



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**VETERİNER İLAÇLARDA
İYİ ÜRETİM UYGULAMALARINA
GEÇİŞ SÜRECİ ÇALIŞMALARI**

DİDEM GÜNER KILIÇ

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
ENDÜSTRİYEL ECZACILIK PROGRAMI**

OCAK 2020



**VETERİNER İLAÇLARDA İYİ ÜRETİM UYGULAMALARINA GEÇİŞ
SÜRECİ ÇALIŞMALARI**

Didem GÜNER KILIÇ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
ENDÜSTRİYEL ECZACILIK PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2020

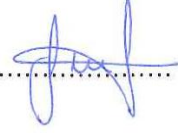
Didem GÜNER tarafından hazırlanan “*Veterinel İlaçlarda İyi Üretim Uygulamalarına Geçiş Süreci Çalışmaları..*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY—ÇOKLUĞ ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof.Dr. Sevgi TAKKA

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Başkan : Prof.Dr. Figen TIRNAKSIZ

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye : Doç.Dr. Ceyda Tuba Şengel TÜRK

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Eczacılık

Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 02/01/2020

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Didem GÜNER KILIÇ

02/01/2020



VETERİNER İLAÇLARDA İYİ ÜRETİM UYGULAMALARINA GEÇİŞ SÜRECİ
ÇALIŞMALARI
(Yüksek Lisans Tezi)

Didem GÜNER KILIÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2020

ÖZET

Veteriner ilaç şekilleri üreten ilaç firmalarının kalitesini artırmak amacı ile Tarım ve Orman Bakanlığının İyi Üretim Uygulamaları (GMP) geçiş çalışmaları oldukça önem kazanmıştır. Tezin amacı veteriner ilaç şekilleri üreten ilaç firmaları için iyi üretim uygulamalarına (GMP) geçiş süreci çalışmalarında kaynak olabilecek doküman yaratılmasıdır. Aynı zamanda örnek dokümanlar ile dokümanların nasıl yaratılacağı ve uygulamaların nasıl yapılacağına dair bir rehber çalışma yaratmak tezin amacı ve önemidir. Bu çalışmaların yapılabilirliği ve erişilebilirliğinin zorluğu sebebi ile hazır kaynak yaratılması önem taşımaktadır.

Bilim Kodu : 1020
Anahtar Kelimeler : GMP, Veteriner İlaçlar, Kalifikasyon, Validasyon, Kalibrasyon, Üretim Yeri Ana Dosyası, Kalite Kontrol, Kalite Güvence
Sayfa Adedi : 129
Danışman : Prof. Dr. Sevgi TAKKA

GOOD MANUFACTURING PRACTICES TRANSITION PERIOD IN VETERINARY
PHARMACEUTICAL PRODUCTS

(M. Sc. Thesis)

Didem GÜNER KILIÇ

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

Ministry of Food, Agriculture and Livestock GMP transition background studies are come into prominence to have higher quality in veterinary pharmaceutical products manufacturers. The aim of this thesis is to provide document source for veterinary pharmaceutical manufacturers. At the same time the importance and aim of this thesis is to create a study guide for how to create documents and implement of these documents. Presenting ready to use document source is of capital importance because of difficulty of the implementation and accessibility of these documents.

Science Code : 1020

Keywords : GMP, Veterinary Pharmaceuticals, Qualification, Validation, Calibration, Site Master File, Quality Control, Quality Assurance

Page Number : 129

Supervisor : Prof. Dr. Sevgi TAKKA

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan sayın Prof. Dr. Sevgi TAKKA'ya, yüksek lisans öğrenimim süresince farmasötik teknoloji derslerini aldığım ve sayelerinde ilaç konusundaki deneyimimi teori ile birleştirmemi sağlayan tüm Farmasötik teknoloji hocalarıma ve asistanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim. Ayrıca tez yazım dönemimde her zaman destek olan aileme, eşime ve arkadaşlarıma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalite Sistemi	8
2.2. Farmasötik Kalite Sistemi	9
2.3. Kalite Kontrol.....	12
2.3.1. Ürün kalite gözden geçirmeleri	12
2.4. Kalite Risk Yönetimi.....	13
2.5. Personel	14
2.5.1. Genel hususlar	14
2.6. Eğitim.....	16
2.7. Personel Hijyeni	16
2.8. Danışmanlar	17
2.9. Binalar ve Donanımlar	17
2.9.1. Binalar	17
2.9.2. Üretim alanı	17
2.9.3. Depolama alanları.....	19
2.9.4. Kalite kontrol alanları.....	19

	Sayfa
2.9.5. Yardımcı alanlar	20
2.9.6. Donanımlar	20
2.10. Dokümantasyon.....	20
2.10.1. GMP dokümanları	21
2.10.2. Dokümanların oluşturulması ve kontrolü	22
2.10.3. İyi dokümantasyon uygulamaları	22
2.10.4. Dokümanların saklanması	22
2.10.5. Spesifikasyonlar	23
2.10.6. Üretim formülü ve işlem talimatları	24
2.10.7. Ambalajlama talimatları	25
2.10.8. Seri kayıtları	25
2.10.9. Seri ambalajlama kaydı	25
2.10.10. Prosedürler ve kayıtlar	26
2.10.11. Numune alma.....	27
2.10.12. Diğer	27
2.11. Üretim	28
2.11.1. Genel prensipler.....	28
2.11.2. Çapraz kontaminasyon önlenmesi	29
2.11.3. Validasyon	30
2.11.4. Başlangıç maddeleri	31
2.11.5. Proses aşamaları: ara ürün ve bulk ürünler.....	33
2.11.6. Ambalajlama.....	33
2.11.7. Bitmiş ürünler	34
2.12. Kalite Kontrol.....	35
2.12.1. Genel.....	35

	Sayfa
2.12.2. İyi kalite kontrol laboratuvarı uygulamaları.....	36
2.12.3. Dokümantasyon.....	36
2.12.4. Numuneleme.....	37
2.12.5. Analiz çalışması.....	37
2.12.6. Sürekli stabilite programı	39
2.12.7. Analitik metot transferi.....	40
2.13. Dış Kaynaklı Faaliyetler	41
2.13.1. Sözleşme.....	42
2.14. Şikâyetler, Kalite Kusurları ve Ürün Geri Çekmeler	42
2.14.1. Personel ve organizasyon	43
2.14.2. İnceleme ve karar alma.....	44
2.14.3. Kök neden analizi ve düzeltici ve önleyici faaliyetler.....	44
2.14.4. Ürün geri çekmeler ve diğer risk azaltıcı faaliyetler	45
2.15. İç Denetim.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. GMP ile İlişkili Dökümanlar.....	47
3.1.1. Üretim yeri ana dosyası	47
3.1.2. Validasyon ana planı	78
3.1.3. Sapma ve capa prosedürü	85
3.1.4. Geri çekme prosedürü.....	93
3.1.5. Kalite risk yönetimi	99
3.2. GMP Denetimi	108
4. BULGULAR	111
5. TARTIŞMA.....	117
6. SONUÇ	121

Sayfa

KAYNAKLAR	123
ÖZGEÇMİŞ	130



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Otoritelere göre kılavuzlar	3
Çizelge 2.2. Stabilité Genel Koşullar Tablosu	39
Çizelge 3.1. Üretim yeri ana dosyası dokümanı hazırlayan ve onaylayan kişiler	47
Çizelge 3.2. Denetim özet çizelgesi	49
Çizelge 3.3. Fason üretim yapılan firma	50
Çizelge 3.4. Çalışan personel sayısı	51
Çizelge 3.5. Dış kaynaklar listesi	51
Çizelge 3.6. Kilit personelin kalifikasyon, denetim ve sorumlulukları	57
Çizelge 3.7. Alan ve ekipman sınıfları	61
Çizelge 3.8. Klima santralleri ve kapasiteleri	62
Çizelge 3.9. Tüm alanlar için sıcaklık ve nem limitleri	62
Çizelge 3.10. Validasyon ana planı hazırlayan ve onaylayan kişiler	78
Çizelge 3.11. Validasyon ana planı işlev ve sorumlulukları	79
Çizelge 3.12. Validasyon ana planı ilgili dokümanlar	84
Çizelge 3.13. Validasyon ana planı revizyon tarihçesi	85
Çizelge 3.14. Sapma ve CAPA prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler	85
Çizelge 3.15. Sapma ve CAPA prosedürü sorumluluklar	87
Çizelge 3.16. Sapma formu	91
Çizelge 3.17. Geri çekme prosedürü sorumluluklar	93
Çizelge 3.18. Geri çekme prosedürü revizyon tarihçesi	98
Çizelge 3.19. Geri çekme prosedürü ürün geri çekme formu	98
Çizelge 3.20. Geri çekme prosedürü ürün geri çekme ekibi	99
Çizelge 3.21. Geri çekme prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler	99
Çizelge 3.22. HAZOP planı	103

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.23. FMECA / hata şekli etkisi ve kritikliği analizi metodu	104
Çizelge 3.24. Risk şiddeti	105
Çizelge 3.25. HACCP planı / kritik kontrol noktalarının belirlenmesi.....	106
Çizelge 3.26. HACCP planı	106
Çizelge 3.27. Kalite risk analizi prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler	108
Çizelge 3.28. GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06	109
Çizelge 4.1. Örnek GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06	111
Çizelge 4.2. Yeniden işleme risk analiz örneği.....	113

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Üretim yerinin GPS konumu	48
Şekil 3.2. Dokümantasyon hiyerarşisi	70
Şekil 3.3. Kalite risk yönetim akış şeması	102
Şekil 3.4. Risk Değerlendirme Cetveli	105



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
dk	Dakika
mg	Miligram
ml	Mililitre
Kısaltmalar	Açıklamalar
API	Etkin madde (Active Pharmaceutical Ingredients)
CAPA	Düzeltilici ve Önleyici Faaliyetler (Corrective Action and Protective Action)
CC	Değişiklik Kontrol (Change Control)
cGDP	Güncel İyi Dokümantasyon Uygulamaları (Current Good Documentation Practices)
cGLP	Güncel İyi Laboratuvar Uygulamaları (Current Good Laboratory Practices)
cGMP	Güncel İyi Üretim Uygulamaları (Current Good Manufacturing Practices)
DMF	Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD(Drug Master File))
DOP	Dioctyl Phthalate HEPA Filtre Sızdırmazlık Testi
DQ	Dizayn Kalifikasyonu (Design Qualification)xf
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
EU	Avrupa Birliği (European Union)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FMEA	Hata Olasılığı ve Etkileri Analizi (Failure Mode and Effekt Analysis)

Kısaltmalar	Açıklamalar
FMECA	Hata Modu Etkileri Kritik Etkileri (Failure Modes and Effects Critical Affects)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practices)
HACCP	Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (Hazard Analysis and Critical Control Points)
HAZOP	Tehlikeler ve Uygulamaları (Hazards Operability)
HEPA	HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter veya Yüksek Verimlilikte Partikül Tutucu Hava Filtresi)
HLRA	Yüksek Seviye Risk Değerlendirilmesi (High Level Risk Assesment)
HVAC	Isıtma, Soğutma, Havalandırma (Heat and Ventilating Air Conditioning)
ICH	Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonization)
VICH	Veteriner Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (Veterinary International Conference on Harmonization)
IQ	Kurulum Kalifikasyonu (Installation Qualification)
İK	İnsan Kaynakları
KVA	Kilowatt-Amper Elektrikte Kullanılan Standart Güç Birimi
KYS	Kalite Yönetim Sistemi
LAF	Laminar Hava Akışı (Laminar Air Flow)
m³	Metreküp
OOS	Spesifikasyon Dışı Durumlar (Out of Specification)
OOT	Trend Dışı Durum (Out of Trend)
OQ	Operasyonel Kalifikasyon (Operational Qualification)
PAT	İşlem Analitik Teknolojisi (Process Analytical Tecnology)
PIC/s	Farmasötik Denetleme Kongresi (Pharmaceutical Inspection Convention)

Kısaltmalar	Açıklamalar
PQ	Performans Kalifikasyon (Performance Qualification)
PQR	Ürün Gözden Geçirmeleri (Product Quality Review)
Ref.	Referans
Rinse	Temizlik Validasyonu Yıkama Suyu
sm³	Standart Metreküp Gaz Hacmi İçin Kullanılmıştır
Swap	Temizlik Validasyonu Süprüntü Numunesi
TOC	Total Organic Carbon (Toplam Organik Karbon)
U.Y	Uygulaması Yok
UPS	Kesintisiz Güç Kaynağı (Unirreaptable Power Supply)
VMP	Validasyon Ana Planı (Validation Master Plan)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
YGG	Yönetim Gözden Geçirme
ISO 9001	Uluslararası Kalite Yönetim Sistemi (International Standardization for Organization)
EP	Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopeia)
USP	Amerikan Farmakopesi (United States Pharmacopeia)
SOP	Standart Operasyon Prosedürü (Standard Operation Procedure)

1. GİRİŞ

Türkiye’de veteriner tıbbi ürünlerin GMP denetimleri T.C Tarım ve Orman bakanlığına bağlı GMP ekibi tarafından yönetilmektedir. Üretim yeri izni ve GMP sertifikası bakanlığa bağlı GMP ekibi denetimleri sonrası alınabilmektedir. Türkiye’de veteriner tıbbi ürünler için GMP kurallarının kabul edilişi bu kuralları belirleyen “Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik” 24.12.2011 tarih ve 28152 Sayılı Resmi Gazete’ de yayınlanmıştır. Bu kılavuz üretim yerlerinin üretim izni alınmasında ve bu üretim yerlerinin denetiminde esas alınacaktır [1].

12.2011 tarihine kadar ülkemizde veteriner tıbbi ürünlerin üretimi maalesef belirli kurallar olmadan üretim yerlerinin inisiyatifinde devam etmiştir. Bu tarihten sonra tüm veteriner tıbbi ürün üretim yerleri tesis, ekipman ve yetkili çalışanları ilaç üretimi gerekliliklerine uygun hale getirene kadar üretim yapılmasına izin verilmemiştir.

Veteriner tıbbi ürün sanayinde, üretim, kalite kontrol ve kalite güvence sisteminin uygulaması gerekmektedir. Pazarlama izni alınması, bakanlık tarafından değerlendirilerek, güncel güvenlik, kalite ve etkinlik gerekliliklerine uygunluğun temin edilmesini sağlar. Pazarlama izni sistemi, ülkemiz piyasasına girmesine izin verilen tüm ürünlerin, işleyişin düzenli olarak Bakanlık tarafından Kalite Risk Yönetimi ilkeleri baz alınarak denetlenen izinli üreticiler tarafından üretilmesini/ithal edilmesini sağlar. Türkiye’de bulunan tüm veteriner tıbbi ürün üreticileri için üretim izni alınması zorunluluktur.

Farmasötik kalite sistemi, kalite kontrol, personel, binalar ve donanımlar, dokümantasyon, üretim, dış kaynaklı faaliyetler, personel ve organizasyon, iç denetim GMP kılavuzunda bulunan ana başlıklardır. Bu başlıklar tez içerisinde detaylandırılarak ve örneklerle anlatılacaktır [2].

2. GENEL BİLGİLER

Avrupa Birliği ve FDA GMP regülasyonları ülkeler arası pazarın gelişebilmesi için Avrupa ve Amerika'daki GMP uygulama farklılıklarının bilinmesi önem kazanmıştır [3]. 1989'da Avrupa konseyi ilaç üretimi kontrolünü genişletmek amacıyla iyi üretim uygulamalarındaki talimat ve kılavuzlar anlamında bir komisyon toplanmıştır. Bu komisyon hazırlanan kılavuzu iyi üretim uygulamalarına dönüştürmek için kullanmıştır. İyi üretim uygulamaları kılavuzu topluluk farmasötik deneticileri tarafından 91/356 ve 91/412/EEC talimatlarını hazırlamak için kullanmıştır [4,5]. Bu talimatlar sırasıyla beşeri ve veteriner ilaçların GMP uygulamalarının temellerini ve kılavuzlarını belirlemiştir. Bu iki GMP talimatının birbirinden farkı yoktur ve 91/356/EEC temel alınmıştır. GMP ilkeleri yorumlanarak detaylı bir GMP kılavuzu Volume IV komisyon tarafından yayınlanmıştır [6].

Amerika ilk defa GMP regülasyonlarını 1963'te yayınlamıştır. Bu regülasyonlar 1971'de güncellenmiş ve 1978'de günümüzde etkisi olan güncellemeler yapılmıştır [3]. Beşeri ilaçlar için GMP regülasyonları FDA 21 CFR Parts 210 ve 211 (2)'de yer almaktadır [7]. Bu iki kanun birbirine bağlı regülasyonlardır ve ürünler için minimum standartları düşünülmüştür. Bu regülasyonlar beşeri ve veteriner ilaçlar için uygulanır. FDA güncel GMP takibini zorunlu kılar [3].

Avrupa ve Amerika GMP ana başlıkları aşağıda verilmiştir [3]. Ana başlıklar birbirinden farklıdır, ancak içerik birbirine benzemektedir. Türkiye olarak Avrupa EMA Eudralex-Volume 4- GMP kılavuzlarını takip etmekteyiz. Buna ek olarak, kılavuzlara dair çalışmaların daha detaylı anlatıldığı ICH ve VICH kalite kılavuzlarını takip etmekteyiz.

Çizelge 2.1. Otoritelere göre kılavuzlar

EMA Eudralex Volume 4	FDA	TÜRKİYE	ICH/Kalite Kılavuzları	VICH/Kalite Kılavuzları	WHO
Kalite Yönetimi	Genel hükümler	Kalite Yönetimi	Stabilite	Analitik validasyon	Farmasötik Kalite Sistemi
Personel	Organizasyon ve personel	Personel	Analitik Validasyon	Safsızlıklar	Farmasötik ürünler için GMP
Tesis ve Ekipmanlar	Binalar ve tesisler	Tesis ve Ekipmanlar	Safsızlıklar	Stabilite	Sanitasyon ve hijyen
Dokümantasyon	Ekipmanlar	Dokümantasyon	Farmakopeler	Spesifikasyonlar	Kalifikasyon ve validasyon

Çizelge 2.1. (devam) Otoritelere göre kilavuzlar

EMA Eudralex Volume 4	FDA	TÜRKİYE	ICH/Kalite Kilavuzları	VICH/Kalite Kilavuzları	WHO
Üretim	Bileşenlerin kap ve kapakların kontrolü	Üretim	Bioteknolojik ürünlerin kalitesi	-	Şikayetler
Kalite Kontrol	Üretim ve proses kontrolü	Kalite Kontrol	Spesifikasyonlar	-	Ürün geri çağırma
Dış Kaynaklı Hizmetler	Ambalajlama ve etiket kontrolü	Dış Kaynaklı Hizmetler	İyi Üretim Uygulamaları (API)	-	Fason üretim, analiz ve diğer aktiviteler
Şikayetler ve Ürün Geri Çağırma	Depolama ve dağıtım faaliyetleri	Şikayetler ve Ürün Geri Çağırma	Farmasötik Gelişim	-	İç denetim, kalite ve tedarikçi denetimleri ve onayı
İç denetim	Lobratuvar kontrolleri	İç denetim	Kalite risk yönetimi	-	Personel
-	Kayıtlar ve raporlar	-	Farmasötik Kalite Sistemi	-	Binalar
-	Geri dönen ve yeniden işlemeye tabii tutulan ilaçlar	-	Etkin maddelerin üretimi ve geliştirilmesi	-	Ekipmanlar
-	-	-	Yaşam Döngüsü	-	Malzemeler
-	-	-	Etkin madde ve bitmiş ürünlerin sürekli üretimi	-	Dokümantasyon
-	-	-	Analitik yöntem geliştirilmesi	-	Üretimde iyi uygulamalar
-	-	-	-	-	Kalite kontrolde iyi uygulamalar

Avrupa birliği GMP kilavuzunu bölümler ve ilaveleri olarak tanımlamıştır. FDA GMP kilavuzunu, kilavuzlar ve denetim kilavuzları olarak tanımlamıştır. Avrupa birliği eklerine, steril tıbbi ürünler, beşeri için biyolojik tıbbi ürünler, immünolojikler haricinde veteriner tıbbi ürünler, tıbbi gazlar örnek verilebilir. FDA kilavuzlarına validasyon, LAL testi ile bakteriyel endotoksin testi, stabilite, aseptik proses ve yeniden ambalajlama örnek olarak verilebilir.

Tüm bu kaynaklara ek olarak güncel GMP uluslararası kaynaklar ile takip edilmektedir. Dünya sağlık örgütü GMP kilavuzları, ICH, ISO ya da PICS dokümanları da kullanılmaktadır.

Birbirleri ile kıyaslandığında EU prensiplerine göre efektif kalite güvence sistemi yönetimin aktif rolü ile oluşturulmalıdır. Örneğin terimler farklılık gösterebilir. Avrupa Birliğinde kalite kontrol departmanı Amerika’da kalite kontrol birimi olarak tanımlanır, ancak birbirinden farklı düşünülmemelidir. Başlangıç maddelerinin saklanma süresi Avrupa Birliğinde ürün serbest bırakma sonrası 2 yıl iken ABD’de o başlangıç maddesi ile üretilen

son lot ürünün son kullanma tarihinden 1 yıl sonra olarak tanımlanmıştır. Bunun gibi birçok detay farklılık tespit edilebilir [3].

Sonuç olarak farmasötiklerin üretimi açıkça uluslararası bir meseledir. Uyumlaştırma sürecinin önem ve çalışmaları, standart oluşturma ve karşılıklı tanıma anlaşmaları, farklı regülasyonların bilinmesi gerekliliği ve anlaşılması için yapılan çalışmalar uluslararası ilaç sağlanmasının gereği olarak tanımlanabilir [3]. Avrupa ve Amerika kılavuzları temel olarak birbirine çok benzer. Ancak bazı konular birinde daha detaylı yayınlanmış olabilir. Detaylı bilgilere ihtiyaç duyulduğunda spesifik konu ile ilgili tüm kaynaklar taranmalıdır.

Türkiye’de veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) iyi üretim uygulamaları kılavuzları (GMP) takip edilmektedir [6]. Avrupa ilaç ajansı sitesinde bulunan veteriner regülasyonları bölümü iyi üretim uygulamaları (GMP) olarak insan regülasyonlarına yönlendirmektedir [8]. Genel bilgiler içerisinde detaylı incelenecek olan bu regülasyonlar yani ICH kılavuzları iyi üretim uygulamalarında temel alınmaktadır [9]. ICH, Uluslararası Uyumlaştırma topluluğu, beşeri farmasötiklerin teknik gerekliliklerinin ruhsat otoritelerinin ve farmasötik endüstrisinin biraraya gelerek ilaç ruhsatlandırmasının teknik gerekliliklerinin ortak olarak yayınlanması olarak tanımlanmaktadır. 2015’te 16 üyesi ve 32 gözlemci ülke olarak büyüyen bir topluluk haline gelmiştir. VICH, yine üçlü Avrupa birliği, Japonya ve Amerika ortak olarak veteriner ruhsat hazırlanmasının teknik gerekliliklerinin uyumlaştırılması ile oluşturulan kurumdur ve 1996 yılında kurulmuştur. VICH hedefleri ICH hedefleri ile aynıdır. Dolayısı ile ICH kalite kılavuzları veteriner sektörün de takip ettiği kılavuzlardır. VICH amaçlarından biri veteriner ilaçların ruhsatlandırılmasında, uyumlaştırılmış teknik dokümanların yayınlanması ve yorumlanmasıdır. Yüksek kalite, güvenilirlik ve etkinlik standartlarının yakalanması ve hayvanlar üzerinde minimum test yapılması ve ürün gelişimi için en az maliyet eldesidir [10].

Dünyadaki en büyük veteriner üretici firmaları Zoetis, Boehringer Ingelheim Animal Health, MSD Animal Health, Elanco, Bayer Animal Health, Ceva Sante Animale, Virbac ve Vetoquinol sayılabilir. Ülkemizde de Tarım ve Orman bakanlığı tarafından GMP sertifikası almış birçok üretici firma mevcuttur. En önemlileri, Medicavet, Arion, Deva, İdol, Pharma Vision, İbrahim Ethem Ulagay, Mefar, Bilim İlaç, Turktipsan, Polifarma, Vilsan Veteriner İlaçları, Damla İlaç, Vefa İlaç, Alke ve Sanovel’dir. Ayrıca bakanlığımızın yurt dışında yaptığı denetimler sonucunda GMP sertifikası verdiği firmalar ve ülkelere örnek olarak.

Ceva Salute Animale-İtalya, DEC International NZ Limited-Yeni Zelanda, Zoetis-USA, Biovet-Bulgaristan, Laboratodo Baklan-Arjantin ve Haupt Pharma Latina-İtalya'yı verebiliriz [11].

Veteriner ilaç şekilleri İngiliz farmakopesine göre şu şekilde sıralanmıştır; kapsüller, deriden uygulanan sıvılar, kulak içi ilaç şekilleri, ekstraktlar, göz için ilaç şekilleri, ilaçlı köpükler, granüller, inhale edilen ilaç şekilleri, lavajlar, oral sıvılar, nazal ilaç şekilleri, parenteral ilaç şekilleri, topikal tozlar, basınçlı ilaç şekilleri, rektal ilaç şekilleri, topikal yarı katı ilaç şekilleri, yapışkan bantlar, tabletler, ilaçlı tamponlar, tinktürler, transdermal yamalar ve vajinal ilaç şekilleridir [12].

Hayvan sağlığı ve insan sağlığı ilaç endüstrisi arasında birçok benzerlik vardır. İlaç endüstrisinde kılavuzlar takip edilerek çalışılır. Beşeride kullanılan etkin madde ile aynı etkin madde kullanılmasına rağmen, insanlarla hayvanlar arasında ve hayvan türlerinin kendi aralarındaki fizyolojik farklılıklardan dolayı veteriner ilaçlarının farklı şekilde formüle edilmeleri söz konusudur [13].

Veteriner ilaç dozaj şekillerinin geliştirilmesi beşeri ilaçlara göre oldukça kompleksdir ve zorluklar içermektedir. Hayvan türlerinin çeşitliliği, yaşam ortamlarının, vücut ağırlıklarının, üreme şekillerinin, metabolizma ve biyolojik yapılarının, hastalık durumlarının farklı olması ve mevsimsel değişim göstermeleri gibi faktörler veteriner ilaç şekilleri ve uygulama stratejilerini etkilemektedir. Ekonomik değeri olan hayvanlar için yine maliyetler oldukça önemli bir konudur. Tedavi edilen hayvanın değeri ile tedavi masrafı arasındaki oran dikkate alınarak tedavi yapılır. Diğer taraftan at, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda, tedavi yaklaşımı insanlardaki gibidir ve ekonomik değer taşıyan ve bu amaçla yetiştirilen çiftlik hayvanlarında olduğu gibi genellikle tedavi maliyetlerine pek önem verilmez [13]. Veteriner ilaçlarında; kalite ve etkinliğin sağlanması yanında, ilaç uygulanan hayvanın, ilacı uygulayan kişinin ve çevrenin güvenliği önemlidir. Eğer gıda değeri taşıyan bir hayvan türü ise bu durumda bu gıdayı tüketen tüketicinin güvenliği açısından da dikkat edilmelidir [14].

Veteriner hekimlikte kullanılan dozaj şekilleri aşağıda sıralanmıştır. Bu farklı dozaj şekilleri iyi üretim uygulamaları prensibi baz alınarak üretilmelidir. Genel bilgiler bölümünde GMP gereklilikleri detaylı açıklanmıştır.

Veteriner hekimlikte genel olarak ilaç uygulamaları, parenteral, oral, topikal, meme içi, vajinal ve inhalasyon yoluyla yapılmaktadır. En çok uygulanan veteriner ilaç şekli parenteral dozaj şeklidir [15].

Veteriner Dozaj Şekilleri: Avrupa farmakopesinde ve literatürlerde veteriner dozaj şekilleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır [16,17].

1. Oral Dozaj Şekilleri

- a) Sıvı dozaj formları
- b) Pat ve Jeller:
- c) Toz ve Granüller
- d) Premiksler
- e) Kapsüller
- f) Tablet ve Boluslar
- g) Pelletler
- h) Briket ve Bloklar
- i) Kontrollü salım yapan oral dozaj formları

2. Parenteral Dozaj Şekilleri

- a) Sulu, sulu-organik veya yağlı çözeltiler
- b) Emülsiyon ya da süspansiyonlar
- c) Liyofilize tozlar
- d) Kontrollü salım yapan parenteral dozaj formları

3. Topikal Dozaj Şekilleri

- a) Tozlar
- b) Sıvı preparatlar
- c) Köpükler
- d) Daldırma konsantreleri (banyolar)
- e) Şampuanlar
- f) Linimentler
- g) Spreyler
- h) Yarı-katı dozaj şekilleri

4. İmplant Edilen Sistemler

a) İmplant edilen infüzyon cihazları

-Peristaltik pompalar

- Programlanabilen implante edilen medikal sistemler

- Ozmotik pompalar

b) Deri altı uygulanan implantlar

5. Oftalmik Dozaj Şekilleri

6. Vücut Boşluklarına Uygulanan Dozaj Şekilleri

a) Rektal

b) Vajinal

c) Kulak İçi

d) Nazal

e) Bukkal

7. Kontrollü Salım yapan transdermal preparatlar

a) Spot on

b) Pour on

c) Kulak küpeleri

d) Boyunluklar

e) Transdermal yamalar

8. Aşılar

a) Klasik aşılar

- Aktif aşılar

- İnaktif aşılar

b) Biyoteknolojik aşılar

c) Antiviral aşılar

d) İnterferon

9. Meme içi preparatlar

2.1. Kalite Sistemi

Üretim yeri iznini alan üretim yeri sahibi, veteriner tıbbi ürünleri gerekliliklerine uygun olarak üretim yapmalıdır. Güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle uygulanacağı hayvanı veya gıda değeri olan hayvanların tüketimi nedeniyle insanları riske sokmayacak şekilde üretmek zorundadır. Bu kalite hedefi üst yönetimin sorumluluğundadır.

Üretimden ve her kademesinden personelin, tedarikçilerin ve dağıtıcı firmaların katılımını ve taahhütlerini gerektirir. Bu kalite hedefine ulaşmak için; İyi Üretim Uygulamaları, Kalite Kontrol ve Kalite Risk Yönetimi'ni kapsayan, geniş çerçevede tasarlanmış ve doğru uygulanan bir farmasötik kalite sistemi bulunmalıdır. Bu sistem dokümente edilmeli ve etkinliği izlenmelidir. Farmasötik Kalite Sistemi; uzman personel ile birlikte uygun ve yeterli tesis, donanım ve olanaklar ile desteklenmelidir [2].

2.2. Farmasötik Kalite Sistemi

Kalite yönetimi, ürünün kalitesini etkileyen tüm konuları içeren geniş kapsamlı bir kavramdır. Veteriner tıbbi ürünlerin amaçlanan kullanımları için uygun kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Kalite Yönetimi İyi Üretim Uygulamalarını kapsar [18].

GMP, veteriner tıbbi ürünlerin araştırma amaçlı üretiminden başlayıp, teknoloji transferi, ticari üretim süreci ve üretiminin sonlandırılmasına kadar olan tüm yaşam döngüsü aşamaları için uygulanır. Farmasötik Kalite Sistemi ilaç geliştirme ve üretim faaliyetleri arasındaki bağlantıyı güncelleyerek iyileştirmelidir [19].

Farmasötik Kalite Sistemi geliştirilmesi veya değiştirilmesinde firma faaliyetleri dikkate alınmalıdır. Sistem tasarımında uygun ekipmanların kullanımı ile risk yönetimi de dikkate alınmalıdır.

Farmasötik Kalite Sistemi aşağıdaki esasları sağlamalıdır [2,18].

1. Üründen kar edilmesi, tasarım, planlama, adapte etmek, bakım ve uygun kalitede ürünlerin dağıtımını sağlayan bir sistemin sürekli olarak geliştirilmesi ile elde edilir,
2. Ürün ve süreç bilgisi yaşam döngüsü aşamalarında artırılabilir.
3. Veteriner tıbbi ürünler, GMP gereklilikleri düşünülerek tasarlanmalıdır.
4. Üretim ve kontrol işlemleri açıkça dokümente edilmelidir,
5. Yönetimin sorumlulukları belirlenmelidir,
6. Başlangıç maddeleri ve ambalajlama malzemelerinin temini, tedarikçilerin seçimi ve izlenmesi ile birlikte her bir teslimatın onaylanmış tedarik zincirinden geldiğinin doğrulaması için kayıtlar tutulmalıdır,

7. Dış kaynaklı faaliyetlerin izlenmesi için prosesler olmalıdır.
8. Proses etkinliği ve ürün kalitesi için izleme ve kontrol sistemlerini geliştiren ve kullanan bir kalite güvence birimi olmalıdır,
9. Ürün ve proseslerin izleme sonuçları serilerin serbest bırakılması, sapmaların araştırılması ve olası sapmaları önlemek için önleyici eylemler dikkate alınmalıdır,
10. Ara ürünler için gerekli ara kontroller yapılarak validasyonlar tamamlanmalıdır,
11. Yapılması planlanan değişikliklerin değerlendirilmesi ve yasal bildirim dikkate alınarak uygulama öncesinde onaylanması için gerekli prosedürler bulunmalıdır,
12. Değişikliğin uygulanmasından sonra, ürün kalitesi üzerinde istenmeyen herhangi bir zararlı bir etkisi olmadığını kanıtlamak için bir düzenleme yapılmalıdır,
13. Sapmaların incelenmesi sırasında bir kök-neden analizi uygulanmalıdır. Doğru kök-neden (ler)inin tespit edilemediği durumlarda, en olası kök-neden(ler)i tespit etmeye ve buraya yönelmeye önem verilmelidir. Sebep olarak insan hatasından şüphelenildiği veya tespit edildiğinde süreç, prosedür veya sistem kaynaklı hatalar veya sorunların göz ardı edilmediği kanıtlanmalıdır. Uygun düzeltici eylemler ve/veya önleyici eylemler tespit edilmeli ve uygulanmalıdır. Bu tür eylemlerin etkinliğini Kalite Risk Yönetimi ilkeleri ile uyumlu olarak izlenmelidir.
14. Veteriner tıbbi ürünler, Sorumlu Yönetici her bir üretim serisinin, pazarlama izni gerekliliklerine ve veteriner tıbbi ürünlerin üretim, kontrol ve serbest bırakılışına ilgili diğer düzenlemelere uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini onaylamadığı sürece, satılamaz veya tedarik edilemez,
15. Veteriner tıbbi ürünlerin, raf ömrü süresince uygun koşullarda saklanmasını sağlayacak yeterli düzenlemeler mevcut olmalıdır,

Farmasötik Kalite Sisteminin etkinliğini düzenli aralıklarla değerlendiren iç denetim prosedürü olmalıdır. Görevlerin, sorumlulukların ve yetkilerin tanımlandığı, bildirildiği ve uygulamaya konulduğu yeterli kaynaklara sahip etkin bir kalite sisteminin var olmasını sağlamak üst yönetim sorumluluğundadır [18]. Ürünlerin, süreçlerin ve sistemin sürekli geliştirilmesinde üst yönetiminin katıldığı Farmasötik Kalite Sistemi düzenlemelerine dair belirli aralıklarla yönetim gözden geçirme toplantıları yapılmalıdır. Farmasötik Kalite Sistemi tanımlanmalı ve dokümente edilmelidir. Kalite El Kitabı oluşturulmalıdır.

Veteriner Tıbbi Ürünler İçin İyi Üretim Uygulamaları (GMP):

İyi Üretim Uygulamaları, ürün spesifikasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun kalite standartlarında üretildiğini ve kontrol edildiğini garanti eden Kalite Sistemini'nin bir parçasıdır. İyi Üretim Uygulamaları üretim ve kalite kontrol ile bağlantılıdır. GMP'nin temel gereklilikleri aşağıdaki gibidir [2]:

Üretim süreçleri açıkça belirlenmeli, sistematik olarak tekrar gözden geçirilmelidir. Bu süreçlerle veteriner tıbbi ürünlerin istenen kalitede ve spesifikasyonlara uygun olarak üretilibildikleri kanıtlanmalıdır,

Üretim proseslerinin kritik aşamaları ve proseslerde yapılan önemli değişiklikler valide edilmelidir,

İyi üretim uygulamaları için [2];

1. Eğitimli personel,
2. Uygun tesis ve alanlar,
3. Uygun donanım ve hizmetler,
4. Doğru malzeme, ambalaj ve etiketler,
5. Onaylanmış prosedürler ve talimatlar,
6. Uygun depolama ve taşıma, gibi olanaklar da dahil olmak üzere gerekli tüm olanaklar sağlanmalıdır,
7. Talimat ve prosedürler, açık ve belirsizlikten uzak bir anlatımla yazılmalıdır,
8. Prosedürler doğru bir şekilde yerine getirilmeli ve personel bunları gerçekleştirmek için eğitim almalıdır,
9. Üretim işlemlerin tanımlı prosedürlere ve talimatlara göre fiilen yapıldığını ve ürünün istenen kalite ve miktarda olduğunu gösteren kayıtlar elle veya kayıt cihazlarıyla tutulmalıdır.
10. Tüm sapmalar kaydedilmeli ve kök nedenin belirlenmesi amacıyla incelenmeli, düzeltici ve önleyici eylemler uygulamaya konulmalıdır.
11. Ürüne ait seri kaydının (dağıtım kayıtlarını içerecek şekilde) izlenmesini sağlayan tüm üretim kayıtları erişilebilir bir şekilde tutulmalıdır,
12. Veteriner tıbbi ürünlerin dağıtımı, kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski en aza indirecek şekilde İyi Dağıtım Uygulamaları dikkate alınarak yapılmalıdır,

13. Herhangi bir ürün serisinin satış veya dağıtımından sonra geri çekilebilmesini sağlayan bir sistem bulunmalıdır,
14. Ürünlerle ilgili şikâyetler değerlendirilmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin gerekli önlemler alınmalıdır.

