ürün hatasına ilişkin şikayetlerin söz konusu olduğu durumlarda, geri çekme kararı da dahil olmak üzere izlenmesi gereken işlemleri belirten yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.
- 8.3** Bir ürünün hatasına ilişkin her türlü şikayet, tüm orijinal detayları ile beraber kaydedilmeli ve baştan sona soruşturulmalıdır. Bu tip problemlere ilişkin incelemelerde kalite kontrolden sorumlu olan kişi de normal olarak katılmalıdır.
- 8.4** Eğer bir seride ürün hatası bulunursa veya hatadan şüphelenilirse, diğer serilerin de bundan etkilenip etkilenmediğini saptamak için kontroller yapılması kararı verilmelidir. Özellikle hatalı serinin tekrar işlem görmüş kısımlarının bulunduğu diğer seriler incelenmelidir.
- 8.5** Bir şikayet sonucu alınan tüm kararlar ve tüm önlemler kaydedilmeli ve ilgili seri kayıtları ile referanslandırılmalıdır.
- 8.6** Şikayet kayıtları, özel veya tekrarlanan sorunlara ait dikkat ve pazarlanmış ürünlerin geri çekilmesini gerektiren her türlü belirtiler için düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
- 8.7** Eğer bir imalatçı, muhtemelen bir hatalı imalat, ürün bozulması veya ürüne ilişkin ciddi bir kalite problemiyle karşı karşıya kaldıktan sonra bir işlem kararı almışsa, resmi merciler haberdar edilmelidir.

Geri Çekme

- 8.8** Geri çekme işlemlerine ilişkin yürütme ve koordinasyonu sağlayacak sorumlu bir kişi atanmalı ve bu kişi ivedilikle tüm geri çekme işlemlerinin yürütülmesine yetecek kadar personel ile desteklenmelidir. Bu sorumlu kişi normalde satış ve pazarlama organizasyonundan bağımsız olmalıdır. Eğer bu kişi yetkili kişi değilse, yetkili kişi toplatma işleminden haberdar edilmelidir.
- 8.9** Geri çekme işlemlerini organize edebilmek için düzenli olarak kontrol edilen ve güncelleştirilen yazılı prosedürler bulunmalıdır.
- 8.10** Geri çekme işlemleri her zaman ve hemen başlatılabilecek yeterlilikte olmalıdır.
- 8.11** Hatalı olan veya hatalı olduğundan şüphelenilen ve dolayısıyla da geri çekilmesi tasarlanan ürünler varsa; ürünlerin dağıtılma ihtimali olan tüm ülkelerin yetkili mercileri hemen haberdar edilmelidir.
- 8.12** Ürünlerin dağıtım kayıtları, ilaç geri çekme işlemlerinden sorumlu kişilerce ulaşılabilir olmalıdır ve bu kayıtlar, ihraç edilen ürünler ve doktor numuneleri de dahil olmak üzere, depolar ve doğrudan satış yapılan müşteriler hakkında yeterli bilgileri (adresleri, çalışma saatleri içinde ve dışında buldukları telefon numaraları ve/veya faks numaraları, seri numaraları ve sevk edilen ilaç

miktarları) içermelidir.

- 8.13** Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve bunlara yapılacak işlem hakkında bir karara varılana kadar ayrı ve güvenli alanda saklanmalıdır.
- 8.14** Geri çekme işleminin gelişmesi kaydedilmeli ve dağıtımı yapılan miktar ile geri çekilen miktar arasındaki farkı kapsayan mutabakat hesabını da gösterir şekilde bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.
- 8.15** Geri çekme işlemleri için yapılan düzenlemelerin etkinliği zaman zaman değerlendirilmelidir.
- 8.16** Geri çekme işlemleri ile ilgili 15 Ağustos 1986 tarih ve 19196 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik" gerekleri aynen uygulanır.

BÖLÜM 9

KENDİ KENDİNİ DENETLEME

PRENSİP

GMP'nin uygulamalarına, prensiplerine uyumu izlemek ve gerekli düzeltmeleri önermek amacıyla "Kendi Kendine Denetleme" yapılmalıdır.

- 9.1** Bir ön program hazırlanmasından sonra personel konuları, tesisler, ekipman, dokümantasyon, üretim, kalite kontrol, farmasötik ürünlerin piyasaya dağıtımı, şikayetler ve geri çekmeler ile ilgili düzenlemeler kendi kendine denetleme çalışmaları, bu programa ve Kalite Güvencesi prensiplerine uygunluğun kanıtlanabilmesi açısından, aralıklarla incelenmelidir.
- 9.2** Kendi kendini denetleme, firma içerisinde bu amaçla görevlendirilen ehliyetli kişilerce bağımsız ve ayrıntılı bir şekilde yürütülmelidir. Bunun yanısıra, firma dışından uzmanların bağımsız denetim yapmaları da faydalı olabilir.
- 9.3** Tüm kendi kendini denetlemeler kayda geçirilmelidir. Raporlar denetleme sırasında edinilen tüm gözlemleri ve eğer mümkünse düzeltici tedbirlere ilişkin önerileri de kapsamalıdır. Ayrıca daha sonra gerçekleşen uygulamalara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.