

GMP **(Good Manufacturing Practices)**

Prof. Dr.Yıldız ÖZSOY

GÜNDEM

- Giriş
- Tanımlar
- Binalar
- Personel-Eğitim
- Ekipman
- Dokümantasyon-Kayıt-Etiket
- Depolama
- Kişisel hijyen-Sanitasyon

GÜNDEM

- Kıyafet-Üretim
- Sapma-Değişiklik kontrolü
- İç Denetim
- Geri çekme – Şikayetler
- Validasyon
- Farmakovijilans

Tarihçe

- WHO 1968 Helsinki’de “İyi imalat ve kontrolü” milletler arası karar
- 1970 yılında ABD ve Avrupa’da yaygın uygulama
- 1992’de 12 Avrupa Birliği ülkesinde rehberin yayınlanması ve 1993’de uygulamaya girmesi.

Türkiye'deki durum

- 1928 yılında “İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu-1262 Sayılı”
- 1955 yılında “İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Talimatnamesi”
- 1984 yılında “Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği”
- 1994’de bu yönetmeliğin “Uygulama Kılavuzu”
- 2004 yılında “Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği”

TANIMLAR

- **İlaç nedir?**

Hastalığı tedavi etmek veya hastalıktan korumak, tıbbi bir teşhis koymak veya fizyolojik fonksiyonları iyileştirmek, düzeltmek veya değiştirmek üzere insana uygulanabilen Bakanlıkça ruhsatlandırılmış / izin verilmiş her türlü madde veya maddeler kombinasyonudur.

TANIMLAR

- **İmalat Nedir ?**

Klinik araştırma yapılan ürünler de dahil, bir farmasötik ürünün hazırlanmasında, hammaddelerin imal veya ithalatından, işlenerek ve ambalajlanarak bitmiş ürün halini alıp, satışa veya araştırmanın yapıldığı son noktaya sunumuna kadar yapılan işlemlerin ve bunlarla ilgili kontrollerin tümü.

TANIMLAR

- **İmalatçı ya da İthalatçı**

Klinik araştırması yapılan ürünler de dahil, beşeri tıbbi ürünlerin imalat ya da ithalat yetkisini elinde bulunduran gerçek ya da tüzel kişi.

- **Ambalajlama**

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

TANIMLAR

- **Ambalajlanmamış ürün (bulk ürün-dökme ürün)**

Tüm üretim aşamalarından geçmiş, ancak henüz ambalajı yapılmamış herhangi bir üründür. Bu ürünler ambalajlanmamış yarı mamullerdir.

- **Ara (Yarı Mamul)**

Henüz satışa hazır olmayan ancak primer ambalaj içine dolumu yapılmış üründür.

TANIMLAR

- **Başlangıç Maddesi**

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

- **Ambalaj Malzemesi**

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

TANIMLAR

- **Bitmiş ürün**

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

- **Çapraz Bulaşma**

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

TANIMLAR

- **Farmasötik Ürün**

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

- **Geri Kazanma**

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

TANIMLAR

- **Tekrar İşleme**

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

TANIMLAR

- **Hava Kilidi (AIR-LOCK)**

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

- **Alt Yapı**

Bir kuruluşun faaliyet göstermesi için gerekli olan birimler, donanım ve hizmetler sistemi

TANIMLAR

- **Çalışma ortamı**

İşi yapılması sırasında etkisi altında bulunan şartlar bütünü.

- **İade**

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

- **İnproses Kontroller**

Prosesi izlemek, gerekirse ayarlamak ve böylece ürünün kendi spesifikasyonlarına uygun olmasından emin olmak için üretim esnasında yapılan kontrollerdir.

TANIMLAR

- **Kalibrasyon**

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

- **Kalifikasyon**

Herhangi bir ekipmanın doğru şekilde çalıştığını ve istenen sonuçlar verdiğini kanıtlamak için yapılan çalışmalardır.

TANIMLAR

- **Karantina**

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

- **Seri (Lot)**

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

TANIMLAR

- **Seri Numarası**

Bir seriyi diğerinden ayıran ve belirleyen sayılar ve/veya harfler kombinasyonudur.

- **Temiz Alan**

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

TANIMLAR

- **Validasyon**

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

- **Mesul Müdür (Sorumlu Müdür)**

Klinik araştırması yapılan ürünler de dahil, beşeri tıbbi ürünler hakkında gerekli temel bilimsel ve teknik birikimi ve tecrübesi olan, imalat sürecinde ilgili firma ve Bakanlık tarafından sorumlu olarak kabul edilen kişi

Kalite nedir?

- Kalite, bir ürün veya hizmetin belirlenen ya da olabilecek ihtiyaçları karşılama yeterliğine dayanan özelliklerin toplamıdır (ISO 8402).
- Ürün, sistem veya sürecin müşteri veya ilgili tarafın şartlarını (belirtilen ihtiyaç veya beklenti) karşılamak için varolan özelliklerin toplamıdır.

Kalite nedir?

- Kullanıma uygunluk
- Şartlara uygunluk
- İhtiyaçların karşılanabilme oranı
- Müşteri memnuniyeti

Kalite yönetimi

- Kuruluşun kalite ile ilgili olarak yönlendirme veya kontrolü için yürüttüğü bütün faaliyetler.

Kalite Yönetim Sistemi

- Kalite politikası ve hedeflerini oluşturma ve bu hedeflere ulaşmayı sağlayan bir yönetim sistemidir.

Kalite kontrol

GMP nin bir parçası olup gerekli ve ilgili testlerin yapılmasını; materyalin kullanımından ürünlerin ise satış veya dağıtımından önce kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan örnekleme, spesifikasyon, test etme ve organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir.