2.3. Kalite Kontrol

Kalite Kontrol, numuneleme işlemleri, tanımlı spesifikasyonlar ve analiz prosedürleri; analizlerin yapıldığını, uygun spesifikasyon elde edilene kadar malzemelerin kullanımına, ürünlerin satış veya dağıtımına izin verilmediğini doğrulayan sistem, kayıt ve serbest bırakma prosedürleri bulunmalıdır [20]. Kalite kontrolün temel gereklilikleri [2,20]:

1. Ham maddeler, ambalaj malzemeleri, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlerden numune alınması, analizi ve çevre kontrollerinin GMP amacıyla izlenmesi için yeterli tesis, eğitimli personel ve onaylı prosedürler bulunmalıdır,
2. Ham maddeler, ambalaj malzemeleri, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlere ait numuneler, eğitimli personel ile yazılı yöntemler kullanılarak alınmalıdır;
3. Analiz metotları valide olmalıdır,
4. Numune alma, inceleme ve analiz metotlarının fiilen yapıldığını gösteren kayıtlar tutulmalıdır. Sapmalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır,
5. Bitmiş ürünler, pazarlama izninde belirtilen bileşime uygun etken maddeler içermeli, doğru şekilde etiketlenmiş ambalajlar içinde depolanmalıdır,
6. Hammadde, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlerin analiz sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonlar ile karşılaştırılmalıdır.

Hiçbir ürün serisi sorumlu yönetici tarafından onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmamalıdır [21]. Ürün ve başlangıç maddelerinin referans numuneleri ürünün gerektiğinde tekrar analizi için saklanmalıdır. Bitmiş ürün numuneleri orijinal ambalajında saklanmalıdır.

2.3.1. Ürün kalite gözden geçirmeleri

Ürünlere ait mevcut prosesin tutarlılığının ve spesifikasyonların başlangıç malzemeleri ve bitmiş ürün için uygunluğunun doğrulanması amacıyla, düzenli aralıklarla veya sürekli

olarak kalite gözden geçirmeleri yapılmalıdır [2]. Ürün kalite gözden geçirmeleri (PQR-Product Quality Review) yıllık olarak yapılmalıdır [22,23]. Kayıt altına alınmalı ve aşağıdaki gereklilikleri içermelidir:

1. Yeni kaynaklardan temin edilenler olmak üzere üründe kullanılan tüm başlangıç malzemelerinin gözden geçirilmesi
2. Ara kontroller (IPC) ve bitmiş ürün sonuçlarının gözden geçirilmesi,
3. Spesifikasyonları karşılamayan serilerin gözden geçirilmesi ve araştırılması,
4. Sapmaların ve bu sapmalara ait düzeltici ve önleyici eylemlerin etkinliğinin incelenmesi,
5. Proseslerde veya analitik metotlarda yapılan değişikliklerin incelenmesi,
6. Pazarlama izni değişikliklerinin incelenmesi,
7. Stabilitate izleme programı sonuçlarının ve olumsuz eğilimlerin incelenmesi,
8. Kalite ile ilgili iade, şikâyet ve geri çekme işlemleri ile ilgili yapılan araştırmaların incelenmesi,
9. Ürün, süreç veya donanım ile ilgili olarak gerçekleştirilen düzeltici eylemlerin yeterliliğinin incelenmesi,
10. Pazarlama izni için verilen taahhütlerin incelenmesi,
11. İlgili donanım ve hizmetlerin (ör: HVAC, su, sıkıştırılmış gaz, vb.) kalifikasyonlarının gözden geçirilmesi,
12. Şikayetlerin değerlendirilmesi,

Üretim izni sahibi ve pazarlama izni sahibi, farklı kişiler ise bu gözden geçirmenin sonuçları ile birlikte, düzeltici ve önleyici eylem veya revalidasyon gerekip gerekmediği hususu beraber değerlendirmelidir. Bu tür düzeltici eylemlerin nedenleri dokümanite edilmelidir. Uzlaşılan düzenleyici ve önleyici eylemler zamanında ve etkin bir şekilde tamamlanmalıdır. Bu eylemlerin sürekli yönetimi ve gözden geçirilmesi için yönetim prosedürleri olmalı ve iç denetim esnasında bu prosedürlerin etkinliği doğrulanmalıdır [22].

2.4. Kalite Risk Yönetimi

Kalite risk yönetimi, veteriner tıbbi ürünün kalitesine etki edebilecek risklerin değerlendirilmesi, kontrol altına alınması, bildirimi ve gözden geçirilmesine yönelik sistematik bir süreçtir [2].

2.5. Personel

Veteriner tıbbi ürünlerin sürekli aynı kalitede üretimi personel ile sağlanır. Üretim yerinde yeterli sayıda ve göreve özgü eğitim almış personel bulunmalıdır. Kişisel sorumluluklar tanımlanmalı ve kaydedilmelidir. Personel İyi Üretim Uygulamaları ilkelerini bilmeli ve ihtiyaçlarına yönelik hijyen eğitimi başta olmak üzere, sürekli eğitim alınmalıdır [24].

2.5.1. Genel hususlar

Üretici, çalışma deneyimine sahip yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Çalışan personele yüklenen sorumluluklar, ürün kalitesi açısından risk oluşturacak kadar fazla olmamalıdır [2,24].

Üretim, Kalite Kontrol, Kalite Güvence Sorumlusu ve Sorumlu Yönetici konumunun yönetim hiyerarşisinde açıkça gösterildiği bir organizasyon şeması tanımlanmalıdır. [24].

Sorumlu kişilerin iş tanımları yazılı olmalı ve sorumluluklarını yerine getirecek yeterli yetkileri olmalıdır. Bu kişiler görevlerini, benzer nitelikleri taşıyan belirlenmiş tanımlı kişilere devredebilir [24].

Üst yönetim, kalite hedeflerine ulaşmak için görevlerin, sorumlulukların ve yetkilerin tanımlandığı ve uygulandığı etkin bir kalite yönetim sisteminin var olduğunu sağlamak için nihai sorumluluğa sahiptir [2,24].

Kilit personel: Üst yönetim; üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve Sorumlu Yöneticiden oluşan Kilit Yönetim Personelleri atamalıdır. Kilit görevler tam zamanlı personeller tarafından yerine getirilmelidir. Üretim Sorumlusu ve Kalite Kontrol sorumlusu birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Ayrıca Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusu atanmalıdır [21,24].

Sorumlu yöneticinin görevleri şu şekilde özetlenebilir;

Sorumlu yönetici, her bir serinin pazarlama izni gereklilikleriyle uyumlu olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini garanti etmelidir. Sorumlu olan kişiler, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte öngörülen kalifikasyon gerekliliklerini karşılamak zorundadırlar.

Bir sorumlu yöneticinin sorumlulukları sadece uygun niteliklere sahip diğer Sorumlu Yöneticilere devredilebilir [21]:

Üretim sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir [24]:

1. Ürünlerin dokümanlara göre üretildiğini ve depolandığını güvence altına almak,
2. Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara eksiksiz olarak uyulmasını güvence altına almak,
3. Üretim kayıtlarının Kalite Güvence Bölümü'ne gönderilmeden önce, yetkili tarafından değerlendirildiğinden emin olmak,
4. Üretime ait tesis ve donanımların kalifikasyonunu ve bakımını garanti etmek,
5. Uygun validasyon çalışmalarının yapıldığını garanti etmek,
6. Üretimde çalışan personelin gerekli eğitimleri aldığını ve bu eğitimlerin oluşan ihtiyaçlara göre uyarlandığını güvence altına almak,

Kalite kontrol sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir [24]:

1. Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk veya bitmiş ürünleri spesifikasyonlar ile kıyaslayarak onaylamak veya reddetmek; seri kayıtlarını değerlendirmek,
2. Gerekli analizlerin yapılması ve kayıt altına almak,
3. Spesifikasyonlar, numuneleme talimatları, test metotları ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak,
4. Kalite Kontrole ait tüm bölüm, tesis ve donanımların bakımını takip ve garanti etmek.
5. Analiz metot validasyon çalışmalarının yapıldığını garanti etmek,
6. Kalite kontrol bölümünde çalışan personelin eğitim aldığını ve bu eğitimlerin oluşan ihtiyaçlara göre uyarlandığını güvence altına almak.

Üretim ve kalite kontrol sorumluları ve kalite güvence sorumlusu veya kalite birimi sorumlusunun özellikle kalite yönetim sisteminin tasarımı, etkin olarak uygulanması, izlenmesi ve sürdürülmesi için birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır [24].

1. Yazılı prosedür ve diğer dokümanların onaylanması,

2. Üretim ortamının kontrol edilmesi ve izlenmesi,
3. Tesis hijyeni,
4. Proses validasyonu,
5. Eğitim,
6. Satın alma onaylanması ve izlenmesi,
7. Sözleşmeli (fason) üreticilerin ve diğer GMP ilişkili dış kaynaklı faaliyet sağlayıcıların onaylanması ve izlenmesi,
8. Malzeme ve ürünlerin depolama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi,
9. Kayıtların saklanması,
10. İyi İmalat uygulamaları gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi,
11. Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme ve araştırma yapılması, numune alınması,
12. Proses performansı, ürün kalitesi ve kalite yönetim sistemi yönetim gözden geçirmelerine katılım sağlanması ve sürekli gelişimin desteklenmesi,
13. Kalite sorunlarının üst yönetim ile paylaşılması.

2.6. Eğitim

Üretici, ürün kalitesine etki edebilecek tüm çalışanlarına eğitim sağlamalıdır. İşe yeni alınan personel, iyi üretim uygulamaları ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin yanı sıra, verilen göreve uygun olarak eğitimler almalıdır. Kontaminasyon riski olan alanlarda çalışan personele özel eğitim verilmelidir. Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu durum kaçınılmaz ise bu kişilere özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili yeterli bilgi verilmelidir. Bu kişilere eşlik edilmelidir. Kalite güvencenin önemi eğitim sürecinde kapsamlı olarak tartışılmalı anlaşılması sağlanmalıdır [2].

2.7. Personel Hijyeni

İşletme içerisinde ayrıntılı hijyen programları oluşturulmalı ve değişik ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Tüm personel işe alınırken sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek olan personel sağlık durumlarının üreticinin bilgisi dâhilinde olduğunu garanti eden talimatların bulundurulması üreticinin sorumluluğundadır. Bulaşıcı hastalığı veya açık yarası olan personelin veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde yer

almamasını garanti eden prosedürler ve uygulamalar olmalıdır. Üretim alanlarına giren herkes, bulundukları alanın ihtiyaçlarına uygun koruyucu elbiseler giymelidir. Üretim ve depolama alanlarında, yeme-içme, sigara içme ve yiyecek- içecek ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır. Personelin elleri ile ürün veya ürünle temas edecek araç gerecin herhangi bir parçası ile doğrudan temas kaçınılmalıdır. El yıkama talimatları bulunmalıdır [24].

2.8. Danışmanlar

Danışmanlar tavsiyede bulunabilmek için akademik eğitim, pratik eğitim ve deneyime sahip olmalıdır. Danışmanların kendilerinden sağlanan hizmetlerin kayıtları saklanmalıdır [24].

2.9. Binalar ve Donanımlar

Binalar ve donanımlar, yapılacak işlemlere uygun tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Yerleşim planı çapraz kontaminasyon veya genel olarak ürünlerin kalitesi üzerinde istenmeyen etkilerin oluşmasını önlemek için etkili temizlik ve bakım yapılmasına izin vermelidir [2,25].

2.9.1. Binalar

Binalar, üretimin güvence altına alınacak şekilde değerlendirildiğinde malzeme veya ürünlerin kontaminasyonuna yol açan riskleri en aza indiren bir çevrede konumlandırılmalıdır. Binaların bakım çalışmaları ürünlerin kalitesine etki etmeyeceğine dikkat edilerek yapılmalıdır. Detaylı olarak hazırlanmış yazılı talimatlara göre temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Aydınlatma, sıcaklık, rutubet ve havalandırma, tıbbi ürünlerin ve donanımların düzgün çalışmasını olumsuz bir şekilde etkilememelidir. Binalar pest kontrolü sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Yetkili olmayan kişilerin binaya girişi önlenmelidir [2,25].

2.9.2. Üretim alanı

Çapraz kontaminasyon (cross contamination) üretim tesislerinin uygun tasarımı ve işletilmesi yoluyla önlenmelidir. Çapraz kontaminasyonu önlemek için alınan önlemler riskler ile orantılı olmalıdır. Bazı veteriner tıbbi ürünler tarafından taşınan riski kontrol

etmek için üretim ve/veya ambalajlama işlemlerinde kullanılan bina ve donanımları ayırmak gerekebilir [2,25].

Bir veteriner tıbbi ürün aşağıdaki riskleri taşıdığına, üretim için ayrılmış (dedicated) tesisler gereklidir:

1. Risk teknik önlemler ile kontrol edilemediğinde,
2. Toksikolojik değerlendirmeden elde edilen veriler riski azaltmıyorsa (beta laktamlar gibi), veya kalıntı limitlerinin valide bir analitik metod ile tespit edilememesi.

Binalar iş akış yönüne ve temizlik açısından mantıksal olarak birbirine bağlı alanlarda üretim yapılacak şekilde tasarlanmalıdır. Yeterli çalışma ve depolama alanları olmalı, farklı tıbbi ürünler veya bileşenler arasında karışıklık riskini azaltacak şekilde, donanım ve malzemeler düzenli olarak ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmelidir [25].

Başlangıç ve birincil ambalaj malzemeleri, ara ürün veya dökme (bulk) ürünlerin doğrudan ortama açık olduğu üretim alanlarında, duvar, zemin ve tavanlar düz olmalı, çatlak veya açık birleşme yerleri bulunmamalı, etkin temizlik ve dezenfeksiyon yapılmasına izin vermelidir.

Altyapı, aydınlatma, havalandırma ekipmanları temizliğe izin verecek şekilde yerleştirilmelidir. Bakımların yapılabilmesi için üretim alanlarının dışından ulaşılabilir olmalıdırlar. Boşaltma boruları boyutları yeterli olmalı ve tuzaklı olmalıdır. Açık kanallardan kaçınılmalı, temizlik ve dezenfeksiyon sebebi ile ulaşılabilir derinlikte olmamalıdır [25].

Üretim alanları, ürünlere ve dış çevreye zarar vermeyecek uygun havalandırma tesisatlarıyla (HVAC) etkin bir şekilde havalandırılmalıdır. Başlangıç malzemeleri ayrı bir tartım odasında tartılmalıdır.

Toz oluşabilecek durumlarda (numune alınması, tartım, karıştırma ve üretim işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi) çapraz kontaminasyonu önlemek ve temizlik işlemleri için özel önlemler alınmalıdır .

Ambalajlama alanları karışmaları ve çapraz kontaminasyonu önlemek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Üretim sırasında görsel kontrollerin yapıldığı yerler dahil olmak üzere

tüm üretim alanları iyi aydınlatılmalıdır. Üretim aşamalarındaki (in proses) kontroller, üretim alanı içinde gerçekleştirilebilir [25].

2.9.3. Depolama alanları

Depolama alanları, ham maddeler ve ambalajlar ara ürün ve bitmiş ürünler; karantina altındaki, red, iade veya geri çekilen ürünler gibi belirli bir düzende depolanmasını sağlayacak büyüklükte olmalıdır [25].

İyi depolama koşulları sağlanarak tasarlanmalıdır. Temiz ve kabul edilebilir sıcaklıkta olmalıdır. Özel depolama koşullarının (sıcaklık ve nem gibi) gerektiği durumlarda ilgili koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir [2].

Malzeme ve ürünler hava şartlarından korunmalıdır. Mal kabul alanı, gelen malzemenin temizlenmesini mümkün kılacak şekilde tasarlanmalıdır. Karantina alanları net bir şekilde işaretlenmeli ve bu alanlara sadece yetkili personelin girişine izin verilmelidir. Başlangıç maddeleri için numuneleme alanı bulunmalıdır. Red alanı, geri çekme alanı ve iade ürün alanları depo içerisinde tanımlanmış olmalıdır. Yüksek aktiviteli ham madde ve ürünler güvenli bir şekilde depolanmalıdır. Basılı ambalaj malzemeleri kritik olarak ele alınır, bu sebeple güvenli ve korumalı bir şekilde depolanmalıdır.

2.9.4. Kalite kontrol alanları

Kalite Kontrol Laboratuvarları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Özellikle biyolojik madde kontrol ve mikrobiyolojik kontrol laboratuvarları ayrı olmalıdır. Kontrol laboratuvarları, kullanılacak ekipmanlara ve analiz çalışmalarına uygun tasarlanmalıdır. Numuneler için uygun yeterli depolama alanları bulunmalıdır [2,25].

Hassas cihazlar için gerektiği durumlarda ayrı odalar gerekebilir. Biyolojik numunelerin kullanıldığı laboratuvarlarda özel önlemler alınması gerekebilir.

2.9.5. Yardımcı alanlar

Dinlenme odaları ayrı tasarlanmalıdır. Giyinme odası, duş ve tuvaletler erişilebilir ve kullanıcı sayısına uygun tasarlanmalıdır. Tuvaletler, üretim veya depolama alanları bağlantılı olmamalıdır. Bakım alanları üretim alanlarından ayrı olmalıdır [25].

2.9.6. Donanımlar

Üretim ekipman ve donanımları, kullanım amacına göre tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesini etkilemeyecek şekilde yapılmalıdır. Üretim donanımları kolay ve temizliğe uygun tasarlanmalıdır. Temizlik prosedürleri ayrıntılı olarak yazılmalıdır. Temizlik ekipmanları kontaminasyon yaratmayacak şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır. Donanımlar kontaminasyon riskini önleyecek şekilde konumlandırılmalıdır. Ürün ile temas eden donanım parçaları, ürün ile etkileşime girmemelidir. Üretim ve kalite kontrol için uygun hassasiyette teraziler olmalıdır. Donanımlar kalibre edilmeli, kalibrasyon değerleri takip edilmelidir ve dokümanite edilmelidir. Boru tesisatları içeriğini ve akış yönünü gösterecek şekilde etiketlenmelidir. Su sistemi mikrobiyolojik kontaminasyon spesifikasyonlarına göre tanımlanan prosedürlere göre temizlenip dezenfekte edilmelidir. Bozuk donanımlar bulundukları ortamdan uzaklaştırılmalı veya bozuk olduğuna dair etiketlenmelidir [2,25].

2.10. Dokümantasyon

Dokümantasyon kalite güvence sisteminin en önemli unsurudur ve GMP gerekliliğidir. Kâğıt ortamında, elektronik veya fotoğrafik ortamlarda olmak üzere dokümantasyon kayıt altına alınabilir. Dokümantasyon sisteminin temel hedefi; tıbbi ürünlerin kalitesini kayıt altına almak, kontrol etmek, izlenmesini sağlamaktır. Yönetim bu sistemin sağlanmasından sorumludur. İyi Dokümantasyon Uygulamaları kullanılmalıdır. GMP uyumluluğu için tüm uygulamalar kayıt altına alınmalıdır. Temel dokümantasyon talimatlar ve kayıtlar/raporlar olarak başlıca adlandırılabilir. Dokümanların doğruluğu ve bütünlüğünü, sağlamak için uygun kontroller yapılmalıdır. Talimatların yer aldığı dokümanlar, hatasız ve yazılı olarak çalışanlar tarafından okunabilir ve kaydedilmelidir [26].

2.10.1. GMP dokümanları

Üretim Yeri Ana Dosyası: GMP ile ilgili aktiviteler bu belgede açıklanıp detaylandırılır.

Talimat (yönergeler veya gereklilikler) [26]:

Spesifikasyonlar: malzemelerin ve ürünlere ait özellikleri ve bu özelliklere ait sınırları tanımlar. Kalite değerlendirmesinde bu belgede var olan sınırlar dikkate alınır.

Üretim Formülü, İşleme, Ambalajlama ve Test Talimatları: Süreçler, ambalajlama, numune alma ve test etmeye yönelik tüm talimatları detaylı olarak açıklanmalı.

Prosedürler: (Standart İşlem Prosedürleri) belirli işlemlerin gerçekleştirilmesi amacıyla işlemleri tanımlar.

Protokoller: İşlemlerin gerçekleştirilmesinden önce raporda bulunması gereken bilgilere dair tanımlanır.

Antlaşmalar: Dış kaynaklı hizmetler için sözleşmeyi verenler ve alanlar arasında yapılır.

Kayıt/Rapor türü [2,26]:

Kayıtlar: Üretilmiş seriler için geçmişine ilişkin kanıtlar sunar. Kayıtlar ham veriyi içerir. Kalite kararlarında esas olarak alınan tüm veriler ham veri olarak tanımlanmalıdır.

Analiz Sertifikaları: Test sonuçlarının, belirtilen bir spesifikasyona uygunluğunu tanımlar. Onaylanmış olmalıdır.

Dokümantasyon alternatif olarak, tamamen veya kısmen, süreç analiz teknolojisi (PAT), parametre veya ölçülerden elde edilen gerçek zamanlı verileri kapsayabilir.

Raporlar: Çalışmaların gerçekleştirildiğine dair elde edilen sonuçları, tartışma ve sonuçları içeren dokümanlar.

2.10.2. Dokümanların oluşturulması ve kontrolü

Tüm doküman türleri tanımlanmalıdır. Tüm çalışmalar uygun bir şekilde dokümante edilmeli, valide edilmeli ve bu doğrultuda gerekli kontroller yapılmalıdır. Talimatlar ve/veya kayıtlar, kâğıt esaslı ya da elektronik ortamda olabilir. Şablonlar, formlar ve ana dokümanlar gibi elektronik dokümanlara yönelik uygun kontroller yapılmalıdır. Saklama süresi boyunca kayıtların bütünlüğü sağlanmalıdır [2,26].

Dokümanlar detaylı hazırlanmalı, incelenmeli ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar, Ürün Spesifikasyon Dosyaları ile Üretim ve Pazarlama İzni dosyalarının ilgili kısımlarıyla uyumlu olmalıdır. Talimatlar ilgili ve yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Dokümanlar anlaşılır açık ve net olmalıdır. Geçerlilik tarihi yazılmalıdır. Talimatların yer aldığı dokümanlar numaralandırılmalı ve kolay kontrol edilebilmelidir. Dokümanların biçimi ve dili kullanım amaçlarına uygun olmalıdır.

Kalite Yönetimi Sisteminde varolan dokümanlar gözden geçirilmeli ve sürekli güncellenmelidir. Dokümanlarda veri girilmesi gerektirdiğinde yazılması planlanan yerlerde yeterince boşluk bırakılmalıdır.

2.10.3. İyi dokümantasyon uygulamaları

El yazısı açık, okunaklı olmalı ve silinmemesi için önlemler alınmalıdır. Kayıtlar eylemin gerçekleştiği zamanda izlenebilecek şekilde kayıt edilmelidir. Bir belge üzerinde bulunan veri girişinde yapılan değişiklikler imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Değişiklik yapılırken önceki kayıt okunaklı olacak şekilde düzeltme yapılmalı ve nedeni belirtilmelidir [2,26].

İyi dokümantasyon uygulamaları tüm iyi üretim uygulama kayıtlarını kapsar. GMP işlemleri, malzeme ya da ürün kimliği, kalitesi, saflığı, gücü ve güvenliği ve ürünün validasyon durumu, tesisler, ekipmanlar, bilgisayarlı sistemler ve test metotları işlemleri GMP'yi etkileyen durumlar olması sebebi ile dokümante edilmelidir [27].

2.10.4. Dokümanların saklanması

Faaliyetlerle ilgili hangi kayıtların olduğu ve bu kayıtların nerede bulunduğu tanımlanmalıdır. Saklama süresi boyunca kayıtların bütünlüğü sağlanmalı gerekli kontroller

yapılmalıdır. Seri kayıtları, hangisi uzunsa, ilgili serinin son kullanım tarihinden itibaren bir yıl veya bu serinin onaylanmasını takiben en az beş yıl süreyle saklanmalıdır.

Pazarlama İzni bilgilerini destekleyen ham verileri (ör: validasyon veya stabilite ile ilgili) de içeren önemli dokümantasyonlar, pazarlama izni geçerli olduğu sürece saklanmalıdır. Gerekli dokümanlara ait bazı örnekleri aşağıda görebiliriz [2,26].

2.10.5. Spesifikasyonlar

Ham maddeler ve ambalajlar ve bitmiş ürünler için onaylı ve tarihi tanımlanmış spesifikasyonlar bulunmalıdır.

Ham maddeler ve ambalajlar için spesifikasyonları [2,26].

Ham maddeler ve birincil veya ikincil ambalaj malzemeleri spesifikasyonları aşağıdaki verileri sağlamalıdır.

1. Malzemeler aşağıdaki veriler ile tanımlanmalıdır,

- a) Malzeme adı ve malzeme numarası,
- b) Münkünse farmakope monografi,
- c) Onaylı tedarikçi ve malzemenin esas üreticisi;
- d) Basılı malzemelerin bir örneği.

2. Numuneleme ve analiz talimatları,

3. Kabul limitleriyle birlikte malzeme özellikleri,

4. Saklama koşulları,

5. Saklama süresi.

Ara ve dökme (bulk) ürün spesifikasyonları

Ara ve dökme (bulk) ürünler başka yerden gelmiş veya ara ürün sonuçları bitmiş ürün değerlendirilmesinde kullanılıyorsa, bunlara ait spesifikasyonlar mevcut olmalıdır.

Bitmiş ürün spesifikasyonları aşağıdakileri içermelidir, [2,26].

1. Ürün adı ve varsa kodu,
2. Ürün formülü,
3. Farmasötik şekil ve ambalaj bilgileri,
4. Numuneleme ve analiz bilgileri,
5. Ürüne ait özellikler ve tanımlı limitler
6. Saklama koşulları ve varsa taşıma için özel önlemler,
7. Raf ömrü.

2.10.6. Üretim formülü ve işlem talimatları

Her ürün ve seri boyutu için dokümanite edilerek onaylanmış üretim formülü ve işlem prosedürü olmalıdır [2].

Üretim formülü aşağıdakileri içermelidir,

1. Ürünün adı, spesifikasyona ait ürün referans kodu,
2. Farmasötik şekil ve seri boyutu,
3. Başlangıç maddelerinin bir listesi ve miktarları
4. Nihai verim ve sınırları

Üretim prosesi aşağıdakileri içermelidir [2,26],

1. Üretim yeri ve kullanılacak ekipman listesi,
2. Temizlik, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon verisi,
3. Bir önceki üretim sonrası donanım ve üretim alanının temizliğin yapıldığına dair kontroller,
4. Üretim prosesinin ayrıntılı anlatımı (malzemelerin kontrolü, ön işlemler, malzemelerin eklenme sırası, zaman, sıcaklık gibi),
5. Tüm üretim kademeleri kontrollerine ilişkin talimatlar (IPC),
6. Ambalaj, etiketleme ve saklama koşulları,
7. Gerekirse özel önlemler.

2.10.7. Ambalajlama talimatları

Her ürün ve ambalaj boyutu için onaylı ambalajlama talimatları yazılmalıdır . Bu talimatlar aşağıdakileri içermelidir [2,26],

1. Ürün adı ve seri numarası,
2. Farmasötik şekil,
3. Son ambalaj içerisindeki ürün adedi, ağırlık veya hacim olarak ambalaj boyutu,
4. Kod numarası ile birlikte tüm ambalaj malzemelerinin tam bir listesi,
5. Basılı ambalaj malzemesinin bir örneği veya kopyası,
6. Bir önceki ambalajlama sonrasında yapılan hat temizliğine dair kayıtlar ve kontroller,
7. Numune alma talimatları

2.10.8. Seri kayıtları

Seri kayıtları, her seri için tutulmalıdır [2,26]. Aşağıdaki bilgileri içermelidir;

1. Ürün adı ve seri numarası,
2. Üretime ait kritik zaman ve parametreler; başlama,bitiş zamanı karıştırma zamanları tarih ve saatler
3. Prosesi gerçekleştiren kişinin adı ve bu işlemleri kontrol eden kişilerin isimleri, Başlangıç maddelerinin tartılan miktarı, seri numarası veya analitik kontrol numarası,
4. Üretimde kullanılan ana ekipmanlar,
5. Üretim kontrolleri kayıt ve bu kontrolleri yapan kişinin isimleri ve sonuçlar,
6. Üretimde belli başlı faaliyetlerde gerektiğinde elde edilen ürün verimi,
7. Sapmalar notlar,
8. Sorumlu kişi onayı.

Not: Software sistemleri ile oluşturulan raporlar valide bir proses sürekli izlendiğinde ve denetlendiğinde uygunluk özeti ve spesifikasyon dışı veri raporları ile raporlandırılabilir.

2.10.9. Seri ambalajlama kaydı

Her seri için, seri ambalajlama kaydı tutulmalıdır [2,26]. Seri ambalajlama kaydı aşağıdaki bilgileri içermelidir:

1. Ürün adı ve seri numarası,
2. Ambalajlama tarih ve saat,
3. Prosesi gerçekleştiren kişinin adı ve bu işlemleri kontrol eden kişilerin isimleri,
4. Ambalajlama spesfikasyonları ile uygunluk kontrollerinin kayıtları,
5. Ekipman listesi,
6. Son kullanma tarihi ve üst baskıları da içeren kullanılan basılı ambalaj malzemelerinin numuneleri,
7. Sapma ile ilgili notlar
8. Tüm basılı ambalaj malzemeleri kullanılan, imha edilen veya stoklara geri gönderilen dökme ürünlerin miktarları, kod numaraları ve elde edilen ürün miktarı. Güvenilir elektronik kontrollerin yapıldığı durumda bu bilgi dâhil edilmeyebilir.
9. Ambalaj sorumlusu onayı.

2.10.10. Prosedürler ve kayıtlar

Malzeme kabul belgesi

Her bir başlangıç maddesi birincil, ikincil ambalaj malzemelerinin sevkiyatı için yazılı prosedürler ve kayıtlar olmalıdır [2,26].

Malzeme kabul belgesi kayıtları aşağıdaki bilgileri içermelidir:

1. Malzeme kabul belgesinde malzeme adı,
2. Malzemenin adı ve/veya kodu
3. Belge tarihi,
4. Tedarikçi ve üretici adı,
5. Üretici seri numarası,
6. Teslim alınan ambalaj miktarı ve sayısı,
7. Teslim sonrası verilen seri numarası,
8. Notlar

Başlangıç maddeleri, ambalajlar ve diğer malzemelerin etiketlenmesi, karantinaya alınması ve depolanması için talimatlar yazılmalıdır.

2.10.11. Numune alma

Yazılı numune alma prosedürleri bulunmalıdır.

Malzeme ve ürünlerin analizinde kullanılacak metotları tanımlayan yazılı prosedürler bulunmalıdır. Analizler ve sonuçları dokümante edilmelidir [2,26].

2.10.12. Diğer

Bitmiş ürün sorumlu yönetici tarafından satış izni onayı için serbest bırakma prosedürleri olmalıdır. Sorumlu Yönetici tüm kayıtlara erişebilmelidir [21].

Geri çekme amacıyla dağıtım kayıtları saklanmalıdır.

Aşağıdaki örneklere ait yazılı prosedür, protokol, rapor ve varılan sonuçlara ait kayıtlar bulunmalıdır [2,26]:

1. Üretim prosesleri, ekipman ve sistemlerin validasyonu ve kalifikasyonu,
2. Donanımların montaj ve kalibrasyonu,
3. Teknoloji transferi,
4. Bakım, temizlik ve sanitasyon,
5. İmza sirküleri, eğitim, kıyafet ve hijyen eğitimi gibi personel kayıtları,
6. Çevresel kontrol,
7. Pest kontrol,
8. Şikâyetler,
9. Ürün geri çekme,
10. Ürün iade,
11. Değişiklik kontrolü,
12. Sapmalar,
13. İç denetim/GMP denetimleri,
14. Ürün kalite gözden geçirmeleri
15. Tedarikçi denetimleri.

Üretim ve test ekipmanlarına ait prosedürleri bulunmalıdır. Tüm analitik testler, üretim ekipmanları ve donanımları ve üretim alanlarına ait günlük kayıt defterleri (logbook)

tutulmalıdır. Bu defterler, alanların tüm kullanımını, donanım/yöntem, kalibrasyon, bakım, temizlik veya onarım işlemlerini, işlemleri gerçekleştiren kişiler de dâhil olmak üzere, tarihi içerecek şekilde kaydedilmelidir. Doküman envanteri tutulmalıdır [2,26].

Dokümantasyon prosedürleri ya da data bütünlüğü, kayıtların saklanması GMP denetimlerinde sorulacak sorulardandır ve bu sistemin tutarlılığı mutlaka valide edilmelidir [28].

2.11. Üretim

Üretim basamakları net ve detaylı talimatları takip etmelidir. İyi Üretim Uygulamaları ilkelerine uymalıdır [29].

2.11.1. Genel prensipler

Üretim tecrübeli kişilerle yapılmalı ve kontrol edilmelidir. Teslim alma, karantina, numuneleme, depolama, etiketleme, tartma, işleme, ambalajlama ve dağıtım gibi işlemleri prosedürlere göre yürütülmeli ve dokümante edilmelidir [2,29].

Başlangıç malzemeleri spesifikasyonları karşılamalıdır. Malzeme ambalajları temizlenmeli ve gerektiğinde etiketlenmelidir.

Başlangıç malzemeleri ambalajlarında hasar ve malzemenin kalitesini kötü etkileyecek problemler dokümante edilmeli ve Kalite Kontrol Birimine haber verilmelidir. Başlangıç malzemeleri ve bitmiş ürünler serbest bırakılıncaya kadar fiziksel olarak karantina altında tutulmalıdır. Satın alınan ara ürün ve bulk ürünler de başlangıç maddeleri gibi spesifikasyonlar açısından kontrol edilmelidir. Başlangıç maddeleri ve ürünler gerektirdiği koşullarda ve serilerde ayrılmak üzere depolanmalıdır. İhtiyaç duyulduğunda verim kontrolleri yapılmalıdır. Farklı ürünlerin işlemleri aynı anda veya ardışık olarak aynı alanda yürütülmemelidir.

Üretimin tüm basamaklarında, ürün ve ham maddeler mikrobiyal ve diğer kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Kuru başlangıç maddeleri ve ürünlerle çalışıldığında, toz oluşumunu önlenecek düzende işlemler yürütülmelidir. Yüksek aktiviteye sahip maddelerle çalışılırken aynı prensip uygulanmalıdır [2,29].

İşlemler süresince tüm zamanlarda, tüm malzemeler, bulk ürün kapları, ekipman parçaları ve oda alanlar tanımlanmalı, etiketlenmeli ve seri numarası ile tanımlanmalıdır. Ambalajlar, ekipman veya tesis etiketleri açık, net ve anlaşılır olmalıdır. Durum gösteren renkler kullanılması (karantina, kabul, red, temiz vb.) tavsiye edilir. Ürünlerin bir alandan diğer alana geçebilmesi için kullanılan boru hatları ve ekipman parçaları bağlantıları belirli aralıklarla kontrol edilmeli kayıt edilmelidir. Yazılı talimat ya da prosedürlerde sapma olmaması için sürekli kontroller yapılmalıdır. Üretim alanlarına girişler yetkili personel ile sınırlandırılmalıdır contamination [2,29].

2.11.2. Çapraz kontaminasyon önlenmesi

Veteriner tıbbi ürünlerin üretimi amacıyla kullanılan alan ve ekipmanlarla tıbbi olmayan ürünlerin üretiminden kaçınılmalıdır, ancak, gerekçelendirilen yerlerde gerekli önlemler alınarak izin verilebilir. Ancak tıbbi ürün üretim, depo alanlarında pestisitler ve herbisitlerin üretim, depolanmasına kesinlikle izin verilmez [29].

Başlangıç maddeleri veya ürünün bir başka madde veya ürün ile kontaminasyonu engelleyecek önlemler alınmalıdır. Bina ve donanımların tasarımı çapraz kontaminasyonu önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Etkili temizlik ile desteklenmelidir [30].

Üretimin her aşamasında kalite risk yönetimi uygulanmalıdır. Çapraz kontaminasyon riskini kontrol etmek için alınması gereken önlemlerin boyutu belirlenmelidir. Bu önlemler için aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır [29].

1. Özel tahsis edilmiş üretim alanları
2. Farklı ekipmanlar ve farklı ısıtma, havalandırma ve HVAC sistemleri ile donatılmış üretim alanları. Bazı destek sistemlerinin izole edilmesi gerekebilir [30].
3. Bakım ve temizlik açısından tesisler ve ekipman tasarımı,
4. Malzeme ya da ürün transferi açısından “kapalı sistemlerin” kullanılması,
5. İzolatör gibi bariyer sistemlerinin kullanılması,
6. Tozun uzaklaştırılması,
7. Ekipmanın ayrılması (dedike), ürüne temas eden ekipmana ait çıkarılıp takılabilir parçaların ayrılması (dedike) veya temizlenmesi zor olan malzemelerin (ör: filtrelerin) ayrılması (dedike),

8. Tek kullanımlık malzemelerin kullanılması,
9. Temizlik için gerekli ekipmanların olması,
10. Air lock (hava kilidi) ve odalar arasındaki basınç farkları,
11. Hava resikülasyonu,
12. Yerinde temizlik (CIP clean in-place) sistemlerin kullanımı;
13. Yıkama alanlarının, ekipman kuruma ve saklama alanlarının ayrılması.

