

**T.C.
MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI**

KİMYA TEKNOLOJİSİ

**İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP)
524KI0217**

Ankara, 2011

- Bu modül, mesleki ve teknik eğitim okul/kurumlarında uygulanan Çerçeve Öğretim Programlarında yer alan yeterlikleri kazandırmaya yönelik olarak öğrencilere rehberlik etmek amacıyla hazırlanmış bireysel öğrenme materyalidir.
- Millî Eğitim Bakanlığınca ücretsiz olarak verilmiştir.
- **PARA İLE SATILMAZ.**

İÇİNDEKİLER

AÇIKLAMALAR	iii
GİRİŞ	1
ÖĞRENME FAALİYETİ-1	3
1. KALİTELİ İLAÇ ÜRETİMİ	3
1.1. İlaç	4
1.1.1. Tanımı	4
1.1.2. Önemi	6
1.1.3. Kullanım Alanları	6
1.2. Kalite Güvencesi	7
1.2.1. Unsurlar	7
1.2.2. Etkinlik Aşamaları	8
1.3. İyi Üretim Uygulamaları	8
1.3.1. Genel Hususlar	8
1.3.2. Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi	9
1.3.3. Validasyon	10
1.3.4. Sonuçlar ve Verilen Kararlar	11
1.3.5. Başlangıç Maddeleri	11
1.3.6. Proses İşlemleri	11
1.3.7. Ambalaj Malzemesi ve İşlemleri	12
1.3.8. Bitmiş Ürünler	15
1.3.9. Reddedilen, Geri Kazanılan ve İade Edilen Materyal	15
1.4. Kalite Kontrol Uygulamaları	15
1.4.1. Örnekleme	16
1.4.2. Spesifikasyon	17
1.4.3. Test Yöntemleri	18
1.4.4. Dokümantasyon	21
1.4.5. Ekipman Kalifikasyon ve Validasyonu	21
1.5. Standart Operasyon Prosedürleri (SOP)	23
UYGULAMA FAALİYETİ	25
ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME	47
ÖĞRENME FAALİYETİ-2	48
2. STERİL İLAÇ ÜRETİMİ	48
2.1. Hava Sınıflandırma Sistemi	49
2.2. Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler	49
2.3. Aseptik Preparatlar	50
2.4. Personel	50
2.5. Tesisler	53
2.5.1. Üretim Alanı	53
2.5.2. Depo Alanları	54
2.5.3. Kalite Kontrol Alanları	55
2.6. Ekipman	56
2.6.1. Bilgisayar Destekli Ekipman	56
2.6.2. Kalite Kontrol Ekipmanı	57
2.6.3. İlaç Üretim Ekipmanı	59
2.7. Sanitasyon	60

2.8. Proses	60
2.9. Sterilizasyon.....	61
2.10. Steril Üretimin Tamamlanması	61
2.11. Sterilite Kontrolü.....	62
UYGULAMA FAALİYETİ	63
ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME	67
MODÜL DEĞERLENDİRME	69
CEVAP ANAHTARLARI	70
KAYNAKÇA	71

AÇIKLAMALAR

KOD	524KI0217
ALAN	Kimya Teknolojisi
DAL	Proses
MODÜLÜN ADI	İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Yapmak
MODÜLÜN TANIMI	İyi Üretim Uygulamaları (GMP) standartlarına uygun olarak kaliteli ve steril ilaç üretme bilgi ve becerisinin kazandırıldığı öğrenme materyalidir.
SÜRE	40/32
ÖN KOSUL	Temel kimya dersini başarmış olmak
YETERLİK	İyi Üretim Uygulamaları (GMP) standartlarına uygun olarak ilaç üretimi yapmak
MODÜLÜN AMACI	Genel Amaç Bu modül ile gerekli ortam sağlandığında İyi Üretim Uygulamaları (GMP) standartlarına uygun olarak ilaç üretimi yapabileceksiniz. Amaçlar <ol style="list-style-type: none">1. GMP standartlarına uygun olarak kaliteli ilaç üretimi yapabileceksiniz.2. GMP standartlarına uygun olarak steril ilaç üretimi yapabileceksiniz.
EĞİTİM ÖĞRETİM ORTAMLARI VE DONANIMLARI	Ortam: Sınıf, atölye, laboratuvar, kontrollü alan, işletme, kütüphane, ev, bilgi teknolojileri ortamı (internet) vb. kendi kendinize veya grupta çalışabileceğiniz tüm ortamlar Donanım: Toz ya da granül katı ilaç, hassas terazi, tap yoğunluk ölçüm cihazı, sekonder ambalaj malzemeleri, blister, blister sızdırmazlık test cihazı, tablet, tablet sertlik ölçme cihazı, kompresor, friabilatör, süspansiyon hâlinde bir ilaç, dereceli mezür, beher, erlen, huni, süzgeç kâğıdı, emülsiyon hâlinde bir ilaç, tablet dağılma testi cihazı, kapsül ilaçlar, damıtık su, 0.1 m HCl çözeltisi, dissolüsyon test cihazı, metil kırmızısı, bromtimol mavisi, pipetler, % 5'lik gümüş nitrat çözeltisi, % 10'luk baryum klorür çözeltisi, % 3'lük amonyum oksalat çözeltisi, kronometre, galoş, lastikli iş pantolonu ve gömleği, maske, lavabo, musluk, atlama bankosu, kulaklık, bone, eldiven, kâğıt havlu, sıvı sabun, dezenfektan, giysi dolabı, V tipi karıştırıcı, elek analiz cihazı, VCD
ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME	Modül içinde yer alan her öğrenme faaliyetinden sonra verilen ölçme araçları ile kendinizi değerlendireceksiniz. Öğretmen modül sonunda ölçme aracı (çoktan seçmeli test, doğru-yanlış testi, boşluk doldurma, eşleştirme vb.) kullanarak modül uygulamaları ile kazandığınız bilgi ve becerileri ölçerek sizi değerlendirecektir.

GİRİŞ

Sevgili Öğrenci,

İyi Üretim Uygulamaları (GMP), genellikle kalite yönetiminin bir parçası olarak açıklanır. İyi Üretim Uygulamaları dünya çapında “GMP” olarak kısaltılmıştır.

GMP ilaçların kullanım amaçlarına uygun kalitede üretilmesini sağlayan prensiplerdir. GMP hem etkili hem de güvenli bir şekilde ilaç üretmek için kullanılan bütün gereksinimleri içeren kurallara uymayı gerektiren bir uygulamadır, çok geniş alanı kapsayan kavramlar içerir. Hem üretimi hem de kalite kontrolünü kapsar. GMP, pazarlamanın gereksinimleri doğrultusunda ürünlerin kesintisiz üretimini, kalite standartlarının sürekli kontrolü ile garanti altına almaktır. Standartlar öncelikli olarak pazarlama için belirlenir. Bundan dolayı üretilen her ürün için süreçlerin (proseslerin) açık bir biçimde tanımlanması gerekir. Süreç, başlangıç materyallerinin onaylı tedarikçilerden alımı ile başlar ve ürün işletmeden (fabrikadan) çıkana kadar devam eder. Dağıtım aşamasında ürünlerin kalitelerini de garanti altına almakla sorumludur.

Bu modülde ilaç üretimi dâhilinde uygulamalar, işlemler ve sorumluluklar hakkında genel ilkeleri basit olarak kavrayabileceksiniz. Mezun olduktan sonra da laboratuvar çalışmalarında kazandığınız bilgi ve becerileri ilaç sektöründe en iyi şekilde kullanabileceksiniz.

ÖĞRENME FAALİYETİ-1

AMAÇ

Gerekli ortam sağlandığında GMP standartlarına uygun olarak kaliteli ilaç üretimi yapabileceksiniz.