Kalite kontrol

- Kalite kontrol fonksiyonu 4 aşamadan oluşur;
- *standartların kurulması,
- *uygunluk sağlanması,
- *düzeltici kararlar alınması,
- *geliştirme çalışmaları
- Tüm personelin derece derece sorumluluk taşıdığı, hammadde girişinden, imalatı ve mamul ambarına kadar üretimin her aşamasında yer alan bir faaliyetler topluluğudur.

Farmasötik kalite güvence

- “Kalite yönetiminin, kalite şartlarının karşılandığı konusunda güvence sağlamaya yönelik kısmıdır.”
- “Ürünlerin beyan edilen amacına uygun olarak kullanımında gerekli kaliteyi temin etmek amacıyla düzenlenmiş uygulamaların toplamı.”

Farmasötik kalite güvence

- “Bir ürünün, tek tek veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan, geniş çerçeveli bir kavramdır”
- İlacın kullanım amacına uygun kalitede olmasını sağlamak amacıyla yapılan faaliyetlerin bütünüdür.

Toplam Kalite Yönetimi

- Yönetim ve tüm çalışanların katılımı ile müşterin mevcut ve gelecekteki beklentilerinin tam ve ekonomik olarak ve zamanında karşılanması tüm faaliyetlerin sürekli geliştirilmesi ve iyileştirilmesini öngören bir yönetim anlayışıdır (=sürekli iyileştirme).

**TOPLAM
KALİTE**

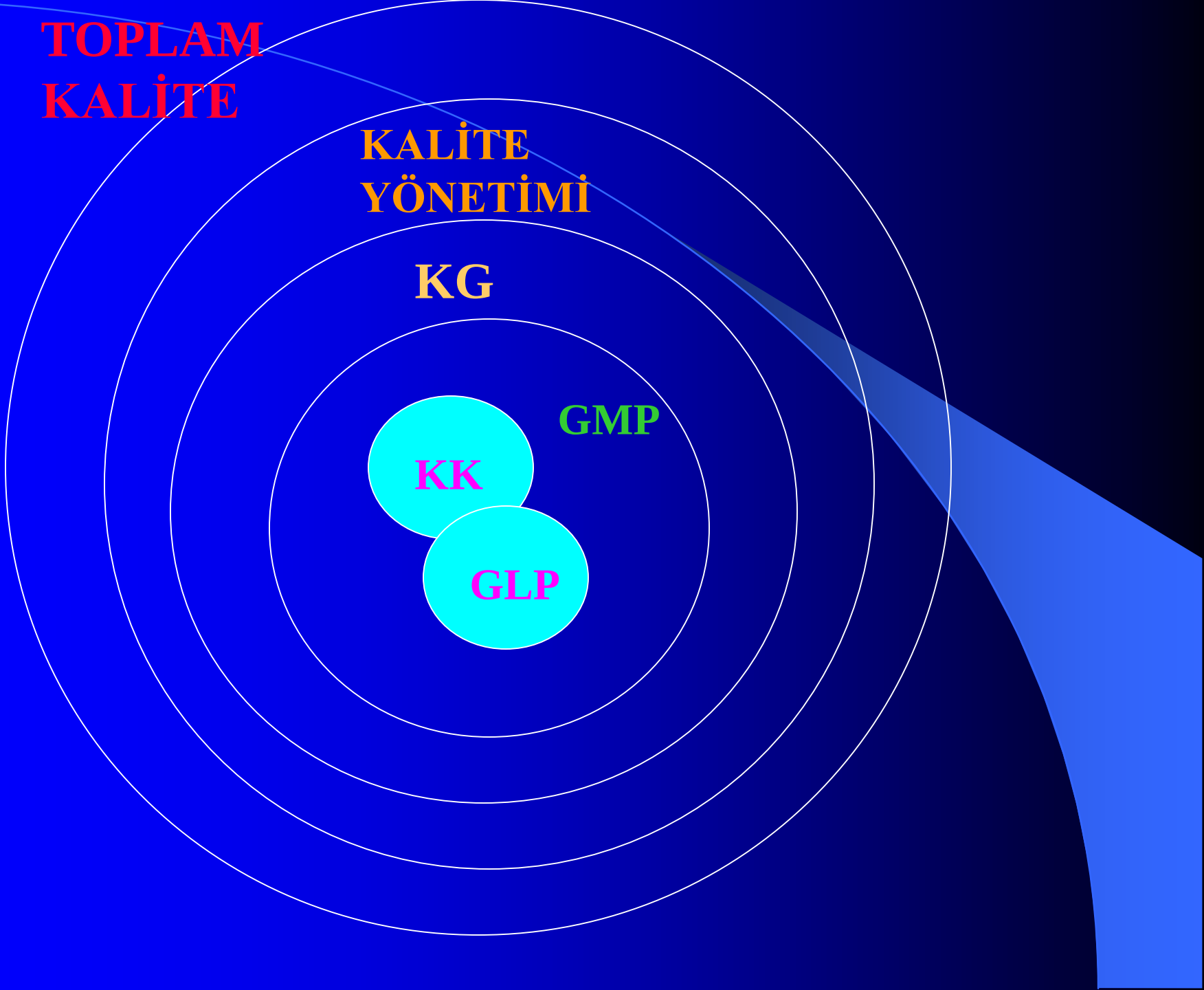
**KALİTE
YÖNETİMİ**

KG

GMP

KK

GLP



GMP Nedir?