Organizasyonel önlemler [2,29];

1. Üretim tesisinin ayrılması veya temizlik validasyonu sonrasında kampanya üretimi (zaman içinde ayırım) yapılan üretim alanı,
2. Çok riskli ürünlerin üretildiği alanlarda o alana özel koruyucu kıyafetler bulundurulması,
3. Risk analizi yönetimi açısından yüksek riskli ürünlerde, kampanya üretimi sonrası temizlik verifikasyonu, risk analizinin etkinliğini destekler.
4. Hava kaynaklı kontaminasyon, ürünle temas etmeyen yüzeylerin temizliğinin doğrulanması (verifikasyon) ve üretim alanı bitişik alanlar içerisindeki havanın partikül sayısı izlenmesi,
5. Atıklar ve yıkama suları için alınması gerekli özel önlemler,
6. Dökülme ya da üretim metotlarından sapmaların dokümanite edilmesi,
7. Tesisler ve ekipmanların, temizlik süreçlerin kontaminasyon riski oluşturmalarına izin vermeyecek şekilde tasarımı,
8. Temizlik işlemleri için detaylı kayıtlar olmalı ve temizlik durum etiketleri ekipman üzerinde ve üretim alanlarında görünür şekilde kullanılmalı,
9. Yıkama alanlarının kampanya kriterlerince kullanılması,
10. Eğitim etkinliğinin değerlendirilmesi,

2.11.3. Validasyon

Validasyon çalışmaları ve onaylı validasyon protokollerine göre yürütülmelidir. Sonuçlar dokümanite edilmelidir. Yeni bir ürün üretileceği zaman, aynı malzeme ve ekipman kullanıldığında hep aynı kalitede ürünü sürekli olarak elde ettiği kanıtlanmalıdır. Üretimde yapılan önemli değişiklikler, ürün kalitesi etkileyebileceği durumlarda tekrar validasyon gerektirir. Prosesler ve prosedürler periyodik olarak revalide edilmelidir [2,31].

2.11.4. Başlangıç maddeleri

Tedarikçi kalifikasyonu, onaylanması ve satın alınması kayıt altına alınmalıdır. Tedarik zinciri dokümente edilmelidir. Tedarikçiler, tedarik zinciri ve ilgili riskler belirlenmelidir. Mümkünse üreticilerden satın alınmalıdır. Başlangıç maddeleri spesifikasyonları belirlenmelidir. Üretim, ambalajlama, şikâyetler, geri çekme ve red etme prosedürleri de dâhil üretim, test etme ve kontrol aşamaları sonuç raporu içerisinde kayıt altına alınmalıdır. Etkin madde ve yardımcı madde tedarikçilerinin onaylanması için gerekli hususlar aşağıda tanımlanmıştır [2].

Etkin maddeler;

Tedarik zinciri verileri olmalı ve üretim süreci riskleri belirlenmeli belirli aralıklarla doğrulanmalıdır. Etkin madde kalitesini etkileyen riskler ortaya konulmalı gerekli önlemler alınmalıdır.

Etkin maddeler için tedarik zinciri ve ilgili DMF (drug master file) hazırda bulundurulmalı ve tıbbi ürünün üreticisi tarafından saklanmalıdır. Etkin maddeler üreticileri ve dağıtıcıları GMP ve GDP (good distribution practices) gerekliliklerini sağlamalıdır. Bu sebeple üretici veya yetkili kuruluş tarafından denetimler gerçekleştirilebilir [32].

Denetimler GMP değerlendirmesini kapsamalıdır. Potansiyel çapraz kontaminasyon riski göz önüne alınmalıdır. Denetim raporu, eksiklikleri içermelidir. Düzeltici ve önleyici faaliyetler uygulanmalıdır.

Yardımcı maddeler;

Yardımcı maddeler ve yardımcı madde tedarikçileri resmileştirilmiş bir kalite risk sonuçlarına göre kontrol edilmelidir. Başlangıç maddeleri teslimatında, ambalaj bütünlüğü ve teslimat fişi, tedarikçi etiketi ve üretici tedarikçi doküman uyumu kontrol edilmeli ve dokümente edilmelidir [2].

Üretim yerine gelen madde, farklı serilerden oluşuyorsa, tüm serilerin numunelenmesi ve analiz işlemleri ayrı ayrı tamamlanmalıdır. Başlangıç maddeleri etiketlenerek depolanmalıdır. Etiketlerin içermesi gereken bilgiler aşağıda sıralanmıştır [32]:

1. Ürün adı ve firma içi kodu,
2. Orijinal seri numarası,
3. Karantina, analiz aşaması, serbest, red durumunu belirten renk ya da yazı
4. Son kullanma tarihi ya da retest tarihi.

Depoda bilgisayarlı sistemler kullanıldığında etiket bilgilerinin olmasına gerek olmayabilir. Barkod sistemi ile bu bilgilere erişilebilir. Numuneleme kapları maddeye özgü tanımlanmalıdır. Serbest bırakılan başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

Başlangıç malzemelerinin ruhsat dosyasında belirtildiği gibi test edilmesi gerekmektedir. Üreticiler, onaylı başlangıç malzemesi üreticisinden gelen analiz sonuçlarını kullanabilirler ancak, her bir serinin tanıma testini yapmak zorundadır [2,32].

Analizlerde dış kaynak kullanılacaksa aşağıdaki şartlar sağlanmalıdır;

1. Kalite özelliklerinin nakliye satış depolama ve teslimat sırasında değişmediğini garanti etmek için dağıtım kontrolleri yapılmalıdır.
2. Üretici, pazarlama izin dosyasında belirtilen analiz metotları ve spesifikasyonlar ile uyumlu olması için başlangıç maddesi testlerinin kendisi veya üçüncü taraflar aracılığıyla risk esaslı periyotlarla denetlenmelidir.
3. Başlangıç malzemeleri analiz sertifikası, uygun kalifikasyon ve deneyime sahip bir kişi tarafından imzalanmalıdır.
4. Tıbbi ürün üreticisi testleri azaltmadan önce, önceden teslim alınmış serilerin başlangıç maddesi üreticisi ve tedarikçi süreci ile ilgili yeterli deneyime sahip olmalıdır ve dokümente edilmelidir.
5. Tıbbi ürün üreticisi bir tam analiz gerçekleştirmeli ve analiz sertifikası sonuçları bu üretici veya tedarikçi analiz sertifikasıyla karşılaştırmalıdır. Tutarsızlık tespit edildiğinde önlem alınmalıdır.

Başlangıç malzemeleri eğitimli kalifiye kişiler tarafından tartım prosedürü takip edilerek tartılmalıdır. Tartımı yapılan madde, ağırlığı veya hacmi kontrol edilmeli ve kayıt kaydedilmelidir. Her bir üretim serisinde kullanılmak üzere tartılan ham maddeler belli bir alanda bir arada olmalı ve etiketlenmelidir.

2.11.5. Proses aşamaları: ara ürün ve bulk ürünler

Çalışma alanı ile ekipmanın temiz ve ilgisiz başlangıç maddesi, ürün, ürün kalıntısı veya dokümanın bulunması önlenmelidir [2].

Ara ve bulk ürünler uygun koşullarda depolanmalıdır. Kritik prosesler valide edilmelidir. Üretim ara kontrolleri ve ortam kontrolleri tamamlanmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Elde edilen verimde saptanan önemli herhangi bir sapma dokümente edilmeli ve sebebi araştırılmalıdır.

2.11.6. Ambalajlama

Birincil ve kutu etiket ambalaj malzemeleri tedarikçi kalifikasyonu ve onayı gerekmektedir. Yetkili kişilerin girişine olanak verecek şekilde kilit altında saklanmalıdır. Basılı malzemeler, karışıklığı önlemek için ayrı kapalı kaplarda saklanmalı ve taşınmalıdır. Ambalajlama malzemeleri sadece yetkili personel tarafından onaylı prosedürler takip edilerek verilmelidir [2,32].

Etiket/kutu veya birincil ambalaj malzemelerinin her bir teslimatına veya serisi bir numara ile tanımlanmalıdır. Güncel olmayan birincil ambalajlama malzemeleri veya etiketler/kutular imha edilmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

Ambalajlama;

Depolama sırasında çapraz kontaminasyon ve karışıklık risklerini en aza indirmeye özel önem verilmelidir. Ambalaj malzemeleri fiziksel olarak ayırım sağlandığı takdirde yakın bir şekilde tutulabilir.

Ambalajlama işlemleri başlamadan önce, daha önce kullanılmış tüm ürünler, malzemeler ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Hat temizliği kontrol listesine göre tamamlanmalıdır.

Ürün adı ve seri numarası ambalaj hattında bulunmalıdır. Ambalajlama malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken miktarı ve talimatlara uygunluğu kontrol edilmelidir.

Dolum yapılacak birincil ambalajlar temiz olmalıdır. Dolum ve sıvama sonrası ürün hızlıca etiketlenmelidir. Karışma ve yanlış etiketleme olmaması için gerekli prosedürler uygulanmalıdır.

Ambalajlama sırasında yapılacak herhangi bir baskı kod numarası ve son kullanma tarihleri gibi, performansı, kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Etiket rulo ile besleme, karışmaların önlenmesi açısından kesilmiş etiketlere tercih edilmelidir.

Barkod okuyucular, etiket sayıcılar gibi ekipmanların kalifikasyon çalışmaları tamamlanmış olmalıdır. Kutu ve etiket üzerindeki basılı bilgiler silinmeye karşı dayanıklı olmalıdır.

Ambalajlamada online kontrol yapılırken aşağıdaki konulara dikkat edilmelidir [2,32],

1. Ambalaj görünümü,
2. Ambalajlama işleminin tamamlanması,
3. Doğru ürün ve ambalajlama malzemeleri kontrolü,
4. Üzerine baskının seri verileri ile kontrolü,
5. Hat göstergelerinin kontrolü,
6. Ambalajlama bandından çıkarılan numuneler kayıt edilmelidir.

İşleyişin dışında işlem gören ürünler, ancak özel denetim, inceleme ve yetkili kişilerce onaylanması ardından sürece geri gönderilebilir. Detaylı kayıt tutulmalıdır. Bulk ürün, kutu etiket miktarlarının ve üretilen ürün sayılarının arasındaki uyum serbest bırakma öncesi hesaplanmalı ve incelenmelidir.

Ambalajlama sonrası, kalan serili ambalajlama malzemeleri imha edilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Basılı olmayan ambalaj malzemeleri stoğa iade edilmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

2.11.7. Bitmiş ürünler

Bitmiş ürünler, serbest bırakılma işlemleri tamamlanana kadar karantina altında belirlenmiş alanlarda tutulmalıdır [21].

Ürün serbest bırakılma öncesinde bitmiş ürün ve dokümantasyonu değerlendirmelidir. Serbest bırakma sonrası uygun depolama koşullarında depolanmalıdır [21].

Red, geri kazanım ve iade edilen malzemeler ve ürünler;

Red ürünler açıkça tanımlanmalı ve ayrı olarak depolanmalıdır. Bunlar tedarikçilere geri gönderilmeli ya da, uygun durumlarda yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Bu çalışmalar yetkili çalışan tarafından onaylanmalı ve kayıt altına alınmalıdır [33].

Yeniden işleme istisnai bir durumdur. Bu işlem bitmiş ürünün kalitesi, spesifikasyonlar içerisinde ve risk değerlendirme sonrası riskler azaltılabilirse yapılabilir. Yeniden işleme kayıt altına alınmalıdır.

Uygun spesifikasyondaki serilerin tamamının veya bir kısmının aynı ürünün başka bir serisine ilave edilerek geri kazanılmasına izin verilmiş olmalıdır. Raf ömrü gibi risklerin değerlendirilmesi yapılarak tanımlanmış bir prosedüre göre geri kazanım işlemi yürütülmelidir. Kayıt altına alınmalıdır [33].

Yeniden işleme yapılan ürün ya da geri kazanılan bir ürün katılan bir bitmiş ürünün ilave test edilme ihtiyacı Kalite Kontrol bölümü tarafından gözden geçirilmelidir. Piyasadan iade gelen ürünler, kaliteleri ispatlanmadığı durumlarda imha edilmelidir. İadelerin yeniden serbest bırakılması, yeniden etiketlenmesi ya da yeni seri içinde geri kazanılması ancak risk analizi yapılarak düşünülebilir. Önlemler kayıt altına alınmalıdır [33].

2.12. Kalite Kontrol

Kalite Kontrol laboratuvar işlemleriyle sınırlı değildir; ürünün kalitesi ile ilgili durumlarda yer almalıdır. Kalite Kontrol çalışmaları üretimden bağımsız olmalıdır [20].

2.12.1. Genel

Üretici firmada bir kalite kontrol birimi bulunmalıdır. Diğer birimlerden bağımsız olmalı kalifiye ve eğitilmiş bir kalite kontrol sorumlusu olmalıdır. Kalite kontrol faaliyetlerinin etkin ve güvenilir olduğunun kanıtı verilere erişilebilir olmasının sağlanmasıdır [20].

Kalite kontrol birimi, kalite kontrol prosedürlerini yazmak, valide etmek ve uygulamak; malzeme ve ürünlerin referans ve saklama numunelerini uygun şekilde saklamak; laboratuvarda kullanılan her türlü malzemenin doğru etiketlenmesini sağlamak; stabilite çalışmalarını yapmak ve şikâyet değerlendirilmesine katılmak gibi görevleri vardır. Yapılan tüm çalışmalar yazılı prosedürler ile tamamlanarak kayıt altına alınmalıdır [20].

Bitmiş ürün değerlendirmesinde, in proses kontrolleri, üretim dokümanları, spesifikasyon limitleri ve birincil/ ikincil ambalajının incelenmesi gibi tüm çalışmalar değerlendirilmelidir. Kalite kontrol çalışanları, numuneleme için üretim alanlarına giriş hakkı olmalıdır.

2.12.2. İyi kalite kontrol laboratuvarı uygulamaları

Kalite kontrol laboratuvarı tesis ve ekipmanları ihtiyaç duyulan özel gereklilikleri karşılamalıdır. Laboratuvar ekipmanları çapraz bulaşma açısından yüksek riskli alanlar arasında taşınmamalıdır. Mikrobiyoloji laboratuvarı çapraz bulaşma riski açısından çok iyi değerlendirilmeli ve buna göre yerleşimi yapılmalıdır [20].

Tesis, ekipman ve personel üretim işlemleri açısından kalifiye olmalıdır. Dış laboratuvarların kullanılması kabul edilebilir ancak bu durum kayıtlarda detaylıca belirtilmelidir.

2.12.3. Dokümantasyon

Laboratuvar dokümanları Kalite Kontrol ile ilgilidir. Bu dokümanlar her zaman ulaşılabilir olmalıdır [26].

1. Spesifikasyonlar,
2. Numune alma, analiz metotları, kayıtlar ve verifikasyon işlemlerini tanımlayan prosedürler,
3. Ekipman kalibrasyon/kalifikasyon ve bakım prosedürleri ve kayıtlar,
4. Spek dışı (OOS-out of spesification) ve eğilim dışı (OOT-out of trend) prosedürleri,
5. Analiz sonuç raporları ve/veya analiz sertifikaları,
6. Hava, su ve mikrobiyolojik çevre izleme verileri,
7. Analiz metodu validasyon kayıtları,

Kalite kontrol seri kaydı dokümantasyonu saklanması ile ilgili bir prosedür olmalı. Kayıtlar korunaklı yerlerde saklanmalıdır. Analiz sonuçları, verimler, çevre değerlendirme sonuçları, su sonuçları gibi sonuçlar trend değerlendirmesi yapılırken kullanılmalıdır. OOS veya trend dışı sonuçlar ele alınmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Laboratuvar logbook ve kayıtlar saklanmalı ve erişilebilirliği sağlanmalıdır [26].

2.12.4. Numuneleme

Numuneleme kayıtlı yöntemler ile yapılmalı ve kayıt altına alınmalıdır, bu kayıtlarda aşağıdaki bilgiler yer almalıdır [20,34]:

1. Numuneleme yöntemi,
2. Ekipmanlar,
3. Tanımlı numune miktarı,
4. Numune ile ilgili talimatlar,
5. Numuneleme kabı çeşidi,
6. Numuneleme kabı tanımı,
7. Alınması gereken önlemler,
8. Saklama koşulları,
9. Numuneleme ekipmanlarının temizlik ve saklama talimatları.

Alınan numune başlangıç maddesini ya da ürün serisini temsil edecek kadar olmalıdır. Bir üretimin ya da ambajlamanın başında ortasında ya da sonunda numune alınabilir [20,35]. Numuneleme planı risk planı ile bir protokole dayandırılabilir.

Numuneleme ambalajları üzerinde etiket olmalıdır. Etiket bilgileri içerik, seri, tarih gibi gerekli bilgileri içermelidir. Ulaşılabilir bir düzen içerisinde depolanması sağlanmalıdır. Referans standart ve saklama numunelerine ait bilgiler dokümente edilmelidir [20,34].

2.12.5. Analiz çalışması

Analiz yöntemleri validasyon çalışmaları tamamlanmalıdır [36]. Validasyonu yapılmamış analiz metodu var ise bu metodun doğrulaması yapılmalıdır. Bu çalışma verifikasyon çalışması olarak adlandırılır. Tüm analitik metotlar valide ya da verifiye edilmelidir.

Analiz sonuçları dokümanite edilmelidir Trend analizi yapılmalıdır, trend dışı durumlar araştırılmalı ve kök neden bulunmalıdır [20,36].

Yapılan analiz kayıtları aşağıdaki bilgileri içermelidir [20],

1. Malzeme/ ürün adı, dozaj formu, ağırlık/hacim,
2. Seri numarası üretici ve/veya tedarikçi adı,
3. Spesifikasyon ve analiz metodu numarası,
4. Analiz sonuçları,
5. Analiz tarihleri,
6. Analizi yapan kişilerin imza ya da parafları,
7. Analiz ve hesaplamaları doğrulayan kontrol eden kişinin imza ya da parafı,
8. Serbest bırakma veya red kararı veren sorumlu kişi imzası ve tarih.
9. Kullanılan ekipman numaraları,

Üretim sırasında yapılan analizler tanımlanmış prosedürler ile gerçekleştirilmeli bu metotlar geçerli olmalıdır. Reaktifler, çözeltiler ve besi yerleri gibi özel önem gösterilmesi gereken laboratuvarda hazırlanan malzemeler yazılı onaylı prosedürlere uygun olarak hazırlanmalı, dokümanite edilmeli ve kontrol edilmelidir [20].

Referans standart sertifikası saklanmalı, farmakopelerden temin edildiği durumlarda ikincil standartlar oluşturulabilir ancak birincil referans standartlar tercih edilmelidir. Reaktifler, çözeltiler ve besi yerleri gibi laboratuvarda hazırlanan malzemelerin üzerinde hazırlanma tarihi, son kullanma tarihi ve hazırlayan kişinin adı olmalıdır. Hacimsel çözeltiler için standartizasyon tarihi ve güncel faktör değeri de etikette yer almalıdır [2].

Laboratuvar malzemeleri ilk laboratuvara geldiğinde geliş tarihi etiket üzerinde olmalıdır. Bu malzemelere özel saklama koşullarına göre saklanmalıdır. Besiyerleri üretici ya da farmakope hazırlama talimatlarına göre hazırlanmalıdır. Besiyeri üretebilirliği kullanımdan önce doğrulanmalıdır [20].

Analiz tamamlandıktan sonra atılacak besi yerleri ve suşlar tanımlanmış prosedüre göre dekontamine edilmeli ve çapraz kontaminasyonu önleyecek şekilde imha edilmelidir. Besi yeri raf ömürleri (in-use) yapılacak çalışmalar ile tanımları, dokümanite edilmelidir [2].

2.12.6. Sürekli stabilite programı

Veteriner tıbbi ürünlerin stabilitesi, oluşabilecek stabilite sorunlarını tespit edecek bir programa göre sürekli izlenmelidir. Stabilite çalışmasının amacı, raf ömrünü ve raf ömrü koşullarını belirlemektir [37]. Raf ömrü boyunca ürün spesifikasyon değerlerini karşılamalıdır.

Çizelge 2.2. Stabilite Genel Koşullar Tablosu

Stabilite Çalışması	Saklama Koşulu	Minimum stabilite süresi
Uzun Süreli	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH ya da 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 ay
Orta Koşul	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 ay
Hızlandırılmış	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6ay

Stabilite çalışması satışa sunulan ambalaj içerisinde bitmiş tıbbi ürün için geçerlidir. [38]. Sulandırılarak hazırlanan ürünlere ilişkin stabilitesi ürün geliştirme aşamasında kontrol edilir. Sulandırılarak hazırlanan üründe kullanım stabilitesi de takip edilmelidir [37].

Sürekli stabilite programı, ICHQ1'e göre bir protokol yazılarak tanımlanmalı ve sonuçlar raporlanmalıdır. Sürekli stabilite programı için kullanılan ekipmanlar ve stabilite dolabı ya da odası kalifiye olmalı ve kalibrasyonları yapılmalıdır [39].

Stabilite protokolü aşağıdaki bilgileri içermelidir [38]:

1. Seri sayısı ve farklı seri büyüklükleri,
2. Stabilite süresince takip edilmesi gereken fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik analiz prosedürleri,
3. Spesifikasyon limitleri,
4. Analiz metodu referansları,
5. Kap kapak sistemlerinin detaylı tanımı,
6. Analiz periyotları,
7. Saklama koşulları açıklaması

Sürekli stabilite protokolü, pazarlama izni dosyasında belirtilen ilk uzun süreli stabilite çalışmasındakinden farklı olabilir, bu farklılık stabilite protokolünde açıklanmalı sebebi belirtilmeli ve yayınlanmalıdır [39].

Stabilite programına, her bir etki gücünde ve birincil ambalajlama tipinde üretilen ürün için yılda (o yıl içerisinde üretim yapılmışsa) en az bir seri dâhil edilmelidir. Analiz periyodu ve seri sayıları ile belirleneceği, braketin ve matrisleme sistemleri stabilite protokolüne dahil edilebilir [39].

Üretimde ya da ambalajda yapılan değişiklikler sonrası veya bir sapma ardından, sürekli stabilite çalışması için ilave seriler eklenebilir. Yeniden işleme ve geri kazanma işlemi sonrası da sürekli stabilite çalışması için ilave seriler eklenebilir [38].

Spesifikasyon dışı durumlar ve trendler araştırılmalıdır. Bu durumlar incelenmeli ve kök nedenler ortaya çıkarılmalıdır. Piyasadaki ürün serilerini etkileyen, spesifikasyon dışı durum veya trend dışı durumlar bakanlığa bildirilmelidir. Stabilite sonuçları her periyot sonrası raporlandırılmalı ve stabilite tabloları yapılmalıdır [38].

2.12.7. Analitik metot transferi

Transfer edilecek test metodunun orijinal validasyonu ICH/VICH gerekliliklerine göre gözden geçirilmelidir [40].

Yapılması planlanan analiz transferi protokol ile tanımlanmalıdır.

Protokol aşağıdaki bilgileri içermelidir [41],

1. Analiz metodunun tanımlanması,
2. Eğitim gerekliliklerinin belirlenmesi,
3. Standart ve numuneler seri numarası menşei,
4. Analizde kullanılacak maddelerin saklama gereklilikleri,
5. Spesifikasyonlar ve kabul kriterleri

Protokol sapmaları analiz transferi tamamlanmadan önce araştırılmalıdır. Analiz transfer raporu karşılaştırmalı sonuçları dokümanete etmeli ihtiyaç olduğu durumlarda metodun revalidasyonu gereken bölümleri tamamlanmalıdır [41].

2.13. Dış Kaynaklı Faaliyetler

GMP kurallarına göre yapılması gereken ancak üretim yerinde o işi yapabilecek ekipman, bilgi birikimi ve tecrübe olmadığı durumlarda dış kaynaklı faaliyetler (fason üretim) yapılabilir. Dış kaynaklı faaliyetler karşılıklı anlaşma imzalanarak kesinleştirilmelidir. Sözleşmenin tarafları arasında yazılı bir sözleşme mevcut olmalıdır. Bu sözleşmede sözleşmeyi veren taraf ve sözleşmeyi alan taraf tanımlanır ve görev tanımları her iki taraf için kesin kurallara dayandırılır [42].

Dış kaynaklı faaliyetler, kesin hükümleri içeren bir sözleşme ile gerçekleştirilmelidir. Dış kaynaklı faaliyetler GMP ve Pazarlama İzni, ruhsat ile uyumlu olmalıdır. Pazarlama izin sahibi ve üreticinin aynı olmadığı durumlarda, dış kaynaklı faaliyetler gözönüne alınarak düzenlemeler yapılmalıdır [42].

Sözleşmeyi veren taraf [42,43];

Sözleşme Veren tarafın, dış kaynaklı faaliyet prosedürü olmalıdır ve bu prosedüre ait süreçlerden sorumludur. Kalite risk yönetimi bakış açısı ile dış kaynaklı faaliyetler gerçekleştirilmelidir.

Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi kabul eden tarafın yetkinliği işi yapabilme kapasitesi, tecrübesi, bilgi birikimi ve kalifiye personeli ile işi değerlendirmekten sorumludur.

Sözleşmeyi veren taraf, yapılacak işlemlere ait tüm bilgileri paylaşmakla yükümlüdür. Ayrıca sözleşmeyi veren taraf, ürün ya da işlemle ilgili sözleşmeyi alan tarafın tesisinde bir probleme sebep olabileceği durumları paylaşmalı karşı tarafı bilgilendirmelidir.

Sözleşmeyi kabul eden tarafın yetkinliği değerlendirilmeli, sürekli kontrol edilmelidir. Dış kaynaklı faaliyet sonuçları incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Sorumlu yönetici onayı esas alınmalıdır [12].

Sözleşmeyi kabul eden taraf [42,43];

Sözleşmeyi kabul eden taraf, işi ihtiyaca uygun ekipman, bilgi, tecrübe ve kalifiye personel ile gerçekleştirebilme yetisine sahip olmalıdır. Sözleşmeyi kabul eden taraf, yapılacak

işlemlerle ilgili tüm bilgileri ve malzemelerin tanımlanan spesifikasyonlarda olduğunu sağlamalıdır. Sözleşmeyi kabul eden taraf, herhangi bir işi sözleşme verenin onayı alınmadan başka bir firmaya devredemez.

Sözleşmeyi kabul eden taraf, tanımlı görevler dışında ürün ya da işin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek değişiklikler yapmamalıdır. Mutlaka yapılması gereken bir değişiklik var ise sözleşmeyi veren taraf ile mütabakat sağlanıp onay alınarak yapılmalıdır. Sözleşmeyi kabul eden taraf, her türlü fason faaliyetlerde bakanlık denetimine tabidir [42].

2.13.1. Sözleşme

Sözleşmeyi veren ve Sözleşmeyi kabul eden taraf arasında bir sözleşme imzalanmalı, tarafların sorumlulukları ve iletişim süreçleri maddeler halinde belirtilmelidir. İki tarafça kabul edilmeli, imzalı onaylı olmalıdır [42].

Sözleşmede, teknoloji transferi, tedarik zinciri, alt yükleniciler, satın alma, analiz süreci, üretim ve kalite kontrol süreci gibi dış kaynaklı faaliyetlerin her bir aşamasında görev tanımları detaylı tanımlanmalı ve sorumluluklar belirlenmelidir [43].

Dış kaynaklı faaliyetlerle ilgili üretim, analiz ve dağıtım kayıtları gibi tüm kayıtlar ve referans numuneler, saklanmalı ya da sözleşmeyi veren tarafından erişime açık olmalıdır. Şikâyet durumunda ürün kalitesini değerlendirilmesi amacı ile kayıtlar ulaşılabilir olmalıdır. Sözleşmede yapılacak işin denetim hakkı, sözleşmeyi veren tarafta olmalıdır [43].

2.14. Şikâyetler, Kalite Kusurları ve Ürün Geri Çekmeler

Şikâyetleri almak, kayıt edilmesini sağlamak, değerlendirmek zorunlu hallerde yetkili mercilere bildirim yapılarak dağıtım kayıtları kullanılarak geri çekme sistemi ve bu şikâyet değerlendirilmesi ve geri çekme prosedürü olmalıdır. Bu prosedürlerde risk yönetimi uygulanmalı ve sapmalar açılarak düzeltici önleyici faaliyetler tanımlanıp takip edilmelidir [44].

Dış kaynaklı faaliyetlerde meydana gelen şikâyetler ve geri çekme durumlarında rol ve sorumluluklar yapılan sözleşmede önceden tanımlanmış olmalıdır [44].

2.14.1. Personel ve organizasyon

Şikâyet konularında tüm prosedürleri uygulayacak tanımlanmış kalifiye ve deneyimli personeller olmalıdır. Eğer bu kişiler arasında Sorumlu Yönetici yoksa tüm şikayet formu ve geri çekme formu ve sonraki faaliyetlerden haberdar edilmelidir.

Şikâyetlerin ve kalite kusurlarının değerlendirmesi için eğitimli personel ve kaynaklar erişilebilir olmalıdır. Yetkili otorite ile ilişkilerin yönetimi için eğitimli personel bulunmalıdır [45].

Şikayetler, kalite kusuru ve geri çekme durumlarında kalite yönetimi personeli, üretim ve teknik destek personellerinin bilgisi ve deneyimine başvurulabilir. Şikâyet ve kalite kusurları değerlendirilmesinde roller ve sorumluluklar dokümente edilmelidir [45].

Şikâyetlerin (olası kalite kusurları dâhil) ele alınma ve inceleme prosedürleri;

Şikayetlerin alınması ile ilgili yazılı bir prosedür olmalı, şikayet bildirildiğinde bu yazılı prosedür ve ekleri kullanılmalıdır. Tüm işlemler dokümente edilmelidir. Bir şikâyetin ya da kalite kusurunun sahte ürün kaynaklı olup olmadığı akılda tutulup, araştırılmalıdır. Şüpheli istenmeyen etkiler gibi emin olunmayan şikayetler ayrıca değerlendirilmeli ve dokümente edilmelidir. Raporlanmış şüpheli bir istenmeyen etki olayının incelemesi için, şikayet ürününe ait seri kayıtları erişilebilir olmalıdır [44].

Bir kalite kusuru değerlendirilmesinde aşağıdaki konular raporda bulunmalıdır [46].

1. Şikayet sebebi ve kalite problemi tanımı.
2. Kalite kusurunun hangi serilerde olduğu ve miktarı.
3. Referans numune kontrolü veya test edilmesi gerekebilir.
4. Seri üretim kaydı, analiz sertifikası ve dağıtım kayıtları kontrol edilmelidir.
5. Şikayet serisine ait ürün numunesi şikayet sahibinden istenebilir, toplam şikayet adedi de kayıt edilmelidir.
6. Şikayet sonucu değerlendirme ile şikayet sebebinin risk analizi yapılarak hangi serileri etkilediği belirlenmelidir.
7. Ürün geri çekmesi söz konusu olduğunda dağıtım ağı kontrolü ve risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

8. Geri çekme sürecinde üründen etkilenmesi olası hasta/hayvanlar için etki değerlendirmesi ve ilgili otoritelere bildirilmesi gereklidir.
9. Şikayet eden iletişim bilgileri
10. Kök-neden tespiti.
11. Düzeltici önleyici eylemler ve DÖF'lerin tanımı ve etkinliği.

2.14.2. İnceleme ve karar alma

Şikayet kaydı ile ilgili tüm bilgiler ve orijinal detaylar dokümente edilmelidir. İncelemenin ve önlem derecesiyle ilgili kararlar, Risk Yönetimi ilkelerine uyarak kayıt altına alınmalı ve değerlendirilmelidir [44,45].

Bir ürün kusuru olduğunda diğer serilerin ve belki bazı durumlarda diğer ürünlerin etkilenip etkilenmediğine dikkat edilmelidir. Yasal işlem gerektiren özel veya yineleyen sorunların incelenmesi için, kalite kusuru raporlarının ve ilgili diğer tüm dokümanların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Alınan kararlar, pazarlama izni/ürün spesifikasyon dosyası ve GMP açısından uyumlu olmalıdır. Risk seviyesi belirlenmelidir. Kalite kusurunun sonucu olarak alınan tüm kararlar ve önlemler dokümente edilmelidir.

2.14.3. Kök neden analizi ve düzeltici ve önleyici faaliyetler

Sapmaların incelenmesi sırasında kök nedeni bulacak şekilde araştırma yapılmalıdır. Doğru kök nedeninin tanımlanamadığı durumlarda, en muhtemel kök sebebin tespit edilmelidir. Sapma sebebi olarak personel hatası tespit edildiğinde, bu durum süreç, prosedür veya sistem bazlı hatalar tekrar kontrol edilerek doğrulanmalıdır [44].

Bir sapma tespit edildiğinde düzeltici önleyici faaliyetler tanımlanmalı ve uygulanmalıdır. Sapmaların ve bunun uzantısı DÖF'lerin etkinliği izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Sapmaların kapatılması gerekmektedir [45].

Sürekli karşılaşılan sorunların üstesinden gelebilmek için sapmalar gözden geçirilmeli ve trend analizleri yapılmalıdır.

2.14.4. Ürün geri çekmeler ve diğer risk azaltıcı faaliyetler

Ürün geri çekmeler ve risk yönetim sistemi ile ilgili tüm basamakları açıklayan yazılı prosedürler olmalıdır. Ürünün dağıtım ağından bir kalite kusuru sebebi ile geri alınması, bir geri çekme olarak değerlendirilmelidir. Geri çekme prosedürü çok hızlı başlatılabilmelidir. Kritik durumlarda halk ve hayvan sağlığını korumak için, kök neden tanımlanmadan önce en hızlı şekilde geri çekme işlemleri başlatılmalıdır [44].

Dağıtım kayıtları, geri çekme işleminde tanımlı sorumlu kişilerin erişimine açık olmalıdır. Ecza depoları ve doğrudan satış yapılan müşterilere ait adres, telefon numaraları, seri numaraları ve teslimat miktarları bilinmelidir [45].

Geri çekmenin dağıtım ağında hangi seviyeye kadar genişletileceği tanımlanmalıdır. Kısa raf ömürlü ürünler gibi geri çekme işleminin teklif edilemediği durumlar olabilir bu durumlarda otorite yine bilgilendirilmelidir.

Yetkili otoriteler geri çekme konusunda önceden bilgilendirilmelidir. Geri çekme emrini yetkili otorite Tarım ve Orman Bakanlığı verir. Çok ciddi sorunlarda yetkili otoritelere bildirim öncesinde ürün geri çekme hızlıca gerekebilir. Geri çekme faaliyetinin farklı pazarları etkileyip etkilemeyeceği göz önünde bulundurulmalı ve pazara uygun risk azaltıcı önlemler tanımlanmalı ve otoritelere danışılmalıdır.

Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve araştırma sonuçlanana kadar ayrılmış bir alanda saklanmalıdır. Geri çekilen ürünlerin bertaraf edildiğine dair kayıtlar tutulmalıdır. Geri çekilen ürünlerin yeniden işlenmesi gerekçesi ile birlikte dokümanite edilmeli ve yetkili otoriteye danışılmalıdır. Yeniden işlenen serilerin geri kalan raf ömrü tanımlanmalıdır [44].

Geri çekme süreci, süreç kapanana kadar kayıt altına alınmalı ürünlerin/serilerin dağıtımı ve geri çekilen miktarları arasındaki rakamsal değerleri ile ilişkili sonuç raporu yazılmalıdır. Geri çekmelerin etkinliği değerlendirilmelidir. Yapay-geri çekme faaliyetleri gerçekleştirilmeli ve dokümanite edilmelidir.

Geri çekmelere ilave olarak, diğer potansiyel risk azaltıcı faaliyetler olabilir. Sağlık mesleği mensuplarına, kusurlu bir seriyi kullanım olasılığı ile ilgili olarak, uyarı duyurularının dağıtımı içerebilir. Vaka-bazlı değerlendirilmeli ve yetkili otoritelere danışılmalıdır [45].

2.15. İç Denetim

İç Denetimler, üretim yerinde yapılan tüm faaliyetlerin İyi Üretim Uygulamaları kurallarına uyumunu ölçümlemek ve görüldüğü takdirde düzeltmek amacı ile gerçekleştirilmelidir [47].

Periyodik olarak denetimler gerçekleştirilmeli sapmalar takip edilmelidir. Personel, tesis ve ekipmanlar, dokümanlar, üretim, kalite kontrol, dağıtım kayıtları, şikâyetler ve geri çekme başlıkları altında denetimler gerçekleştirilmelidir [48].

İç denetim, üretim yerinde çalışan kalifiye personel ya da personelleri tarafından gerçekleştirilmelidir. Dış kaynaklı uzmanlar tarafından da yapılacak denetimler de gerçekleştirilebilir [49].

İç denetimler dokümante edilmelidir. Denetim raporunda eksikler detaylı tanımlanmalı, sapmalar belirlenmelidir. Eylem planları yapılmalı, bu eylem planlarında zaman tanımı ve düzeltici önleyici önlemler tanımlanmalıdır [47,48].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç ve yöntemler iki başlık altında değerlendirilecektir.