ARAŞTIRMA

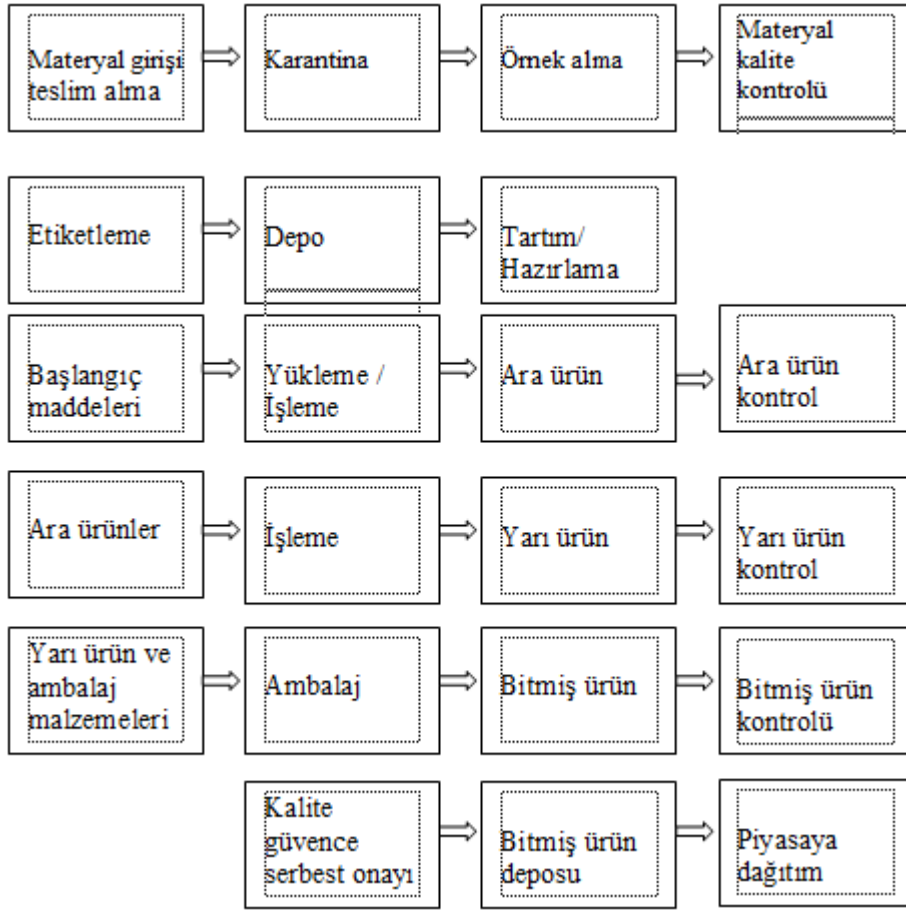
- Evde ya da okulda bir ecza dolabı içinde bulunan ve kullanılan ilaçların listesini yapınız.
- İlaçların yan etkileri vardır. Buna rağmen ilaçların kullanılma gerekçeleri ile ilgili bilgi toplayınız.
- İlaç üretiminde dikkatli olmak neden çok önemlidir?
- GMP ne anlama gelir? İlaç üretimi için hangi yasalar ve kurallar özellikle önemlidir?
- GMP kılavuzları hakkında bilgi toplayınız.

1. KALİTELİ İLAÇ ÜRETİMİ

Bir ilacın kaliteli olması, formülü, tanımlanmış özellikleri ve analiz sonuçları ile GMP kurallarına uygunluğu anlamına gelir. Bu nedenle ilaç üretim prosesinin her aşamasında ilaç maddelerinin ya da ilaçların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri belli sayısal değerler, limitler ve özellikler ile tanımlanmaktadır.

- **Kalite yönetimi, kalite güvence, GMP ve kalite kontrol arasındaki ilişkiler**

Kalite yönetimi, organizasyonun kaliteye yönelik politikalarının tümü olarak her şeyin üstünde yer alır. Kalite güvence, politikaların gerçekleştirilmesini güvence altına alır. GMP kalite güvencenin bir parçası olarak test edilemeyen riskleri ele alır ve kaliteyi ürünün ayrılmaz bir parçası hâline getirir. Kalite kontrol ise GMP'nin, malzemelerin, bileşenlerin ve ürünün yanı sıra, ortamın ve tesislerin de standartlara uygunluğunun test edilmesinde yoğunlaşan bir parçadır.



Şema 1.1: İlaç üretiminde materyal ve ürün işlemlerinin genel akım şeması

1.1. İlaç

1.1.1. Tanımı

İnsanlarda ya da hayvanlarda görülen bir hastalığın tedavisi, önlenmesi ya da teşhisi amacıyla verilen maddelere **ilaç** denir.



Resim 1.1: Gelişigüzel ilaçlar



Resim 1.2: İlaçlar kolayca ulaşılabilir olmamalıdır.

Günümüzde ilaçlar genellikle tek bir etken madde içermektedir. Örneğin ağrı kesici tabletler (analjezik maddeler) asetilsalisilik asit, parasetamol ya da ibuprofen içermektedir. Etken madde spesifik ya da türlü rahatsızlıklara karşı etkili olabilir. Asetilsalisilik asit düşük dozlarda eş zamanlı olarak bir analjezik (ağrı kesici), bir antipiretik (ateş düşürücü) ve aynı zamanda bir antikoagülant (pıhtılaşmayı önleyici) olarak etki eder.

İlaçların etkisinin bilimi farmakoloji olarak bilinir. Bir ilacın etkisi ön-klinik araştırmalarla başlangıç olarak hayvanlarda deneyler ve sonra insanlarda klinik denemeler süresinde belirlenir.

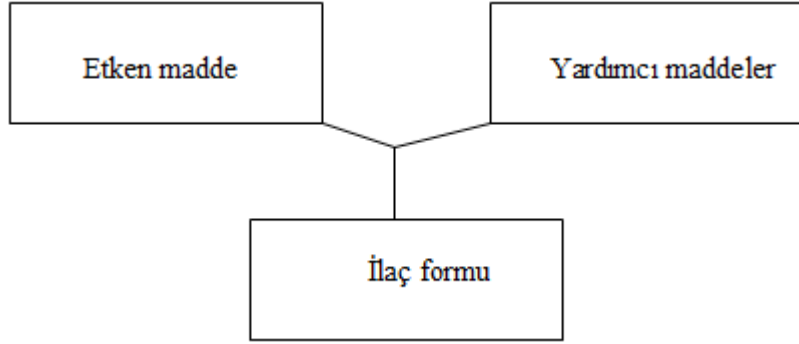
İlaçlar kullanımına göre iki önemli gruba ayrılır:

- Dıştan etki eden ilaçlar (merhemler, kremler vb.)
- İçten etki eden ilaçlar (analjezik tabletler, kapsüller vb.)

İlaçlar etkilerine göre de sınıflandırılır ve özel terimlerle ifade edilir. Bu farmakolojik gruplar; analjezikler, antidiabetikler, diüretikler, sedatifler, spazmolitikler vb.dir.

Bir ilaç (etken ilaç maddesi) hastaya doğrudan verilmez, özel bir dozaj formunda önerilir. İlaçların çoğu küçük miktarlarda etkilidir ancak küçük miktarları elde tutmak güçtür. Bu nedenle ilaçlar, daha büyük miktarlarda dolgu maddeleri ile karıştırılır. Belirli yardımcı maddeler de ilaç kullanım süresinde etkinin ilk atılımını, etkinin süresini ve yoğunluğunu izlemeyi sağlar. İlaç dozaj formunda oksidasyondan korunur, hoş olmayan koku ya da tat uygun tatlandırıcı ile maskelenir. Bazı yardımcı maddeler selüloz, nişasta, talk, şeker, yağlar, su, pigmentler, tatlandırıcılar ve diğer materyallerdir.

Etken madde ve yardımcı maddelerin karışımı teknik bir işlem (prosedür) ile dozaj formuna (biçimine) ulaştırılır. Dozaj formları; tabletler, merhemler, fitillerdir. Bu biçimlerde etken maddelerin en küçük miktarları bile kolaylıkla hastaya yönlendirilebilir.