- Ürünlerin sürekli olarak istenen kullanıma uygun kalitede üretilmesini hedefleyen KALİTE GÜVENCE'nin bir bölümüdür.
- İLAÇLARIN doğru kalitede üretilmesi pek çok aktiviteyi gerektirir.
- GMP, farmasötik KALİTE GÜVENCE'nin bir parçası olup, ilaç endüstrisinde ilaçların imalat, ambalaj, saklama, nakliye, kontrol ve test aşamasındaki herkesi ilgilendirir.

GMP nin gerekliliği

- Bir hatayı, yanlışlığı hastanın yakalama şansı çok düşüktür.
- Ürünlerin test edilmesindeki zayıflık, çünkü;
 - Sadece numuneleri test edebiliriz.
 - Her şeyi test edemeyiz.
- Çok az sayıdaki hatalı ya da yanlış etiketlenmiş ilaç bile hastalar için çok tehlikeli olup, bu çok az sayıdaki hatayı yakalamak da çok zordur.

GMP nin 10 temel kuralı

- Herhangi bir işe başlamadan önce doğru yazılmış talimatlara (SOP) sahip olduğunuza emin olun.
- Bu talimatları her zaman TAM ANLAMIMYLA takip edin. Anlaşılmayan bir yer varsa sorun.
- Doğru materyallerin kullanıldığına emin olun.
- Doğru ve temiz ekipmanların kullanıldığına emin olun.
- Karışma ve kontaminasyonları önleyin.

GMP nin 10 temel kuralı

- Etiketleme hatalarına karşı dikkatli olun.
- Her zaman dikkatli ve titiz çalışın.
- Kendiniz dahil her şeyi temiz ve düzenli tutun.
- Her zaman hataları, kötü uygulamaları gözlemleyip, derhal rapor edin.
- Yapılan işlerle ve kontrollerle ilgili açık ve net kayıtlar tutun.

Binalar

- Bütün yüzeyler (tavan, yer ve duvarlar) pürüzsüz olmalı, geçirgen ve çatlak / girintili olmamalı,
- Tavanlar sızdırmaz şekilde kapatılmalı,
- Aydınlatma yeterli olmalı,
- Lavabo ve drenajlardan kaçınılmalı,

Binalar

- Odalar arasında çapraz bulaşmayı önlemek için hava kilidi olmalı,
- Üretim alanlarında pozitif basınç olmalı ve bu kontrol edilmeli,
- Hava akış düzeni bir bulaşma riski ortaya çıkarmamalı,
- Kontrollü bir ortam sağlanmalı (hava, basınç, sıcaklık, nem),

Binalar

- Dışarıdan girebilecek haşerelere karşı önlemler alınmış olmalı,
- Su sistemi için uygun yer seçilmeli ve sürekli bakımı yapılmalı.
- Alanlarda minimum düzeyde eleman ve ekipman bulunmalı

Ekipman

- Üretim
- Kalite Kontrol
- Depo
- Personel
- Destek ekipmanlar
 - Bakım-onarım
 - Hayvan laboratuvarı

Ekipman

- Kolay temizlik, bakım ve onarım yapılabilecek şekilde yerleştirilmeli,
- Ekipmanların planlı kalibrasyonu yapılmalı,
- Bütün ekipman planlanmış bakım ve validasyona tabi tutulmalı,
- Ürün ile temas eden parçalar ürüne yabancı madde vermemeli veya absorplamamalı,
- Sabit boru sistemleri akış istikametini göstermeli
- Topraklanmış olmalı,
- Üzerinde durumu belirten etiketler bulunmalı.

Personel

Kilit personel:

- Üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve ürünü serbest bırakmaya yetkili kişi veya kişilerden oluşur.

Personel

- KG sisteminin kurulması, sürdürülmesi ve farmasötik ürünün doğru bir şekilde imal edilmesi için yeterli sayıda kalifiye personel bulunmalıdır.
- Firmanın bir organizasyon şeması bulunmalı ve burada personelin görev ve sorumlulukları tanımlanmış olmalıdır.

Personel

- Personelin yetki ve sorumlulukları tanımlanmış olmalı,
- GMP kuralları hakkında bilgi sahibi olmalı, ihtiyaçlarına bağlı olarak ve hijyen, sağlık ve giyim konusunda bilgi sahibi olmalı, belirli bir program ile başlangıçta ve sürekli eğitim almalı,
- Mesul müdür ve kalite güvence tam gün çalışan personel olmalı.

Eğitim

EĞİTİM:

***İç ve dış kaynaklı olabilir.**

- -Eğitim planımız olmalı
- -İhtiyaçların belirlenmesi
- -Planın hazırlanması
- -Eğitimlerin verilmesi

Eğitim

- Eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi (sertifika veya başarı belgesi, katılım belgesi veya eğiticinin kararı ile)

Göstergesi: Sınav, davranış değişikliklerinin gözlenmesi; teşvik olarak da personele ödül verilebilir.

Eğitim

- **Personele işi ve GMP konusunda sürekli eğitim verilmeli,**
- **Tüm çalışan personelin eğitim-öğrenim, yetenek ve deneyimine ait kayıtların tutulması ve personelin işten ayrılmasına kadar saklanmalı.**

Eğitim

- Yasal nedenlerden dolayı iş yeterliliğinin ispatlanması gereken durumlarda bu yeterlilik belgesine sahip eleman kullanmalı
- Özel proseslerde çalışan elemanlara özel eğitim verilmeli
- Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel üretim alanlarına alınmamalı eğer gireceklerse refakatçi ile girmeli ve hijyen ve kıyafet konusunda yeterli bilgi verilmeli

Dokümantasyon

(İyi Dokümantasyon Uygulamaları)

- İyi dokümantasyon kalite güvencesinin temel parçasıdır.
- GMP' nin büyük bir kısmı yazılı talimatlar, bu talimatların takibi ve kayıt tutulması ile ilgilidir.