1. GMP ile ilişkili dokümanlar
2. GMP denetimi

3.1. GMP ile İlişkili Dokümanlar

İyi üretim uygulamaları ile yönetilen bir veteriner ilaç üretim firmasının kalite yönetim sistemi içerisinde firmaya ait özet bilgileri içeren üç adet ana doküman bulunmalıdır. Üretim Yeri Ana Dosyası, Kalite El Kitabı ve Validasyon Ana Planı. Bu dokümanları hazırlayabilmek amacı ile aşağıda detaylıca örnekler mevcuttur. DGK ilaç kendi adımdan esinlenerek verdiğim sanal bir isimdir. Bu isimle herhangi bir ilaç firması yoktur.

3.1.1. Üretim yeri ana dosyası

Örnek üretim yeri ana dosyası aşağıda verilmiştir. Bu örnek göz önünde bulundurularak ve firma ihtiyaçlarına göre ve firma faaliyetleri ile ilişkilendirilerek yeni bir üretim yeri ana dosyası yayınlanabilir. [50] ve [51] numaralı kaynaklar üretim yeri ana dosyası hazırlanırken başvurulacak ana kılavuz olarak kullanılabilir.

Bu alana üretim yerine ait bir fotoğraf konulabilir. Üretim yeri ana dosyası dokümanı hazırlayan ve onaylayan kişiler için aşağıdaki Çizelge 3.1 numaralı çizelgede verilmiştir.

Çizelge 3.1. Üretim yeri ana dosyası dokümanı hazırlayan ve onaylayan kişiler

	<u>Adı / Soyadı</u>	<u>Ünvanı</u>	<u>Tarih</u>	<u>İmza</u>
HAZIRLAYAN		Kalite Güvence Uzman Yardımcısı		
KONTROL EDEN		Kalite Güvence Uzmanı		
KONTROL EDEN		Teknik Müdür		
KONTROL EDEN		Kalite Kontrol Müdürü		
KONTROL EDEN		Üretim Müdürü		
ONAYLAYAN		Kalite Güvence Müdürü		

Üretim yeri ana dosyasına ait içindekiler bilgisi yazılmalıdır.

Kuruluşun tanımı

DGK İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., 2011 yılında kurulmuş % 100 Türk sermayeli bir ilaç firması olup, üretim tesisinin inşasına da aynı yılın Temmuz ayında başlanmıştır. Tesisimiz, en son teknolojik gelişmelerin kullanıldığı geniş kapasiteli parenteral solüsyon üniteleri ve likit enjektabl üretim alanlarından oluşmaktadır.

Firmamız, gerek ülkemizin ihtiyaçlarını, gerekse dünyadaki gelişmeleri dikkate alarak sağlık sektörüne yönelik faaliyetleri gerçekleştirmek amacıyla kurulmuştur.

Üretimlerimiz Ankara’da bulunan tesisimizde gerçekleştirilmektedir. Ocak 2018’de firmamız T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı onayı ile de üretim faaliyetlerine başlamıştır. Kuruluşa ait irtibat bilgileri ve üretim tesisimizin genel görünümü aşağıda gösterilmektedir. Üretim yerinin GPS konumu Şekil 3.1’de verilmiştir.



Merkez

Adres yazılmalı

Tel:

Faks:

Üretim Yeri

Adres Yazılmalı

Tel:

Faks:

Şekil 3.1. Üretim yerinin GPS konumu

Üretim yerinde gerçekleştirilen izinli ilaç üretim faaliyetleri

DGK İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. 2018 yılında T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından Üretim Yeri İzin Belgesini almıştır. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından düzenlenen üretim yeri izin belgesinin sureti ek olarak verilmiştir. Ayrıca, firmamıza ait güncel cGMP sertifikası da ek olarak sunulmuştur. Firmamızda büyük hacimli steril ürünler (enjektabl

serum) ve küçük hacimli steril ürünler (ampul ve flakon) gruplarına ait üretimi yapılan güncel ürünlerin listesi ve dozaj şekilleri ek olarak verilmiştir.

Tesisimize yapılan denetimler, denetimlerin tarihi ve denetimi yapan kuruluşa dair kısa bilgiler Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Denetim özet çizelgesi

Denetim Yapan Kuruluş	Denetim Kapsamı	Denetim Tarihleri
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı	Üretim Yeri İzni	12.2017
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı	GMP Denetimi	01.2018
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı	Betalactam GMP Denetimi	04.2018

Üretim yerinde gerçekleştirilen diğer faaliyetler

Üretim tesisimizde farmasötik ürünler dışında üretim faaliyetleri gerçekleştirilmemektedir.

Üretim yeri irtibat bilgileri

İrtibat kurulacak kişinin telefon numarası:

- Adı
- Görevi
- Telefon

İrtibat kurulacak kişinin faks numarası:

- Adı
- Görevi
- Faks Numarası

24 Saat erişilebilecek telefon numarası:

- Adı
- Görevi
- Telefon

Üretim yerinde üretilen ürün çeşitleri

DGK İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'de üretilen ürünlerin listesi ek olarak verilmektedir.

1. Steril ürünler
2. Son kabında steril edilen büyük hacimli steril ürünler (enjeksiyon serum) ve küçük hacimli steril ürünler (ampul ve flakon)
3. Kontratlı (Fason) Üretim
4. Kontratı kabul eden olarak: Son kabında sterilize edilen ampul ve flakon (küçük hacimli steril ürünler)

Fason üretim yapılan firma çizelgesi Çizelge 3.3' de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Fason üretim yapılan firma

Firma Adı	Adres	İletişim Bilgileri

Zehirli ve tehlikeli maddeler

Üretim tesisinde zehirli ve tehlikeli maddelerin üretimi ile ilgili herhangi bir faaliyet gerçekleştirilmemektedir.

Beşeri ve veteriner ürünleri

Üretim tesisinde sadece veteriner ürünler üretilmekte olup beşeri ürünlerin üretimi ile ilgili herhangi bir faaliyet gerçekleştirilmemektedir.

Üretim yerinin kısa tanımı

Üretim yeri konumu: Üretim yerimizin konumu Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Çevre: Üretim tesisimiz Organize Sanayi Bölgesinde yer alıp, Ankara'nın 35 km kuzeybatısındadır.

Tesisin çevresinde bulunan yapılar tanımlanmalı. Tesise nasıl ulaşılacağı da bilinen yapılar ile sınırlandırılmalıdır. Çevre komşularında çevreyi kirleten herhangi bir tesis veya fabrika yoktur.

Mülkiyet : Arazinin toplam büyüklüğü yaklaşık 14.000 m², üretim tesisimizin alanı ise 4.000 m²'dir.

Çizim: Üretim yerinin çizimleri ek olarak verilmiştir.

Görüntü: Üretim yerinin görüntüleri ek olarak verilmiştir.

Yapısı: Tüm binalar prefabrik yapıdadır. Tüm alanlar için detaylı Tesisler ve Ekipmanlar bölümünde anlatılmıştır.

Çalışan sayısı: Üretim yerinde çalışan personel sayısı bölümlere göre aşağıdaki Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Çalışan personel sayısı

Bölüm	Çalışan Sayısı	
	Beyaz Yaka	Mavi Yaka
Üretim	5	46
Kalite Kontrol	7	2
Kalite Güvence	6	-
Üretim Planlama	1	-
Depo ve Sevkiyat	2	3
Satış & Pazarlama	3	-
Bilgi Teknolojileri	1	-
Teknik Hizmetler	4	7
İnsan Kaynakları ve İdari İşler	2	1

Üretim sürecinde kullanılan dış kaynaklar

Dış kaynaklar listesi Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Dış kaynaklar listesi

Firma Adı	Kaynak	Adres	Kontakt Bilgileri
	Örnekler tesise göre artırılabilir.		
	Azot / Oksijen / Argon gazları		
	Helyum gazı ve Yüksek saflıkta azot /karbondioksit gazları		

Kalite yönetim sistemi

DGK İlaç ve Tic. ve A.Ş. farmasötik üretim odaklı tüm faaliyetlerini güncel cGMP, cGLP ve cGDP gereksinimlerini karşılayan ayrıca uluslararası standartlara sürekli uyum sağlayan ISO 9001 standartına sahip Kalite Yönetim Sistemi'ne göre yürütmektedir.

Firmamız hastayı riske sokmayacak şartlarda, kullanım amacına ve ruhsatname gerekliliklerine uygun, güvenilir, kaliteli ve etkin farmasötik ürünler üretmeyi sağlayan Kalite Yönetim Sistemi'ni uygulamak ve bu sistemin sürekli gelişimini sağlamak zorundadır. Bu nedenle kalite hedeflerini güvenilir bir şekilde gerçekleştirmek üst yönetimin sorumluluğunda olup firmamızın diğer çalışanlarının ve tedarikçilerimizin de katılımını gerektirmektedir.

Kalite Yönetim Sistemi'nin geliştirilmesi ve etkinliğinin sürekli iyileştirilmesi için müşteri beklentileri, yasal zorunluluklar ve uluslararası kılavuzlar göz önünde bulundurulur. Kalite için yeni kavramlar ve örgütlenme modelleri, geleneksel yapımıza en uygun şekilde adapte edilmektedir.

Kalite güvence bölümünün sorumlulukları

Etkili, güvenilir ve kabul edilebilir yani kaliteli ilaç üretimi için firmamız tarafından uygun görülen Kalite Güvence Bölümünün sorumlulukları aşağıda verilmiştir [52,53]:

1. Üretilen farmasötik ürünlerin cGMP, cGLP, cGDP ve ISO 9001 gerekliliklerine uygun olarak üretilmesini sağlayan Kalite Güvence Sistemini kurmak ve geliştirmek
2. Ürün kalitesine etki eden proses, sistem ve prosedürleri cGMP'ye uygun şekilde belirlemek, gözden geçirmek, revize etmek ve onaylamak
3. Firmamızdaki tüm proses ve sistemlerin her zaman aynı şekilde yürütülmesini ve işlemlerin her aşamada takibini sağlamak amacıyla açık ve detaylı olarak yazılmış ürün master dosyalarından, seri üretim kayıtlarından, protokollerden, talimat ve prosedürlerden oluşan bir dokümantasyon sistemi oluşturmak
4. Tüm çalışanların sürekli eğitimini ve motivasyonunu sağlamaya yönelik eğitim programlarını uygulamak, koordine ve dokümante etmek

5. Malzemenin kalitesi bitmiş ürün kalitesini etkileyebileceğinden onaylı kaynaklardan doğru hammadde ve ambalaj malzemelerini temin etmek için anlaşılan tedarikçi firmalarımızı onaylamak
6. Gerekli tüm validasyon işlemlerini gerçekleştirmek
7. Firmamızdaki ürünlerin satışı için serbest bırakılma işlemini gerçekleştirmek
8. Değişiklikleri yönetmek ve koordine etmek için değişiklik kontrol sistemini kurmak
9. Kalite Güvence Sisteminin etkinliğinin ve uygulanabilirliğinin düzenli olarak ölçülmesi için iç denetim planını hazırlamak, denetimleri gerçekleştirmek ve yönetime raporlamak
10. Fason üreticiler ve tedarikçiler için dış denetim planı hazırlamak, denetimleri gerçekleştirmek, denetim raporlarını hazırlamak ve onaylamak, tedarikçi performansını değerlendirmek
11. Üretim kayıtlarını gözden geçirerek sapma olup olmadığını güvence altına almak, sapma olması durumunda gerekli araştırmayı yapmak, değerlendirmek ve onaylamak
12. Düzeltici önleyici faaliyetleri takip etmek ve yönetmek
13. Yıllık ürün gözden geçirme çalışmasını yürütmek ve değerlendirmelerini yapmak

Kalite güvence sisteminin bileşenleri

Kalite Güvence Sistemi ürün kalitesini etkileyen bütün standartları kapsar. Şirketimizin Kalite Güvence Sistemi kalite kontrol, personel, tesis ve ekipmanlar, satın alma, dokümantasyon, üretim, izlenebilirlik, depo, kendi kendini denetleme, kalite denetimleri, kontratlı sözleşmeler, müşteri şikâyetleri ve Ar&Ge'den oluşan bileşenlerden meydana gelmektedir [52].

Denetim programı

Kalite Güvence Sistemi'nin etkinliğinin ve yeterliğinin belirlenmesi için iç ve dış denetimler firmamız için büyük bir önem taşımaktadır.

Yıllık olarak iç ve dış denetimlerin programlanması, gerçekleştirilmesi, raporlanması ve düzeltici/önleyici aksiyonların etkinliğinin izlenmesi Kalite Güvence Bölümü tarafından yazılı prosedürlerde belirtildiği şekilde ve periyotlarda gerçekleştirilmektedir [53].

Sonuçların gözden geçirilmesi

Yüksek ve yeterli kalite de ürün üretimini sağlamak için kalite sistemlerinin periyodik değerlendirmeleri yapılır. Bu değerlendirmeler daha önceki incelemeler de göz önünde bulundurularak gerçekleştirilir. Değerlendirmeler aşağıdaki konu başlıklarıyla ilgili dokümanların gözden geçirilmesini kapsar [54].

1. Yıllık ürün değerlendirmesi
2. Stabilitate test sonuçları
3. İnproses kontrol ve bitmiş ürün analiz sonuçları
4. Limit dışı test sonuçları
5. Değişiklik kontrolleri
6. Düzeltici önleyici faaliyetler
7. Sapmalar
8. İadeler ve müşteri şikâyetleri
9. Geri çekme işlemleri
10. Proses validasyonları
11. Makine, ekipman, sistem ve yardımcı sistemlerin kalifikasyonları
12. Tedarikçi değerlendirmeleri
13. Üründe kullanılan başlangıç malzemelerinin incelenmesi

Bitmiş ürünlerin serbest bırakılması

Bitmiş ürünleri serbest bırakma süreci 'Bitmiş Ürünün Serbest Bırakılması Prosedür 'ünde' detaylı olarak anlatılmıştır ve bitmiş ürünlerin serbest bırakılması bu prosedüre göre gerçekleştirilir. Bu prosedür firmamızda üretilen ürünlerin seri kayıtlarının tutulması ve satış onayının verilmesi için gereken tüm işlemleri tanımlar.

Süreç; Sorumlu Yönetici, Kalite Güvence Müdürü, Kalite Kontrol Müdürü ve Üretim Müdürünün sorumluluğunda tüm ürünleri kapsar. Prosedürün uygulanmasında ana sorumlu Kalite Güvence Bölümüdür. Her bölüm, seri kaydını oluşturan dokümanlardan kendi bölümleri ile ilgili olanların tam ve doğru bir şekilde tutulmasından ve zamanında Kalite Güvence Bölümüne tesliminden sorumludur. Kalite Güvence Bölümünün kontrol ve onayından geçen seri kayıtları son kontrol ve serbest bırakma onayı için Mesul Müdürün onayına sunulur. Mesul

Müdür tarafından onaylanarak satış için serbest bırakılır. Mesul Müdürün satış için serbest bıraktığı ürün partisi ve miktarına DGK Bilgi Yönetim Sistemi'nden Kalite Güvence Bölümü Personeli tarafından Kalite Kontrol Bölümünün onayından sonra onay verilerek ürünün satışı sağlanır aksi takdirde ürün fatura edilemez. [36].

Tedarikçilerin değerlendirilmesi

Tedarikçi denetiminin üç ana amacı vardır. Kalitede sürekli gelişme, tedarikçinin firmanın gerektirdiği standartlara uyup uymadığının ölçülmesi ve para tasarrufu [54]. Firmamızda tedarikçi seçme ve değerlendirmeleri Kalite Güvence Bölümü tarafından Tedarikçi Değerlendirme Prosedürüne göre yürütülür. Tüm dokümantasyon ve numuneler hazır olduğunda Kalite Güvence Bölümü Tedarikçi Değerlendirme Ekibini toplantıya çağırır. Toplantıda tedarikçinin finansal gücü, güvenilirliği, teknik organizasyon açısından kapasitesi, kalite yönetim düzeyi, tedarikçinin tecrübesi, sertifikaları ve kalite sistemi güvenilirliği açısından önem teşkil edecek diğer unsurlar kontrol edilir. Eğer toplantıda tedarikçinin denetlenmesi kararı alındıysa KG ekibi tedarikçi denetimini organize eder ve yıllık tedarikçi denetim planı kapsamında denetimler gerçekleştirilir. Denetim sonucuna göre tedarikçi tedarikçiyi kalifiye, kalifiye olmayan ve geçici kalifiye diye nitelendirir eğer tedarikçi kalifiye olarak nitelendirildi ise Kalite Güvence Bölümü tedarikçiyi Tedarikçi Değerlendirme Prosedüründeki tedarikçi kalifikasyon sonuçlarına göre tedarikçiler A,B,C sınıfı Tedarikçi olarak sınıflandırılır. A sınıfı güvenilirlik derecesi en yüksek olan tedarikçilere, B sınıfı güvenilirlik derecesi orta olan tedarikçilere ve C sınıfı güvenilirlik derecesi daha düşük olan tedarikçilere ayrılmıştır. Güvenilirlik derecesi firmaya özgü değerlendirme ve puanlama sistemi ile tespit edilir. [2,55].

Tedariki değerlendirme işlemlerinin koordinasyon faaliyetleri, Kalite Güvence Müdürü, Kalite Kontrol Müdürü, Üretim Müdürü ve Satın Alma Müdürü'nden oluşan tedarikçiyi performans ve yeterlilik açısından değerlendiren tedarikçi değerlendirme ekibi tarafından gerçekleştirilir.

Her yılın Ocak-Mart döneminde Kalite Güvence Bölümü tarafından denetim ekibi oluşturularak bir sonraki yıla ait dış denetim planı oluşturulur. Hazırlanan dış denetim planında hem yurt içi hem de yurt dışı tedarikçiler bir arada yer alırlar. Denetim ekibi kuruluşumuz açısından önem taşıyan firmaları öncelikli olarak denetler.

Tedarikçi performans değerlendirmeleri; yerinde denetim yapılan firmalar için denetim sonuçları ve mevcut çalışma koşullarının birlikte değerlendirilmesi ile yerinde denetimi gerçekleştirmemiş firmalar için ise mevcut çalışma koşullarının göz önüne alınması ile yapılır [55].

Kalite risk yönetimi

Kalite Risk Yönetimi yöntemimiz, firmamızda üretimini gerçekleştirdiğimiz ürünler ile ilgili olarak tehlike analizlerinin yapılmasını, kritik kontrol noktalarının tespit edilmesini ve gerekli önleyici faaliyetlerin alınmasını ve bu sürece firmamızın tüm çalışanlarının fiilen katılımını sağlayacak bir yapı üzerine kurulmaktadır [56].

Firmamızda kurulan kalite risk yönetimi sisteminin esas amacı hastanın etkili, güvenilir ve kabul edilebilir yani kaliteli ilaç tüketmesini sağlamaktır. Bu doğrultuda;

1. Ürünün formülasyon ve geliştirme aşamasından başlayarak piyasada raf ömrü boyunca bulunduğu süre zarfında ürünün kalitesinin korunması ve devamının sağlanması,
2. Ürünün kalitesine etki edebilecek bir problem yaşandığında olayları doğru inceleyip ürün hakkında doğru karar verilmesine katkıda bulunması amacıyla kalite risk yönetimi sistemi kurulmuştur. [57].

Kalite Risk Yönetimi uygulamaları firmamızda Risk Yönetimi Prosedürüne göre gerçekleştirilir. Firmamızda uygulanan kalite risk yönetiminin temel prensipleri riskin tanımlanması, riskin değerlendirilmesi, riskin kontrol edilmesi ve kontrol etkinliğinin izlenmesidir. Risk yönetiminde amaç risk kaynaklarının bulunması, risklerin değerlendirilmesi, önlemlerin belirlenmesi ve önlemlerin gerçekleştirilmesinin sağlanmasıdır [58].

Personel

Organizasyon şeması tanımlanmıştır.

Kilit personelin kalifikasyon, denetim ve sorumlulukları Çizelge 3.6 'da verilmiştir.

Çizelge 3.6. Kilit personelin kalifikasyon, denetim ve sorumlulukları

Pozisyon	Profesyonel Geçmiş	Süre	Sorumluluklar
Mesul Müdür & Kalite Güvence Müdürü	Kimya Mühendisi Adı		Tüm fabrika ve Kalite Güvence faaliyetlerinden sorumludur.
	Kalite Güvence Uzmanı Firma Adı	12 yıl	
	Analist Firma Adı	6 yıl	
Üretim Müdürü	Kimyager Adı		Tüm Üretim faaliyetlerinden sorumludur.
	Üretim Yöneticisi/Yönetmeni Firma Adı	7 yıl	
	Üretim Yöneticisi/Yönetmeni Firma Adı	5 yıl	
	Analist Firma Adı	1 yıl	
Kalite Kontrol Müdürü	Kimya Mühendisi Adı		Tüm Kalite Kontrol Laboratuvarı faaliyetlerinden sorumludur.
	Kalite Kontrol Müdürü/Mesul Müdür Firma Adı	2 yıl	
	AR-Ge'de Teknoloji Transferi Müdürü Firma Adı	6 yıl	
Teknik Hizmetler Müdürü	Makine Mühendisi Adı		Tüm mühendislik ve teknik faaliyetlerden sorumludur.
	Bakım Enerji Müdürü Firma Adı	3 yıl	
	Makine Mühendisi Firma Adı	3 yıl	

Eğitim ve kayıtlar

Kalite politikası doğrultusunda belirlenen hedeflere ulaşılabilmesi için, firmamızda personelin sürekli eğitimi ve motivasyonunu sağlamaya yönelik faaliyetler yapılmaktadır. Mevcut ve yeni personelin eğitim ihtiyaçlarını belirlemek, eğitim faaliyetlerini planlamak, uygulamak ve bu eğitimlerin sürekliliğini sağlamak için Kalite Güvence ve İK ve İdari İşler Bölümü tarafından düzenli olarak eğitim analizleri ve eğitimler uygulanır [52].

Bu eğitimler firmaya yeni giren ve mevcut personelin, cGMP, hijyen, planlı, plansız, oryantasyon (genel uyum) eğitimi, adaptasyon (bölüme uyum) eğitimi, firma içi ve firma dışı aldığı tüm eğitimleri kapsar ve uygulanırken Eğitim Prosedürü dikkate alınır.

Genel eğitim planı, tüm bölüm sorumlularının katılımıyla her yılın başında oluşturulur ve plan sürekli takip edilerek eğitimlerin dokümantasyonu yapılır.

cGMP ve hijyen eğitimlerine ait kayıtlar, kaydedilir ve saklanır. İnsan Kaynakları tüm personel için oluşturulmuş eğitim dosyasının tutulmasından, eğitim katılımı ve değerlendirmelerine ait dokümanların bu dosyada muhafaza edilmesinden sorumludur [24].

Üretimde çalışan personelin sağlık kontrolleri

İşçi sağlığı kontrolleri İK ve İdari İşler Bölümü tarafından koordine edilir. Tüm yeni çalışmaya başlayanlar, işe başlamadan önce sağlık kurumlarında portör muayenesini (burun kültürü, boğaz kültürü, akciğer filmi), gaita kültürü ve gaita mikroskopisi ile göz kontrolü testlerini yaptırmak zorundadırlar. İlgili kayıtlar İK ve İdari İşler Bölümü tarafından Portör ve Göz Muayene Kartı ile kayıt altına alınır.

Tıbbi muayene ve gözlem sonucu; herhangi bir bulaşıcı rahatsızlığı (nezle, grip, öksürük gibi), açık doku bozukluğu (enfekte olmuş yara, çıban gibi), portör veya diğer normal olmayan mikrobiyal bulaşması tespit edilen personel söz konusu durumunun iyi olduğu teyit edilene kadar farmasötik ürün üretim alanlarında çalıştırılmasına izin verilmez.

Kılık kıyafeti kapsayan personel hijyen gereklilikleri

Çalışanlar üretim alanlarına girişte kıyafetlerini uygun koruma kıyafetleri ve galoş/terlik ile değiştirmek zorundadırlar. Üretim alanları gerekliliklerine göre özel giyim ve hijyen prosedürleri bulunmaktadır [24].

Üretim alanlarında çalışan personellerin el temizliği ve sanitasyon işlemlerinin yapıış şekli El Temizliği ve Sanitasyon Talimatında tarif edilmiştir.

Firmamıza bağlı çalışan tüm personelin kılık-kıyafet konusunda; iç ve dış kaynaklı ortamlarda uymakla yükümlü olduğu kurallar, Personel Giriş Çıkışı ve Kıyafet Değişim Talimatına göre gerçekleştirilir. Koruyucu kıyafetler şirket tarafından sağlanır ve alan içerisinde temizlenerek steril hale getirilir. Aseptik üretim yapılırken steril kıyafet giyilmesi zorunludur.

Tesis ve ekipman

Şirketin toplam arazi alanı yaklaşık 10.000 m² olup üretim tesisi alanı ise 4.000 m²'dir. Tesis planı ek olarak verilmiştir.

Üretim alanlarının planı

Alanlarını sınıflarını, bitişik alanlar arasındaki basınç farklarını ve alanlarda gerçekleştirilen üretim faaliyetlerini de kapsayan üretim alanlarının yerleşim planı ve malzeme, personel ve üretim işlemlerini gösteren genel akış şemaları olarak sunulmalıdır [25].

1. Steril üretim alanları

Steril üretim alanları steril likit ürünler üretilmek üzere personel ve malzemelerin kontaminasyon olasılığını en aza indirebilecek şekilde dizayn edilmiştir. Alan Sınıflandırma ve Kalifikasyon Talimatı baz alınarak cGMP kurallarına uygun olarak sınıflandırılmıştır [9,17].

2. Bina ve tesisin genel yapısı

Tüm binalar prefabrik yapıdadır. Üretim ve laboratuvar alanları içerisindeki yerler yüksek kimyasal ve mekanik etkiye karşı dirençli olarak tasarım edilmiş, kolay ve etkin temizlenebilen epoksi ile kaplı olup köşeler kaynaksız ve kesintisizdir. Duvarlar ve tavanlar özellikle neme ve tüm mekanik gerilimlere karşı yüksek dayanımı olan, pürüzsüz, kolay temizlenebilen kompakt laminant ile kaplıdır. Kapılar da kontaminasyonu kontrol altına alacak şekilde normal camlara kıyas ile kırılmaya karşı daha dayanıklı olan çift katlı temperli camı olan kompakt laminant malzemeden yapılmıştır.

Üretim alanlarında herhangi bir kırılma ve toz oluşumunu kontrol eden ışık panelleri içerisinde floresan ışık ile aydınlatma yapılmaktadır [25].

Ayrıca üretim alanına servis veren HVAC ve saf su hazırlama sistemi de üretim alanında yer almaktadır.

3. Isıtma, havalandırma ve klima (HVAC) sistemleri

Tesisimizde bulunan klima-havalandırma santralleri üretim, ambalaj ve kontrol alanlarında yapılan işlemlerin cGMP kurallarına uygun olarak yürütülmesini sağlamak için yapılan işlemlerin gereklerine uygun nitelikte sıcaklık, nem, fark-basınç ve hava girişi sağlar. Havalandırma santralleri ortam için gerekli havayı taze hava ve mahalden dönen havadan elde

eder. Havalandırma santralleri primer (birincil) ve sekonder (ikincil) santral diye 2'ye ayrılır [59].

Genel olarak havalandırma santralleri primer santralden beslenen taze hava (Oran %30 - %35) mahalden dönen hava ile çalışmaktadır. Mahalden dönen havanın beslendiği sekonder [ikincil] santral ise kontrolsüz alan santrali ve hijyenik alan santrali olmak üzere iki tiptir .

Üretim alanı havalandırma sistemlerinde mahalden dönen hava, karışım hücrelerinde taze hava ile karıştırılır ve sırası ile G4 kaba toz ve F7 torba filtrelerden geçer. Daha sonra, sırasıyla soğutma ve ısıtma antinlerinden geçerek hava üfleme sıcaklığına getirilir ve ardından F9 ince toz filtreden geçer. Hava, debi kontrollü olarak ortama dağıtılır. Hava ortama girmeden hemen önce H14 (EU14) HEPA filtreden geçirilir. Mahal dönüşleri ekipman üzerinden ortam basıncına bağlı olarak çalışmaktadır. Enerji kesintilerinde ilgili klima santralleri jeneratörün devreye girmesinden dolayı etkilenmemektedir [59].

Havalandırma sistemi lokal ve otomasyon izleme sistemi olmak üzere iki tane izleme sistemi takip edilir. Lokal izleme üretim alanlarına ait basınç/sıcaklık/bağıl nem değerlerinin display (göstergeler) üzerinden takibi ile gerçekleştirilir. Operatörler hem ışıklı hem sesli uyarı veren flaşörler ile uyarılmaktadır. Ayrıca bütün havalandırma sistemleri bilgisayar programlı olarak çalışmakta olan otomasyon programları ile 24 saat kontrol altında tutulmaktadır. Üretim alanlarının kendisine özgü sıcaklık, nem ve fark basınç değerleri otomasyon sistemine set edilmiştir. Sistem otomatik olarak set edilen değerleri sağlayacak şekilde ısıtma, soğutma ve nem alma sistemlerini devreye sokmaktadır. Bütün alanlar için sıcaklık, nem ve fark basınç değerleri 24 saat kaydedilmekte ve trendleri alınmaktadır.

Fabrika bünyesinde bulunan alanlar ve bu alanların ISO standartlarına göre sınıflandırmalarını ve havalandırma sistemi elemanları Alan Sınıflandırma ve Kalifikasyon Talimatında tanımlanmıştır. Bu talimat alanlara ait ısıtma, havalandırma ve klima santralleri ile LAF kabinlerini kapsar [60]. Bu talimatta verilen sınıflar ve kabul limitleri firmamızın kullanıcı ihtiyaç gereklilikleri olarak kabul edilir. Alan ve ekipman sınıfları Çizelge 3.7'de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Alan ve ekipman sınıfları

A Klas (1m ³ havadaki 0.5 µ patikül sayısı > 100)	Flakon Tüneli
	Flakon Dolum Makinesi
	Flakon Kapak Kapama
	Tartım Odası Laf
	Numune Alma Odası Laf
B Klas (1m ³ havadaki 0.5 µ patikül sayısı > 1000)	Mikrobiyoloji Ekim Odası
	Mikrobiyoloji Ekim Odası Personel Geçiş
	Ampul Aseptik Personel Geçiş
	Ampul Aseptik Koridor
	Ampul Dolum Odası
	Ampul Solüsyon Hazırlama Odası
	Ampul Aseptik Malzeme Geçiş Odası
	Ampul Aseptik Ürün Çıkış Odası
	Flakon Personel Geçiş Odası
	Flakon Malzeme Geçiş Odası
	Flakon Solüsyon Hazırlama
	Flakon Koridor-2
	Flakon Dolum Odası
	Flakon Kapak Kapama
C Klas (1m ³ havadaki 0.5 µ patikül sayısı > 10000)	Mikrobiyoloji Personel Giriş Odası
	Serum Personel Geçiş Odası
	Serum Koridor
	Serum Soyunma Odası (Tartım Tarafı)
	Serum Malzeme Geçiş Odası
	Serum Tartım
	Serum Solüsyon Hazırlama
	Serum Dolum-1
	Serum Dolum-2
	Ampul Personel Geçiş Odası
	Ampul Malzeme Geçiş Odası
	Ampul Koridor-1
	Ampul Koridor-2
	Ampul Solüsyon Hazırlama-1
	Ampul Solüsyon Hazırlama-2
	Ampul Serum Dolum-1
	Ampul Serum Dolum-2
	Ampul Aseptik Tünel
	Ampul Aseptik Tünel Personel Geçiş Odası
	Ampul Aseptik Tünel Malzeme Geçiş Odası
	Ampul Aseptik Ürün Çıkış Odası
	Flakon Personel Geçiş Odası
	Flakon Malzeme Geçiş Odası
	Flakon Koridor-1
	Flakon Hazırlık
	Flakon Yıkama
	Tartım Personel Geçiş Odası
	Tartım Malzeme Geçiş Odası
	Tartım Malzeme Bekleme
	Tartım Numune Alma
D Klas (1m ³ havadaki 0.5 µ patikül sayısı > 100000)	Mikrobiyoloji Personel Geçiş Odası
	Mikrobiyoloji Laboratuvarı-1
	Mikrobiyoloji Laboratuvarı-2
	Mikrobiyoloji Koridor
	Serum Personel Bay Geçiş Odası
	Serum Personel Bayan Geçiş Odası
	Ampul Personel Geçiş Odası
	Ampul Malzeme Geçiş Odası
	Ampul Tünel Personel Geçiş Odası
	Ampul Tünel Malzeme Koridoru
	Ampul Tünel-1
	Ampul Tünel-2
	Ampul Aseptik Tünel Personel Geçiş Odası
	Ampul Aseptik Ürün Çıkış Odası
	Flakon Personel Geçiş Odası
	Flakon Malzeme Geçiş Odası
	Tartım Malzeme Geçiş Odası
	Tartım Personel Geçiş Odası

Alanların kontrolü ISO 14644 göre yapılmaktadır.

4. Tasarım kriterleri

HVAC sistemleri kirlenme ve çapraz kirlenmeyi önleyecek şekilde tasarlanmış olup şematik çizimleri ek olarak gösterilmelidir. HVAC sistemleri aşağıdaki çizelgede gösterildiği gibi gruplandırılır. Klima santralleri ve kapasiteleri Çizelge 3.8’de verilmiştir.

Çizelge 3.8. Klima santralleri ve kapasiteleri

Bölüm	Ekipman Kodu	Vantilatör Kapasite [m ³ /h)	Aspiratör Kapasite [m ³ /h)
Serum Bölümü	5000-001		
	5000-002		
	5000-003		
Ampul Bölümü	5000-004		
	5000-005		
	5000-006		
İdari Bölüm	5000-007		
	5000-008		
Depo Bölümü	5000-009		
	5000-010		
Tartım & Numune Alma	5000-011		
Flakon Bölümü	5000-012		
	5000-013		
	5000-014		

Çizelge 3.9. Tüm alanlar için sıcaklık ve nem limitleri

Parametre	Sıcaklık	Nem	Fark Basınçları	
			Farklı Alanlar	Aynı Alanlar
Limit	15 – 25 °C	Maks. %65		

DOP (HEPA sızdırmazlık testi) testi: DOP testi yazılı prosedürlerde anlatıldığı gibi HEPA filtreler için aerosol buharı ve aerosol fotometre kullanılarak yapılmaktadır [60]. Tüm alanlar için sıcaklık ve nem limitleri yukarıda Çizelge 3.9’da verilmiştir.

Revalidasyon sıklığı: HVAC sistemi ile ilgili talimatta belirlenen sıklıklarda ve aşağıda belirtilen değişikliklerde; sistemin uygunluğu fiziksel ve mikrobiyolojik testler ile kanıtlanır [59].

1. HVAC sisteminde aşağıdaki durumlarda tekrar kalifikasyon yapılır.
2. HEPA filtre tipinin değişmesi
3. HEPA filtre sayısının değişmesi
4. HEPA filtre değişimi

5. Odalardaki üfleme ve emişlerdeki hava miktarındaki değişiklikler
6. Alanlardaki kapılarının değişimi
7. HVAC sisteminin işletilmesinde yapılan diğer kritik değişiklikler

5. Çok zehirli, tehlikeli veya hassas malzemeler için özel alanlar

Malzeme deposu (D Klas;1m³ havadaki 0.5 µ patikül sayısı > 100000) malzemenin türüne göre; yanıcı parlayıcı, kontrol tabi, soğuk oda gibi alanlarda özelliğine göre gerektiğinde kilit altında yerlerde muhafaza edilmektedir.

Su sistemi

Su sistemine kuyu suyu şebekesinden ham su sağlanmaktadır. Kuyu suyu 1 adet 300 tonluk su deposunda (sarnıç) toplanır. Depodaki su aşağıda verilen amaçlar için kullanılır:

1. Günlük kullanım suyu elde etmek için (tuvalet, yıkama, temizlik)
2. Saf (deiyonize) su elde etmek için
3. Enjeksiyonluk su elde etmek için
4. Yangın hidrantları için
5. Günlük kullanım suyu

Sarnıçta bulunan su pompa filtresinden geçirilerek ham su tankına alınır.

Saf su sistemi: DGK San. Tic. A.Ş.'de üretimi yapılan ve kullanılan saf su spesifikasyonlarının fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak WHO GMP referansında Güncel Avrupa Farmakopesi'ne uygunluğunun tespiti için su sistemi validasyonu yapılmaktadır [61,62].

Üretim alanları için gerekli olan deiyonize su, 6 ton/saat deiyonize su üretme kapasitesine sahip deiyonizasyon cihazları ile üretilmektedir. Saf su sistemi şematik çizimde görüldüğü gibi merkezi bir sistemdir, ek olarak verilmelidir.