Diyagram 1.1: İlaç dozaj formu

Örnek olarak kortizon bir tozdur ve önemli bir ilaçtır (İlaç etken maddesidir.). Bu formda tabletlere dönüştürülebilir, doğru olarak doz ayarlaması yapılır ve tatlandırılır. Bununla birlikte, kan dokusuna enjekte etmek üzere bir çözücüde çözülebilir ya da deri üzerinde yayılmasını sağlayacak bir merhem kütesine dağıtılabilir. Bu durumda tabletler, çözelti ve merhem dozaj formlarındadır.

1.1.2. Önemi

Rahatsızlıkların tedavi ya da erken tanısında ilaçlarla yüz yüze geliriz. Ancak ilaçlar önemli oranda etkili ve olasılıkla zehirli maddeler olduğundan gereksiz ve yanlış kullanımı tehlikelidir. İlaçlarla muamele söz konusu olduğunda riskleri konusunda her şeyi bilmek gerekir. Hastalar ilaç kullanımından önce hasta bilgi yaprağını (prospektüsü) okuyarak bilgi edinmelidir. Vücut işlevlerindeki ve organlardaki her değişim ilacın etkisi olarak tanımlanır. Hastalarda bu değişiklik istenen bir durumdur. Bununla beraber, sağlıklı insanlar için bu etki tamamen istenmeyen bir durumdur. Örneğin, psikolojik sorunları olan bir insan yatıştırıcı ilaçlara gereksinim duyabilir. Öte yandan, araba kullanan biri için bu ilaçlar, uyuklama vb. yan etkileri nedeniyle ölümcül olabilir. Dolayısıyla ilaçların yanlış kullanımı çok tehlikelidir. Yan etkileri ve kullanma koşulları dikkate alınmalıdır. Hatalı ya da kusurlu ilaçların etkisi ise daha uzun süreli olacağından ilaç üreticileri büyük sorumluluk taşımaktadır. Üretimde, ambalajlamada ya da kalite kontrolde çalışanlar, ilaçlar ve riskleri hakkında genel bilgiye sahip olmalıdır. Örneğin, bazı alerjilerin nedeni materyal kalıntılarıdır, bu yüzden temizliği sağlamak ve ürünlere kirlilik bulaşmasına engel olmak üretimde çalışanların görevidir. Bütün ilaç üretim proseslerinin kalite güvence ölçümleri ile çevrili olmasının sebebi de ilacın önemi nedeniyledir.

1.1.3. Kullanım Alanları

İlaçlar ağrıları gidermek, zihnin ve bedenin normal dışı bozukluklarını düzeltmek, rahatsızlık oluşturan durumları ortadan kaldırmak ve denetim altında tutmak için kullanılır. İlaçların hafif günlük şikayetler olan baş ağrıları, soğuk algınlıkları, öksürükler, aksırıkların tedavisinde; mide ülseri, kalp-damar rahatsızlıkları gibi daha ciddi hastalıkların tedavisinde; enfeksiyonların, türlü ağrıların giderilmesinde ve yaşamı tehdit eden kanser gibi hastalıklarla mücadelede kullanılışı yaygındır. İlaçlar o kadar çeşitli biçimlerde kullanılırlar ki hemen herkesin çocukluğundan başlayarak ilaçla teması söz konusudur. Reçete ile verilen ilaçlar,

doktor ya da diş doktoru tarafından yazılmalıdır. Reçetesiz satılan ilaçlar için ise onay gerekmemektedir.

1.2. Kalite Güvencesi

Kalite Güvencesi, bir ürünün tek tek veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan geniş çerçeveli bir kavramdır. Ürünlerin amaçlanan kullanımları için gereken kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür.

İyi dokümantasyon (belgelendirme) kalite güvencesi sisteminin bir parçasıdır. Dokümanlar dikkatle tasarlanmalı, hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Dokümanlar ilgili üretim yetkisi ve ruhsat dosyalarına uygunluk göstermelidir. Dokümanlar okunaklı, anlaşılır olmalı ve amacı açıkça belirtilmelidir. Üretim talimatları, üretim kayıtları, açıklamalar, standart operasyon prosedürleri ve diğere kayıtlar hatasız olmalı, yazılı durumda bulunmalıdır. Eğer dokümantasyon elektronik bilgi işlem metotları ile yürütülüyorsa bilgisayara veri girişi yalnızca yetkili kişiler tarafından yapılmalıdır.

1.2.1. Unsurlar

İyi tasarlanmış ve doğru uygulanan kalite güvence sistemi, ilaç ürünlerinin güvencesi ve kullanım amaçlarına uygunluğu için şu unsurlarla bağlantılıdır:

- İyi üretim uygulamaları (GMP)
- Kalite kontrol
- Kalite risk yönetimi

İlaç ürünlerinin üretimi ve kontrolü için bu unsurların temel bir önemi vardır. İlaç ürünü kalite unsurları her bir ürünün şartnamesinde ortaya konmakta, satış ruhsatında ya da ürün lisansında tanımlanmaktadır. İlaçla ilgili bu unsurlar şunlardır:

- Tanımlama: Ürünün, ürün etiketinde verilen bilgiye uygun olmasıdır.
- Etki gücü: Ürünün doğru maddeleri doğru oranda içermesidir.
- Saflık: İlacın istenmeyen kimyasal, biyolojik ya da fiziksel safsızlık unsurlarından arınmış olmasıdır.
- Biyolojik uygunluk: Ürünün amaçlanan tedavi için etken madde miktarını sağlamasıdır. Biyolojik uygunluk, bir ilacın sistematik bir döngüde bir dozajdan emilim oranı ve miktarıdır.

1.2.2. Etkinlik Aşamaları

İlaçların üretimine uygun bir kalite güvence sistemi şu hususları garanti altına almalıdır:

- GMP ve GLP (iyi laboratuvar uygulamaları) dikkate alınarak ürün tasarımı ve geliştirilmesi
- Üretim ve kontrol operasyonlarının açıklıkla tanımı ve GMP'ye uyumu
- Yönetimsel sorumlulukların açıklıkla tanımı
- Doğru başlangıç ve ambalaj maddelerinin sağlanması, kontrolü ve üretim için düzenlemeler
- Ara maddeler, yarı ürünler üzerinde gerekli tüm kontroller, diğer ara (in-proses) kontroller ile doğrulamalar (validasyonlar)
- Bitmiş ürünlerin belirli prosedürlere göre kontrolü
- Ürün partilerinin piyasaya sürülmesi ile ilgili yasal uygulamalar ve kontroller
- Depolamanın ve dağıtımın kontrolü
- Kalite güvence sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini izleme için özdenetim programı

1.3. İyi Üretim Uygulamaları

1.3.1. Genel Hususlar

Genel olarak söylenebilir ki GMP, ilaç fabrikasında ürünün kalitesini güvence altına almaya ve hataları önlemeye yönelik olarak yapılan tüm kontroller ve ölçümlerdir. Üretim işlemlerinin GMP prensiplerine uygunluk göstermesi ve açıkça belirlenmiş prosedürleri izlemesi zorunludur. Gereken kalitede, ilgili üretim ve ruhsatlandırma bilgilerine göre ürün üretebilmek için genel hususlar şunlardır:

- Tüm üretim süreçleri açıkça tanımlanmalı ve sistematik olarak deneyimlerin ışığında yeniden incelenmelidir. Ürünün istenilen kalitede ve spesifikasyonlarda olduğu gösterilmelidir.
- Üretim süreçlerinde kritik adımlar ve proses değişiklikleri doğrulanmalıdır (Valide edilmelidir.).
- GMP için kolaylaştırıcılar şunları kapsar:
 - Uygun nitelikli ve eğitimli personel
 - Yeterli tesis ve alan
 - Uygun ekipman ve işlevler
 - Doğru materyaller, kaplar ve etiketler
 - Etiketlerde işlem gören ürün ya da materyalin adı, üretim aşamaları, seri numarası, analitik durum (karantina, analiz, kabul), raf ömrü bilgileri olmalıdır. Etiketlerin anlaşılır, anlamlı, firmaya özgü şekilde olması ve içinde bulunulan durumu gösterecek farklı renklerde olması yararlıdır. Birçok şirkette etiketlerde yukarıdaki bilgilere ek olarak parça sayısı, miktar, kullanım niyeti, ülke ve

diğer bilgiler vardır. Üretimde etiketler kilit altında tutulmalı ve kaybolmamalıdır.