Dokümantasyonun gerekliliği

- Yapılacakların açıkça belirtilmesi için,
- Yapılanların tam anlamıyla onaylanması için
- Yapılanların kaydının tutulması için (İmalat ve analiz kayıtları),
- İstenen kaliteden sapmaların gözlenmesine, şikayetlerin, eksik raporlarının ve diğer problemlerin araştırılmasına imkan tanınması için,
- Herhangi bir düzeltme işinin yapılması için,
- Karar verilmesine yardım için.

Gerekli dokümanlar ?

- Etkin ve yardımcı maddeler ve ambalaj malzemelerine ait dokümanlar (=Giren malzemeler)
- Ara ürün ve yarı mamullere ait dokümanlar
- Bitmiş ürüne ait dokümanlar
- Üretim dokümanları
- Ambalaj dokümanları
- Kalite kontrol dokümanları

KAYIT: Elde edilen sonuçları belirten veya gerçekleştirilen faaliyetin kanıtlarını sağlayan doküman

Örn: KK raporları, seri üretim kayıtları, çevre kontrol kayıtları, validasyon kayıtları.

DOKÜMAN: Bilgi (anlamlı veri) ve onu destekleyen ortam.

Örn: Temizlik prosedürü, çevre kontrol prosedürü, test prosedürleri, kalibrasyon, eğitim prosedürü.

Dokümanların şartları

- Yeterlilik açısından gözden geçirilmeli ve onaylanmalı
- Gerektiğinde güncellenecek, onaylanacak veya iptal edilecek
- Revizyon durumunu göstermeli
- Kullanım yerlerinde yürürlükteki revizyonları olmalı
- Kolayca okunabilir, tanınabilir ve ulaşılabilir olmalı.

Dokümanların şartları

- **Dış kaynaklı dokümanlar tanımlanmış ve kontrollü dağıtılmış olmalı,**
- **Güncelliğini yitirmiş dokümanın orinal kopyası iptal dosyasında bulunmalı,**
- **Basılı kağıt ve bilgisayar ortamında saklanabilir olmalı.**

Dokümanların dağıtımı

- **Kontrollü kopya (izlenebilirlik)**
- **Kontrolsüz kopya (bilgi amaçlı)**
- **Döküman izlenebilirliği OLMALI**

Kayıtlar

- Kayıtlar bir delildir , bize yardım edeceği kadar saklanır. Bir dayanağı olması gerekir.
- Yasal ve sözleşme hükümler veya ilahta bu raf ömrü+1 yıldır.
- Doküman gibi okunaklı olmalı, üzeri kapatılmamalı, hatalı yazıldıysa üzeri çizilip paraf atılmalıdır.
- Kayıt sayfa ortasına kadar yazıldı ise altı kapatılmalıdır.
- Kalite kayıtları önceden belirlenmelidir.

Kayıtlar

- Saklanma süresi belirlenmeli,
- Saklanacak ortamı bilgisayarda ise back-up alınmalı,
- Kağıtta ise arşivlenmeli,
- Arşivin sıcaklığı ve nemi ayarlı olmalı,
- Kalite kayıtları saklama süre sonunda prosedürde belirtildiği şekilde imha edilmeli,
- Kalite kayıtlar istendiğinde Bakanlığa sunulmalı.

Etiketler

- **Giren madde ve malzemeye ait etiketler**
- **İmalat, ambalaj, depolama işlemleri sırasında fabrikanın kendi iç amaçları için kullanılan etiketler**
- **Pazara verilen mamul ilaçlara ait etiketler**

Etiketler ile ilgili genel kurallar

- Güvenli bir şekilde kullanılmalı ve saklanmalı
- Açık ve net, okunabilir olmalı, tanımlanmış olmalı
- Aynı formatta olmalı
- Düzgün ve görünür yerlere yapıştırılmalı
- Etrafta dağınık bir şekilde bulunmamalı

Etiketler ile ilgili genel kurallar

- Etiketler asla kapak üzerine konulmamalıdır (Kapak açılırsa ne olacak?!!!)
- Geçersiz etiketlerin geçersizliği belirlenmeli, bu yapılmadan asla yeni etiket yapıştırılmamalıdır. (Yeni etiket düşerse ne olacak? !!!)

Depolama

- Depolama alanları karantina, kabul ve red alanlarına ayrılabilirler yeterlilikte olmalıdır.
- Bu alanlar temiz, istenilen sıcaklıkta olmalı, sıcaklık ve nem sürekli kontrol edilmeli ve kayıt edilmelidir. Girişi yapılmadan önce tüm malzemeler önce temizlenmeli ve sonra girişi yapılmalıdır. Sadece yetkili kişiler bu alanlara girebilmeli, etiketler çok iyi tanımlanmış olmalı, kapılar kapalı tutulmalıdır.

Depolama

- Giren tüm malzemeler ve bitmiş ürünler ilgili bölümlere gönderilene kadar karantina alanlarına alınır. Gerekli kontrolleri yapıldıktan sonra ve ilgili onaylar verildikten sonra kabul alanlara alınır. Tüm bu malzemeler ve ürünler hem şarj ayrımını sağlayacak hem de stokları takip edebilecek uygun koşullar da depolanmalıdır.
- Depo giriş kontrollerinde her ambalaj uygunluğu, irsaliye ve etiket kontrolü yapılır.