Ön arıtma ünitesine sağlanan ham su, betonarme su sarnıcından sağlanmaktadır. Ham su deposuna alınan su 2 ppm seviyesine kadar otomatik olarak klorlanmakta ve takiben pompalar vasıtasıyla sisteme gönderilmektedir. Sisteme gönderilen su kum filtre, aktif

karbon ve organik tutucu filtrelerden geçmekte ve deiyonize kolonlarından (anyon, kanyon) geçerek de iyonize su haline gelmektedir. Deiyonize su 20 ton kapasiteli paslanmaz çelik depolama tankına alınmaktadır. Daha sonra pompa vasıtasıyla üretim alanına dağıtım hattı ile dağıtımı yapılarak deiyonize su kullanım noktalarına ulaştırılmaktadır. Sistemin tamamı kapalı çevrim hat üzerinden sanite tip pompa ile sirküle edilmektedir. Deiyonize su depolama tankı hava kontaminasyonundan 0,2 mikronluk membrane filtre ile korunur. Sistem soğuk sistemdir, su sürekli olarak hatlar üzerinde görülen ısıtıcı/soğutucu sistemler vasıtasıyla 20 ± 2 °C sıcakta muhafaza edilmektedir. Sistemin tamamı bilgisayar programı vasıtasıyla otomatik olarak kontrol edilmektedir. Sistem üzerindeki sıcaklık ve iletkenlik problemleri vasıtasıyla alınan veriler 24 saat kesintisiz olarak trendlere aktarılmaktadır. Sisteme aşağıda verilen parametre değerleri kayıt edilmektedir.

1. Sirküle olan dönüş suyu iletkenlik
2. Sirküle olan dönüş suyu sıcaklık
3. Sirküle olan dönüş suyu basınç
4. Depolama tankı sıcaklığı
5. Depolama tankı seviye kontrolü

Sistemin tamamı aynı anda veya parsiyel olarak istenilen parça otomatik olarak pastörize edilebilmektedir. Su tesisi işletme yazılı prosedüründe belirtildiği gibi aktif karbon filtrede 80°C 'de 60-90 dakika pastörizasyon, osmoz sisteminde hidrojen peroksit ile sanitasyon yapılarak suyun mikrobiyal kalitesi güvence altına alınmakta, yapılan işlem tüm kayıtları trend olarak alınmaktadır. Sistemde üretilen ve sirküle suyun mikrobiyal ve kimyasal kalitesi 12 ayrı noktadan alınan numunelerle, yazılı kontrol programında belirlenen sıklıkta EP (European pharmacopeia) ve USP'ye (Amerikan pharmacopeia) göre hazırlanan metotlarla test edilmektedir.

Enjeksiyonluk su sistemi: Firmamızda üretimi yapılan ve kullanılan enjeksiyonluk su spesifikasyonlarının fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak WHO GMP referansında

Güncel Avrupa Farmakopesi'ne uygunluğunun tespiti için su sistemi validasyonu yapılmaktadır [61,62].

Üretim alanları için gerekli olan enjeksiyonluk su, 3 ton/saat su üretme kapasitesine sahip çoklu etkili distilatör cihazları ile üretilmektedir. Sistemin şematik gösterimi ek olarak verilmiştir.

Ön arıtma ünitesine sağlanan ham su, betonarme su sarnıcından sağlanmaktadır. Ham su deposuna alınan su 2 ppm seviyesine kadar otomatik olarak klorlanmakta ve takiben pompalar vasıtasıyla sisteme gönderilmektedir. Sisteme gönderilen ham su ön işlem ünitesinden geçirilerek deiyonize su üretilmekte ve bu su sadece distilatörün beslenmesinde kullanılmaktadır. Distilatörde üretilen enjeksiyonluk su 30 ton kapasiteli ceketli distile su depolama tankında depolanmaktadır. Daha sonra pompa vasıtasıyla üretim alanına dağıtım hattı ile dağıtımı yapılarak enjeksiyonluk su kullanım noktalarına ulaştırılmaktadır. Sistemin tamamı kapalı çevrim hat üzerinden sanite tip pompa ile sirküle edilmektedir. Enjeksiyonluk su depolama tankı hava kontaminasyonundan 0,2 mikronluk membrane filtre ile korunur. Sistem sıcak sistemdir. Su sürekli sirküle edilmektedir ve sıcaklığı 85-90°C olmalıdır. Sıcak sistem olduğu için sürekli pastörizasyon sağlanmakta, uzun tatil dönemleri gibi sistemin durdurulup boşaltılması gereken durumlarda, sistem tekrar üretime başlamadan önce depolama tankları ve dağıtım hatları saf buhar ile sterilize edilmektedir. Sistemin tamamı bilgisayar programı vasıtasıyla otomatik olarak kontrol edilmektedir. Sistem üzerindeki sıcaklık ve iletkenlik problemleri vasıtasıyla alınan veriler 24 saat kesintisiz olarak trendlere aktarılmaktadır. Sisteme aşağıda verilen parametre değerleri kayıt edilmektedir.

1. Sirküle olan dönüş suyu iletkenlik
2. Sirküle olan dönüş suyu sıcaklık
3. Sirküle olan dönüş suyu basınç
4. Sirküle olan dönüş online TOC (Total organic carbon) ölçümü
5. Depolama tankı sıcaklığı
6. Depolama tankı seviye kontrolü

Sistemde üretilen ve sirküle edilen enjeksiyonluk suyun mikrobiyal kalitesi güvence altına alınmakta, yapılan işlem tüm kayıtları trend olarak alınmaktadır. Sistemde üretilen ve sirküle suyun mikrobiyal ve kimyasal kalitesi 17 ayrı noktadan alınan numunelerle, yazılı kontrol programında belirlenen sıklıkta EP'ye göre hazırlanan metotlarla test edilmektedir [63].

Mikrobiyolojik ve kalite kontrol laboratuvarında preparasyon ve testlerinde kullanıma uygun spesifikasyonlarda su üretimi sağlayan bağımsız saf su üretme sistemi mevcuttur.

HVAC ve su sisteminin bakımı ve servisi

HVAC sisteminin bakım işlemleri Klima Santralleri Çalıştırma ve Bakım Talimatına göre yapılır. HVAC sisteminin bakım planı yıllık bakım programlarını içermektedir ve tüm bakım faaliyetleri Klima Santralleri Periyodik Bakım Formuna göre yürütülmektedir [59].

Su sisteminin sanitasyon işlemleri Su Sistemi Temizlik ve Sanitasyon Talimatına göre yapılır. Su sisteminin bakımı, su sistemi yıllık bakım formunda belirtilen aylık periyotlarda yapılır ve log book'una kayıt edilir.

HVAC ve su sistemi tüm beklenmeyen durumlar için online olarak izlenmekte ve gerekli önlemler alınacak otomasyon üzerinden takip edilmektedir.

Diğer sistemler

Yardımcı işletmeler çizimleri ek olarak verilmelidir.

Buhar sistemi:

Firmamız endüstriyel buharı Elektrik Üretim A.Ş. 'den tedarik etmektedir.

Saf buhar ise su sistemine entegre olan buhar jeneratöründe üretilip, borulama sistemi ile ilgili bölümlere dağıtımı yapılmaktadır. Buhar jeneratörünün kapasitesi 300 kg/saat. Üretilen buhar saf su ve enjeksiyonluk su hatları sanitasyonu, serum dolum, serum solüsyon, ampul ve flakon solüsyon sanitasyonları için kullanılmaktadır.

Sistemde üretilen buharın mikrobiyal kalitesi 5 ayrı noktadan alınan numunelerle, yazılı kontrol programında belirlenen sıklıkta EP'ye göre hazırlanan metotlarla test edilmektedir.

Jeneratör sistemi:

Elektrik kesintilerinde 15 saniye içinde otomatik olarak devreye giren 775 KVA kapasiteli 1 adet jeneratör vardır ve dağıtımı tüm fabrikaya yapılmaktadır. Şebeke elektriği geldiğinde de herhangi bir dalgalanma olmadan otomatik olarak devreden çıkmaktadır.

Kesintisiz güç kaynağı (UPS):

UPS sistemi 50 KVA ve 30 KVA kapasiteli 2 adet UPS sisteminden oluşmaktadır. 60 KVA laboratuvar ve 20 KVA idari bina için kullanılmaktadır.

Basınçlı hava:

Tüm fabrika makinalarının pnömatik enstrümanlarının ve ürünle teması olmayan ekipmanların havasını sağlıyor. Besleyen 11,52 m³/dakika kapasiteli 1 adet vidalı markalı kompresör ve serum dolum üretim ve ampul dolum üretim bölümleri ve ürünle teması olan kontamine riski olan noktaları besleyen 1 m³/dakika kapasiteli Marka model kompresöre sahiptir.

Doğalgaz sistemi:

Buhar kazanlarını ve mutfakı besleyen sm³/yıl tüketimi olan doğalgaz sistemi vardır.

Saf azot :

..... gaz firmalarından sertifikaları ile temin edilmektedir.

Saf oksijen :

..... firmalarından sertifikaları ile temin edilmektedir.

Ekipman

Firma içerisinde varolan tüm ekipmanlara (üretim ekipmanları, analitik cihazlar, havalandırma, su, azot, buhar sağlayıcısı ekipmanlar gibi) ait teçhizat listesi ek olarak sunulmuştur.

Ekipman bakımı:

cGMP çalışma şartlarını sağlamak için bakım faaliyetleri teknik bölüm ve dış tedarikçiler tarafından yürütülmektedir. Teknik bölüm tarafından gerçekleştirilen bakım faaliyetleri standart operasyonel prosedürlere ve talimatlara göre gerçekleştirilmektedir [19].

Gerçekleştirilen bakımlar prosedürlerde ve talimatlarda detaylandırıldığı üzere çalışma talimatlarında ve kütük defteri ile kayıt altına alınır.

Kalifikasyon, validasyon ve kalibrasyon işlemleri:

Kalifikasyon ve validasyon: Firmamızda uygulanan tüm validasyon ve kalifikasyon işlemleri bütün ekipman, sistem ve kontrolü kapsayacak şekilde Validasyon Master Planı Prosedürü doğrultusunda yıllık olarak planlanmıştır.

Validasyon çalışmaları kalite güvence bölümü tarafından planlanmakta, yönetilmekte ve kontrol edilmektedir. Aşağıda belirtilen validasyon/kalifikasyonları kapsamaktadır [31].

1. Ekipman/Cihaz Kalifikasyonu
2. Proses Validasyonu
3. Havalandırma Sistemi Kalifikasyonu
4. Yardımcı İşletmeler Kalifikasyonu
5. Temizlik Validasyonu
6. Bilgisayarlı Sistemler Validasyonu
7. Analitik Metot Validasyonu

Kalibrasyon işlemleri: Kalibrasyon faaliyetlerinin düzenli olarak yürütülmesinin sağlanması için ekipman ve cihazlara numara verme ve teçhizat talimatı oluşturulmuştur. Bu talimat kalibrasyon yapılan tüm cihazları ve bölümlerdeki ekipmanları kapsar. Her yılın başında kalibrasyon planı hazırlanır ve planda tüm ekipman ve cihazlar belirtilir. Planlanan kalibrasyonlar uluslararası standartlara uygun olarak gerçekleştirilir [64].

Temizlik ve sanitasyon: Temizlik/sanitasyon/dezenfeksiyon/sterilizasyon işlemleri, her bir sistem, ekipman, makine, araç ve malzeme için hazırlanmış olan talimatlar doğrultusunda yapılır. Sistem, ekipman ve makinaların özelliğine göre manuel temizlik ve otomatik yerinde temizlik işlemi uygulanır.

Dezenfeksiyon ajanlarının değiştirilmesi: Temizlik işlemi sırasında uygulanacak tüm temizlik malzemeleri ve kullanımları talimatlarda tanımlanmıştır. Kullanılan dezenfektanlar dayanıklılığın önlenmesi amacı ile periyodik olarak değiştirilmektedir.

Temizlik validasyonu

Üretim ekipman ve alanların temizlik talimatları ve prosedürleri valide edilmiştir. Temizlik validasyonu en kötü senaryo yaklaşımına, analitik metot ve geri dönüşüm çalışmalarına dayanmaktadır. En kötü durum yaklaşımı aşağıdakileri kapsar [65].

1. Ekipman tipi
2. Temizlik ajanları
3. Temizlik metodu
4. Ürün kalıntı karakteristikleri
5. Çözünürlük
6. Dozaj
7. Toksisite

Swap ve rinse noktalarının ve alınacak numunelerin seçimi, en kötü noktalara göre belirlenir ve kabul edilebilir kimyasal kalıntı, mikrobiyal yük seviyelerine göre analiz gerçekleştirilir. Valide edilmiş analitik metotlar, temizlik validasyonundaki kalıntıların tespit edilmesi için kullanılır [66].

Temizlik kontrolü: Temizlik işlemleri her bölümün bu konuda eğitilmiş personeli tarafından yapılır ve temizlik aktiviteleri kayıt edilir. Temizlik aktiviteleri tamamlandığında görsel verifikasyon yapılır ve bölüm sorumlusu tarafından onaylanır. Temizlik işleminin onayından sonra ilgili sistem, makine, ekipman, cihaz veya malzeme kullanıma alınır. Yapılan temizlik işleminin etkinliği, tanımlanmış periyotlarda kimyasal ve mikrobiyolojik yöntemlerle kontrol edilerek doğrulanır. Uygulanan temizlik prosedürü valide edilmiş olmalıdır [67].

Dokümantasyon

1. Dokümanların hazırlanması, revize edilmesi ve dağıtımı
2. Dokümantasyon sistemi

Firmamızda, cGMP ile ilgili kritik dokümantasyon Kalite Güvence Bölümü veya ilgili bölümlerle ortaklaşa standart çalışma prosedürlerine uygun olarak hazırlanır, onaylanır ve dağıtılır. Dokümanların nasıl hazırlanacağına, içeriğine, tekrar kontrol periyoduna, onayına,

dağıtımına ve yürürlükten kaldırılmasına dair hazırlanmış yazılı prosedürler bulunmaktadır [26].

Hazırlanan her doküman için bir doküman numarası verilmekte, dokümanda yapılan değişiklikler revizyon numarası ile tanımlamakta, doküman yürürlük ve gözden geçirme tarihi verilmektedir.

3. Dokümantasyon sistemi sorumluluğu

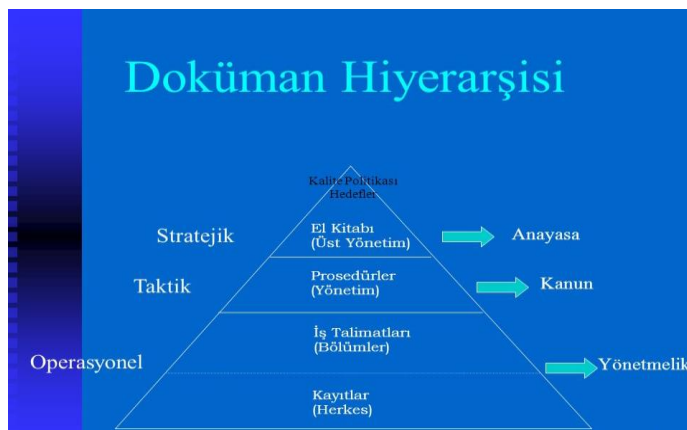
Dokümanların hazırlanması, revizyonu, dağıtımı ve tüm orijinal dokümanların muhafazası konularının organizasyon ve takibinden Kalite Güvence Bölümü sorumludur.

4. Master dosyaların depolanması

Master dosyalar kalite güvence bölümü tarafından oluşturulur. Master dosya içinde birim formül, başlangıç malzemeleri, ürün spesifikasyonu, kontrol yöntemi, üretim metodu, seri üretim kayıtları, bilimsel veriler ve stabilite protokolleri bulunmaktadır. Master dosyaların arşivde muhafazasından Kalite Güvence Bölümü sorumludur [26].

5. Doküman hazırlama için standart format ve talimatlar

Yürürlükteki dokümantasyon yönetimi ve kontrolü prosedürü doküman hazırlamak için gereken standart format ve talimatları kapsamaktadır. Aşağıda hazırlanan ana dokümanların başlıkları verilmiştir. Dokümantasyon hiyerarşisi Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Dokümantasyon hiyerarşisi

6. Dokümantasyon kontrolü

Dokümanların kontrolü ve takibinden Kalite Güvence Bölümü sorumludur.

7. Kayıt saklama süresi

Kayıt saklama süresi Kalite Kayıtlarının Arşivlenmesi Talimatında oluşturulmuştur ve uygulamalar bu talimata göre gerçekleştirilir [8].

8. Elektronik kayıtların düzenlemesi

Elektronik ortamda oluşturulan kayıtlar “File Server” üzerinde saklanır. File Server üzerindeki elektronik dokümanların yedeklemesi haftanın her günü her gece saat 00.30’da sistemin otomatik olarak çalışmasıyla External Yedekleme Ünitesi’ne yapılır. Yedekleme işlemlerinin yürütülmesi Bilgi İşlem Bölümünün sorumluluğundadır.

9. Ürünle ilgili diğer belgeler aşağıda sıralanmıştır [68].

- a) Ürün Master Dosyaları
- b) (ISO 9001:2009)
- c) Planlar
- d) Spesifikasyonlar
- e) Akış Şemaları
- f) Listeler
- g) Formlar (Değişiklik kontrol, düzeltici önleyici, müşteri şikâyeti, red ve geri çekme sapma ve vb.)
- h) Stabilitate Raporları
- i) Validasyon Dokümanları
- j) Kalibrasyon Dokümanları
- k) Kalite Kayıtları
- l) Ulusal ve Uluslararası Yasal Yönetmelikler ve standartlar
- m) Denetim Raporları (İç ve dış)
- n) Bakım Kayıtları
- o) Temizlik Kayıtları
- p) Yıllık Gözden Geçirme Raporları

- q) Çevre Tesis İzleme Raporları
- r) Log booklar

10. Diğer dokümanlar

Diğer dokümanlar örneğin iş sağlığı ve güvenliği, işçi kayıtları şirket bölümleri tarafından standart çalışma prosedürlerine/talimatlarına bağlı kalınarak hazırlanır, onaylanır ve dağıtılır. Orijinal dokümanlar uygun bir şekilde saklanır ve kontrol edilir [68].

Üretim

DGK İlaç'ta cGMP gerekliliklerine uygun olarak serum, ampul ve flakon üretim bölümlerinde üretim faaliyetleri yapılmaktadır. Tüm üretim faaliyetleri Üretim Faaliyetleri Prosedürü'nde tanımlanmıştır. Firmamızda üretilen ürünlere ait akış şemaları tanımlanmıştır.

1. Serum üretim için proses akış şeması

Serum üretim; tartım, solüsyon hazırlama, dolum, otoklav, optik kontrol ve sekonder ambalajlama kısımlarından oluşmaktadır. Serum üretimi için proses akış şeması aşağıda verilmiştir.

2. Ampul üretim için proses akış şeması

Ampul üretim; tartım, ampul yıkama ve depirojenizasyon, solüsyon hazırlama, dolum, otoklav, optik kontrol ve ambalajlama kısımlarından oluşmuştur. Ampul üretimi için proses akış şeması aşağıda verilmiştir.

3. Flakon üretim için proses akış şeması

Flakon üretim; tartım, flakon yıkama ve depirojenizasyon, solüsyon hazırlama, dolum, kapama, otoklav, optik kontrol ve ambalajlama kısımlarından oluşmuştur. Flakon üretimi için proses akış şeması aşağıda verilmiştir.

Başlangıç maddelerinin, ambalaj malzemelerinin, yarı mamul ve mamullerin ele alınması

Üretim tesisimizin hammadde, ambalaj malzemesi, yarı mamul ve bitmiş ürünü düzenli bir şekilde depolamaya imkân verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip, sıcaklık ve nem kontrollü bir deposu bulunmaktadır [2,32].

Depo alanlarının, sıcaklık ve nem değerleri rutin olarak kalibrasyonu yapılan cihazlar ile sürekli olarak izlenmektedir. Özel depolama koşulu gereken hammaddeler için ise gerekli koşullar sağlanmakta ve kontrol altında tutulmaktadır. [29].

Depo iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde dizayn edilmiş olup materyal ve depo yönetimi için hazırlanmış yazılı prosedür/talimatlara göre yönetilmektedir. Boşaltma ve yükleme platformları materyal ve ürünleri iklim koşullarından koruyacak şekilde dizayn edilmiştir.

Her gelen hammadde/ambalaj malzemeleri lotunun mal kabulü DGK Bilgi Yönetim Sisteminden sistemi üzerinden yapılmaktadır. Mal kabul işleminin ilk aşaması olarak malzeme kodu, tedarikçi lotu, miktarı bilgilerin içerene malzeme tanıtım etiketi çıkarılarak gelen malzemenin üzerine yapıştırılır. Mal kabul işleminin son aşaması olarak da karantina etiketleri gelen her hammadde/ambalaj malzemeleri için oluşturularak kap üzerine yapıştırılır. Karantina statüsünde olan bir hammadde veya ambalaj malzemesinin üretim/ambalaj emrine bağlanması sistem üzerinde engellenmiş olup dolayısıyla bu materyallerin üretim işlemine alınması mümkün olmamaktadır. Numune alma işlemi sonrası, numune alınan her ambalaj Kalite Kontrol Laboratuvarı tarafından etiketlenmektedir. Hammadde ve ambalaj malzemesinin kontrol ve analizler sonrasında onaylanmasının ardından hammadde ve ambalaj malzemesinin Kalite Kontrol Laboratuvarı tarafından yeşil etiket yapıştırılarak karantinadan kabule çevrilmekte ve serbest bırakma işlemi sonrasında otomatik olarak kullanıma açılmaktadır. Sistemde yapılan güvenlik sınırlandırması ile sadece Kalite Kontrol Laboratuvarına hammadde ve ambalaj malzeme statü değişikliği yetkisi verilmiştir. Kabul statüdeki hammadde ve ambalaj malzemesi üretim ve ambalaj emrine bağlanarak üretime alınabilmektedir. Kalite Kontrol Laboratuvarı tarafından yapılan analizlerde uygun bulunmayarak red edilen hammadde ve ambalaj malzemeleri için ise malzemenin üzerine Red etiketi yapıştırılarak ürünler Red Depoya alınır [69].

Üretilmiş her ürün serisi sistem üzerinde oluşmakta olup bu şekilde satış izni verilmemiş ürünün fatura edilmesi engellenmektedir. Mesul Müdür tarafından satış izni verilen her ürün partisinin statüsü Kalite Kontrol ve Kalite Güvence tarafından onayı yapılarak ürünün fatura edilmesi sağlanmaktadır. Sistemde yapılan güvenlik sınırlandırması ile önce Kalite Kontrol ve daha sonra Kalite Güvence personeline bitmiş ürünlerin statü değişikliği yetkisi verir.

Red, imha ve iade statüsündeki hammadde, ambalaj malzemeleri ve ürünlerin de Red Depo da muhafaza edilerek bunların kullanımları veya fatura edilmeleri önlenmektedir. Red edilen hammadde ve ambalaj malzemeleri firmasına iade edilmekte veya imha edilmektedir. Red edilen ürünler ise imha edilmektedir.

Proses validasyonu

Proses validasyonları prospektif, eşzamanlı ve retrospektif validasyon kapsamında değerlendirilir. Tüm yeni üretim prosesleri prospektif validasyona tabi tutulmaktadır. Mevcut üretim prosesleri gerekli görüldüğü durumlarda [proses kaynaklı hatalar ya da spesifikasyon dışı durumlarda) ve retrospektif validasyon sonuçlarına göre revalidasyona tabi tutulur. Proses validasyonu aşağıdaki başlıkları kapsar [70].

1. Kritik proses basamakları
2. Kritik proses parametre ve limitleri
3. Ürün spesifikasyonları için fiziksel ve kimyasal testler
4. Üretimde devamlılık ve kararlılık

Kalite kontrol

cGMP ve cGLP yönetmeliklerine uygun olarak yürütülen Kalite Kontrol işlemleri Kalite Kontrol Kimya ve Kalite Kontrol Mikrobiyoloji Laboratuvarları tarafından yürütülmektedir. Laboratuvarlarımız üretmekte olduğumuz tüm ürün tiplerinin hammadde, yardımcı madde, ambalaj malzemeleri, yarı mamul ve bitmiş ürün analizlerini yapmaya yeterli kapasitede ve güncel teknolojiye göre üretilmiş cihazlara sahiptir. Laboratuvar çalışmaları hakkında eğitilmiş, yeterli sayıda kalifiye personelden oluşan Kalite Kontrol Bölümü'nün sorumlulukları aşağıda verilmiştir [20].

1. Hammadde, yardımcı madde, ambalaj malzemeleri, yarı mamul ve bitmiş ürünün spesifikasyon ve farmakopelere göre fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik analizleri yapılmaktadır.
2. Hammadde, ambalaj ve bitmiş ürün onayı verilmektedir.
3. İnproses Kontrol Talimatına göre üretim inproses kontrolleri yapılmaktadır. İnproses kontrol Kalite Kontrol Bölümüne bağlı olup üretimde kalitenin tesis edilebilmesi için tüm inproses kontroller onaylanmış spesifikasyonlara göre inproses kontrol personeli tarafından yapılmakta ve kaydedilmektedir.
4. Hammadde ve ambalaj malzemelerinin firmaya girişinden işlem görüp bitmiş ürün haline gelinceye kadar geçirdiği bütün aşamalarda yazılı spesifikasyonlara ve metotlara göre numuneler alınmakta ve analizler yapılmaktadır.
5. Analitik metot validasyonları gerçekleştirilmekte, proses ve temizlik validasyonlarının analizleri de yapılmaktadır.
6. Çevre izlemelerini (örnek; analitik, suyun mikrobiyolojik analizi, hava ve yüzeylerin mikrobiyolojik kontrolleri) gerçekleştirmektedir.
7. Saf su ve enjeksiyonluk sularda fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik kontrolleri yapılmaktadır.
8. Sterilite ve endotoksin testlerini gerçekleştirmek. Mikrobiyoloji Laboratuvarında sterilite kontrolleri için bir adet sterilite test odası bulunmaktadır.
9. Otoklav ve tünel validasyonlarında kullanılan biyolojik indikatörlerin kontrolü ile hava hız ölçümleri yapılmaktadır.
10. Azot gazı ve basınçlı hava partikül ve mikrobiyal ölçümleri de Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından yapılmaktadır.
11. Bitmiş ürün stabilite analizlerini yapmak. Stabilite Talimatında belirtilen esaslara uygun olarak stabilite numuneleri alınmakta ve yapılan testlerle ilgili kayıtlar tutulmaktadır.
12. Laboratuvar ekipmanlarının kullanım talimatlarını ve prosedürleri hazırlanmaktadır.
13. Kalite Kontrol analizlerini yıllık trendler alacak şekilde kayıt altına almak ve yıllık trendler olarak değerlendirmeler yapmaktadır.
14. Laboratuvarlarda yapılan tüm işlemleri yazılı prosedürlere uygun olarak yapmak. Tüm laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, çalışma standartları ve kültür besi yerleri yazılı prosedürlere/talimatlara göre hazırlanmaktadır.

Kontratlı (fason) imalat ve analiz

Yeterli kalitede ürün üretebilmek ve ürünün kontrolünü sağlayabilmek için kontratlı imalat ve analiz doğru şekilde tanımlanarak kontratı veren ile kontratı kabul eden arasında anlaşma yapılarak kontrol edilir.

Kontratı veren ile kontratı kabul eden arasında imzalanan sözleşme ayrıntılı olarak her partinin kalite ölçütleri, denetimler, şikâyetler, geri çekme, alt sözleşmeler, yıllık ürün değerlendirmesi, ekipman kalifikasyonu, proses validasyonu, üretim, ambalajlama, ürün testleri, serbest bırakma, şahit numuneler, depolama konularını kapsar. Kontratı veren proses, ekipman, test metotları, spesifikasyonlar ve diğer sözleşme gerekliliklerindeki değişikliklerden bilgilendirilmeden ve bunları onaylamadan bu değişiklikler uygulamaya alınamaz [42].

Dağıtım, şikâyetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme

Dağıtım: Ambalajlanmış bitmiş ürünler, bitmiş ürün depoya transfer edilir, malzemeler burada raflı sistemde paletler üzerinde saklanır [71].

Satış ve ürünlerin dağıtımından DGK İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. sorumludur. Ürünlerin alıcıya sevk edilebilmesi için, öncelikle DGK Bilgi Yönetim Sisteminde açılmış olan siparişe göre faturalandırılması gerekmektedir. Dağıtım kayıtları muhafaza edilir.

Şikâyetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme: Hayvan sahibi, veteriner hekim, eczacı ya da farklı bir kaynaktan alınan tüm şikâyetler Şikâyetlerin Yönetimi Prosedüründe belirtildiği şekilde değerlendirilmekte ve kayıt altına alınmaktadır. Şikâyetlerin incelenmesi, değerlendirilmesi ve aksiyonların alınması gerekli tüm sorumluların katılımı ile yapılır. Bu sorumlular; Sorumlu yönetici, kalite güvence müdürü, kalite kontrol müdürü ve gerekli olduğunda üretim müdürü, ruhsatlandırma müdürü ve satış müdürüdür. Şikâyet sonucu alınan tüm kararlar ve önlemler de kayıt altına alınmaktadır [44].

Ürün kusurları ve geri çekme gerektiren durumlar;

1. Sızma, tahribat, malzeme bozukluğu, fabrikasyon hatası, uygun olmayan ambalaj gibi ambalaja yönelik hatalar,

2. Etiket düşmeleri, karışıklığı, yanlış etiket, yetersiz bilgi, hatalı bilgi, baskı bozukluğu gibi etiketleme ve baskı hataları,
3. Birim ağırlıkta sapma, etkin madde miktarında sapma, yanlış madde, aktivitenin limitler dışında olması, yabancı madde, kontaminasyon, çapraz kontaminasyon, sterilitesinin bozulması, pirojen varlığı, kimyasal bozulma, görünüş, şekil bozukluğu, çökme, bulanıklık, belirsiz maddeler, belirtilen standartlardan sapmalar gibi içerik hataları,
3. Etkisizlik, ciddi ters etki ve toksisite gibi etki ile ilgili hatalar,
4. İzinsiz üretim, izinsiz olarak formül, ambalaj, üretim yeri değişikliği, son kullanma tarihinin geçmesi, iyi üretim uygulamaları esaslarına uyulmaması gibi diğer sebepler.

Bir şikâyetin sahtecilikten kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için özel dikkat gösterilmektedir. Bozuk olduğu tespit edilen veya bu konuda şüphe duyulan ürünlerin gerektiği takdirde piyasadan hızla ve etkin bir şekilde geri çekilebilmesi için Geri Çekme Prosedürü oluşturulmuştur [45].

Geri çekme işlemlerine ilişkin yürütme ve koordinasyondan geri çekme ekibi sorumludur.

Kendi kendini denetleme

Yıllık iç denetim planı oluşturularak güncel cGMP ve cCGLP kurallarına uygunluğun izlenmesi, eksik uygulama olup olmadığının kontrolü, gerekli görülen iyileştirici önlemlerin alınması amacıyla Kalite Güvence Bölümü tarafından denetleme grubu ile birlikte gerçekleştirilir ve yönetilir.

Denetleme grubu, denetlenen bölümün sorumlusunu ve personelini içermeyecek şekilde bağımsız ve yeterli tecrübeye sahip ehliyetli kişilerden oluşmaktadır.

İç denetim sırasında belirlenen bulgular, ilgili prosedürde tanımlanan formata göre Kalite Güvence Bölümü tarafından raporlanır ve ilgili bölüm yöneticilerine iletilir. Bu formatta düzeltici/önleyici eylemler, sorumlu personel ve bitiş tarihi mevcuttur. Alınan düzeltici/önleyici eylemlerin etkinliğinin izlenmesi de Kalite Güvence Bölümünün sorumluluğundadır [72].

Ekler: Üretim yeri ana dosyasında aşağıdaki ekler detaylıca hazırlanarak sunulmalıdır [51].

1. Üretim Yeri İzin Belgesi
2. cGMP Sertifikası
3. Ürün Listesi
4. Üretim Yeri Çizimi (Ölçek: En az 1/100)
5. Üretim Yeri Görüntüsü
6. Organizasyon Şeması
7. Tesis Planı
8. Yerleşim Planı ve Malzeme, Personel ve Üretim İşlemlerini Gösteren Genel Akış Şemaları
9. HVAC Sistemleri
10. Su Sistemi
11. Yardımcı İşletmeler
12. Teçhizat Listesi

3.1.2. Validasyon ana planı

Örnek validasyon ana planı aşağıda verilmiştir. Bu örnek göz önünde bulundurularak ve firma ihtiyaçlarına göre ve firma faaliyetleri ile ilişkilendirilerek yeni bir validasyon ana planı yayınlanabilir. Yurt dışı ve yurt içi denetimler için dokümanlar iki dilde hazırlanabilir. Aşağıdaki validasyon ana planı iki dilin aynı dokümanda içeren bir örnektir. [73,74] numaralı kaynak validasyon ana planı hazırlanırken başvurulacak ana kılavuz olarak kullanılabilir.

Firma adı: DGK ilaçları

Dökümanın adı: Validasyon ana planı

Doküman No: GMPVMP-006. Validasyon ana planı hazırlayan ve onaylayan kişiler Çizelge 3.10'de verilmiştir.

Çizelge 3.10. Validasyon ana planı hazırlayan ve onaylayan kişiler

	İsim / Ünvan	İmza	Tarih
Hazırlayan	Kalite Güvence Uzmanı		
Kontrol Eden	Kalite Güvence Müdürü		
Onaylayan	Sorumlu Yönetici		

Validasyon ana planına ait içindekiler bilgisi yazılmalıdır.

Amaç

Bu prosedür, DGK İlaçları'nda yapılacak tüm validasyon ve kalifikasyon aktivitelerinin esaslarını, sorumlulukları ve zaman planlamasını belirlemeyi amaçlar.

Kapsam

Validasyon Ana Planı aşağıda yapılacak validasyonları kapsamaktadır.

1. Ekipman / cihaz kalifikasyonu
2. Havalandırma sistemleri kalifikasyonu
3. Temizlik validasyonu
4. Analitik metot validasyonu
5. Bilgisayarlı sistemler validasyonu
6. Yardımcı işletmeler kalifikasyonu
7. Proses validasyonu

Sorumluluk

Validasyon ana planı işlev ve sorumlulukları Çizelge 3.11'de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Validasyon ana planı işlev ve sorumlulukları

İşlev	Sorumluluk
Sistem/Ekipman Sahibi	▪ Sistem/Ekipman ile ilgili prosedürlerin hazırlanmasını uygulanmasını sağlamak. ▪ Validasyon ekibinde yer almak ▪ Hazırlanan dokümanları onaylamak ▪ Validasyon çalışmaları için gerekli kaynağı sağlamak./
Validasyon Ekibi	▪ Validasyon dokümanlarını (Validasyon planı, Validasyon protokolü, test planı ve validasyon raporu) hazırlamak ▪ Validasyon öncesi kritik parametrelerin, validasyon kapsamına alınacak kritik işlemlerin risk değerlendirmesinin yapılması ▪ Testleri uygulamak. Revalidasyon çalışmalarının yürütülmesi.
Kalite Güvence Müdürlüğü	▪ Validasyon dokümanlarını gözden geçirmek, onaylamak/ Validasyon sırasındaki değişiklik yönetimi ve sapmaları kontrol etmek, onaylamak ve yönetmek.

Uygulama

Validasyon uygulamaları: Validasyon master planı çerçevesinde validasyon aktiviteleri validasyon prosedürüne göre yürütülür. Validasyon ekibinin aldığı eğitimler eğitim prosedürüne uygun olarak kayıt altına alınır. Validasyon kapsamında hazırlanan tüm dokümanlar dökümantasyon yöntemi prosedürü ve doküman kontrol prosedürü kapsamındadır [31].

Risk analizi: Validasyon protokolünün hazırlama süresince veya öncesinde en az bir adet risk analizi yapılmalıdır. Olası sapmalar/hatalar tanımlanmalı ve her bir işlem adımı için ve bitmiş ürünün kalitesinin değerlendirmesinde bu sapmaların etkisinin anlamı değerlendirilmelidir. Proses adımları ve kritik proses parametreleri bu anlamda tanımlanmalı ve valide edilmelidir.

Her bir kalifikasyonda tesisin kritik parametreleri ve çevre şartları, analiz baz alınarak gözlemlenir. Bu analiz kritik donanım parçaları ve fonksiyonlarını tanımlamaya yardımcı olur ve bu yüzden kalite ile ilgili yönlerin tüm aşamalarında yeterlilik harcamalarını sınırlar [16,30]. Ayrıca, çalışma usulleri, bakım faaliyetleri ve kalibrasyon programlarının içeriği bu analiz ile tanımlanır. Ekipman kalifikasyonu 4 aşamada tamamlanır [31].

Dizayn kalifikasyonu (DQ):

1. Dizaynın URS gereksinimlerini karşıladığı doğrulanmalıdır.
2. Dizaynın cGMP'ye uygun olduğu kanıtlanmalı ve dökümante edilmelidir.
3. Dizaynın VMP ile uyumlu olduğu doğrulanmalıdır.
4. Yardımcı işletmelerin gerekliliklerinin uygun ve valide olduğu doğrulanmalıdır.
5. Bütün gerekli yardımcı dokümanların belirlendiği doğrulanmalıdır.
6. Sistemin kalibre edilebilirliği doğrulanmalıdır.
7. Sistemin bakımının yapılabilir olduğu doğrulanmalıdır.
8. Personelin eğitiminin gereklilikleri doğrulanır.
9. Sistemin ürün ve personelin güvenliğini sağlayacak şekilde çalıştığı doğrulanmalıdır.
10. Sistemin, uygulanabilir ulusal standartlara ve kılavuzlara uygun olduğu doğrulanmalıdır.