- Onaylanmış prosedür ve kayıtlar
 - Teslim alma, karantina, örnekleme, depolama, etiketleme, tartım/hazırlama, işleme, ambalajlama ve piyasaya dağıtım gibi tüm materyal ve ürün işlemleri, yazılı prosedürler ve talimatlara göre yapılmalı ve kayıt formlarıyla kayıt altına alınmalıdır.
 - Dağıtım da kapsayan tüm üretim kayıtları tarihsel olarak gerektiğinde ulaşılabilir ve anlaşılabilir olmalıdır.
- Prosedür ve talimatlardan sapmalar önlenmeli ve kontrol edilmelidir.
 - Sapma ve hata araştırmaları: Üretim ve ambalaj aşamalarında uygunsuz durumlarda çevre sapmaları ve şarj sapmaları için sapma ve hata araştırmaları yapılmalıdır. Sapmalar varsa hangi kısımda, ne zaman gerçekteştiği, sapmanın konusu, tanımlanması, ne gibi önlem alındığı hususları üzerine kayıt altına alınmış bilgiler dikkate alınarak hata araştırma raporu yazılmalıdır. Hataları (uygunsuzlukları) düzeltici-önleyici etkinlikler kalite güvence tarafından kalite kontrol biriminin görüşü alınarak yapılan değerlendirme sonucunda yapılandırılmalıdır. Düzeltici-önleyici etkinlikler periyodik olarak (örneğin 3 ayda bir) güncellenmelidir.
- Uygun depo ve nakliye
 - Operatörler prosedürleri doğru olarak uygulayabilecek şekilde eğitilmelidir.
 - Sistem herhangi bir madde ya da ürünün satıcı ya da tedarikçisine iadesi için uygun olmalıdır.
 - Ürünlerin dağıtım sırasında kaliteyi etkileyecek riskler en aza düşürülmelidir.
 - Piyasaya sürülen ürünler hakkında şikayetler dikkate alınmalı ve incelenmelidir. Bir daha gerçekteşmemesi için önlemler alınmalıdır.

1.3.2. Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

Başlangıç maddesi ya da ürünün bir başka madde ya da ürün ile bulaşması önlenmelidir. Çapraz bulaşma, bir ürüne toz ya da materyal kalıntılarının bulaşmasıdır. Çapraz bulaşma riski; kontrol edilemeyen tozlardan, gazlardan, buharlardan, spreylerden ya da prosesteki maddeler ve ürünlerdeki mikroorganizmalardan, ekipman üzerindeki artıklardan ve çalışanların giysilerinden gelir. Çapraz bulaşma riskini ortadan kaldırmanın en iyi yolu, her ürün için ayrı bir üretim alanı ayırmaktır. Çok amaçlı üretim alanları kullanılma

durumunda ise bu alanların valide edilmiş (doğrulanmış) olması ve çok etkin temizlik işlemleri gereklidir. Her bir ürün ve alan için temizlik işlemleri geliştirilmeli ve geride kalan atıkların tamamıyla temizlendiği kanıtlanmalıdır.

1.3.3. Validasyon

Sistemin yapması gerekeni ve bekleneni yaptığının ölçütlere göre tespit edilmesi, delillerle doğrulanması ve dokümanlar ile kanıtlanmasıdır. Önceden belirlenmiş ölçütler işletme protokol dokümanlarında detaylı olarak vardır.

➤ Proses validasyonu

- Validasyona prosesin ilk kuruluşunda, proste önemli değişiklikler olduğunda ve sonra da periyodik olarak gereksinim duyulur. Prosesin beklenen sonuçlara ulaşacağına doğrulanmasıdır. Üretim prosesinde sabit ve riske edilebilir parametreleri doğrulamadır. Üretim prosesi ayrı adımlara ayrılır ve potansiyel kritik durumlar ile ilgili analizler yapılır.
- Validasyon GMP kurallarına göre zorunludur. Yeni ürünün belirli olan prosesinde ekipman uyumu sağlanmalıdır ve belirlenen prosesle ilgili üretim talimatı hazırlanmalıdır. Steril ya da steril olmayan ürün ve ambalaj spesifikasyonları için tüm üretim prosesi valide edilmelidir. Sterilizasyon prosesleri için de validasyon önem taşır. Eş zamanlı validasyon ise normal üretim esnasında yapılır. Sürecin tam olarak anlaşılmasını ve çok yakın denetimini gerektirir. Üretim ölçek şarjlarının denetlenmesi için örneğin tartım cihazının günlük validasyonu yapılır.
- Validasyon için planlama yapılır. Validasyon planında validasyonun türü ve nedenleri, uygulama alanı, akış şeması (örneklendirmenin nasıl yapılacağını gösteren ek), kullanılacak ekipmanların uygunluğu, validasyon aşamaları, gerek duyulan analizler, analiz metotları, spesifikasyonlar yer alır. Parametrelerin GMP kurallarına uygunluğunu gösteren iç dokümanlar kullanılır. Üretimde 3 şarj izlenerek kayıt altına alınır. Validasyon raporu hazırlanır. Validasyon raporu otorite onayına sunulur.

➤ Revalidasyon

- Belirgin bir değişimden sonra ya da periyodik olarak revalidasyon yapılır. Tipik değişimler ham madde ve ambalaj malzemesindeki değişimler, proses parametrelerindeki değişimler, ekipmanlardaki değişimler, ayrıca başlıca onarım ve binalardaki değişimleri içermektedir. Periyodik bir revalidasyon sistemin orijinal valide edildiği gibi çalıştığını kontrol etmek için bir fırsattır.
- Temizleme validasyonu ise çok amaçlı ekipmanların farklı ürünler için kullanılması durumunda, örneğin temizlemesi zor ürünlerde ya da çok küçük derişimlerde gerekli olur.

1.3.4. Sonuçlar ve Verilen Kararlar

Yeni bir üretim formülü ya da işlem metodu uyarlanacağı zaman rutin proseslere uygunluğu araştırılır. Tanımlanmış proses, belirlenmiş materyaller ve ekipman kullanılarak gereken kalitede ürünün sürekli olarak üretilebileceği gösterilmelidir. Kullanıcı ile birlikte risk analizi yapılmalıdır. Proses değişikliklerinde sıkı validasyon gereklidir. Prosesler ve yöntemlerin hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin olunması için de periyodik kritik revalidasyon gereklidir.

1.3.5. Başlangıç Maddeleri

Başlangıç maddelerinin satın alınması, tedarikçiler hakkında bilgi ve personel gerektiren önemli bir işlemdir.

Başlangıç maddeleri spesifikasyonları ile ilgili olarak her teslimatta gerekli kontroller yapılmalıdır. Başlangıç maddelerine ait her kabın içeriğinin tanımlanmasını güvence altına alacak yazılı prosedürler (işlemler) bulunmalı ve önlemler alınmalıdır.