Depolama

- Farklı lotlarda gelen her başlangıç malzemesinden ayrı numune alınmalıdır. Malzemeler uygun bir şekilde etiketlenmelidir. Etiketler en az aşağıdaki bilgileri içermelidir.
- *malzeme adı
- *şarj no (lot no)
- *konumu (karantina, kabul, red)
- Red edilen veya iade edilen malzemeler ayrı alanlarda muhafaza edilir ve imalatçı firmaya bir an önce iade edilir veya imha prosedürü işletilir.

Kişisel Hijyen

- *hijyen programı sağlık, hijyen ve giyim konularını kapsamalıdır. Üretim alanında ve kalite kontrol alanında bu prosedür sıkıca uygulanmalıdır.
- *tüm personel işe alındıktan sonra fabrika doktoru tarafından tıbbi muayeneden geçirilmeli, daha sonra her yıl periyodik muayenelere tabi tutulmalıdır.

Kişisel Hijyen

- *bulaşıcı hastalığı veya vücudun da açık yara olan personel üretimde çalışmamalı,
- *üretim alanlarına giren herkes, yürütülecek işleme uygun kıyafet giymelidir.
- *üretim ve depo alanlarında, yeme-içme, sakız çiğneme ve sigara içmek, yiyecek içecek ve kişisel ilaç bulundurulmamalıdır.
- *personeler el yıkama ve dezenfektan kullanma hakkında eğitim verilmelidir.
- *özel prosesler için ilave eğitimler verilmelidir.

Temizlik

Ürünleri kontamine edebilecek şeyler:

- *Toz, partiküller - Basit pislik ve kir
- *Aktif kimyasal maddeler, diğer ürün veya katkıları
- *Mikroplar ve diğer tür mikroorganizmalar

Kontaminasyonun önlenmesi ve temizlik kuralları

- **Kişisel temizlik**
- **Koruyucu elbiseler ve eldiven kullanımı**
- **Çalışanın hastalık durumu**
- **Çalışma alanına yiyecek, içecek ve kişisel ilaçların sokulmaması**

Kontaminasyonun önlenmesi ve temizlik kuralları

- Çalışılan alan ve çevresinin temiz ve düzenli olması,
- Temizlik prosedürlerine uyulması,
- Minimum toz ve partikül olması,
- Kontaminasyon kaynaklarına karşı dikkatli olunması.

MİKROPLAR	Eller	100-1.000/cm²
	Alın	10.000-100.00/cm²
	Kafa cildi	Yaklaşık 1 milyon/cm²
	Koltuk altı	Yaklaşık 10 milyon/cm²
	Tükürük	Yaklaşık 100 milyon /cm²
	Dışkı	>100 milyon/g

PARÇACIKLAR	Cilt yüzeyi	Yaklaşık 1.75 m²
	Cilt yenileme	Yaklaşık her 5 günde bir
	Parçacık atılışı	>10 milyon/gün

Mikroorganizma üremesinin engellenmesi

Ortadan kaldırılacak şart	Tedbirler
Besleyici maddeler	Kirin uzaklaştırılması- Temizleme
Nem	Suyun uzaklaştırılması- Kurutma
Sıcaklık	Soğutma

M.O. nin 10 saatteki üremesi

<u>SAAT</u>	<u>MİKROP SAYISI</u>
09.00	1
09.20	2
09.40	4
10.00	8
11.00	64
12.00	512
13.00	4.096
15.00	262.144
17.00	16.777.216
19.00	1.073.741.824

Aktiviteden kaynaklanan partikül miktarı

Aktivite	>0.3 um partikül sayısı/dk
Hareketsiz oturma	100 000
Oturarak yapılan baş, kol, el hareketi	500 000
Oturarak yapılan vücut hareketleri	1 000 000
Pozisyon değiştirme	2 500 000
Yavaş yürüme	5 000 000
Normal yürüme	7 500 000
Hızlı yürüme	15 000 000
Kültür-fizik hareketleri	30 000 000

Neler yapılmalı?

- Üretim alanlarımızı temiz tutmak (temiz alanlarda vakum ile temizlik yapmak),
- Üretim alanında uygun kıyafet giymek
- Başlık, maske ve eldiven giymek, gözlük takmak,
- Kişisel hijyene uymak,
- Üretim alanlarında yiyecek ve içecek bulundurmamak.

Neler yapılmalı?

- Sigara içmemek,
- Pencere açmamak,
- Çöp biriktirmemek,
- Yazılı kurallara uyularak alet ve ekipmanı temizlemek ve "TEMİZ"olarak etiketlemek.

Steril alanda çalışan personel

- Az sayıda personel ile çalışılmalı,
- Steril ürünlerin imalatı, hijyen ve mikrobiyoloji konusunda eğitim verilmeli,
- Periyodik sağlık kontrolü yapılmalı,
- Kıyafet değişimi ve yıkanma yazılı prosedürlere göre yapılmalı,
- Giyilen kıyafetler çalışılan sahaların hava sınıfına uymalı,

Sanitasyon (Sıhhi Temizlik Şartları)

- GMP'nin en önemli kurallarından biri ürünlerde kontaminasyonun önlenmesidir.
- Ürünleri kontamine edebilecek şeyler;
- *toz, partiküller-basit pislik ve kir
- *aktif kimyasal maddeler, diğer ürün veya katkılardan
- *mikroplar ve diğer tüm mikroorganizmalar

Sanitasyon

- Yazılı bir programı olmalı, sanitasyon sıklığı ve şekli belirli olmalı
- Dezenfektanların kullanımı
- Temizlik programına göre sanitasyon yapılmalı,
- Dirençli suşların oluşmaması için değişik dezenfektanlar kullanılmalı,
- Ulaşılamayan yerlere fumigasyon (gazlı dezenfeksiyon) yapılmalı,
- Planlı olarak mikrobiyolojik kontroller yapılmalı.