Kurulum kalifikasyonu (IQ):

1. Sistemin bütün parçaları doğrulanır.
2. Kurulumun belirtilen şekilde yapıldığı doğrulanır.
3. Operasyonel fonksiyonların özet tanımlamasını içerir.
4. Elektriksel kurulum doğrulanır.
5. Tüm alarmlar ve göstergeler doğrulanır.
6. Ekipmanın kullanılan versiyonu doğrulanır.
7. Bütün ekipmanların seri numaraları ve modelleri tanımlanıp, doğrulanır.
8. Ekipmanların bütün kalibrasyon sertifikaları gözden geçirilir.
9. Kurulum malzemeleri doğrulanır.
10. Çevre şartlarına uygunluk doğrulanır.
11. Sistem bakım dokümantasyonu doğrulanır.

Operasyon kalifikasyonu (OQ):

1. Tüm kurulum aşamaları doğrulanır.
2. Operasyonel fonksiyonların özet tanımlamasını içerir.
3. Alarmlar test edilir.
4. Database ya da data depolama bütünlüğünün test edilir.
5. Ekipman fonksiyonlarının test edilmesi.
6. Gerektiği yerde, yazılım doğrulanması.

Performans kalifikasyonu (PQ):

1. Performans kriterlerinin ve test prosedürlerinin tanımlanması.
2. Kritik parametrelerin önceden belirlenmiş spesifikasyonlarla belirlenmesi.
3. Test aralıklarının tanımlanması
4. Metot validasyonu
5. Analitik metot validasyonu

Metot validasyonu analitik metodun istenen spesifikasyonlara uygunluğunu sağlayan prosestir. Metot validasyonu aşağıdaki sistem uygunluk testlerini karşılamalıdır [75].

1. Seçilebilirlik

2. Doğruluk
3. Kesinlik
4. Tekrarlanabilirlik
5. Ara Kesinlik
6. Tekrar elde edilebilirlik
7. Geri kazanım
8. Doğrusallık
9. Deteksiyon limiti
10. Kantitasyon limiti

Farmakope metotları, doğrulama yapılarak kullanılır:

Bakteriyel endotoksin testi metod validasyonu: Bakteriyel endotoksin testi, Horseshoe crab [*Limulus polyphemus*]'dan amoebocyte lysate kullanan, gram negatif bakteri kökenli endotoksinlerin saptanması ve ölçülmesi için kullanılır. Bakteriyel endotoksin testi için monografda herhangi bir yöntem adı verilmeden test yöntemi anlatılıyorsa Gel-Clot Tekniği kullanılır.

Sterilite testi metod validasyonu: Sterilite testi besiyerleri üretebilirliğini ispatlamak amacıyla yapılır [75].

Proses validasyonu

Bir prosesin yüksek derecede güvenilirliğini, peş peşe üretilen ürünlerin kalitesinin sabitliğini garanti altına almak için uygulanan yazılı prosedürdür. Proses validasyonları proses validasyonu prosedürüne göre yürütülür. 3 ayrı proses validasyon tipi vardır [70].

1. Prospektif validasyon; Üretimine yeni başlanan ürünler veya önemli bir değişiklik nedeniyle validasyon serisi yapılmasına karar verilen ürünler için prospektif validasyon uygulanır [70].
2. Eş zamanlı validasyon; Prosesleri iyi bilinen veya üretimi uzun süredir devam eden, kritik olmayan bir değişiklik yapılacak proseslerin rutin üretim aşamasında valide edilmesi için eş zamanlı validasyon uygulanır. Prospektif veya eş-zamanlı validasyon

için en az üç serinin arka arkaya ve başarılı şekilde, spesifikasyonlara uygun olarak üretilmiş olması gereklidir [70].

3. Retrospektif validasyon; Retrospektif validasyon, daha önce üretilmiş ve serbest bırakılmış serilere ait veriler temel alınarak yapılır [70].

Temizlik validasyonu

Temizlik validasyonu, ekipman veya ekipman parçalarının yazılı temizlik prosedürlerine göre ve önceden belirlenmiş temizlik limitleri içinde, temizlenmiş olduğunun dokümante edilmiş kanıtıdır. Temizlik prosedürünün içermesi gereken kısımlar [70]:

1. Temizlenen ekipman parçalarının taşınması ve izlenmesinin sorumlulukları belirlenir.
2. Temizlik prosedürünün uygulama alanları belirlenir. Örneğin, suda çözünen ya da suda çözünmeyen ürün kalıntıları, tanımlanan ya da farklı ürünlerin temizlenmesi.
3. Temizlik ajanları ve yardımcıları [örneğin, fırçalar, pompalar)
4. Temiz bekleme, kirli kalma süreleri
5. İzlenecek temizlik talimatları
6. Temizlik işleminin dokümantasyonu
7. Kabul kriteri hesaplamaları

Bilgisayarlı sistemler validasyonu

Ürün kalitesini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilecek bilgisayarlı sistemlerin doğru ve güvenilir bir şekilde çalıştıklarını ispat etmek için yapılacak çalışmalardır. Validasyon aktiviteleri bilgisayarlı sistemler validasyon prosedürüne göre yürütülür [76].

Yardımcı işletmeler kalifikasyonu

Ürün kalitesine etkisi olan tüm yardımcı tesisler için (HVAC, basınçlı hava, buhar ve su sistemi) için kalifikasyon çalışmaları yapılır ve izlenir.

Validasyon planı

Validasyon çalışmaları yıllık olarak planlanarak validasyon master planında belirtilir. Gerekli durumlarda (yeni ürün, ekipman ilave edilmesi) yıllık validasyon planı revize edilir. Gerçekleşen validasyonlar validasyon takip formu ile izlenir [73].

Revalidasyon

Validasyonu yapılmış ekipman, sistem ya da prosesin; ürün kalitesini ve validasyon durumunu etkileyen herhangi bir bakım onarım, sapma yada değişiklik sonrası ilgili revalidasyon işlemine, yapılacak risk değerlendirmesine göre karar verilir [70].

İlgili dokümanlar

Validasyon ana planı ile ilgili dokümanlar Validasyonlar ana planı içerisinde bulunmalı ve çizelge halinde verilmelidir. Bu dokümanlar Çizelge 3.12’de verilmiştir.

Çizelge 3.12. Validasyon ana planı ilgili dokümanlar

Doküman No yazılmalı	Dökümantasyon Yöntemi Prosedürü
Doküman No yazılmalı	Risk Yönetimi Prosedürü
Doküman No yazılmalı	Analitik Metot Validasyonu Protokol ve Rapor Hazırlama Talimatı
Doküman No yazılmalı	Sterilite Testi Metod Validasyon Talimatı
Doküman No yazılmalı	Bakteriyel Endotoksin Testi Metod Validasyon Talimatı
Doküman No yazılmalı	Bilgisayarlı Sistemler Validasyon Prosedürü
Doküman No yazılmalı	Proses Validasyon Prosedürü
Doküman No yazılmalı	Temizlik Validasyon Prosedürü
Doküman No yazılmalı	Ekipman ve Sistemlerin Kalifikasyon Prosedürü

Validasyon yaklaşımı

Eş zamanlı olacak şekilde 3 adet üretim boyutunda proses validasyonu yaklaşımı uygulanacaktır. Üretilen ürüne ait analitik metot validasyonu önceden tamamlanmış olmalıdır. Üretim yapılacak ekipmanın temizliği için analitik metot validasyonu önceden tamamlanmış olmalıdır. Ekipmana ait temizlik validasyonu eş zamanlı yapılacak üç seri proses validasyonu üzerinden yapılacaktır. Proses validasyonu öncesinde havalandırma kalifikasyonu ve oda alan kalifikasyonu tamamlanmış olmalıdır [70].

Ekler

Ek1- Validasyon Master Planı hazırlanmalı ve numaralandırılmalıdır.

Revizyon tarihçesi

Validasyon ana planı dokümanına ait revizyon tarihçesi Çizelge 3.13’de verilmiştir.

Çizelge 3.13. Validasyon ana planı revizyon tarihçesi

Revizyon Tarihi	Revizyon No	Revizyon Nedeni
	00	İlk yayın

3.1.3. Sapma ve capa prosedürü

Örnek sapma ve capa prosedürü aşağıda verilmiştir. Bu örnek göz önünde bulundurularak ve firma ihtiyaçlarına göre ve firma faaliyetleri ile ilişkilendirilerek yeni bir sapma ve capa prosedürü yayınlanabilir. [77] numaralı kaynak sapma ve capa prosedürü hazırlanırken başvurulacak ana kılavuz olarak kullanılabilir. Sapma ve CAPA prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler Çizelge 3.14’de verilmiştir.

Çizelge 3.14. Sapma ve CAPA prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler

Hazırlayan	Görevi	Tarih	İmza
	Kalite Güvence Uzmanı		
Kontrol Eden	Görevi	Tarih	İmza
	Kalite Güvence Müdürü		
Onaylayan	Görevi	Tarih	İmza
	Sorumlu Yönetici		

Sapma ve capa prosedürü içindekiler bilgisi yazılmalıdır.

Hedef ve amaç

Bu SOP, Sapma durumlarında sistematik olarak davranmayı kural altına almak için hazırlanmıştır. Bu SOP ye uyulması ile ürün kalitesine kesin bir etkisi olan olayların sorumlu çalışanlar tarafından tespit edilmesi, belirlenmesi ve gün ışığına çıkarılması amaç edinilmiştir.

Ayrıca bu SOP sapma durumlarında alınan acil önlemlerin doküman altına alınması, sapmaların belirlenmesi, sapmaya sebep olan olayların değerlendirilmesi, düzeltici ve önleyici tedbirlerin alınmasını tanımlar. Bunun dışında bu SOP ile aynı hataların (sapmaların) yeniden tekrarlanmaması amacı ile önleyici önlemlerin belirlenmesini sistematik bir kurala bağlar [2].

Geçerli olduğu alanlar

Bu SOP DGK İlaç Tic. ve San. AŞ nin bütün birimleri için geçerlidir.

Tanımlar ve kavramlar

Sapmanın gözlemlendiği yer: Sapmanın gerçekleştiği veya belirlendiği yer.

Bildirimde bulunan personel: Kendi çalıştığı bölümde veya başka bir bölümde gerçekleşen sapmayı tesbit edip bildiren personel [2].

Sapma: Konformiteye uymayan, önceden belirlenmiş olan prosedürlerin dışında kalan ve ürün kalitesine direk etkisi olabilecek olan olağan dışı olaylar, durumlar [2,77].

Acil tedbirler: Belirlenen bir sapma durumunda ilgili serinin negatif olarak etkilenmesini engellemek veya sapmaya sebep olan etkiyi minimize edebilmek için kısa zamanda ve hemen alınan önlemler [2,77].

Düzeltilici faaliyet: Sapmayı gidermek, düzeltmek veya ilgili üründe meydana getirdiği negatif etkiyi düzeltmek için alınan planlanmış ve tanımlanmış tedbirler [2,77].

Önleyici faaliyet: Belirlenen sapmanın yeniden ortaya çıkmasını engellemek için planlı ve tanımlanmış bir şekilde orta ve uzun vadeli olarak (Kalite Yönetim Sistemi içinde belirlenen bir veya birkaç sapma da ele alınabilir) alınan önlem ve gerçekleştirilen faaliyetler [2,77].

Sorumluluklar

Sorumlulukların belirlenmesi ve dağılımı aşağıdaki çizelgede verilmiş ve buna göre yapılmaktadır. Sapma ve CAPA prosedürü sorumluluklar Çizelge 3.15’de verilmiştir.

Çizelge 3.15. Sapma ve CAPA prosedürü sorumluluklar

Adımlar	Sorumluluklar Ve Ek Adımlar
Sapmanın bildirilmesi	Sapmayı belirleyen personel
Acil olan tedbirlerin alınması	Sapmayı belirleyen personel, bölüm sorumlusunun onayını alarak gerçekleştirir. (acil durumlarda alınan önlemin bölüm sorumlusuna hemen tedbir alınır alınmaz bildirilmesi gerekmez ve birim yöneticilerinden onay almak şartı ile çalışan kendisi karar verebilir.)
Sebebin araştırılması	Sapmayı belirleyen personel ve bölüm sorumlusu birlikte gerçekleştirir.
Risk değerlendirmesi	Sapmanın meydana geldiği bölümün sorumlusu yapar.
Düzeltilici ve önleyici faaliyetlerin tanımlanması	Sapmanın meydana geldiği bölümün sorumlusu yapar.
Risk değerlendirmesi, koruyucu ve önleyici tedbirlerin onaylanması ve kontrolü.	Kalite Güvence tarafından, sorumlu yöneticinin sorumluluğunda gerçekleştirilir.
Koruyucu ve önleyici faaliyetlerin gerçekleştirilmesi, takibi ve kontrolü	İlgili bölüm çalışanı tarafından gerçekleştirilir ve bölüm sorumlusu tarafından kontrol edilir.
Onaylama ve CAPA'nın kapatılması	Kalite Güvence ve Sorumlu Yönetici tarafından gerçekleştirilir.
Takip ve arşivleme	CAPA listesinin tutulması, takibi ve arşivlenmesi Kalite Güvence tarafından yapılır.

Genel kurallar

Her sapma döküman altına alınmalıdır. Bunun için Sapma ve CAPA Formu kullanılır. Bu form el yazısı ile doldurulur. Genel olarak GMP de dokümantasyon, düzeltme ve izlenebilirlik kuralları burada da geçerlidir. Eğer herhangi bir bilginin uygulaması yoksa (u.y) yazılarak GMP kurallarına göre bu boşluklar iptal edilecektir. Acil olarak alınan tedbirlerle ve izlenebilir dokümantasyon ile meydana gelen olayın takibi yeterli olarak sağlanabiliyorsa bu formun doldurulması gerekmeyebilir. Örnek olarak In proses kontrollerle, ayarlama, fiirenin imha edilmesi, ekipman veya cihazın yeniden kalibre edilmesi.

Sapma başvurusu

Her belirlenen sapma aynı gün bölüm sorumlusuna ve Kalite Güvence Bölümüne bildirilecektir.

Kalite güvence tüm sapma başvurularını sapma nedeninin de yer aldığı bir özet listeye kaydeder. Kalite Güvence sapma başvurularına uygun bir numara verir. Bu numaralama sistematigi yıl ve devam eden başvuru numarasından oluşur.

Örnek: 2018 yılındaki üç (3) nolu sapma;

Sapma no.: 2018-003 olarak numaralanacaktır.

Kalite güvence bölümünde olay anında kimsenin bulunmaması halinde Sapma Formu doldurulur ve saptmaya ait bilgiler e-mail aracılığı ile de bildirilir. Bu e-mail de şu bilgiler yer alır,

1. Sapma başvurusunda bulunan çalışanın adı,
2. Sapmanın gözlemlendiği yer,
3. Sapma belirlenen cihaz, ekipmanın ve sapmanın açıklanması, tanımlanması.

Başvuruda bulunan çalışan veya ilgili sorumlu sapma dökümanının başlık kısmının tamamını doldurur. Sapma özet halinde açıklanır. Alınmış olan acil önlemler varsa tanımlanır. Sapma sebebinin bildirilmesi mümkünse aynı gün dokümanite edilir, bazı durumlarda sebebin belirlenmesi zaman alabilir.

Bölüm sorumlusu saptmayı onaylar. Sapma formu daha sonra Kalite Güvence Bölümüne verilir.

Kalite güvence bölümü sapmanın tekrarlanan bir sapma olup olmadığına ve sebebin belirlenmesi için başka bir bölüm sorumlusunun görüşünün gerekip gerekmediğine karar verir. Seriye etkisi olabilecek durumlarda belirlenen saptmalar için Kalite Güvence tarafından “Seri Red” kararının verilmesi durumunda seri reddedilir. Bundan sonra Sapma Formu ilgili bölüm sorumlusuna sapma sebebinin araştırılması için verilir.

Bu durumda henüz tam olarak doldurulmamış sapma formunun fotokopisi ilgili seri dokümantasyonuna eklenir.

Risk değerlendirmesi

Sapma durumunda Risk Değerlendirmesi sapmanın meydana geldiği ilgili bölüm sorumlusu tarafından yapılır. Eğer bazı durumlarda kesin olarak sorumlu ve yetkili tayin edilemiyorsa sorumlu yönetici, bölüm sorumluları ve kalite güvencenin katıldığı bir Risk Görüşmesi yapılır. Risk değerlendirmesinin sonucuna göre Sapma Formu ilgili bölüm sorumlusu tarafından doldurulur ve Kalite Güvence tarafından kontrol edilir.

Düzeltilici ve önleyici faaliyetlerin (CAPA) tanımlanması

İlgili Bölüm Sorumlusu gerekli CAPA yı belirler. Bu arada tedbirler için sorumluluklar “kim” ve zamanlama “ne zamana kadar” şeklinde tanımlanır. Eğer önleyici faaliyetler değişiklik gerektiriyorsa bu değişiklik kalite yönetim sisteminin öğelerinden Değişiklik Kontrol Sistemi ile dokümanite edilir. Eğer CAPA nın belirlenmesinde bir şüphe varsa sorumlu yönetici, diğer bölüm sorumluları ve kalite güvence sorumlusu karara katılırlar. Koruyucu ve önleyici faaliyetler Kalite Güvence tarafından uygulamaya geçilmeden önce onaylanmalıdır [77].

Not: Düzeltilici faaliyetler ilgili seri, serbest bırakılmadan önce kapatılmış olmalıdır.

Daha sonra sapma formu kalite güvenceye kontrol ve onay için verilir.

CAPA'nın kontrol edilmesi ve geri bildirim

Sapma Formu ilgili bölüme işlemlerin devamı için verilir. Kalite güvence açılmış olan sapma formunun bir fotokopisini kendisinde tutar. Eğer CAPA birden fazla bölümü ilgilendiriyorsa bu formun « aslı gibidir » onaylı kopyaları ilgili bölümlere verilir. CAPA nın başlangıç dokümantasyonunun tamamlanmasından sonra orijinali Kalite Güvencede açık olan CAPA lar dosyasına konur. CAPA formunda CAPA nın uygulanması ile ilgili durumuna ait çalışan tarafından geri bildirim yapılır. İlgili dökümanlar ve baskılı çıktılar (varsa) eklenir. İlgili bölüm sorumlusu alınmasına karar verilen önlemlerin uygulanmış olmasını garanti altına alır ve kontrol eder. Geri bildirimlerden sonra kalite güvence bölümü eklenen dökümanların tam olup olmadığı kontrol eder [77].

Eğer CAPA birden fazla bölümü ilgilendiriyorsa alınan önlemler verilen onaylanmış fotokopi üzerine işlenir. Fotokopiler kalite güvence bölümüne geri verilir. Geri bildirimler kalite güvence tarafından birleştirilir. Seri ile ilgili sapmalarda alınan düzeltilici önlemlerden sonra sorumlu yönetici serinin tekrar serbest bırakılmasına karar verir.

CAPA'nın onaylanması ve kapatılması

Tüm adımları, işlemleri tamamlanan CAPA için sapma sorumlu yönetici tarafından onaylanır ve kapatılır. Eğer ürün serisi, sapmadan etkileniyorsa Sapma Formunun fotokopisi

ve alınan düzeltici önlemler seri dokümanlarına eklenir. Açık olan koruyucu tedbirler seri dokümantasyonuna eklenmek zorunda değildir [77].

Sapmanın kontrolü

CAPA nın kapatılmasından sonra kalite güvence bölümü ana başlıkları ile sapmaları bir listeye alır. Bu özet liste „Tarih“, „ürün adı“, „seri numarası“ veya „Cihaz ekipman no“ gibi ana başlıkları ve CAPA nın durumunu (Düzeltilici Faaliyet açık, Önleyici faaliyet açık vb.) içerir. Kapatılan CAPA elektronik olarak PDF formatında arşivlenir.

Dokümantasyon ve arşivleme

Dokümantasyon Sapma Formu ile gerçekleştirilir. Ürün serisinin etkilenmesi halinde sapma formu seri dokümantasyonuna eklenir. Orjinal sapma formu ve buna ait dokümanlar ve çıktılar kalite güvence bölümünde „Sapma ve CAPA“ dosyasına eklenir ve orjinalleri 10 yıl boyunca arşivlenir ve saklanır. Sapma formu Çizelge 3.16’da verilmiştir.

Çizelge 3.16. Sapma formu

Sapma / düzeltici ve önleyici faaliyetler formu sapma numarası					
Ürün / Cihaz:				Sapma gözlenen Yer /Oda	
Seri No veya Envanter No.:		Tarih/ Saat:		Bildirenin adı / Parafı	
Belirlenen Sapma (İlgili personel tarafından doldurulacaktır)					
Acil olarak alınan önlem (İlgili personel tarafından doldurulacaktır)					
Sebeup bildirimi / Mümkün olabilecek sebep (İlgili personnell tarafından doldurulacaktır)					
Çalışanın Parafı /Tarih:		Departman sorumlusu / Tarih İmza:		Laboratuara kopyasının veriliş tarihi:	

→ KG`y e ver

Tekrarlanan bir sapma mı?	Evet ise en son ne zaman ortaya çıktı		Sapma-No.:	☒ Hayır
Baska Sebepler belirlendi mi?	☐ Evet	☒ Hayır	Evet ise hangi bölüm tarafından	KG / İmza /Tarih _____
Seri reddedildi mi?	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	

➔ İlgili departman sorumlusuna ver (KG/KK/Üretim Sorumlusu, Yönetim...)

Başka Sebeplerin Bildirilmesi (ilgili bölüm sorumlusu tarafından doldurulur):				☐ EVET / ☐ HAYIR
Risk değerlendirmesi (ilgili bölüm sorumlusu tarafından doldurulur)				
Sapmanın serinin kalitesine bir etkisi var mı?:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	

Bölüm Sorumlusu Tarih/ İmza		KG tarafından kontrol edildi Tarih /İmza	
--------------------------------	--	---	--

Düzeltilici Faaliyet (Bölüm sorumlusu tarafından doldurulur):	☐ EVET / ☐ HAYIR
No. 1	
No. 	
No. 	

Çizelge 3.16. (devam) Sapma formu

Önlem No __1__ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar	
Önlem No ____ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar	
Önlem No ____ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar	
Bölüm Sorumlusu Tarih/ İmza		KG Kontrol etti Tarih/ İmza	

Geri bildirim „alınan düzeltici önlem“ (ilgili personel tarafından doldurulacaktır)					
No. ____ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					
No. ____ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					
No. ____ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					

Bölüm sorumlusu kontrol etti Tarih / İmza		KG Kontrol etti Tarih / İmza	
Seri tekrar serbest bırakıldı	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.
CA nin onaylanması ve kapatılması		Sorumlu Yönetici Tarih/İmza :	

Önleyici Faaliyet (Bölüm Sorumlusu tarafından doldurulur) :				☐ EVET / ☐ HAYIR	
No. _01_					
Önlem No _01_ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar			
Önlem No ____ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar			
Önlem No ____ / Sorumlusu:		Ne zamana kadar			
Bölüm Sorumlusu Tarih / İmza		KG Kontrol etti Tarih /İmza			

Önleyici faaliyet geri bildirimi (ilgili personel tarafından doldurulur)					
No. __01__ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					
No. ____ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					
No. ____ uygulandı:	☐ Evet	☐ Hayır	☐ n.a.	İlgili çalışan İmza /Tarih	
Açıklama:.....					
Bölüm Sorumlusu kontrol etti Tarih/İmza		KG onayladı Tarih/İmza			
Onay ve CAPA nın kapatılması		Sorumlu Yönetici İmza /Tarih			

3.1.4. Geri çekme prosedürü

Örnek geri çekme prosedürü aşağıda verilmiştir. Bu örnek göz önünde bulundurularak ve firma ihtiyaçlarına göre ve firma faaliyetleri ile ilişkilendirilerek yeni bir şikayetlerin değerlendirilmesi prosedürü yayınlanabilir.

Geri çekme prosedürü içindekiler bilgisi yazılmalıdır.

Amaç

Ürünlerin geri çekilmesi durumunda uygulanması gereken prosedürü ve sorumlulukları tanımlar.

Kapsam

Geri çekme uygulanacak tüm DGK ürünlerini kapsar.

Sorumluluklar

Geri çekme prosedürü sorumluluklar çizelgesi Çizelge 3.17’de verilmiştir.

Çizelge 3.17. Geri çekme prosedürü sorumluluklar

Ünvan Role	Sorumluluklar Responsibilities
Farmakovijilans Sorumlusu	SOP’nin uygulanmasından ve üst yönetimi bilgilendirmekten sorumludur. Üst yönetimi bilgilendirir.
Kalite Müdürü	SOP’nin onaylanması ve uygulanmasından sorumludur.

Uygulama

Geri çekmenin amacı:

1. Geri çekme ve toplatma hatasız ve kaliteli ürünün piyasada bulunmasını sağlamak, tüketicinin sağlığını ve emniyetini korumak için hatalı ürünün en kısa sürede ve etkin bir şekilde dağıtımının ve/veya kullanılmasının önlenmesi amacıyla uygulanır [44].
2. Geri çekme ve toplatma, ya bakanlığın isteği, ya da firmanın kendi gördüğü gerek üzerine başlatılır. Geri çekme işlemi bakanlığın denetimi altında firmamız tarafından yapılır.

Firmamız, geri çekmeyle ilgili olarak bakanlığın öngördüğü tüm önlemleri almak, iyi niyet ve sorumluluk bilinciyle davranmakla yükümlüdür [45].

Pazarlama izni sahibinin geri çekme ile ilgili sorumlulukları:

1. Geri çekme işlemiyle ilgili olarak pazarlama izin sahipleri aşağıdaki hususları yerine getirmekle yükümlüdür.
2. Ürünün gönderildiği veteriner ecza deposunun dağıtım kayıtları, her seri ve her müşterinin tanınmasını ve gerektiğinde ürünün en kısa sürede geri çekmesini sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.
3. Herhangi bir anda hemen işleme konabilecek ve kısa sürede ve etkin bir şekilde geri çekmeye imkân verebilecek bir toplatma planı hazırlanır. Bu plân her toplatma için, sorumlulukları, izlenecek yolu, duyuru yapılacak ve bilgi verilecek yerleri, duyuru biçimini, geri dönen ürünle ilgili olarak tutulacak kayıt ve muhafaza işlemlerini belirler.
4. Geri çekmenin ineceği seviyelere gerekli bilgi ve talimatı kısa sürede ulaştırabilecek bir sistem kurulur.
5. Hayati tehlike arz eden durumlarda firmamız, bakanlığı mesai gün ve saatleri dikkate alınmaksızın derhal haberdar eder.
6. Geri çekme plânında yapılan değişiklikler ve ekler bakanlığa da bildirilir.
7. Firmamız, geri aldığı ürünü geri çekmenin indiği seviyeye kadar tazmin etmekle yükümlüdür. Bu konuda takip edilecek yol, firmamız tarafından tespit edilerek duyuru ile belirtilir. Firmamız bu işlemi, geri çekmenin yapıldığı kişi ve kurumları zor durumda bırakmayacak bir süre içinde yerine getirmekle yükümlüdür. Ancak bu süre iki aydan fazla olamaz.

Geri çekmenin sınıflandırılması: Geri çekmenin sınıfı, ürünün arz ettiği tehlike veya hata göz önüne alınarak aşağıdaki şekilde belirlenir [46]:

1. Birinci sınıf geri çekme; Ciddi ve hayati sağlık sorunlarının çıktığı ve çıkabileceğine dair kabul edilebilir nedenlerin bulunduğu durumlar,
2. İkinci sınıf geri çekme; Geçici, tedavi edilebilir sağlık sorunlarının çıktığı, bunun muhtemel olduğu durumlar,
3. Üçüncü sınıf geri çekme; Ürünün kullanılmasının sağlığa zararlı olmadığı durumlar.

Geri çekmenin dağıtım zincirinin hangi seviyesine kadar ineceği şu şekilde belirlenir [44]:

1. A seviyesi; Tüketici seviyesine kadar iner Birinci sınıf geri çekmeler bu seviyede yapılır.
2. B seviyesi; Perakendeci seviyesine kadar (eczane, klinik, poliklinik, bakanlıkça izin verilen kurum, kuruluş ve tesisler.) iner. İkinci sınıf geri çekmeler bu seviyede yapılır.
3. C seviyesi; Depocu seviyesine kadar iner. Üçüncü sınıf geri çekmeler bu seviyede yapılır.

Geri çekme nedenleri: Geri çekme nedenleri arasında ürünün kalitesi, iyi üretim uygulamaları eksiklikleri ve etiketlemeye ilişkin hatalar esas unsurları teşkil eder. Geri çekmeyi gerekli kılan durumlar şunlardır:

1. Sızma, tahribat, malzeme bozukluğu, fabrikasyon hatası, uygun olmayan ambalaj gibi ambalaja yönelik hatalar,
2. Etiket düşmeleri, karışıklığı, yanlış etiket, yetersiz bilgi, hatalı bilgi, baskı bozukluğu gibi etiketleme ve baskı hataları,
3. Birim ağırlıkta sapma, etkin madde miktarında sapma, yanlış madde, aktivitenin limitler dışında olması, yabancı madde, kontaminasyon, çapraz kontaminasyon, sterilitenin bozulması, pirojen varlığı, kimyasal bozulma, görünüş, şekil bozukluğu, çökme, bulanıklık, belirsiz maddeler, belirtilen standartlardan sapmalar gibi içerik hataları,
4. Etkisizlik, ciddi ters etki ve toksisite gibi etki ile ilgili hatalar,
5. İzinsiz üretim, izinsiz olarak formül, ambalaj, üretim yeri değişikliği, son kullanma tarihinin geçmesi, iyi üretim uygulamaları esaslarına uyulmaması gibi diğer sebepler.

Geri çekme işlemi; kutu, prospektüs vb. sebeplerle yapılmışsa, hatanın giderilmesi durumunda ürün tekrar serbest bırakılabilir. Geri çekme işlemi direkt ürün içeriği ile ilgili herhangi bir sebepten kaynaklanıyorsa, ürün mutlaka imha edilmek üzere gönderilecektir. Tüm geri çekme işlemlerinin yürütülmesinden ve koordinasyonundan sorumlu bir ekip belirlenmelidir. Sorumlu Yönetici tüm geri çağırma işleminden haberdar edilmelidir .

Geri çekme işlemleri:

1. Geri çekmeyi gerekli kılan bir durumun bakanlık tarafından tespit edilmesi halinde, bakanlığın firmamızı durumdan haberdar ettikten sonra geri çekme işlemine başlanır.

Bakanlık tarafından başlatılan geri çekme işleminde geri çekmenin sınıfı ve hangi seviyede olacağı bakanlık tarafından tespit edilir.

2. Kusurlu olduğu bilinen veya kusurlu olduğundan şüphelenilen ürünlerin geri çekilmesine yönelik planlar varsa, bu ürünlerin dağıtılmış olabileceği tüm ülkelerin tüm yetkili makamları, hemen haberdar edilmelidir.
3. Dağıtım kayıtları, geri çekme işleminden sorumlu kişi/kişilerin erişimine açık olmalıdır. Bu kayıtlar ihraç edilen ürünler ve veteriner hekim numuneleri de dahil olmak üzere toptancılar ve doğrudan satış yapılan müşteriler hakkında aşağıdaki bilgileri içerir ve bu bilgiler form doldurularak kayıt altına alınır. Bu bilgiler [44,45].;

- a) Ürünün adı, farmasötik şekli ve dozu,
- b) Geri çekilecek serinin numarası ve imal tarihi,
- c) Geri çekme kararının nedeni, tarihi, hatanın veya muhtemel hatanın tespit edildiği durumlar,
- d) Hatalı seri ve serilerin toplam sayısı,
- e) Dağıtımı yapılan ürün miktarı,
- f) Dağıtımın yapıldığı yerlerin isimleri ve ne kadar ürün dağıtıldığı,
- g) Geri çekmenin sınıfı ve sınırı,
- h) Geri çekmede kullanılacak haberleşme aracı varsa[e-mail gibi] bir kopyası, yoksa haberleşmenin nasıl yapılacağı,
- i) Geri çekme işleminden sorumlu kişilerin ad, iş ve ev telefon numaraları. (Mesai saatleri içinde ve dışında ulaşılabilir olmalıdır.)

Bir ürün için geri çekme kararı alan bir firmamız tarafından geri çekme işlemine derhal başlayarak bu kararını yukardaki bilgilerle birlikte bakanlığa bildirir. Bakanlık sorumlu firma tarafından verilen bilgileri inceleyerek gerekli gördüğü durumlarda geri çekmenin sınıfında ve sınırında değişiklik yapar. Geri çekme işlemleri, herhangi bir zamanda hızla başlatılabilecek yeterlikte olmalıdır [2].

Duyuru: Bir geri çekme kararı alındığında, firmamız tarafından, geri çekmenin indiği seviyeye göre ürünü bulundurabilecek kurum ve kişilere en kısa sürede uygun yollar kullanılarak duyurulur. Duyuru şekli ne olursa olsun yazılı bir duyuru mutlaka yapılmalıdır. Duyurunun yapılmasını takiben ikinci sınıf geri çekmelerde hatalı serinin üç gün ve üçüncü sınıf geri çekmelerde ise altı gün içinde kontrol altına alınır. Duyurunun içermesi gereken bilgiler [44,45].;

1. Ürünün adı,
2. Farmasötik şekli ve dozu,
3. Seri numarası, üretim tarihi,
4. Geri çekme nedeni,
5. Ürünün ne şekilde geri alınacağı,
6. Geri alınan ürünün ne şekilde tazmin edileceği.

Tedbir:

1. Geri çekme duyurusundan sonra, hatalı ürünü bulunduranlar, bunun dağıtımını ve/veya satışını durdururlar. Bu kişiler geri çekme işlemi bitinceye kadar gerekli tedbirleri almakla yükümlüdürler.
2. Bir geri çekme kararı alındığında, firmamız bu ürünün üretimini durdurur. Hatanın nedeni, tekrarlanmaması için alınan tedbirler ile ilgili bilgilerin bakanlığa verilmesinden sonra, bakanlık üretimi açma konusunda kararını firmamıza bildirir.
3. Geri çekme sürecinin ilerleyişi kaydedilmeli ve dağıtımı yapılan miktar ile geri çekilen ürün miktarları arasındaki uyumu gösteren bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.
4. Red Deposuna alınarak ayrı ve güvenli bir şekilde saklanır.
5. Geri çekme işlemi yapılacak ürün tanımlandıktan sonra bunlara yapılacak işlem hakkında karar verilene kadar mor renkteki 'GERİ ÇEKME' etiketi yapıştırılır.

Rapor düzenleme: Pazarlama izni sahibi, geri çekmenin indiği seviyeye kadar, piyasada mevcut tüm hatalı ürünün geri alındığından emin olduktan sonra, aşağıdaki bilgileri içeren bir rapor hazırlayarak bakanlığa verir [46];

1. Ürünün hatalı seri veya serilerinin dağıtım kayıtları (isim ve miktar),
2. Geri çekmenin bildirildiği yerler, tarih ve bildirme şekli,
3. Geri çekme duyurusuna uyan müşteri sayısı ve ellerindeki miktarları,
4. Uyarıyı dikkate almayan müşteriler,
5. Geri dönen ürünün toplam sayısı (bu miktar il/ilçe müdürlüğünün nezareti ile bir tutanakla tespit edilir),
6. Geri dönen ürün hakkında uygulanacak işlem.
7. Birinci sınıf geri çekmelerle ilgili bakanlığa günlük olarak bilgi verilir.
8. Geri çekmenin sonlandırılması
 - a) Geri çekmenin sona erdirilmesi kararın bakanlıkça bildirilmesi beklenir.

- b) Geri çekilen ürün hakkında firmamız tarafından yapılması önerilen işlem bakanlığın onayına sunulur.

İrtibat kurma: Pazarlama izin sahipleri ve depolar, ürünü verdikleri yerlerle en kısa sürede irtibat kuracak bir sistemi oluşturmakla yükümlüdür. Perakende satış yerleri, geri çekme açısından, reçeteli satılması gereken ürünlerle ilgili kayıtları tutmak zorundadır.

Ürün geri çekme formu ek olarak verilmelidir

Ürün geri çekme sorumluları ek olarak verilmelidir

Revizyon tarihçesi

Geri çekme prosedürü revizyon tarihçesi Çizelge 3.18’de verilmiştir.

Çizelge 3.18. Geri çekme prosedürü revizyon tarihçesi

İsim	Ünvan	Rev. No	Geç. Tarihi	Revizyon Nedeni

Geri çekme prosedürü ürün geri çekme formu Çizelge 3.19’ da verilmiştir.

Çizelge 3.19. Geri çekme prosedürü ürün geri çekme formu

Geri Çekmenin Tespit Edildiği Tarih:		Formu Dolduran Kişi:				
Geri Çekilecek Ürünün;						
Adı / Seri Numarası:						
☐ İç Piyasa Ürünü	☐ İhracat Ürünü	☐ Fason Ürün				
Üretim Tarihi:		Son Kullanma Tarihi				
Dozu/Hacmi		Farmasotik Şekli				
Toplam Üretim Miktarı		Stoklarda Bulunan Ürün Miktarı				
Müşteriye Dağıtılan Toplam Miktarı		Raf Numunesi Miktarı				
Hatanın Tespit Edildiği Durum/Durumlar						
Karar						
Geri Çekme Sınıfı						
Birinci sınıf Geri Çekme		İkinci Sınıf Geri Çekme		Üçüncü sınıf Geri Çekme		
☐		☐		☐		
Onaylayanlar						
Bakanlık Bildirim Tarihi		İrtibat Kurulan Kişi		İrtibat kuran kişi Tarih/İmza		
Ürünün Geri Alınması						
Deponun dağıtım formu baz alınır.						
Firma Adı	Adet	Firma Sorumlusu Adı /Tel No	Firmanın Gönderim Tarihi	Nakliye Firması	Depoya Ulaştığı Tarih	Açıklama
Düzeltilici önleyici Faaliyetler:						
Geri Çekmenin Tamamlandığı Tarih/İmza						
Onaylayanlar						
Kalite Güvence Sorumlusu Tarih/ İmza		Pazarlama İzni Sorumlusu Tarih/İmza		Farmakovijilans Sorumlusu Tarih/İmza		Genel Direktör Tarih/İmza

Geri çekme prosedürü ürün geri çekme ekibi Çizelge 3.20’de verilmiştir.