Her seri için ayrı örnek alınarak test edilmeli ve ayrı ayrı serbest bırakma onayı verilmelidir. Kalite kontrol bölümü tarafından analitik ve mikrobiyolojik testler sonucunda onaylanan ve raf ömrünü doldurmamış başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

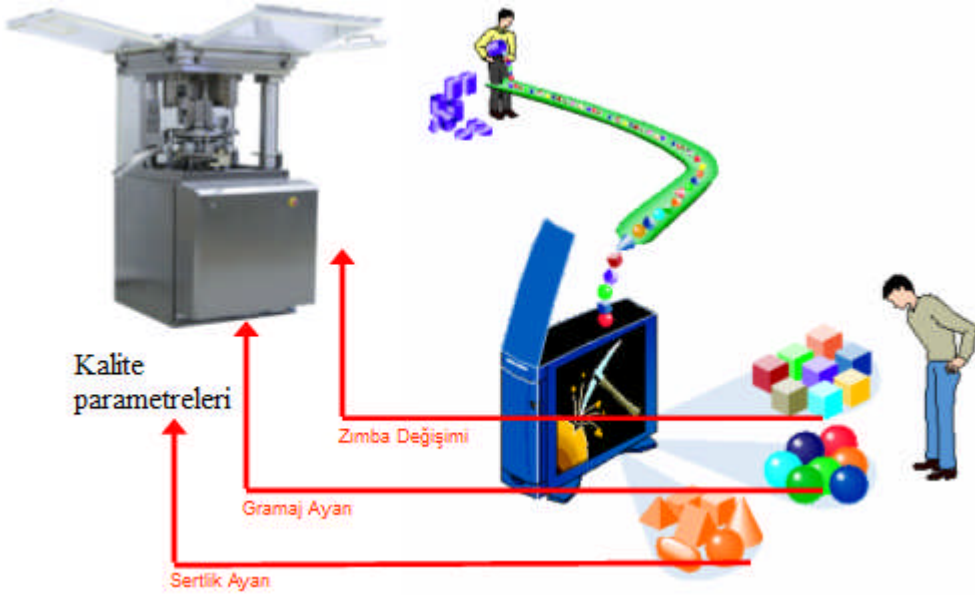
Başlangıç maddelerinin tartım odasında yazılı prosedürlere göre doğru madde olarak ve hassas tartılması sonucunda temiz ve doğru olarak etiketlenmiş kaplara alınması sağlanmalıdır.

Tartımı yapılan her maddenin ağırlığı ya da hacmi bağımsız olarak kontrol edilmeli ve kontrol değerleri kaydedilmelidir.

Her seri için verilen materyaller bir arada tutulmalı ve belirgin olarak etiketlenmelidir.

1.3.6. Proses İşlemleri

- Herhangi bir proses başlamadan önce çalışma alanının ve ekipmanların temiz olduğundan, gerekli olmayan her şeyden ve ürün artıklarından arındırılmış olduğundan emin olunmalıdır.
- Ara ürünler ve yarı (bulk) ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.
- Kritik prosesler valide edilmelidir.
- Gerekli ara (in-proses) kontroller ve çevre kontrolleri yapılmalı, sonuçları kaydedilmelidir.
- Beklenen verimden her belirgin sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.



Resim 1.3: Proses esnasında kalite parametrelerinin kontrolü

Proses anlama teknikleri (PAT); proses süresince, sistem girdilerinin, işlenenlerin ve prosesin kritik kalite parametreleri ile performans göstergelerini periyodik olarak ölçerek nihai ürün kalitesini sağlamak amacıyla üretimin tasarlanması, analiz edilmesi ve kontrol altında tutulmasıdır.

1.3.7. Ambalaj Malzemesi ve İşlemleri

➤ Ambalaj malzemeleri

Ambalaj malzemeleri yarı ürün (ilaç içeriği) ile temas eden malzemeler (primer) ve temas etmeyen basılı malzemeler (sekonder) olarak sınıflandırılır:

Primer ambalaj malzemeleri: Blister, şişe, kapak, tüp, cam ampul vb.dir.



Resim 1.4: Blister ambalaj örneği



Resim 1.5: Şişe ambalaj örneği

- Sekonder ambalaj malzemeleri: Basılı karton kutu, hasta için bilgi yaprağı (prospektüs), koli, etiket vb.dir.



Resim 1.6: Basılı ambalaj malzemelerine örnekler

- Primer ambalaj ve sekonder ambalaj malzemelerinin satın alınması, işlem görmesi ve kontrolünde başlangıç maddelerine gösterilen dikkat sağlanmalıdır. Ambalaj kontrol laboratuvarında örnekleme ile gerekli testler yapıp test sonuçları kayıt edildikten sonra “serbest onayı” verilmelidir.
- Basılı malzemeler yetkili olmayan kişilerin giremediği yerlerde ve uygun güvenlik koşulları altında saklanmalıdır. Ambalaj malzemesi yazılı ve onaylı prosedürlere uygun olarak yetkili kişiler tarafından verilmelidir.
- Her primer ya da sekonder ambalaj malzemesi serisine özel bir referans numarası ya da tanımlama işareti verilmelidir.
- Günü geçmiş ya da artık kullanılmayan her tür ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir.

➤ **Ambalaj işlemleri**

- Çapraz bulaşma, karışma ve yerine kullanma risklerini en aza indirecek şekilde özel bir dikkat gösterilmeli ve program hazırlanmalıdır.
- Arada fiziksel bir ayrım yoksa farklı ürünler birbirlerine yakın yerde ambalajlanmamalıdır.
- Ambalajlama işlemleri başlamadan önce ambalajlama hattının, bakım cihazlarının ve diğer ekipmanın temiz ve daha önce kullanılan ürün, materyal ve dokümanlardan (bu işlemde kullanılmayacak ise) arındırılmış olduğu kontrol edilmeli ve kesin olarak belirlenmelidir.
- İşlem gören ürünün adı ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonu ya da hattında gösterilmelidir.
- Kullanılacak yarı ürünler ve ambalaj malzemeleri ambalajlama bölümüne teslim edilirken miktarına, tanımlamasına ve ambalajlama talimatlarına uygunluğu kontrol edilmelidir.
- Dolu öncesinde dolmu yapılacak kaplar temiz olmalıdır.
- Dolu ve kapatmanın (sıvamanın) hemen ardından etiketleme yapılmalıdır. Karışıklık ya da yanlış etiketlemenin meydana gelmeyeceğini güvenceye alan prosedür uygulanmalıdır.

- Ambalajlama işlemi sırasında ya da ayrı olarak yapılan kontrollerde kontrol numarası ve son kullanma tarihi gibi bilgilerin basım işlemlerinin doğru olarak yapılıp yapılmadığı kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Elle yapılan baskılara özellikle dikkat edilmeli ve muntazam aralıklarla kontrol edilmelidir.
- Rulo ile beslenen etiketler, hazır kesilmiş etiketlere karışma riski dikkate alınarak tercih edilir.
- Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar ve benzeri cihazların doğru çalıştığından emin olunmalıdır.
- Baskı veya kabartma ile ambalaj malzemeleri üzerine basılan bilgiler, silinme veya solmaya dayanıklı olmalıdır.
- Ambalaj hattında kontroller;
- Ambalajın genel görünüşü,
- Ambalajın bütünlüğü (eksik bileşen olmayışı),
- Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı,
- Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı,
- Ambalaj hattındaki izleyicilerin doğru işlevinin olup olmadığı belirlenerek yapılmalıdır.
- Ambalajlama hattından alınan örnekler iade edilmemelidir.
- Ambalajlama işlemi sona erdikten sonra seri numarası basılmış ancak kullanılmamış ambalaj malzemesi imha edilmelidir. Depoya iade edilen ambalaj malzemesi varsa yazılı bir prosedür izlenmelidir.



Resim 1.7: Ambalaj hattı



Resim 1.8: Ambalaj hattında kontroller

1.3.8. Bitmiş Ürünler

Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar belirli koşullarda karantinada tutulmalıdır. Serbest bırakılan bitmiş ürünler, belirli koşullarda stok olarak depoda saklanmalıdır.