Dezenfektan maddeler

- **Fenol ve fenolik bileşikler** (%5'lik fenol çözeltisi)
- **Halojenler** (iyot + KI)
- **Klor ve klor bileşikleri** (hipokloritler)
- **Aldehitler** (Formaldehit – Paraformaldehit (Sıcaklık ve nem ile Formol oluşumu))
- **H₂O₂** (% 4-10)
- **Etilen Oksit** (şırınga, eldiven, petri v.b.)
- **Kuaterner amonyum bileşiği** (Zefirol: % 5)

Dezenfektan maddeler

- Alkilaminler
- Lineer yağ alkoksilatları

- El dezenfeksiyon çözeltisi

70 g isopropil alkol, 0.5 g klorheksidin diglukonat, 0.45 g H_2O_2 /100 g

Hava sınıflandırma sistemi

KALİTE SINIFI	MAKSİMUM PARTİKÜL SAYISI / m ³		MAKSİMUM CANLI M.O. SAYISI / m ³
	>0.5 µm	>5 µm	
A (LAMİNAR HAVA AKIMLI YER)	3500	-	<1
B	3500	-	5
C	350000	2000	100
D	3500000	20000	500

ABD 209 C 1988 FEDERAL STANDART

- **CLASS 100 = A ve B sınıfı**
- **CLASS 10 000 = C sınıfı**
- **CLASS 100 000 = D sınıfı**

Kıyafetler

D SINIFI:

Saçlar ve gerektiğinde sakal örtülmeli. Genel bir koruyucu kıyafet ve uygun ayakkabı veya galoş giyilmeli.

C SINIFI:

Saçlar ve gerektiğinde sakal örtülmeli. Yakası yüksek, bilekten sıkılmış tek veya iki parçalı tulum ve uygun ayakkabı veya galoş giyilmeli. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalıdır.

Kıyafetler

B SINIFI:

Saçlar ve sakalı örten başlık giyilmeli. Yüz maskesi gerekli. Steril eldiven ve galoş giyilmeli. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalı ve vücudun saçtığı partikülleri tutmalıdır.

Üretim

- GMP ye uygun olarak gerçekleştirilmeli,
- Yeterli kaynaklar (altyapı, çalışma ortamı, personel v.b.) ile üretim yapılmalı
- Yetkin personel tarafından SOP lere uygun şekilde yapılmalı,
- Giren madde/malzeme kontrol edilmeli, bu esnada karantiya alınmalı,
- Her bir aşama kaydedilmeli ve ürün / aşamalar etiketlenmeli,
- Proses içi kontroller ile desteklenmeli,
- Düzgün şekilde depolanmalı,

Üretim

- Bir alandan diğerine geçen bulk ürünü taşıyan boruların bağlantıları kontrol edilmeli,
- Talimatlardan ve prosedürlerden sapma önlenmeli,
- Üretim alanlarına giriş sınırlandırılmalı,
- Her yeni yöntem değişikliği veya önemli değişiklik veya kritik aşamalar valide edilmeli,
- Çapraz bulaşma riski göz önünde bulundurulmalı.

Çapraz bulaşmanın önlenmesi

- Ayrılmış alanlarda üretim yapılmalı,
- Hava kilidi ve havanın dışarı atılması sağlanmalı,
- Havanın sebep olduğu bulaşma riskini en aza indirilmeli,
- Koruyucu giysilere özen gösterilmeli.

Çapraz bulaşmanın önlenmesi

- Ekipmanın temizliğinden emin olmak, kalıntı tayini yapmak,
- Üretimde kapalı sistemler kullanmak,
- Bulaşma için alınan önlemlere birebir uymak,
- Çapraz bulaşmayı engellemek amacıyla alınan önlemlerin etkinliği periyodik olarak kontrol etmek.

Üretim

- Tartım ve verim hesaplarının doğruluğunun kontrolü,
- Başlangıç materyallerinin ve hammaddelerin doğruluğunun kontrolü,
- Proses içi kontrollerin, ölçümlerin ve fiziksel kontrollerin uygulandığının kontrolü,
- Proses içi kontrollerin, ölçümlerin ve fiziksel kontrol sonuçlarının gözden geçirilerek spesifikasyonlara uygunluğunun doğrulanması,

Üretim

- Proses içi analiz numunelerinin numune alım prosedürüne uygun şekilde alındığının kontrolü,
- Proses içi analiz sonuçlarının spesifikasyonlara uygunluğunun doğrulanması ve ilgili analiz raporlarının seri üretim kaydına ilavesi,
- Seri üretim kaydında üretim aşamalarının, eksiksiz ve onayların tamamlanmış olarak doldurulduğunun kontrolü.

Üretim

- Üretim aşamalarında sapma, değişiklik kontrolü ve ilgili formların seri üretim kaydına ilavesi,
- Üretim aşamalarına ait diğer ek kayıtların kontrolü ve seri üretim kaydına ilavesi.

Sapma Sistemi

- İlaç üretimi ile ilgili operasyonlarda planlanan veya plansız gerçekleşen sapmanın belirlenen ulusal ve uluslararası standartlara veya ürün dosyasına göre belirlenmesi, araştırılması, raporlanması ve belgelenmesi gerekmektedir.