Çizelge 3.20. Geri çekme prosedürü ürün geri çekme ekibi

ADI-SOYADI	GÖREVİ	TELEFON
	Farmakovijilans Sorumlusu	
	Pazarlama İzin Sorumlusu	
	Sorumlu Yönetici	
	Kalite Güvence Sorumlusu	

Çizelge 3.21. Geri çekme prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler

	Ünvan	İsim	Tarih	İmza
Hazırlayan:				
Onaylayan:				
Kalite Onayı :				

3.1.5. Kalite risk yönetimi

Örnek kalite risk yönetimi prosedürü aşağıda verilmiştir. Bu örnek göz önünde bulundurularak ve firma ihtiyaçlarına göre ve firma faaliyetleri ile ilişkilendirilerek yeni bir şikayetlerin değerlendirilmesi prosedürü yayınlanabilir.

Kalite risk yönetimi içindekiler bilgisi yazılmalıdır.

Amaç

Bu Standart Çalışma Prosedürü (SOP) DGK İlaç sistematik olarak GMP-Kalite Yönetimi Risklerini araştırmak, tespit ve kontrol etmek, belirlenen riskleri yönetmek, belirlenen riskleri öncelik durumuna göre sıralamak ve gözden geçirmek amacıyla hazırlanmıştır. Kullanım alanları ve amacı aşağıdaki gibidir [56];

1. Bakanlık mevzuatı gereklerinin amaç ve hedefe yönelik olarak uygulanması,
2. GMP kurallarına uygun kararların alınabilmesi,
3. Proseslerin güvenli bir şekilde uygulanması, validasyon ve kalifikasyon dokümantasyonlarının hazırlanması ve bu çalışmaların bunların yapılması,
4. Proseslerin uygunluğu ve ürünlerin spesifikasyonlara uygun üretilebileceğinin değerlendirilmesi, prosesleri etkileyen risk faktörlerinin tespit edilip değerlendirilmesi,

5. Herhangi bir sapma durumunda tehlikenin ve riskin ortadan kaldırılması için alınması gereken tedbirlerin belirlenmesi, bunların sebeplerinin ve diğer etkilerinin ortadan kaldırılması,
6. Firmanın GMP alanında yaptığı değişikliklerde ortaya çıkabilecek risklerden korunmak amacıyla uygun kontrol tedbirlerinin belirlenmesi

Kapsam

Kalite risk yönetim yaklaşımını ve farmasötik kalite ile ilgili farklı alanlarda uygulanabilecek risk değerlendirme yöntemlerini kapsar.

Sorumlular

Kalite Güvence Müdürlüğü: Risk değerlendirme çalışmalarını koordine etmek, dokümante etmek, çalışmalara katılmak, değerlendirme sonucunda öngörülen testleri validasyon kapsamına almak, yıllık plan ve takip yapmak

Proses / ekipman / Sistem sahibi ve kullanıcılar: Risk değerlendirme çalışmalarına katılmak, riskleri belirlemek, bilgi sağlamak, dokümantasyona yardımcı olmak

Teknik Hizmetler / Bilgi Teknolojileri: Risk değerlendirmelerine katılmak, ekipman / sistemle ilgili bilgi sağlamak

Tanımlar ve kısaltmalar [57].

Tehlike: Ürünü kullananın zarar görme olasılığı, standartlardaki sapmadır. Zarar fiziksel ve / veya kimyasal ve / veya mikrobiyolojik olabilir.

Risk: Tehlikenin meydana gelme olasılığının tahminidir.

Kritik Kontrol Noktası (KKN): Kontrol altına alındığında tehlikenin kaldırılması veya kabul edilebilir düzeye indirilebileceği basamaktır. Başka bir deyişle, ürün güvenliği için bir tehlikeyi yok etmek ya da kabul edilebilir seviyelere indirmek için önemli olan ve kontrol uygulanabilen bir proses noktası / aşamadır.

Düzeltilici Faaliyet: KKN'deki izleme sonuçları, kontrolün kaybedildiğini gösterdiği zaman alınacak herhangi bir faaliyettir.

Akış Şeması: Herhangi bir ürünün üretim aşamalarını veya operasyonlarını göstermek için kullanılan temsili şemadır.

Tehlike Analizi: Ürün güvenliği için önemli olan tehlikeleri ve durumları değerlendirmek ve ilgili verileri toplama prosesidir.

İzleme: Bir kritik kontrol noktasının kontrol altında olup olmadığını incelemek için önceden planlanmış ölçümlerin veya gözlemlerin yapılması faaliyetidir.

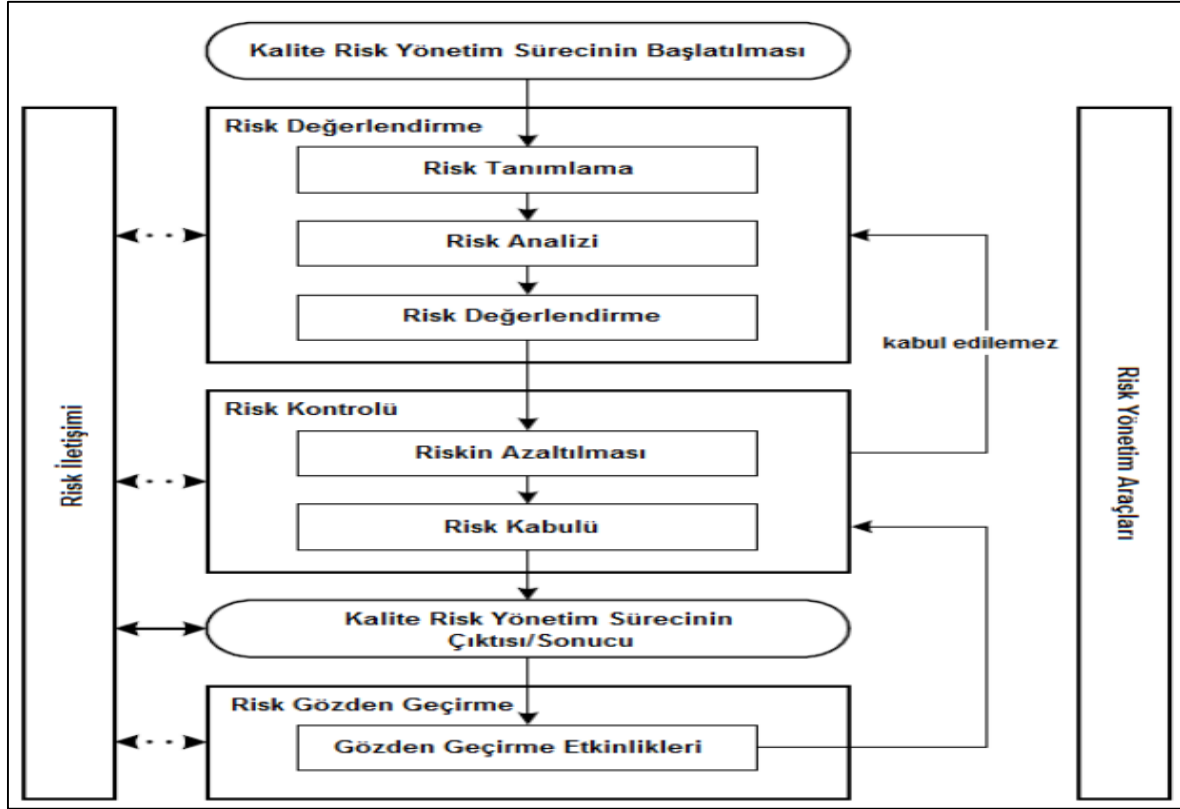
Aşama: Hammaddeyi de içerecek şekilde, ilk üretim başlangıcından son tüketime kadar imalat zincirinde geçen bir nokta, prosedür, operasyon veya proses basamağıdır.

FMECA: Hata Şekli Etkisi ve Kritikliği Analizi Metodu

Kalite Risk Yönetimi: Ürünün yaşam döngüsü boyunca yani bir ürünün geliştirilmesinden aktif olarak pazarda kaldığı sürece üretimi ile ilgili tüm süreçlerde risklerin değerlendirilmesi, kontrol edilmesi, iletişimi ve gözden geçirilmesi için kullanılacak sistematik prosestir. Başlıca adımları:

- Risk değerlendirme ile ilgili olarak potansiyel tehlike hakkında arka plandaki bilgi ve verilerin toplanarak kök nedenlerin bulunması
- Bu bilgilerin ve değerlendirme sonuçlarının karar verecek kişilerce nasıl kullanılacağına tanımlanması
- Öncelikli risklerin belirlenmesi
- Risklerin ortadan kaldırılması veya kabul edilir seviyeye indirilmesi için gereken eylemlerin belirlenmesi
- Belirlenen eylemler için kaynak ayrılması ve eylemlerin gerçekleştirilmesi
- Eylemlerin ve sonuçlarının izlenmesi ve risk üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Kalite risk yönetimi akış şeması Şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.3. Kalite risk yönetim akış şeması

Uygulama

Etkin bir kalite risk yönetimi modeli riskin tanımlanması, riskin değerlendirilmesi, riskin kontrol edilmesi ve kontrol etkinliğinin izlenmesi aşamalarını kapsar. Risk yönetiminde amaç risk kaynaklarının bulunması, risklerin değerlendirilmesi, önlemlerin belirlenmesi ve önlemlerin gerçekleştirilmesinin sağlanmasıdır.

Risk Değerlendirme: Herhangi bir işlemden tehlikelerin tanımlanması, bu tehlikelere maruz kalındığında karşı karşıya kalınan risklerin analizini ve değerlendirilmesini kapsar. Risk değerlendirme problem veya riskin iyi tanımlanması ile başlar. Riskin tanımlanmasında “ne yanlış olabilir?” sorusuna ve olası sonuçlarına odaklanılır [56].

Risk değerlendirme yöntemleri ve uygulama alanları

HAZOP / Tehlike ve Çalışabilirlik Analizi Metodu

Genelde P&ID diyagramların ve proses akış şemalarının analizinde kullanılır. Tesis, madde akışları ve su, havalandırma gibi yardımcı sistemlerin akışı analiz edilir. Dizayn aşamasında veya işletme aşamasında dizayn değerlerinden veya operasyon değerlerinden sapmaların sebep olduğu etkiler incelenir [78].

Bu metotta bir proses veya operasyonun bir adımı seçilir. Bir değişken/parametre belirlenir ve bu değişken ile ilgili sistem, hat, donanım veya teçhizat ile bağlantılı tehlikeli bir sapma belirlenir. Sapmanın muhtemel nedenleri listelenir. Sapmanın sonuçları değerlendirilir. Sapmanın oluşmasını önleyici koruyucu önlemler tanımlanır.

Tehlikeli sapma yaratılırken fazla, hiç, az, ters gibi kılavuz kelimeler kullanılır. Hazop planı çizelgesi 3.22’de tanımlanmıştır.

Çizelge 3.22. HAZOP planı

No	Proses aşaması / operasyon adımı/ parça	Anahtar kelime	Kılavuz kelime	Tehlikeli sapma/ uygunsuzluk	Olası nedenler	Sonuçlar	Önlemler	Sorumlu
1		Akış	Hiç	Akışın hiç olmaması	Pompa kırık	-----	-----	-----
2		...						

Değerlendirme;

Risk değerlendirme sonuçlarına ve alınacak aksiyonlara göre karar verilir.

Operasyon ve aktiviteler için FMECA risk değerlendirme yöntemi kullanılır. FMECA / Hata Şekli Etkisi ve Kritikliği Analizi Metodu 3.23 numaralı çizelgede açıklanmıştır.

Çizelge 3.23. FMECA / hata şekli etkisi ve kritikliği analizi metodu [79]

Bir sistemin veya ekipmanın fonksiyonel bölümlerinin esas alınıp, bu bölümlerdeki parçalar, kısımlar, komponentlerdeki ortaya çıkabilecek fonksiyonel arızalardan, hatalardan sistemin ve ürün performansının nasıl etkileneceği analiz edilir. Riskler önceliklendirilir ve risk giderici aktiviteler kategorize edilir.
FMECA yöntemi ürün güvenliği ve kalitesine etki eden eski veya yeni üretim ekipmanları ve bilgisayarlı sistemlerin risk analizinin yapılmasında kullanılır.
Ekipman ve bilgisayarlı sistem risk analizinde, ekipman ve sistemden kaynaklanan, ürün kalitesini veya güvenliğini olumsuz etkileyecek risk ve hatalar belirlenir, değerlendirilir ve giderilmesine yönelik uygun aksiyon ve testleri belirlenir. Risk analizi çalışmasında ekipman veya sistemle ilgili tüm teknik bilgi, deneyim ve veriler kullanılır.
Yeni ekipman ve sistemler için yapılan risk analizlerinde kullanıcı istekleri de değerlendirilir.
Eski ekipman ve sistemler için yapılan risk analizlerinde geçmiş dönemde oluşmuş, sapmaya sebebiyet veren hatalar ve arızalar da göz önüne alınır.
FMECA – Hata Modları ve Etkileri Kritiklik Analizi metodu aşağıda verilen format takip edilerek gerçekleştirilir ve dokümanite edilir.

FMECA Planı; Risk değerlendirme cetveli Çizelge 3.24’te tanımlanmıştır. Şekil 3.4’de risk şiddeti tanımlanmıştır.

Kolon Açıklamaları [79].

1. İş: Risk analizi yapılan işin tanımı
2. Bölüm: Risk Analizi yapılan bölümün adı
3. Kontrolde Önce / Tehlike: Var olan ya da dışarıdan gelebilecek, zarar veya hasar verme potansiyelinin ifade edildiği kolon.
4. Kontrolde Önce / Kaza Etki : Risk sonucunda oluşacak hasar veya kayıp unsurunun belirtildiği kolon
5. Risk Tahmini / Olasılık: Belirlenen risk/hatanın oluşma olasılığı değerlendirilir. Risk olasılıkları düşük, orta ve yüksek olarak derecelendirilir.
6. Risk Tahmini / Şiddet: Risk/hatanın etkisi değerlendirilir. Sayısal değer olarak risk cetveline göre derecelendirilir.
2. Risk Tahmini / Risk: beklenen ama ne zaman olacağı, nasıl meydana geleceği ve ne kadar zarar vereceği bilinmeyen olaylardır. Olasılık x Şiddet değerine göre derecelendirilir.
3. Risk Azaltma Unsuru : Riskin azaltılması için alınan önlemlerin belirtildiği kolondur.

4. Koruyucu unsurdan sonra risk: Alınan tedbirlerin sonucunda Olasılık ve Şiddetin tekrar derecelendirildiği kolondur.
5. Kalan Risk: Risk işlemeden sonra geride kalan risk

Çizelge 3.24. Risk şiddeti

İŞ	BÖLÜM	KONTROLDEN ÖNCE		RİSK TAHMİNİ			RİSK AZALTMA UNSURU	KORUYUCU UNSURDAN SONRA RİSK		KALAN RİSK
		TEHLİKE	KAZA/ETKİ	OLASILIK	ŞİDDET	RİSK		OLASILIK	ŞİDDET	RİSK

İHTİMAL	ŞİDDET				
	1 (Çok Hafif)	2 (Hafif)	3 (Orta Derece)	4 (Ciddi)	5 (Çok Ciddi)
1 (Çok Küçük)	Anılsız 1	Düşük 2	Düşük 3	Düşük 4	Düşük 5
2 (Küçük)	Düşük 2	Düşük 4	Düşük 6	Orta 8	Orta 10
3 (Orta Derece)	Düşük 3	Düşük 6	Orta 9	Orta 12	Yüksek 15
4 (Yüksek)	Düşük 4	Orta 8	Orta 12	Yüksek 16	Yüksek 20
5 (Çok Yüksek)	Düşük 5	Orta 10	Yüksek 15	Yüksek 20	Tolere Edilemez 25

Şekil 3.4. Risk Değerlendirme Cetveli

HACCP / tehlike analizi ve kritik kontrol noktaları metodu

Bu yöntem ürün güvenliğini, insan sağlığını etkileyen olası tehlikelerin önceden belirlenmesi, proses kontrolü ile hatalı ürün üretme riskinin azaltılması, proseslerin kritik noktalarının belirlenmesi, kontrol altına alınması ve kontrolünün iyi yapılmasını, izlenmesi ve sapma durumunda alınacak düzeltici önlemlerin belirlenmesini esas alan sistematik bir yöntemdir. Proses, ürün geliştirme, üretim, etiket, ambalajlama ve ürün analiz faaliyetlerinde kullanılır [80].

Bu yöntem şu aşamaları içerir [80].

- İş akış şeması üzerinde çalışılarak iş akışı şemasındaki aşamalarda malzeme veya işlem/proses adımı ile ilgili oluşabilecek potansiyel tehlikeler belirlenir.
- Tehlikeleri ortadan kaldıracak veya azaltacak kritik kontrol noktaları saptanır.
- Her kritik kontrol noktası için kritik limitler/ kabul kriterleri/hedef değerler belirlenir.
- Her kritik kontrol noktası için izleme (ölçüm & gözlem) ve kontrol (analiz) faaliyetleri belirlenir.
- Kritik limitler tutmadığı zaman yapılacak düzeltici faaliyetler belirlenir.

Çizelge 3.25. HACCP planı / kritik kontrol noktalarının belirlenmesi

No	Süreç/ Malzeme/ Hammadde Proses adımı/ İşlem basamağı/	Tehlikenin tanımı	Bu tehlike için kontrol yöntemleri var mı?	Bu noktada kontrol kaybedilirse oluşacak tehlike ürün kalitesini bozar mı?	Bu aşamadan sonra ve son işlem basamağından önce kontrol yapılabilecek başka işlem basamağı var mı?	Kritik Kontrol Noktası (KKN) No
1	<i>Parahidroksibenzoat 'ların ilavesi ve karıştırılması</i>	<i>Tam karışmaması</i>	<i>Hayır</i>	<i>Evet</i>	<i>Hayır</i>	<i>KKN 1</i>

Çizelge 3.26. HACCP planı

Kabul kriteri/ Kritik limit/ Hedef değer	İzleme ve kontrol yöntemi	Kritik limit tutmadığında yapılacak düzeltici faaliyetler	Sorumlu
<i>90-95 C</i>	<i>Sıcaklık parametrelerin izlemesi</i>	<i>Sistemdeki teknik hata giderilmeli</i>	<i>ÜB</i>

Değerlendirme; Proses validasyonunda yapılan risk değerlendirmesine göre hareket edilir.

HLRA yüksek seviyede risk değerlendirme metodu

Bilgisayarlı Sistem ve Ekipmanların GMP kritik durumlarını belirlemek için hazırlanan Risk Değerlendirmesi HLRA ile değerlendirilir.

Risk değerlendirmesi uygulama alanları

Üretim

Ürün bazında proseslerin üretim akış şemaları üzerinde çalışılır. Pilot üretim proses validasyonu çalışmalarında riskler belirlenir. Validasyon protokol ve raporlarında belirtilir. Endüstriyel boyut proses validasyonlarında pilot çalışmada belirlenen riskler göz önünde bulundurulmak kaydıyla yeniden değerlendirme yapılır, protokol ve raporda belirtilir. Belirlenen hususlara Üretim ve Ambalaj Master kayıtlarında dikkat çekilir. [81].

Tesis, ekipman, altyapı

Üretim ekipmanları

Kalifikasyon ve validasyon çalışmaları esnasında riskler belirlenir, protokol ve raporlarda belirtilir. Yapılacak testlere karar verilmesinde, kullanma, bakım talimatlarının oluşturulmasında risk değerlendirme sonuçları dikkate alınır [81].

Proses Destek Sistemleri (Havalandırma, Su, Basınçlı Hava, Azot)

Kalifikasyon ve validasyon çalışmaları esnasında belirlenir, protokol ve raporlarda belirtilir. Çalışma çizimler üzerinden yapılır, kullanılan çizimler tabloya eklenir. Risk analizi sonuçları validasyonda veya rutinde yapılacak testlerin hangileri olması gerektiği, hangi noktalardan numune alınması gerektiği, numune alma periyotları, dezenfeksiyon sıklığı ve işletme prosedürlerinin hazırlanmasında dikkate alınır.

Bilgisayarlı sistemler

Validasyon çalışmalarının bir parçasıdır. Prensip olarak Kullanıcı İstekleri Spesifikasyonu esas alınarak yapılır. Alınacak organizasyonel tedbirlere ve yapılacak testlere risk analizi sonuçlarına göre karar verilir [81].

Malzeme

Hammadde ve Ambalaj Malzemesi Tedarikçilerinin kalifikasyonu kapsamında risk analizi yapılarak uygulanan testlerde indirgeme yapıp yapılamayacağı belirlenir. Tedarikçi Değerlendirme Prosedürüne göre gerçekleştirilir. Girdi kontrollerinde analizler ile takip edilir.

Ambalaj ve etiketleme

Primer ve Sekonder Ambalaj operasyonlarında kullanılan malzemelerin depo girişinden başlayarak, saklanması, depodan üretime verilmesi, üretimde kullanımı (el ambalajı veya makinede olmasına göre farklı) ve mutabakat hesabını kapsayacak akış diyagramları hazırlanarak bunlar üzerinden risk analizi yapılır ve raporlanır. İlgili prosedürlerin oluşturulması veya revizyonunda risk analizi sonuçları dikkate alınır.

Risk Değerlendirme Çalışmalarının Planlanması ve Numaralandırılması

Validasyon çalışmaları haricinde, yeni / sistem / ekipman / proses / ürün 'de Kalite Güvence organizasyonu ile gerçekleştirilir.

Numaralar aşağıdaki mantık doğrultusunda takip edilir.

R-X-YYY

R: Risk

X: FMECA için: H; HAZOP için: HaA; HACCP için:HC ;

YYY: Sıra numarası

Çizelge 3.27. Kalite risk analizi prosedürü hazırlayan ve onaylayan kişiler

	Ünvan	İsim	Tarih	İmza
Hazırlayan:				
Onaylayan:				
Kalite Onayı :				

3.2. GMP Denetimi

Tarım ve Orman Bakanlığı GMP ekibi tarafından yapılan yurt içi denetimlerinde bazı kılavuz olabilecek uygunsuzluklar saptandığında aşağıdaki gereklilikler uygulanmalıdır.

Denetim sonrası bulunan bulgular firmaya bildirilir. Bu bulgular değerlendirilerek aşağıda belirtilen örnekler üzerine sapma açılmalıdır ve bu sapmalara ait düzeltici önleyici çalışmalar yapılmalı ve kayıt altına alınmalıdır.

Yapılacak eylem planı hazırlanıp her bir sapmaya ait çalışmalar fotoğraf ya da doküman düzeltmeleri ile birlikte bakanlığa bildirilir.

“GMP Denetim Raporu Cevap Formu GMP-F06” kullanılarak düzeltici faaliyetler ve öngörülen tamamlama tarihi tanımlanır.

Düzeltilici önleyici eylemler ve kanıtlar yeterli bulunursa tekrar denetime gerek olmayabilir. Ancak GMP ekibi dilediği takdirde yeniden denetim ile yerinde kontrol yapmak isteyebilir.

GMP Denetim Raporu Cevap Formu formatı GMP-F06 aşağıdadır. GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06 Çizelge 3.28’de verilmiştir.

Çizelge 3.28. GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06

		T.C. TARIM ve ORMAN BAKANLIĞI Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü		GMP-F06
		GMP DENETİM RAPORU CEVAP FORMU		
1. Bu formu GMP denetimi sırasında tespit edilen eksikliklere karşılık öngörülen Düzeltici faaliyetleri yazarak doldurup ve imzalayınız. 2. Bu formu doldurup imzaladıktan sonra asıl denetimden sonraki 30 gün içerisinde GKGM ye ulaştırınız. 3. Denetçilerin istemesi halinde bu formun bir kopyası Denetçilere ulaştırılmalıdır. 4. Denetim sırasında hiçbir eksiklik tespit edilmemişse bu formun doldurulmasına gerek yoktur.				
Üretici Firma Adı		Ruhsat No		
Adresi				
Denetim tarihleri		Denetçiler		
No	Ayrıntılı GMP Raporunda Bildirilen Eksiklikler (Kod numarasıyla birlikte)	Üretim yeri tarafından Öngörülen Düzeltici Faaliyetler Tespit edilen eksikliklerin kök nedeni belirtilip spesifik çözümler ayrıntılarıyla belirtilecektir.		Öngörülen Tamamlama Tarihi
1-				
Not : Örnekler bilgi amaçlı verilmiştir. Tesisteki benzer durumlar kontrol edilmeli ve gerekli düzeltmeler yapılmalıdır.				
Sorumlu yönetici :				
İmza :				
Tarih :				
Revizyon No		Revizyon Tarihi		Sayfa
01.03.2013		00		1/1



4. BULGULAR

Tarım ve Orman Bakanlığı GMP ekibi tarafından yapılan yurt içi denetimlerinde kılavuz olabilecek uygunsuzluklar aşağıda tanımlanmıştır. Bulgulara uygun düzeltici önleyici eylemler tanımlanarak ve öngörülen tarih ile birlikte otoriteye sunulmalıdır.

Bulgulara dair cevap formu doldurulmuş ve aşağıda gösterilmiştir. Örnek GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06 Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Örnek GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06

		T.C. TARIM ve ORMAN BAKANLIĞI Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü		GMP-F06
		GMP DENETİM RAPORU CEVAP FORMU		
1. Bu formu GMP denetimi sırasında tespit edilen eksikliklere karşılık öngörülen Düzeltici faaliyetleri yazarak doldurup ve imzalayınız. 2. Bu formu doldurup imzaladıktan sonra asıl denetimden sonraki 30 gün içerisinde GKGM ye ulaştırınız. 3. Denetçilerin istemesi halinde bu formun bir kopyası Denetçilere ulaştırılmalıdır. 4. Denetim sırasında hiçbir eksiklik tespit edilmemişse bu formun doldurulmasına gerek yoktur.				
Üretici Firma Adı		Ruhsat No		
Adresi				
Denetim tarihleri		Denetçiler		
No	Ayrıntılı GMP Raporunda Bildirilen Eksiklikler (Kod numarasıyla birlikte)	Üretim yeri tarafından Öngörülen Düzeltici Faaliyetler Tespit edilen eksikliklerin kök nedeni belirtilip spesifik çözümler ayrıntılarıyla belirtilecektir.	Öngörülen Tamamlama Tarihi	
1-	Sunulan Kalite El Kitabında kılavuz gereklilikleri konusunda eksiklikler görülmüştür. Farmasötik kaliteyi kapsamamaktadır.	Farmasötik Kalite Sisteminin tanımlı olduğu Kalite el kitabımız ekte sunulmuştur.	Tamamlandı	
2-	ÜYAD eklerinde, organizasyon şemasında sorumlu yöneticinin yeri bulunmamaktadır.	Organizasyon şemasında sorumlu yönetici tanımlanmıştır ektedir.	Tamamlandı	
3-	Personele eğitimlerini sorumlu yönetici ve kalite güvence sorumlusunun verdiği fakat bu eğitimcilerin eğitimi (Eğitimcinin kalifikasyonu) ile SOP oluşturulmadığı ve kalifikasyonlarının olmadığı görüldü. HVAC sisteminden sorumlu personelin sistemi tanımadığı ve eğitimlerinin olmadığı görüldü.	-Personele eğitimlerin sorumlu yönetici ya da kalite güvence tarafından verilebilmesi amacı ile insan kaynakları eğitim araştırmasını tamamlamıştır. 2 haftasonu tam gün olacak şekilde 4 günlük eğitim planı yapılmıştır. Kayıtları ektedir.	Şubat 2020	
4-	Depolama alanlarında uygun olmayan durum saptandı.Hammadde ve bitmiş ürün depolarında havalandırma kanallarının üfleme menfezlerinin direkt ürünle temas ettikleri ve pencerelerden direkt güneş ışığına maruz kaldıkları görüldü.	Hammadde ve bitmiş ürün depolarında havalandırma kanallarının üfleme menfezlerinin direkt ürünle temasını engellemek üzere menfezlerin alanın ortasına doğru alınmasına karar verildi. Projesi çizildi ektedir. Pencerelerden direkt gün ışığına temas etmemesi için pencerelere film çektilirdi. Fotoğraflar ektedir.	Mart 2020	
5-	Tesiste dış hava koşullarına direkt maruz kalan hammadde ve primer ambalaj malzemeleri bulunmaktadır.	Tesisimizde inşaat devam etmesi sebebi ile depolama konusunda sıkıntı yaşamaktayız. Bu sebeple dış hava koşullarına maruz kalan primer ambalaj ve hammaddeler vardı. Bunlar tesisimizden uzaklaştırılmıştır. İlgili belgeler ektedir.	Tamamlandı	

Çizelge 4.1. (devam) Örnek GMP denetim raporu cevap formu GMP-F06

	T.C. TARIM ve ORMAN BAKANLIĞI Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü		GMP-F06
	GMP DENETİM RAPORU CEVAP FORMU		
6-	Oral sıvı üretim alanında üretim alanlarının sınıflandırılmış alanda (Sınıf D) bulunan acil çıkış kapısının (yangın kapısı) açılabilir özellikte olduğu görüldü.	-Acil çıkış kapısına mühür takılarak geçiş için kullanılamaz duruma getirilmiştir.	Tamamlandı
7-	Üretim ve teknik alanlarda bulunan bazı boru hatlarının, ekipmanların tanımsız olduğu ve akış yönlerinin gösterilmediği tespit edildi. (Ör. :Su sistemi alanlarında hatların ve bazı ekipmanların tanımlanmadığı görüldü.)	Denetim bulgusu sebebi ile su sistemi borulama etiketleri ve ekipman tanımlama etiketleri siparişi verilmiştir. Üretim ve teknik alandaki tanımlama etiketleri planlandı ve siparişleri verilmiştir. Görselleri ektedir.	Tamamlandı
8-	Üretim ve Kalite kontrol laboratuvarında bulunan terazilerin çevre koşullarından etkilenmeyecek şekilde yerleştirilmediği görüldü. Elektronik cihazlardan alınan çıktıların fotokopilerinin alınmadığı ham veri olarak saklandığı görüldü.	Çevre koşullarından etkilenmemesi için terazilerin altına mermer kestirilerek yerleştirildi. Elektronik cihazlardan alınan çıktılar (otoklav ve terazi), termal yazıcının yazıları zamanla silinmesi sebebi ile fotokopisi alınarak saklanacaklardır. Terazi kullanım talimatı ve otoklav kullanma talimatı revize edilmiştir. Ektedir.	Tamamlandı
9-	Üretim alan kalifikasyonlarının ve ekipman temizlik validasyonlarının yapılmadığı görüldü.	Üretim alan kalifikasyonları tamamlandı, mikrobiyoloji çevre kontrol sonuçları ektedir. Ekipman temizlik validasyonu proses validasyonu ile eş zamanlı en kötü koşul ürün ile yapılması planlanmaktadır. En kötü koşul ürün seçimi risk analizi ektedir. Temizlik validasyonu protokolü bekleme tankı çıkarılarak revize edilecektir. Temizlik validasyonu taahhütümüz ektedir.	Mayıs 2020
10-	HVAC sistemlerinin kalifikasyonlarının tamamlanmadığı görüldü.	HVAC sistemlerinin kalifikasyonu tamamlandı. Sonuçlar ektedir.	Tamamlandı
11-	Kalite kontrolde bulunan logbooklarda kayıtların tamamlanmadığı görüldü. Örnek: - Numune alma defteri teslim alan bölümünün imzalanmadığı, Analiz logbooklarında çalışma saati yazmasına rağmen doldurulmadığı,	-Kalite kontrolde bulunan logbooklarda eksik kayıtlar tamamlanmıştır. Numune alma defteri teslim alan bölümü eksikleri tamamlanmıştır. -Analiz logbookunda yazılmayan analiz saati FTIR defterine aittir. FTIR çalışması 30 saniye sürdüğü için başlama ve bitiş saati yazılmamıştır. Defterin başına analiz başlama ve bitiş saatinin yazılmayacağı yazılmıştır.	Tamamlandı
12-	Kalite kontrol laboratuvarında ve üretim alanlarında kullanılan ekipman ve donanımların kirli ve temiz kalma sürelerinin tespiti için çalışma yapılmamıştır.	- Kalite kontrol ve üretim alanlarında kullanılan malzemelerin kirli ve temiz kalma süresi çalışmaları yapılacaktır.	Haziran 2020
13-	Validasyon dosyalarında rapor bölümünün oluşturulmadığı ve validasyonlarda risk değerlendirilmelerinin yapılmadığı görüldü.	Bahsi geçen validasyon dosyası temizlik validasyonu protokolünde raporunun olmayışı idi. Temizlik validasyonu tamamlandığında raporu yazılacaktır. Temizlik validasyonunun tamamlanmasını Ocak 2020 olarak taahhüt ediyoruz. Temizlik validasyonu numune alma yerleri tanımlanmıştır. Numune alımı risk analizi yapılarak protokole eklenecektir.	Ocak 2020
14-	Yeniden işleme risk analizinin tamamlanmadığı görüldü.	Yeniden işleme risk analizi tamamlanmıştır.	Tamamlandı
Not : Örnekler bilgi amaçlı verilmiştir. Tesisteki benzer durumlar control edilmeli ve gerekli düzeltmeler yapılmalıdır.			
Sorumlu yönetici :			
İmza :			
Tarih :			

Çizelge 4.2’de verilen yeniden işleme risk analizi, 14 numaralı denetim bulgusudur. Diğer bulgular ve cevapları formun doldurulmasına örnek olarak verilmiştir.