1.3.9. Reddedilen, Geri Kazanılan ve İade Edilen Materyal

Reddedilen materyal açıkça işaretlenmiş olarak ayrı bölmelerde saklanmalıdır. Reddedilen materyal için yapılan işlemler (iade, yeniden işleme, imha) onaylanmalı ve kaydedilmelidir. Yeniden işleme istisnai bir durumdur. Geri kazanım işlemi varsa kayıtlara geçirilmelidir. Yeniden işlem görmüş ya da içerisinde geri kazanılmış ürün eklenmiş bir bitmiş ürünün ek testlerden geçirilmesi gerekliliğini kalite kontrol bölümü değerlendirmelidir. Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünlerin kaliteleri konusunda tatmin edici bilgi yoksa imha edilmelidir. Kalite kontrol bölümü değerlendirme sonuçları ile ürün yeniden satışa sunulabilir, yeniden etiketlenebilir veya temel kimyasal işlemlerle etken maddeler geri kazanılabilir.

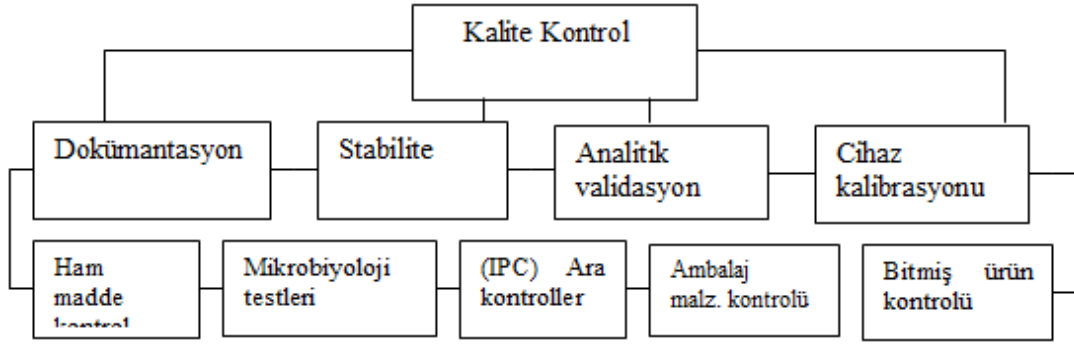
1.4. Kalite Kontrol Uygulamaları

Kalite kontrol GMP'nin bir parçasıdır. Testlerin yapılmasının amacı; materyalin kullanımından ve ürünlerin satış ya da dağıtımdan önce kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan tüm prosedürlerdir. Kalite kontrol; örnekleme, spesifikasyon, test etme ve organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma onay prosedürleri ile ilgilidir. Kalite kontrol, laboratuvar işlemleri ile sınırlı değildir ve ürün kalitesi ile ilgili her türlü kararın alınmasına katılmak zorundadır.

Her üretim yerinde bir kalite kontrol laboratuvarı bulunmalıdır. Tüm kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir biçimde gerçekleştirilmesini sağlayacak uygun olanaklar var olmalıdır. Kalite kontrol bölümünün tüm kalite kontrol prosedürlerini belirlemek, valide etmek ve uygulamak, materyal ve ürünlerin referans numaralarını saklamak, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvence altına almak, ürünlerin stabilitesini (kararlılığını) izlemek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikayetlerin araştırılmasına katılmak vb. gibi görevleri de vardır.

Tüm kalite kontrol işlemleri yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve gerekli durumlarda kaydedilmelidir.

Bitmiş ürün değerlendirmeleri; üretim koşulları, in-proses test sonuçları, üretim dokümanlarının değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonlarıyla uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dâhil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.



Şema 1.2: Kalite kontrol organizasyon şeması

1.4.1. Örnekleme

Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri, ara ürünler, yarı ürünler, bitmiş ürünler üzerinde ve proses sürecinde fiziksel, kimyasal (analitik) testlerle ve mikrobiyolojik testlerle yapılması gereken her tür kontrol için örnekleme yapılır. Doğru örnek almak, kalite güvencesi sisteminin temel bir parçasıdır. Örnek alan personel, başlangıçta ve daha sonra sürekli olarak doğru örnek almaya ilişkin eğitim almalıdır. Örnek alma işlemi onaylı yazılı prosedürler doğrultusunda yapılır ve aşağıdaki hususları açıklar:

- Örnekleme planları
- Kullanılacak teknikler ve ekipman
- Alınacak örnek miktarı
- Örneğin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar
- Örnek alınan kapların tanımlanması
- Özellikle steril ya da sağlığa zararlı maddelerden örnek alınmasında izlenmesi gereken özel hususlar
- Stabil olmayan maddeler için alınması gereken önlemler
- Materyallerin, kapların ve etiketlerin görünüşünün değerlendirilmesi ve bunun önemi
- Saklama koşulları
- Örnekleme ekipmanının temizlenmesi ve saklanmasına ilişkin talimatlar
- Beklenmeyen ya da olağandışı durumların kaydedilmesinin önemi

Alınan örnekler, alındıkları materyal ya da ürün serisini temsil edebilmelidir. Ayrıca bir prosesin en kritik kısımlarını izlemek amacıyla başka örnekler de alınabilir.

Örnek kaplarının üzerinde içeriğini, seri numarasını, örneğin alındığı tarihi ve örneklerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.

Her bitmiş ürün serisinden alınan referans örnekler, son kullanma tarihinden bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır. Bitmiş ürün örnekleri genellikle kendi son ambalajları içerisinde ve önerilen koşullarda saklanmalıdır.

Başlangıç maddelerinin bir serisini oluşturan tüm kapların aynı maddeyi içerdiğinden emin olmak, normalde ancak her kaptan ayrı ayrı örnek alınması ve bu örneklerin tanımlama testinin yapılmasıyla olanaklıdır. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesi hakkında seriyi temsil eden örneklerin alınması ve test edilmesi ile karar verilebilir. Bu amaçla tanımlama testi için alınan örnekler kullanılabilir. Başlangıç maddelerinin örnekleri (çözücüler, gazlar ve su hariç) stabiliteleri olanak veriyorsa ürünün serbest bırakılmasından sonra en az iki yıl saklanmalıdır. Başlangıç maddeleri ve ürün referans örnekleri en azından tam bir inceleme yapılabilecek miktarda olmalıdır.

- Ambalaj malzemelerine ilişkin örnekleme planı en az şu hususları dikkate almalıdır:
 - Gelen miktar
 - Gereken kalite düzeyi
 - Malzemenin yapısı (primer ya da basılı ambalaj malzemesi)
 - Üretim metotları
 - Denetimlere dayalı olarak ambalaj malzemesi üreticisinin kalite güvencesi sistemine ilişkin elde edilmiş bilgiler
 - Alınacak örnek sayısı

1.4.2. Spesifikasyon

Spesifikasyonlar, üretim sırasında kullanılan ve elde edilen materyallerin ya da ürünlerin uymak zorunda oldukları gereklilikleri ayrıntılı olarak tanımlar. İlaç üretim prosesinin her aşamasında başlangıç maddelerinin, ambalaj materyallerinin ya da ürünlerin spesifik özelliklerinin tanımlanması ve beklenen spesifikasyonlar (belli sayısal değerler, limitler ve özellikler) ile karşılaştırılması yapılmalıdır. Spesifikasyonlar, kalite değerlendirmesinin temelini oluşturur.

- Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin spesifikasyonları
 - Materyalin tanımı
 - Kabul edilmiş adı ve dâhilî referans kodu
 - Referansı
 - Onaylanmış satıcıları ve ürünlerin orijinal üreticisi
 - Basılı materyallerden örnekler
 - Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar ya da prosedürlere ait referanslar
 - Kabul limitleriyle birlikte nicel ve nitel gereklilikler
 - Saklama koşulları ve özel önlemler
 - Bir dahaki kontrole kadar saklanabileceği azami süre

➤ Ara ürün ve yarı (bulk) ürünlerin spesifikasyonları

Ara ürün ve yarı (bulk) ürünler bir başka yerden satın alınmış ya da gönderilmiş ise spesifikasyonları olmalıdır. Yarı ürüne ilişkin olarak elde edilen veriler, bitmiş ürünün değerlendirilmesinde kullanılıyorsa yarı ürün spesifikasyonları da olmalıdır.