Sapmaların sınıflandırılması

- **Kontaminasyon** (ham madde, ambalaj malzemelerinin karışması, ekipmanın iyi temizlenmemesi)
- **Proses** (üretimin val. Koşullarından sapması, üretimde oluşan uygunsuzluk, verimde sapma, parametrelerin limit dışına çıkması, şartlı kabul veya red edilen sonuçlar)
- **Etiketleme** (etiketleme sırasında meydana gelen sapmalar)

Sapmaların sınıflandırılması

- **Malzeme** (basılı amb. Malzemesinden kaynaklanan uygunsuzluk, hammadde veya ambj malzemesinden kaynaklı uygunsuzluk)
- **Ekipman** (hasar veya arıza oluşması, uygun olmayan ekipman kull. Validasyon/bakım esnasındaki uygunsuzluk, eksik bakım)
- **İzlenebilirlik** (Üretim ve ambalaj malzeme miktarlarının takibi sırasında tesbit edilen sapmalar)

Sapmaların sınıflandırılması

- **Çevre** (Çevre şartlarının uygunsuzluğu- su, buhar-gaz-elektrik-vakum-nem-sıcaklık-basınç-partikül, mikrobiyolojik çevre kontrolleri sırasında limit dışı durumlar)
- **GMP, dokümantasyon, prosedürler** (SOP-yanlış anlaşılan, geçerlik süresi dolan), hesap hatası, kayıt eksikliği)
- **Kalibrasyon** (zamanında yapılmayan kalibrasyon veya limitlerden sapma)

Sapmanın değerlendirilmesi

- Üretimin ve sistemin her aşamasında oluşan uygunsuzluklar için “sapma formu” düzenlenir. Bu sapmalara bir takip numarası verilir, gerekli acil önlemler ve düzeltici aksiyonlar alınır. Sevkiyat öncesi sapmalar incelenir, kök sebebe inilerek değerlendirilir. Tüm sapmalar periyodik olarak istatistiki verilerle değerlendirilir ve raporlanır.

Değişiklik kontrolü

- Değişiklikler, önem derecesine göre ‘**Minör** ve **Major** değişiklik’ olarak ayrılır.
- ‘Değişiklik değerlendirme formunda’ ‘Kalite Güvence’ ve konu ile ilgili kişi tarafından Majör ve Minör değişiklik ayrımına karar verilir.

Değişiklik kontrolü

- Yapılan değişiklik, herhangi bir şekilde risk oluşturuyorsa, risk analizi işlemi başlatılır.
- 3 ayda bir raporlar KG tarafından gözden geçirilir.
- Değişiklik raporlarının bir kopyası da ilgili dosyada saklanır.

Değişiklik kontrolü

Majör Değişiklik

Ürünün kalitesini etkileyecek potansiyeli olan değişiklikler ve/veya herhangi bir yenileme nedeniyle yapılan değişikliklerdir.

Nelerdir?

- Bina ve tesis değişiklikleri
- Üretim alanları ve ekipmanların yenilenmesi/değişikliği
- Bilgisayarlı sistemler üzerinde yapılan değişiklikler
- Hammaddenin kaynağının değişmesi

Değişiklik kontrolü

MAJÖR DEĞİŞİKLİK:

- Primer ve sekonder ambalaj malzemesinde yapılan değişiklikler
- Prosedürlerde yapılan değişiklikler / yenilemeler
- Spesifikasyonlardaki değişiklikler
- Üretim yönteminde yapılan değişiklikler
- Ambalaj işlemlerinde yapılan değişiklikler

Değişiklik kontrolü

- **Minör Değişiklikler**

Ürünün kalitesini etkileyecek potansiyeli olmayan değişikliklerdir.

Değişiklik kontrolü

MİNÖR DEĞİŞİKLİK:

- Üretim alanları ve ekipmanlar üzerinde, teknik personel tarafından yapılan standart şartları bizzat etkilemeyen yenilemeler ve/veya değişiklikler,
- Bilgisayarlı sistemler üzerinde yapılan değişiklikler (Örn:Donanım değişikliği)
- Ambalaj işleminde yapılan değişiklikler (Örn:Takip kodu değişikliği).

Serinin serbest bırakılması



Ürün kalitesinin periyodik değerlendirilmesi

Amaç: Prosesin/ürünün kontrol altına alınması.

- En az yılda 1 defa yapılmalı.
- Ürünün KK ve üretim açısından 1 yıllık değerlendirmesi (GMP gereklilikleri açısından) yapılır ve “Kalite raporu” hazırlanır.
- Rapor gözden geçirilir ve gereken tavsiyeler yapılır.
- Rapor, Teknik Müdüre sunulur ve KG bölümünde saklanır. Bu veriler **iç denetim** girdilerini oluşturur.

İç denetim

*Birinci taraf tetkik

- iç tetkik ve dış tetkikler-

*İkinci taraf tetkikleri

- kuruluştan fayda sağlayan taraflar tetkiki
- müşteri tetkiki

*Üçüncü taraf tetkikleri

- bağımsız dış kuruluşların tetkiki, ISO 9001 belgelendirme denetimi
- birleştirilmiş tetkik
- kalite ve çevre yönetimi

İç denetim

İç denetim amacı:

- ***Kalite sistemi performansını izlemek**
- ***Eksiklikler için düzeltici faaliyet kabul etmek**
- **Yönetim tarafından bir grup bu iş için görevlendirilir.**

İç denetim

- **Kalite denetimi nedir-kalite aktivitelerinin ve sonuçlarının planlanan düzenlemelere uyup uymadığı, etkinliğini kontrol etmek için yapılan sistematik ve bağımsız bir incelemedir.**
- **İç denetim; organizasyonun kendi kaynaklarını da kullanarak kendini incelemesidir.**

İç denetim

- Bağımsız ISO 9001:2000'e göre; personel tarafından yürütülen ve denetlenen alanlar için direkt bir sorumluluğa sahip olmamaktır.
- Özetle kimse kendi işini denetleyemez.
- Yetkin, deneyimli, tarafsız personel ile denetim yapılır.