Çizelge 4.2. Yeniden işleme risk analiz örneği

İŞ	BÖLÜM	KONTROLDEN ÖNCE		RİSK TAHMİNİ			RİKS AZALTMA UNSURU	KORUYUCU UNSURDAN SONRA RİSK		KALAN RİSK
		TEHLİKE	KAZA/ETKİ	OLASILIK	ŞİDDET	RİSK		OLASILIK	ŞİDDET	RİSK
PROSES VALIDASYONU	ÜRETİM	Personelin yeniden işleme eğitiminin olmaması	Hatalı Üretim	4	4	16	Personele Yeniden İşleme Prosedürü eğitimi verilmesi	2	4	8
	ÜRETİM	Personel üretim yöntemi bilgi eksikliği / Proses akış şemasına uygun hareket edilmemesi	Hatalı Üretim	4	4	16	Yeniden işlenen ürün içi personele üretim yöntemi eğitimi verilmesi	2	4	8
	ÜRETİM	Hatalı Tartım (Yanlış Miktar)	Hatalı Üretim Yapılması	4	4	16	Terazi kalibrasyonlarının yapılması, üretim personelinin Hammadde Tartım Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	ÜRETİM	Hammaddelerin eklenmesi sırasında hata (Personel Hatası)	Hatalı Üretim	4	4	16	Personele dokümantasyon eğitimi verilmesi, proseslerin ikili kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Yeniden işlemesi yapılacak ürün için ilave edilecek hammaddenin hatalı hesaplanması	Hatalı Üretim	4	4	16	Prosesin ikili kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Doksimis 50 Oral Toz için valide edilen batch büyüklüğünün hatalı olması	Hatalı Üretim	4	4	16	Üretim aşamasında Doksimis 50 proses validasyonu protokol ve raporunun tekrar kontrol edilmesi ve ikili kontrol yapılması	2	4	8
	ÜRETİM	Yeniden işlemesi yapılacak ürünün hatalı tartım yapılması	Hatalı Üretim	4	4	16	Tartım prosedürü eğitimi verilmesi, İkili kontrolün yapılması	2	4	8
	ÜRETİM	Karşım Kazanın elektrik hattındaki kesintiler	Hatalı Üretim	3	4	12	Personele Hammadde Tartım Talimatı ve Etiketleme Prosedürü eğitimi verilmesi	1	4	4
	ÜRETİM	Hammaddelerin eklenmesi sırasında hata(Doküman Hatası)	Hatalı Üretim	4	4	16	Personele dokümantasyon eğitimi verilmesi, proseslerin ikili kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Hammaddelerin homojen olarak karıştırılmaması (Karşım süresinin hatalı olması)	Hatalı Üretim	3	4	12	Personele dokümantasyon eğitimi verilmesi, proseslerin ikili kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Hammaddelerin homojen olarak karıştırılmaması (Karıştırma Kazanının hatalı çalışması)	Hatalı Üretim	3	4	12	Ekipman Kontrollerinin Periyodik olarak yapılması Kazan Kalifikasyonu yapılması	2	4	8
	ÜRETİM	Üretim esnasında havalandırma arızası	Hatalı Üretim	3	4	12	Havalandırma sistemi Kontrollerinin periyodik olarak yapılması, Sistem validasyonunun yapılması	2	4	8
	ÜRETİM	Üretim Esnasında Oda Basınç Farklarının Düzensizliği	Hatalı Üretim	3	4	12	Personele dokümantasyon eğitimi verilmesi, dokümanların ikili kontrolü, Teknik Personelin BMS sisteminden takibi	2	4	8
	ÜRETİM	Toz Dolum Makinesini hatalı çalışması (Dolum motoru arızası)	Hatalı Dolum Yapılması	3	4	12	Ekipman bakımının teknik personel tarafından periyodik olarak yapılması, Personele toz dolum makinesi talimatı eğitim verilmesi	2	4	8
	ÜRETİM	Dolum Makinesi elektrik hattındaki kesintiler	Hatalı Üretim	3	4	12	Firmamız bünyesinde jeneratör bulunması	2	4	8
	ÜRETİM	Etiketlerdeki Bilgi içeriğini yanlış olması	Hatalı Üretim	4	4	16	Personele dokümantasyon eğitimi verilmesi, dokümanların ikili kontrolü, Teknik Personelin BMS sisteminden takibi	2	4	8
	ÜRETİM	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün primer ambalajlarının imha edilmemesi	Primer ambalajların karışması	4	4	16	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün primer ambalajlar için imha tutanağının tutulması	2	4	8
	ÜRETİM	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün etiketlerinin imha edilmemesi	Etiketlerin karışması	4	4	16	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün etiket için imha tutanağının tutulması	2	4	8

Çizelge 4.2. (devam) Yeniden işleme risk analiz örneği

İŞ	BÖLÜM	KONTROLDEN ÖNCE		RİSK TAHMİNİ			RİKS AZALTMA UNSURLARI	KORUYUCU UNSURDAN SONRA RİSK		KALAN RİSK
		TEHLİKE	KAZA/ETKİ	OLASILIK	ŞİDDET	RİSK		OLASILIK	ŞİDDET	RİSK
PROSES VALIDASYONU	ÜRETİM	Koli içindeki ürünün eksik ya da fazla olması	Hatalı Üretim	3	4	12	Personel dokümantasyon eğitiminin verilmesi, ikili proses kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Kutu içeriğindeki Prospektüslerin olmaması	Hatalı Üretim	3	4	12	Personel dokümantasyon eğitiminin verilmesi, ikili proses kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Kutu içeriğindeki Prospektüslerin hatalı bilgi içermesi	Hatalı Üretim	3	4	12	Personel dokümantasyon eğitiminin verilmesi, ikili proses kontrolü	2	4	8
	ÜRETİM	Üretim veriminin uygun çıkması	Üretim aşamasında verimin hatalı hesaplanması	3	4	12	Personel dokümantasyon eğitiminin verilmesi, ikili proses kontrolü	2	4	8
	DEPO	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün uygun ortamda depolanmaması	Ürün stabilitesinin sağlanamaması	4	4	16	Deponun BMS sistemi ile kontrol edilmesi	2	4	8
	DEPO	Hammaddelerin uygun teslim alınmaması	Hammaddenin uygun olmaması	3	4	12	Personale Satın Alma eğitiminin verilmesi	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Yeniden İşlemesi yapılacak ürünün satabilite takibinin yapılmaması veya hatalı yapılması	Hatalı ürün	4	4	16	Doksi-MST stabilite protokolleri eğitimi verilmesi ve stabilite tablolarının hazırlanması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Hammadde Analizlerinin hatalı yapılması	Hatalı ürün	4	4	16	Personale Hammadde Analiz Talimatı Eğitimi verilmesi, Personel Kalifikasyonunun yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Terazi Kalibrasyonunun yapılmaması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Terazi Kalibrasyonunun yapılması, yıllık kalibrasyon ve validasyon planlarının hazırlanması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Terazi doğrulmasının yapılmaması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Terazi Kalibrasyonunun yapılması, yıllık kalibrasyon ve validasyon planlarının hazırlanması, Terazi doğrulama talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Cam Malzemelerin hatalı ölçümü	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Cam malzemelerin kalibrasyonunun yapılması, yıllık kalibrasyon ve validasyon planlarının hazırlanması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Mobil Faz ve çözeltilerin yanlış hazırlanması/birbirine karıştırılması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Cihaz metodlarının doğru girilmemesi	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Nem tayin cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Etitiv cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	pH metre cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Cam malzemelerin kalibrasyonunun yapılması, yıllık kalibrasyon ve validasyon planlarının hazırlanması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Nem tayin cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Etitiv cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Cihaz Kalifikasyonunun periyodik olarak yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	FTIR cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Cihaz Kalifikasyonunun periyodik olarak yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Yoğunluk ölçer cihazının hatalı çalışması	Hatalı analiz sonucu	4	4	16	Cihaz Kalibrasyonunun periyodik olarak yapılması	2	4	8

Çizelge 4.2. (devam) Yeniden işleme risk analiz örneği

İŞ	BÖLÜM	KONTROLDEN ÖNCE		RİSK TAHMİNİ			RİKS AZALTMA UNSURU	KORUYUCU UNSURDAN SONRA RİSK		KALAN RİSK
		TEHLİKE	KAZA/ETKİ	OLASILIK	ŞİDDET	RİSK		OLASILIK	ŞİDDET	RİSK
PROSES VALİDASYONU	KALİTE KONTROL	HPLC cihazında metoda uygun kolon takılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC cihazı yanlış kanal seçimi ve doğru mobil fazın kullanılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC Kolon fırın sıcaklığının açılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC komponentlerinden biri ya da birkaçının açılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC cihazının tuzlanma yapması ve uygun basıncın elde edilememesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz bakımı ve kalifikasyonunun periyodik olarak yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC viallerinin sequense uygun yerleştirilememesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC cihazı dedektör lambasının ömrünün kontrol edilmemesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel ve cihaz kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	HPLC kolon ve cihaz yıkama çözeltilerinin takip edilmemesi	Hatalı analiz sonucu/Cihaz deformasyonu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Su numunelerinin alınması sırasında kontamine edilmesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Su analiz numune kaplarının doğru temizlenmemesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	TOC cihazının düzgün çalışmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz kalibrasyonunun periyodik olarak yapılmaması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	İletkenlik cihazının düzgün çalışmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz kalibrasyonunun periyodik olarak yapılmaması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	İletkenlik cihazının doğrulamasının yapılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	pH Metrenin doğrulamasının yapılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	KALİTE KONTROL	Su numune alımı sırasında numune noktalarının karıştırılması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Su numuneleri alımı sırasında mikrobiyal olarak kontamine edilmesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Su numune şişelerinin düzgün steril edilmemesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Su mikrobiyal analizi sırasında numunelerin kontamine edilmesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Yeniden işleme yapılacak ürünü açılması esnasında kontamine edilmesi	Ürün kontaminasyonu	4	4	16	Üretim personeline Yeniden İşleme Prosedürü Eğitimi Verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Yeniden işleme yapılacak ürünün kazana aktarımı sırasında kontamine edilmesi	Ürün kontaminasyonu	4	4	16	Üretim personeline Yeniden İşleme Prosedürü Eğitimi Verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Yeniden işleme yapılacak ürünün primer ambalaj esnasında kontamine edilmesi	Ürün kontaminasyonu	4	4	16	Üretim personeline Yeniden İşleme Prosedürü Eğitimi Verilmesi	2	4	8

Çizelge 4.2. (devam) Yeniden işleme risk analiz örneği

İŞ	BÖLÜM	KONTROLDEN ÖNCE		RİSK TAHMİNİ			RİKS AZALTMA UNSURU	KORUYUCU UNSURDAN SONRA RİSK		KALAN RİSK
		TEHLİKE	KAZA/ETKİ	OLASILIK	ŞİDDET	RİSK		OLASILIK	ŞİDDET	RİSK
PROSES VALİDASYONU	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Su analizi sırasında kullanılan ekipmanların düzgün steril edilmemesi	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Su analizine uygun ekipman kullanılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Otoklav cihazının düzgün çalışmaması	Ekipman ve besiyerlerinin Steril edilmemesi ve Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz kalibrasyon ve validasyonlarının periyodik olarak yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Biyogüvenlik kabininin düzgün çalışmaması	Analiz sırasında kontaminasyon nedeniyle hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz validasyonunun periyodik olarak yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Biyogüvenlik kabininin UV lambasının çalışmaması	Kabin içi sterilizasyonunun yapılamaması ve kontaminasyon sonucu hatalı analiz	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,UV lamba ömrünün periyodik olarak kontrolü	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Etüv cihazının düzgün çalışmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Cihaz kalibrasyonlarının periyodik olarak yapılması	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Ürün ya da hammadde Limit analizi sırasında kontaminasyon	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,Mikrobiyal Limit Testi Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Ürün ve hammadde analizinde uygun besiyeri kullanılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,Mikrobiyal Limit Testi Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Ürün ve hammadde analizi sırasında kontamine ekipman kullanılması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,Ekipman Temizlik Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Besiyeri hazırlanması sırasında oluşacak hatalar (yanlış gramaj, Kontaminasyon)	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,Besiyeri hazırlama Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Ürün ve hammadde analizinde uygun besiyeri kullanılmaması	Hatalı analiz sonucu	3	4	12	Personel kalifikasyonlarının yapılması,Mikrobiyal Limit Testi Talimatı eğitimi verilmesi	2	4	8
	MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR	Mikrobiyoloji Laboratuvar Havalandırma Sistemi Arızası	Kontaminasyon nedeniyle hatalı analiz sonucu	3	4	12	Sistemin Periyodik Kontrolü ve BMS üzerinden takibi	2	4	8

5. TARTIŞMA

İlaçta kalite, güvenilirlik ve etkinlik vazgeçilmez unsurlardır. Bu özellikleri taşıdığı bilimsel olarak kanıtlanan ilaçlar, ruhsatlandırma çalışmaları sonrası piyasaya verilebilir. Özellikle gıda değeri olan hayvanlarda kullanılan ilaçlar, hayvan sağlığı ile birlikte insan sağlığı için de tehdit oluşturur. Veteriner ilaçlar ve beşeri ilaçlar için formülasyon, üretim teknikleri ve ruhsatlandırma gereklilikleri birbirine benzerdir. Hayvanlar gıda değeri olan hayvanlar ve evcil hayvanlar olarak iki geniş kategoriye ayrılabilir. Gıda değeri olan hayvanlar sığır, koyun, domuz, kanatlı hayvanlar, balık ve yumurta ve sütünden faydalanan hayvanlar olarak düşünülebilir. Evcil hayvanlara kedi, köpek, atlar örnek verilebilir. Veteriner ilaçlarda dikkat edilmesi gereken en önemli parametre, veteriner ilaçların gıda değeri olan hayvanlar için aktif madde ve metabolitlerinin kalıntılarıdır. Bu sebeple bu ilaçlar için kalıntı süreleri tanımlanmalıdır. Ette, sütte, yumurtada kalıntı süreleri tanımlanarak, bu tanımlı süre bittikten sonra ilacı kullanan hayvanların eti, sütü ve yumurtası tüketilebilir. Bu çalışmaların ilk başlangıcı formülasyon geliştirmek, geçimlilik çalışmaları ve optimum formülasyon eldesidir. Optimum formülasyon elde edildikten sonra, pilot üretim ve seri üretim çalışmaları yapılır. Pilot ve seri üretimler GMP kuralları uygulanarak gerçekleştirilmelidir.

Farmasötik veteriner ilaçların, beşeri ilaçlara göre en büyük farklılığı doz büyüklüğüdür. Beşeri ilaçlarda kullanılan birim aktif madde miktarı mg olarak kullanılırken veteriner ilaçlarda gram olarak kullanılabilir. Hayvanlarda tedavi edici doz hayvan canlı ağırlığına göre tanımlanır. Tedavi edici aktif madde dozu Avrupa ilaç ajansında (EMA) bulunan orijinal ilaç içeriği gözönüne alınarak jenerik veteriner ilaçlar geliştirilir.

Hayvan sağlığı veteriner ilaç ürünleri, farmasötik ilaçlar ve biyolojik ilaçlar olarak iki ana başlıkta değerlendirilir. Farmasötikler tedavi edici ilaçlar olarak düşünülmelidir. Biyolojik ürünler hastalıklara karşı koruma amaçlı kullanılan aşılardır. Bunlara ek olarak yem katkı ürünleride hayvan sağlığının korunması ve ticari açıdan farmasötikler ve biyolojik ürünler kadar önem taşımaktadır. Tezimde farmasötik ilaçların iyi üretim uygulamaları ile üretilmesi temel alınmıştır.

Dünyada ilaç ruhsatlandırma ve üretim kalite güvencesi ile ilgili farklı kılavuzlar ve farklı örgütler mevcuttur. En önemlileri, Dünya sağlık örgütü (WHO), Avrupa ilaç ajansı(EMA),

Gıda ve ilaç ajansı(FDA), Farmasötik denetleme kongresi (PIC/s), Veteriner uluslararası uyum konferansı(VICH).

1960’larda yaşanan thalidomide faciası gibi kötü tecrübeler sonrasında iyi üretim uygulamalarının ve ruhsatlandırma öncesi çalışmaların önemi artmıştır. Birçok ülkede ruhsat alınması öncesi kontrollerin yapılması kalite, güvenilirlik ve etkinlik açısından önem kazanmıştır. Bu sebeple 1960’lardan sonra her ülkede kurallar, regülasyonlar ve kılavuzların sayısı artarak yayınlanmıştır. Avrupa ülkelerinde ayrı ayrı yazılmış farklı kurallar uyumlaştırılarak Avrupa regülasyonları olarak yayınlanmıştır.

Japonya’nın GMP ve kalite regülasyonları tüm dünyada bilinen takip edilen önemli bir kaynaktır. Japonya uluslararası uyumlaştırma konferansının bir parçasıdır.

Amerika’da WHO GMP ve kalite güvence regülasyonları mevcuttur. Dünya sağlık örgütüne göre GMP, ürünlerin sürekli olarak aynı kalite standartlarında üretimi ve kontrolü ile pazarlama izni gerekliliklerinin sağlanmasının garanti altına alınmasıdır.

Avrupa, Japon ve Amerika ile uyumlaştırma sürecine girerek 1990 yılında ICH uluslararası uyum konferansı ilk defa kurulmuştur. Türkiye’de Avrupa İlaç Ajansı iyi üretim uygulamaları kılavuzları ile ICH kılavuzları takip edilmektedir.

Türkiye’de bulunan veteriner ilaç firmaları, Amerika’ya ürün satmak isterse, Amerika FDA ve WHO GMP kılavuz ve kuralları takip edilmelidir.

Sonuç olarak, GMP koşullarında üretim yapılabilmesi için öncelikle bina, ekipmanlar, sistemler ve personel kalifikasyonu tamamlanmalıdır. Kalifiye ekipmanlar ve personel ile üretim yapılmalıdır. Kalifikasyon prosedürleri olmalı ve kayıt altına alınmalıdır.

Aktif madde ve yardımcı maddeler farmasötik kalitede satın alınmalıdır. Satın alma prosedürleri olmalı, satın alınacak ürün ihtiyaçları ürünün kalitesine uygun olmalı. Onaylı tedarikçi listeleri oluşturulmalı ve bu listede bulunan tedarikçilerden satın alınmalıdır. Tedarikçi denetimleri yapılarak ürün kalitesi garanti altına alınmalıdır. Tedarikçi denetimi prosedürü olmalı. Kalifiye personel ile tedarikçi denetimleri planlanarak tamamlanmalıdır.

Onaylı tedarikçilerden temin edilen aktif madde, yardımcı madde ya da üretim ihtiyaçları depoya geldiğinde kayıt altına alınarak karantina bölümüne alınmalıdır. Tanımlı numuneleme miktar ve adedinde numuneleme yapıp, güncel avrupa farmakopesinde bulunan monograflar kullanılarak kalite kontrol analizleri yapılır. Spesifikasyonlara uyan başlangıç maddeleri kalite güvence tarafından serbest bırakılır. Tüm bu işlemler kayıt altına alınarak tamamlanmalıdır.

Ürünler, serbest bırakılmış başlangıç maddeleri ile yapılacaktır. Üretim alanları, sistemler ve üretim personeli kalifiye olmalı. Üretim personeli, üretilecek ürüne dair üretim prosedürü eğitimini almış olmalıdır. Üretim prosedürünün her bir aşaması kayıt altına alınmalıdır. Sıcaklık, karıştırma süresi, karıştırma hızı gibi parametreler proses validasyonu sırasında belirlenmelidir. Üretim yapılabilmesi için öncelikle üretim sürecinin valide edilmesi gereklidir. 3 ardışık üretim yapılarak kritik proses noktaları tanımlanır ve limitler belirlenir. Üretim süreç validasyonu ile aynı kalitede ürün üretilmesi amaçlanır.

Üretim öncesinde risk analizi yapılmalı risk oluşturabilecek tüm parametreler düşünülmeli ve risk azaltılmalıdır. Süreç validasyonu risk analizini de içermelidir. Risk analizi, risk analizi prosedürüne göre yapılmalıdır. Tüm süreçlerde risk bazlı yaklaşım ile ürün kalitesini etkileyebilecek tüm parametreler azaltılmalıdır ve önlemler alınmalıdır. Üretim sürecinde ara kontroller risk analizine göre tanımlanmalıdır.

Süreç validasyonu tamamlanan ürüne ait üretim seri kaydı oluşturulur. Bu seri kaydında başlangıç maddelerinin analiz sertifikaları, analiz sonuçları, ara kontrol sonuçları, havalandırma ve su sonuçları, üretim ve analizde kullanılan ekipman numaraları, üretim analizi yapan, numuneleme yapan, serbest bırakmayı yapan personel kayıtları bulunur. Analizler önceden ürüne özgü valide edilmiş analiz metotları ile yapılmalıdır. Ürün üretim sonrası depoda karantina alanına alınır. Seri kayıt kontrolü sonrası serbest bırakma işlemi yapılır ve depoda serbest bırakılmış ürünlerin olduğu uygun sıcaklık ve nem koşullarındaki depolama alana alınır. Ürün serisine ait depolama kayıtları olmalıdır. Ürün dağıtım formu ile hangi serinin nereye gönderildiği kayıt altına alınmalıdır. Herhangi bir şikayet ya da geri çekme durumunda ürün bu dağıtım kayıtları kullanılarak geri çekme işlemleri yapılabilir. Depolara ait sıcaklık haritalamaları, yılın en sıcak ve en soğuk günlerinde yapılmış olmalıdır. Bu şekilde en kötü sıcaklık koşullarında bile ürünün maruz kalacağı sıcaklık bilinerek, ürün kalitesininin garanti altına alınmasını sağlar.

Üretim öncesinde ekipmanlara ait temizlik validasyonu yapılmış olmalıdır. Temizlik validasyonu o ekipmanda üretilecek ürünler listelenerek en kötü koşul, yani ekipmanı en çok kirletecek, kalıntısı en çok olabilecek ürün risk analizi ile belirlenir. LD50 değerleri, ürün konsantrasyonu, yıllık üretim adedi, temizlik zorluğu gibi parametreler en kötü koşul ürünün belirlenmesini sağlar. En kötükoşul seçilen ürüne ait temizlik validasyonu analitik metot geliştirilmelidir. Temizlik validasyonu için swap ve rinse numuneleme bölgeleri seçilir ve bu düşük miktarları tespit edebilecek seçicilikte analitik metot ile analizler yapılır. Ekipman temizliği kanıtlandıktan sonra temizlik validasyonu tamamlanmış kalifiye edilmiş ekipmanlarda üretim yapılabilir. Ekipman kalifikasyonunda riboflavin testi de kullanılmalıdır.

Ayrıca üretim alanlarında ve mikrobiyolojik laboratuvarlarda belirli sürelerde kontrol yapılacağı protokoller oluşturulmalı ve çevre kontrol analizleri yapılmalıdır. Bu kontroller ile fabrika içerisinde bulunan mikroorganizmalar tespit edilmeli ve artma azalma durumuna göre temizlik sıklıkları ve yöntemleri değerlendirilmelidir.

Yıllık ürün gözden geçirmeleri ile ürüne ait tüm spesifikasyonlar tek tek ele alınmalı istatistiksel proses kontrol yöntemleri ile trendler değerlendirilmeli, spesifikasyon değerlendirmeleri trendler göze alınarak değerlendirilmelidir. Trend dışı durumlar kayıt altına alınıp kök neden tespit edilmelidir.

Limit dışı durum meydana geldiğinde laboratuvar araştırılması tamamlanmalı analizler prosedürlere göre tekrarlanmalı ve yine analiz kaynaklı değilse üretim kayıtları kontrol edilip kök neden bulunmalıdır.

Tarım ve Orman Bakanlığı'nda oluşturulan GMP ekibi, veteriner hekim, kimyager, kimya mühendisi ve biyologlar olarak farklı disiplinlerden gelen kişilerden oluşmuştur. Deneticiler uzun süre eğitim aldıktan sonra veteriner ilaç üreticilerine yön göstermişlerdir. Her bir denetim öğretici ve geliştirici olmuştur. Bu süreçte üretici ve GMP ekibi veteriner ilaçta kalitenin gelişmesi için bir sinerji oluşturmuştur. Bu sinerji sonucunda GMP öncesine göre veteriner ilaç üreticileri dünya standartlarında gereklilikler sağlayarak daha kaliteli, etkin ve güvenilir ürün üretebilme yetisine sahip olmuştur. Alınan GMP belgesi ile yurt dışına ürün satabilmek, her an yurt dışı denetime hazır olabilmek GMP kültürünün oluşması ile sağlanabilmiştir.

6. SONUÇ

Türkiye’de 2012 yılından başlayarak veteriner ilaç firmalarının GMP koşullarında üretim yapılması zorunlu kılınmıştır. Firmalara belirli bir süre tanınmış ve GMP koşullarında üretim yapılabilmesi amacı ile gereklilikler tamamlanmıştır. Üretici firmalar bakanlık tarafından denetime tabii tutularak GMP belgesi almayan firmaların üretim yapması engellenmiştir. GMP belgesi alan firmalar üretime başlayabilmiş ve ürünler piyasaya arz edilmiştir. Geçiş süreci oldukça sancılı olmuştur. Bina, ekipman ve personel yatırımı ve denetim stresi, üretici açısından zor bir süreç yaşanmasına sebep olmuştur. Bu geçiş süreci atlatıldıktan sonra Türkiye’de bulunan firmalar yurt dışındaki birçok veteriner ilaç üretici firmalarından daha donanımlı hale gelmiş ve GMP kurum kültürü oluşmuştur. 7 sene içerisinde üretici firmalar, bakanlığın GMP ekibi desteği ve yönlendirmeleri ve denetim bulguları ile GMP kültürü açısından ciddi bir ilerleme kaydetmiştir. Veteriner ilaçların tartışılmaz güvenilirlik ve etkinlikleri bu kültürün oluşması ile sürekli aynı kalitede üretim yapılmasına ve piyasaya serbest bırakılmasına olanak sağlamıştır.

Ruhsatlandırma öncesi çalışmalar GMP koşullarında tamamlanmalıdır. Ürünler GMP koşullarında üretilmeli, kontrol edilmeli, bu koşullar altında saklanmalı ve kalite güvence sorumluluğu ile, sorumlu yönetici tarafından serbest bırakılması yapılmalıdır. Bu koşullarda üretilen ürünlerin üretildiği ekipmanlar, sistemler [havalandırma ve su gibi) ve çalışan personeller kalifiye olmalıdır.

İlaçlar depolardan, kliniklerden ve eczanelerden toplanarak serbest bırakma kriterlerine uygunluğu otorite tarafından sık sık kontrol edilmektedir. Ecza deposu ve kliniklerden alınan numuneler Tarım ve Orman bakanlığı enstitüleri tarafından analiz edilir, sonuçlar limit dışı bulunduğu ürünler piyasadan geri çekilir.

Başlangıç malzemesi ve serbest bırakılması dahil olacak şekilde, veteriner ilaçlar ilaç takip sistemi ile son kullanıcı hayvanlar dahil takip edilmektedir. Hangi ilaç hangi aktif madde ile üretildiği bakanlığın ilaç takip sistemi ile kontrol edilebilmektedir. Bu sayede merdiven altı üretim ve illegal sahte ilaç satışları engellenmiştir.

GMP denetimleri ile yurt içi ve yurt dışı veteriner ilaç üreten firmalar disipline edilmiş ve GMP kılavuzu gerekliliklerine uymak zorunda kalmıştır. Ürün kalitesi yerinde denetim ile

garanti altına alınmıştır. Denetimler sonucunda GMP kurallarına uymayan üretici firmaların üretimi tamamen durdurabilinir ya da bulguların giderilmesi için zaman verilir ve sürekli kontrol yapılarak GMP belgesi verilir.

Sonuç olarak üretimin her aşaması kontrol ve kayıt altında olmalı, ürün kalitesini etkileyebilecek her türlü etken değerlendirilmeli ve etkisi azaltılmalıdır. Tüm süreçler sürekli iyileştirme ile gözden geçirilmelidir. Bu süreçler belli prosedürler ile takip edilmeli, risk analizi yaklaşımı ile değerlendirilmelidir. Süreç sırasında oluşan tüm sapmalar kayıt edilmeli ve kök neden bulunmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Veteriner İlaçları Ruhsatlandırma Yönetmeliği (2011). Resmi Gazete, Sayı 28152
2. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Tıbbi Ürünler İçin iyi Üretim Uygulamaları (GMP)Kılavuzu, Sayfa 1-225
3. İnternet:EU and GMP FDA Regulations Overwiev and Comparison Web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291099-1786%28199706%292%3A2%3C55%3A%3AAID-QAJ35%3E3.0.CO%3B2-X>, Son Erişim Tarihi: 18.05.2019.
4. Official Journal of the European Communities, *Good Manufacturing Practice for Human*, Commision Directive 91/356/EEC (1991), Sayfa 30-33
5. Official Journal of the European Communities, *Good Manufacturing Practice for Veterinary*, Commision Directive 91/412/EEC, Sayfa 70-73
6. European Medicine Agency EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, sayfa 1
7. Food and Drug Administration 21 CFR Part 210 and 211, *Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing,Processing, Packing*, page 1-31
8. İnternet: *Compliance Research and Development* Web: [https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research_development/](https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research_development/compliance-research-development) compliance -research-development, Son Erişim Tarihi: 18.05.2019.
9. İnternet: *International Conference on Harmonization*, Web:<https://www.ich.org>, Son Erişim Tarihi: 18.05.2019.
10. İnternet: *Veterinary International Conference on Harmonization*, Web: <https://www.vichsec.org/en/what-is-vich.html>, Son Erişim Tarihi: 18.05.2019.
11. İnternet:Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından GMP belgesi alan firmalar Web: https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/Veteriner%20Hizmetleri/vetsagurun/veteriner_tibbi_urun_parekende_satis_yerleri.pdf?Mobile=1&Source=%2FGKGM%2F%5Flayouts%2F15%2Fmobile%2Fviewa%2Easpx%3FList%3Dc034e76e%2D6b92%2D4367%2Db9e6%2D01ca974a287c%26View%3Dfe36668c%2D6a47%2D4405%2D9a4c%2D6f2a9cca1c42%26RootFolder%3D%252FGKGM%252FBelgeler%252FVeteriner%2BHizmetleri%252Fvetsagurun%26PageFirstRow%3D21%26wdFCState%3D1, Son Erişim Tarihi: 18.05.2019.
12. British Pharmacopoeia Commission Office. (2011). *British Pharmacopoeia(Veterinary)*. London: United Kingdom by the Stationary Office, 5.
13. Ahmed, I. and Kasraian, K. (2002). Pharmaceutical Challenges in Veterinary Product Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 871-882.
14. Riviere, J.E. (2007). The future of veterinary therapeutics: A glimpse towards 2030. *The Veterinary Journal*, 174, 462-471.

15. Rathbone, M. J. and Martinez, M. (2004). Veterinary drug delivery: Part VI. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(10), 1339-1344.
16. European Pharmacopeia (Ph.Eur.) 8th Edition page 779-814.
17. Gregory E. Hardee and J. Desmond Baggot, Development and Formulation of Veterinary Dosage Forms Second Edition, Revised and Expanded, page 26-34
18. International Conference on Harmonisation (2005). Harmonised Tripartite Guideline. *Pharmaceutical Quality Systems Q10 Concept Paper*, Sayfa 4-20.
19. European Medicine Agency ICH Guideline Q10, *Pharmaceutical Quality System*, Sayfa 2-10.
20. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2014). *Part I Quality Control*, Sayfa 3-8.
21. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). Annex 16 *Certification by a qualified person and Batch Release*, Sayfa 2-9.
22. Product Quality Review, *PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*, page 6.
23. Food and Drug Administration, *Product-Quality-Management*, Sayfa 3-7.
24. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2014). *Part I Personnel*, Sayfa 2-5 .
25. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). *Part I Premise and Equipment*, Sayfa 2-5.
26. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2011). *Part I Documentation*, Sayfa 2-9.
27. İnternet:How to Implement Good Documentation Practices Web: <https://www.pharmout.net/downloads/white-paper-how-to-implement-good-documentation-practices.pdf>, Son Erişim Tarihi: 28.07.2019.
28. İnternet:Good Documentation Practices Web: <https://www.pharmout.net/good-documentation-practices-gdocp-GMP/>, Son Erişim Tarihi: 28.07.2019.
29. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). *Part I Production*, Sayfa 3-12
30. İnternet: Cross Contamintion Web: <https://www.pharmout.net/downloads/white-paper-prevention-of-contamination-and-cross-contamination.pdf>, Son Erişim Tarihi: 28.07.2019.
31. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). *Annex 15 Qualification and Validation*, Sayfa 3-12

32. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2014). *Part II Basic requirements for active substances used as starting materials*, Sayfa 5-16
33. World Health Organisation Good Manufacturing Practice guidelines, *Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials* (2014), Sayfa 1.
34. World Health Organisation guidelines, *Sampling Of Pharmaceutical Products And Related Materials*, Sayfa 65-68.
35. European Community Directive 2001/82/EC of the EP 35. *The Council on the Community Code Relating to Veterinary Medicinal Products*, Sayfa 101-102.
36. European Medicines Agency (2012). *Guideline on real time release testing*, EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1. Sayfa 3-9 .
37. World Health Organisation, *Stability Studies* (2017) , Sayfa 16-30.
38. European Medicine Agency Guideline on Stability Testing (2003), Sayfa 4-9.
39. International Conference on Harmonisation, *Stability testing of new drug substances and products* ICH Q1 (2003), Sayfa 6-13 .
40. International Conference on Harmonisation, *Validation of analytical procedure. Text and Methodology* ICH Q2 (1995), Sayfa 2-4.
41. Food and Drug Administration, *Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics*(2015), Sayfa 7-9.
42. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2013). *Part I Outsourced Activities* (2012), Sayfa 2-4.
43. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (2018) PE 009-14 (Part I), *Outsourced Activities*, Sayfa 45-47.
44. Complaints and Product Recall PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (2018) PE 009-14 (Part I) page 48-51.
45. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). *Part I Complaints, Quality Defects and Product Recalls*, Sayfa 2-6.
46. Food and Drug Administration, *Product Recalls Including Removals and Corrections* (2014), Sayfa 1-4.
47. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (2018) PE 009-14 (Part I), *Self Inspection* ,page 54.
48. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015). *Part I, Self Inspection*, Sayfa 1
49. Food and Drug Administration, *FDA Guide to Inspections of Quality Systems* (1999), Sayfa 21-28.

50. Veteriner Tıbbi Ürünler İçin iyi Üretim Uygulamaları (GMP) Kılavuzu (2017) sayfa 117-123.
51. Eudralex Volume 4 (2011), *Site Master File*, Sayfa 4-8.
52. İnternet: *Quality Assurance* Web: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/measures-article-57-data-quality-assurance_en.pdf, Son Erişim Tarihi: 12.01.2019.
53. Food and Drug Administration Guidance, *Industry PAT-A framework Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* (2004), Sayfa 7-12.
54. İnternet: *Supplier Audit* Web: <https://quality.eqms.co.uk/blog/3-reasons-to-audit-your-suppliers-hint-it-saves-you-more-than-cash>, Son Erişim Tarihi: 12.01.2019.
55. Product Quality Review PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (2018) PE 009-14 (Part I) page 6-7.
56. Viornery, L and Le Goff, P. (2010). Quality risk management implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S. Page 12-17.
57. World Health Organisation (2013). Guidelines on Quality Risk Management, Annex2, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report WHO Technical Report Series No. 981. Page 6-14.
58. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2015), *Part III Quality Risk Management Q9*, Sayfa 5-20.
59. World Health Organisation, *Heat Ventilation Air Condition -QAS15-639 Rev 2* (2003), Sayfa 3-23.
60. Food and Drug Administration, *Laminar air media 92841* (2015), Sayfa 6-10.
61. World Health Organisation, *Water for Pharmaceutical Use TRS970 Annex 2* (2012), Sayfa 70-81.
62. European Medicine Agency, *Water for pharmaceutical use guideline* (2018), Sayfa 4-9.
63. European Pharmacopeia (Ph.Eur.) 8th Edition page 3555-3557
64. İnternet: *Calibration Requirements* Web: <https://www.validation-online.net/SOP-for-GMP-Calibration-Requirements.html>, Son Erişim Tarihi: 12.01.2019.
65. Harder, S.W. (1984). The validation of cleaning procedures. *Pharm. Technol*, 8(5), 29-34.
66. Food and Drug Administration, *Cleaning Validation Proses Guideline* (2014), Sayfa 2-4.
67. Rodehamel, J. (1966). *Cleaning and Maintenance*. University of Wisconsin's Control Procedures in Drug Production Seminar, William Blockstein, Editor, Published by the University of Wisconsin, 82-87,

68. İnternet: *Good Documentation Practice* Web: <https://www.slideshare.net/Amsavel/good-documentation-pactise-dr-amsavel>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
69. World Health Organisation, *Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals* (2019), Sayfa 4-12.
70. Food and Drug Administration (2011). *Guidance for industry – Process validation: General principles and practices*, Sayfa 7-16.
71. İnternet: *Good Distribution Practices for human use* Web: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
72. World Health Organisation, *Self Inspection* (2003), Sayfa 1.
73. İnternet: *Validation Master Plan* Web: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-to-write-an-effective-validation-master-plan-0001>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
74. İnternet: *Validation Master Plan* Web: <https://www.validation-online.net/validation-master-plan.html>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
75. Veterinary International Conference on Harmonisation, *Analytical Method Validation* (1998), Sayfa 3-10
76. EudraLex- Volume 4- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (2011), *Annex 11 Computerised Systems*, Sayfa 2-5.
77. Food and Drug Administration, *Corrective and preventive Actions CAPA* (2014), Sayfa 2-5
78. İnternet: *Hazard and Operatibility Study*. Web: <https://www.slideshare.net/Ravichandrakancherla/hazop-analysis-complete-report>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
79. İnternet: *Failure Mode, Effects and Critically Analysis* Web: <https://www.weibull.com/hotwire/issue46/relbasics46.htm>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
80. İnternet: *Hazard Analysis and Critical Control Points* Web: <https://www.tarimorman.gov.tr/ABDGM/Belgeler/%C4%B0DAR%C4%B0%20%C4%B0%C5%9ELER/2014%20temmuz/3.pdf>, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.
81. İnternet: *High Level Risk Assesment* Web: http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/dae/document.cfm?doc_id=1765, Son Erişim Tarihi: 06.07.2019.





ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : GÜNER KILIÇ, Didem
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 15/10/1978 Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : +90 533 406 96 18
 e-mail : didem.guner@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Farmasötik Teknoloji ABD Endüstriyel Eczacılık Programı	Devam Ediyor
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi/Kimya Bölümü	2000
Lise	Ayrancı Lisesi	1995

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2018- devam ediyor	Tübitak Danışmanı Mistav Veteriner İlaçlar	GMP Danışmanı
2018- devam ediyor	Hasatvet	İş Geliştirme Müdürü
2017-2018	Zoleant İlaç A.Ş.	Kalite Müdürü
2006-2016	Vilsan Veteriner İlaçları	Sorumlu Yönetici
2014-2016	Vilsan Veteriner İlaçları	Kalite Müdürü
2009-2014	Vilsan Veteriner İlaçları	Kalite Kontrol Müdürü
2004-2008	Eczacibasi Zentiva Kimyasal Ürünler	Kalite Kontrol Uzmanı
2001-2004	Eczacibasi Zentiva Kimyasal Ürünler	ARGE Uzmanı

Yabancı Dil

İngilizce, İtalyanca

Patentler

Adiyaman, M., Guner, D., Yurdakul, A. ve Ridvanoglu, N. (2003). *Intennational application published under the patent cooperation treaty (PCT)*. International Publication Number WO 2004/000810 A1.

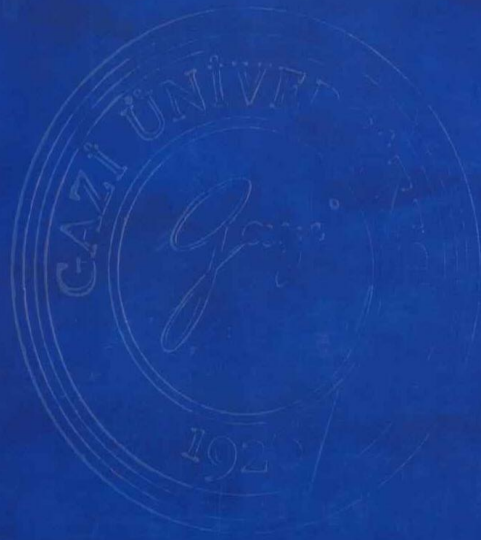
Aslan, T., Adiyaman, M., Yurdakul, A. Sahpaz, F., Ozarslan, E. A., Guner, D. ve Ridvanoglu, N. (2004). *Intennational application published under the patent cooperation treaty (PCT)*. International Publication Number WO 2004/058711 A1.

Hobiler

Yüzmek, Seyahat Etmek, Kitap Okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..



Gazili olmak ayrıcalıktır