➤ Bitmiş ürün spesifikasyonları

- Ürünün kabul ediliş ve referans kodu
- Ürün formülü ya da ilgili referansı
- Farmasötik şekil ve ambalaj ayrıntılarının tanımı
- Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar ya da prosedürlere referanslar
- Kabul limitleriyle birlikte nicel ve nitel gereklilikler
- Saklama koşulları ve uygulanabilir durumlarda özel önlemler
- Raf ömrü

1.4.3. Test Yöntemleri

➤ **Kalite kontrol testleri**

Öncelikle tüm ilaç etken ve yardımcı maddelerin onlardan beklenen spesifikasyonları karşılayıp karşılamadığı kullanımdan önce test edilir. Üretimde üretilen ilaçların örnekleri düzenli olarak analiz edilir. Önemli testler:

- **Kimlik**

Genellikle tüm başlangıç materyalleri kimlik belirlemek için teste alınır. Bu testin amacı, kaptan alınan örneğin gerçekte olduğu iddia edilen maddeyi içerdiğini kanıtlamaktır.

- **İçerik**

Bir ilacın etkisi ilacın tam miktarına bağlıdır. Bu nedenle içerik tam olarak incelenmelidir. Genellikle +/- % 5'ten daha fazla sapmaya izin verilmez.

- **İçerik aynılığı**

İçerik aynılığını güvence altına almak için etken (aktif) karışım maddesi miktarı tabletler gibi tek dozlu ilaç formlarında analitik olarak belirlenir.

- **Etken maddenin çözünmesi**

Katı dozaj formlarının etken maddesinin hangi hızla mide ya da bağırsak suyunda çözündüğü yapay olarak test edilir. Genel olarak hızlı çözünme istenir. Ürünler için etken madde açığa çıkışının sürdürülüşü ile etken madde daha uzun bir periyotta serbest kalmalıdır.

➤ **Ambalaj materyalleri kontrolleri**

Ambalaj materyallerinden de örnek alınır ve test edilir. Test edilen noktalar arasında en önemlileri şunlardır:

- **Kullanılan ambalaj materyalinin uygunluğu:** Testin amacı ilacın korunmasını güvence altına almaktır. Duyarlı ürünlerin bileşenlerine ayrılmasını önlemek amacıyla ambalaj materyalinin nem ve ışıktan koruma özelliği test edilir.
- **Boyutlar:** Ambalaj boyutlarının sızdırmazlığının güvence altına alınıp alınmadığı test edilir.
- **Teknik özellikler:** Bu test de ürün kalitesini güvence altına almayı sağlar. Örneğin, tüplerin sertliği kontrol edilir.
- **Renk, baskı kalitesi ve hatasızlık:** Kapsamlı, okunaklı ve tam basılmış olması gereken basılı her materyali (hasta bilgi yaprağı vb.) kontrol etmeyi de sağlayan bir testtir.

➤ **Üretim esnasında test metotları**

Ara (in-proses) kontrollerde kullanılan pek çok test metotlarından yalnızca çok sık kullanılanlar şunlardır:

- **Ağırlık:** Tabletler, kapsüller ve supozituarlar gibi tek dozlu formlar için önerilen ağırlık ile gerçek ağırlık karşılaştırılır. Uygun tartım cihazı ile tartım yapılarak gerçek ağırlık kontrol edilir. Sapmalar kaydedilir.
- **Dolum hacmi:** Enfüzyon şişelerinin dolum hacmi dereceli silindir ile düzenli aralıklarla belirlenir. Ancak ampuller için enjeksiyon çözeltisinin hacmi (kütle çözeltinin öz kütlesine bölünerek) dolaylı olarak belirlenir.
- **Kalınlık:** Tabletler için kalınlığın belirlenmesi basit bir testtir. Eğer tabletler kalın olursa ambalaj güçlüğü olacağından önemlidir.
- **Sertlik:** Bu test ile tabletlerin ileriki süreçlere, ambalaja ve ulaşımaya direnci belirlenir. Ölçüm aracının çeneleri arasında uygulanmış olan kuvvet, tabletlerin kırılmasına neden olur. Çok yüksek sertlik de istenmez çünkü bu durumda tabletler güçle bölünebilir.
- **Dağılma süresi:** Tabletler ve kapsüller gibi ilaç formları sindirim ile dağılır. Dağılma süresi testi ile dağılmanın ne kadar zamanda gerçekleşeceği yapay olarak belirlenir. Bunun için özel olarak tasarlanmış bir test cihazı kullanılır.
- **Nem içeriği:** Nem içeriğinin belirlenmesi granüller için önemlidir. Eğer granüller çok nemliyse etken maddenin kararlılığı için tehlike yaratabilir ve tabletler üzerinde küflenme olabilir. Öte yandan tamamen kuru granülleri sıkıştırmak da çok güçtür. Bu nedenle granüller en uygun nem içeriği düzeyinde kurutulur. Nem içeriğini kontrol etmek için granüllerin önerilen miktarı doğru olarak tartılır ve hiç nem kalmayınca kadar kurutulur. Sonra yeniden tartılır. Tartımlar arasındaki fark nem içeriğini verir. Bu metot için çeşitli tiplerde cihazlar vardır.

- **Friabilite (ufalanma, aşınma):** Tabletlerin ileriki prosesler, ambalaj ve ulaşım dikkate alınarak belirli bir mekanik dayanıklılığının olması ve yüzeylerinde hasar ve kırılma olmaması istenir. Friabilite bir cihaz içinde test edilir. Tabletler tartıldıktan sonra friabilite test cihazının davuluna yerleştirilir. Davulun bir yanda taşıyıcı bir kolu vardır. Bu kol, tabletleri her bir devirde davulun yarısının yukarısına çıkarır ve sonra aşağı bırakır. Cihazın devri ayarlanır, önerilen sayıda döndürüldükten sonra tabletler yeniden tartılır.
- **Partikül boyutu:** Toz ya da granüllerin partikül boyutu çeşitli elekler kullanılarak belirlenir. Ancak çok küçük partiküllerin boyutları mikroskopik olarak ya da özel cihazlarla belirlenebilir.
- **Bulk ve tap hacimler:** Toz ve granülleri karakterize etmek için bu test önemlidir. 100 gram toz dikkatle ve sıkıştırmadan bir dereceli silindire doldurulur. Hacim, bulk hacmi olarak okunur. Dereceli silindir standart bir aparata tepelenir ve 1250 devirde döndürülerek toz ya da granüllerin sıkışması sağlanır. Bu sıkışmadan sonra belirlenen hacim sıkışmış hacimdir.
- **Supozituarların dağılma süresi:** Supozituarlar 37 °C’de önerilen bir süre içinde tamamen sıvılaşmış ya da erimiş olmalıdır. Bunu test etmek için supozitörler özel bir cihaza konur ve suda 37 °C’de yavaşça karıştırılarak dağılması sağlanır. Belirli bir sürede tüm supozituarlar dağılmış olmalıdır.
- **Viskozite:** Sıvı ve yarı-katı ilaçları karakterize etmek için viskozite belirlenir. Deri üzerinde merhemlerin yayılabilirliği ile ilgili veri sağlar. Viskoz merhemleri doldurmak ve tüpten çıkarmak çok güçtür.
- **Özkütle:** Bir maddenin özkütlesi birim hacimdeki kütle miktarıdır. Özellikle sıvılar için önemli olan bir ayırt edici özelliktir.
- **pH:** Bir çözeltinin asiditesinin ölçümüdür ve özel cihazlarla elektrometrik olarak ölçülebilir. Mide suyunun pH’ı 1’dir. Saf suyun pH’ı ise 7’dir.