İç denetim

- **Ön hazırlık** (ilgili dokümanlarının yeterliliğinin incelenmesi, bölüm hakkında bilgi toplama)
- **Planlama** (tarih, zaman, kimler tetkik edecek, kapsamı)
- **Denetimi gerçekleştirme** (açılış toplantısı- denetim-kapanış toplantısı)
- **Değerlendirme** (uygunsuzlukların –minör/ majör- belirlenmesi, rapor hazırlaması v.b.)
- **Tamamlayıcı tetkik:** Belirli bir süre zarfında yapılır. Majör hataların gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılır.

İç denetim

İç denetim programı:

- Hangi denetimler ne zaman yürütülecek ve hangi fonksiyon denetlenecek,
- Senelik plan ve detay planı hazırlanır.

İç denetim

İş-Zaman Planı:

- *Önceki denetimlerdeki uygunsuzlukları takip etmek
- *Yönetime geri bildirim
- *Denetlenen işlem hakkında denetçiye düşünmeye yöneltmek

İç denetim

- Denetiminin özellikleri:
- Açık fikirli, sağlıklı karar verebilen, bilgili, tarafsız, dikkatli, mantıklı, iyi iletişim kurabilen, olayları çabuk kavrayabilen, iyi bir dinleyici olan, yargılayıcı olmayan, grup çalışmasına yatkın, mesleki tecrübeye sahip v.b.

Geri çekme

- Sağlık Bakanlığının talimatı üzerine,
- Şikayetlerin değerlendirilmesi sonunda;

*Geri çekme işlemi Mesul Müdürün sorumluluğunda yürütülür.

Geri çekme işlemi

- Satış yaptığı tüm iç pazar müşterilerinin adresleri ve telefon numaraları
 - Satış yaptığı tüm dış pazar müşterilerinin adresleri ve telefon numaraları
 - Numune verilen tüm doktorların adresleri ve telefon numaraları, kolay elde edilebilir şekilde listelenmelidir.
- *Bu konuda sorumluluk **satış ve pazarlama** müdürlerine aittir.

Geri çekme işleminin uygulaması

Bir ilacın bir veya birden fazla serisiyle ilgili geri çekme kararı alındıktan sonra;

- İlgili serinin mamul depoda bulunabilecek bölümü karantinaya alınır.
- İmalat, Kalite Kontrol, Satış ve Pazarlama, Muhasebe ve Üretim Planlama bölümlerine bilgi verilir.
- Dağıtım kayıtlarından serinin satıldığı üniteler (hastane, ecza deposu, eczane vs) saptanır.

Geri çekme işleminin uygulaması

- İşlem sonunda Sağlık Bakanlığı'na bir rapor gönderilir.
- Karantinaya alınan ilaçlara şikayetin türüne ve şikayetin değerlendirilmesinde elde edilen bulgulara göre;
 - İmha kararı alınır ve hatalı ürün Yönetmeliğe uygun şekilde imha edilir.
 - İslah edilebilecek nitelikteki hatalar düzeltilerek tekrar analiz ve kontrole alınır.

Geri çekme işleminin uygulaması

- Kalite kontrol bulgularının olumlu çıkması halinde ıslah işlemi ve ıslah edilmiş numuneler Bakanlığın onayına sunulduktan sonra yeni bir seri numarası ile piyasaya verilir.

Yapılan işlemlerle ilgili olarak tüm kayıtlar tutulur ve Mesul Müdürlük'te toplanır.

Şikayetler

Herhangi bir ürünün satış onayından sonra; kalitesi, güvenilirliği ve etkinliği hakkında yazılı, sözlü veya elektronik olarak bildirilen bir **iddia**'lardır.

-Tüm şikayetler ve hatalı olması muhtemel ürünlere ilişkin diğer tüm bilgiler bu prosedüre göre dikkatle incelenir.

Şikayet kayıtlarının yönetimi

- 1. Şikayetin Tanımı
- 2. Araştırmalar ve Önlemler
- 3. Onay (Teknik Operasyonlar Bölüm Müdürlüğü)
- 4. Onay (Kalite Güvence Müdürlüğü)
- 5. Kontrol (Kalite Güvence)
- 6. Arşiv
- 7. Eski Yıllar

Şikayetlerin değerlendirilmesi

- Şikayet formu ile ünitelere bildirilen tüm şikayetleri hızlı ve etkin biçimde araştırmak, sonuçları toplamak, kayıtlandırmak, ilgili birimleri bilgilendirmek, tüketiciye güvenilir ve doğru yanıt verilmesini sağlamak, şikayetin kapatılma süresini belirlemek, otoriteye raporlanmasını sağlamak ve şikayetlerin tekrarlanmaması için önleyici tedbirler almaktır.

Şikayetlerin değerlendirilmesi

- Spesifikasyonlara uygun olmadığı bilinen veya bu konuda şüphe duyulan ürünlerin gerektiği takdirde piyasadan hızla ve etkin bir şekilde geri çekilmesi işlemi yazılı prosedüre göre yapılır.

Etkiye bağlı olarak gelen tüm şikayetler ;

*Etkisizlik

*Ciddi yan etkiler veya toksisite.