Testler için kullanılan analitik yöntemler valide edilmelidir (Doğrulanmalıdır.). Ruhsat dosyasında verilen tüm test işlemleri onaylanmış metotlara ve standart test prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır. Alınan sonuçlar kaydedilmeli ve birbirleri arasında uyumlu olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Yapılan testler kaydedilmelidir ve kayıtlar şu hususları içermelidir:

- Materyal ya da ürünün adı ve uygulanabilirse dozaj formu
- Seri numarası ve üreticisi/satıcısının adı
- İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar
- Gözlemler ve hesaplamalar da dâhil olmak üzere test sonuçları
- Test tarihi
- Test yapan kişilerin imzaları
- Testleri ve sonuçlarını değerlendirenlerin imzaları
- Serbest bırakıldığına ve reddedildiğine ya da başka bir karara ilişkin açık ifade ve sorumlu kişinin tarihli imzası (kalite güvence sertifikası)

Testler için kullanılan laboratuvar reaktifleri, hacim ölçen cam malzeme, çözeltiler, referans (karşılaştırma) standartları ve kültür besi yerlerine özel bir dikkat gösterilmelidir. Testlerde kullanılan maddelerin alındığı tarihler, son kullanma tarihleri, özel saklama koşulları kap üzerinde etiketlerde belirtilmelidir.

1.4.4. Dokümantasyon

Dokümantasyonun bir bölümü kalite kontrol ile ilgili olup şu ayrıntılar kalite kontrol bölümünde var olmalıdır:

- Spesifikasyonlar
- Örnekleme yöntemleri
- Test yöntemleri ve kayıtları
- Analitik raporlar ve sertifikalar
- Çevre izlemeye ait veriler
- Test metotlarının validasyon kayıtları
- Ekipmanın kalibrasyonu ve bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar

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

1.4.5. Ekipman Kalifikasyon ve Validasyonu

➤ **Kalifikasyon**

Makineler ve diğer ekipmanın güvenilirliğinin test edilmesidir. Yeni bir makine ya da yeni bir ekipman parçası fonksiyonlarının güvenilirliği test edildikten sonra işletmeye alınabilir.

• **Kullanım açısından ekipman (cihaz) kalifikasyonları:**

- Dizayn kalifikasyonu (DQ): Cihazın tasarım spesifikasyonları ile ilgilidir.
- Kurulum kalifikasyonu (IQ): Cihazın kurulumundaki kontroller ile ilgilidir.
- Operasyonel kalifikasyon (OQ): Cihazın kritik özelliklerinin test edilmesidir.
- Performans kalifikasyonu (PQ): Spesifikasyonların performansı cihazın çalışması esnasında belirlenir.

➤ **Validasyon**

Validasyon ile uygulanan prosedürün kesin olarak yüksek kalitede ürüne yol açacağı hakkında kanıt sağlamak hedeflenir. Bu nedenle tüm önemli adımlar ve koşullar (sıcaklık, basınç, süre ve diğer parametreler) belirlenir. Bu değerler için limitler belirlenir ki proseste değişiklikler olduğunda ürün kalitesi değişmesin. Validasyon, bir cihazın metodun veya ölçüm sisteminin belirlenen amaca uygun olduğunun test edilerek yazılı kayıtlarla onaylanmasıdır.

Cihaz validasyonu, validatör (sıcaklık hissedici-kaydedici) ile sıcaklık dağılımı testi yapılarak gerçekleştirilmektedir. Otoklavda ve sterilizasyon tüneline eşit sıcaklık dağılımı gereklidir. Otoklav validasyonu malzeme programları için 121 °C'de 30 dakika sterilize etme, ürün programları için 121 °C'de 20 dakika sterilize etme (mikrobiyoloji laboratuvarı) koşullarını doğrulama için önem taşır. On iki noktada proplarla sıcaklık dağılımı ölçülür. Validatörün de kalibrasyonu yapılmalıdır. Ekipmanların genellikle altı ayda bir validasyonu yapılmalıdır. Validasyon için de etiket yapıştırılır ve rapor yazılır. Enerji sistemleri için validasyon mühendislik hizmetleri ile sağlanır.

➤ **Kalibrasyon**

Tüm ölçüm ve kontrol cihazlarının doğru işlevini güvence altına almayı hedefler. Bu nedenle düzenli aralıklarla cihazların hatasız çalışıp çalışmadığı ve doğru sıcaklık, basınç ve rotasyonel hızları gösterip göstermediği kontrol edilir.

Kalibre edilmiş standartlarla karşılaştırma kalibrasyon (ayarlar) olarak adlandırılır (ölçüm cihazı sinyali ile ölçümü yapılan büyüklük arasındaki bağıntıyı belirleme işlemi). Ölçüm cihazlarının kalibrasyon sıklığı dikkate değerdir ve her ölçüm cihazının kalibrasyon sıklığı standart operasyon prosedürleri ile tanımlanır. Genellikle her ölçüm cihazının üzerine hangi tarihe kadar kalibre edilmiş olduğunu gösteren bir etiket yapıştırılır. Bu etiket düzenli olarak kontrol edilmelidir. Kontroller periyodik olarak yapılmaktadır ve kalibrasyon takip programı uygulanmaktadır. Testler sonucunda kalibrasyon raporu da yazılmalıdır.

- **Cihaz kalibrasyonu:** Ölçüm cihazının fiziksel parametrelerinin kalibrasyonu (Genellikle kalibrasyon periyodu uzundur.)dur.
- **Analitik kalibrasyon:** Konsantrasyon ile ölçüm sinyali arasındaki bağıntı (Genellikle kalibrasyon periyodu kısadır.)dır.

➤ **Referans maddeler**

Referans madde bir ölçüm yapılırken karşılaştırmada referans olarak alınan maddelerdir. Referans maddelerin kullanım amaçları:

- Analitik kalibrasyon
- Metod validasyonu
- Ölçüm cihazlarının performansını ölçmek
- Laboratuvarlar arası karşılaştırmalar
- Metod geliştirmek

- Ölçüm izlenebilirliğinin sağlanması
- Yeterlilik test çalışmaları

➤ **Güvenilir analiz koşulları**

- Belirlenen (müşteri) ihtiyaçlara göre analiz metodu kullanılmalıdır.
- Doğru hazırlanmış örnek alma prosedürü uygulanmalıdır.
- Valide edilmiş metot kullanılmalıdır.
- Kalibre edilmiş ölçüm cihazları kullanılmalıdır.
- Yeterli eğitim ve deneyimli operatör olmalıdır.
- Kalite güvence sistemine ve istatistik kalite kontrol sistemine sahip olmalıdır.
- Dış kalite kontrol (PT) sistemi olmalıdır.

1.5. Standart Operasyon Prosedürleri (SOP)

Prosedürler genel kalite prosedürleri (GQP), standart operasyon prosedürleri (SOP), çevre, sağlık ve teknik emniyet konularındaki prosedürleri olabilir. Üretim talimatları verilen bir ürün için spesifik olarak neyin gerekli olduğunu kapsarken standart operasyon prosedürleri (standart olarak uygulanacak iş ve işlemleri ayrıntılı açıklayan dokümanlar) genellikle doğru ve ürün bağlantılı olmayan prosesleri tanımlar.

Standart operasyon prosedürlerinin amacı genellikle tehlikeli hataları önlemektir. Bir ilaç fabrikasında en tehlikeli hatalar şunlar olabilir:

- **İç değişim:** Tartım esnasında doğru olmayan materyalin kullanılmasıdır.
- **İç karışma:** Üretim esnasında küçük miktarda ya da küçük sayıda birimlerin (tabletler gibi) diğer bir doğru materyal ile karışmasıdır.
- **Çapraz bulaşma:** Standart operasyon prosedürleri ilaç üretiminin kalitesi için üretim talimatları kadar önemlidir. Birçok alanda düzenleme yapmak niyetiyle tasarlanan standart operasyon prosedürleri, üretimde herkesin izlemesi gereken talimatları güvence altına alırken içerikleriyle çalışanlara düzenli bilgi sağlar. Talimatlar yalnızca kâğıt üzerinde dokümantasyon ile kalmamalı, uygulamaya da konulmalıdır. Bu yüzden GMP eğitimi gereklidir. Ayrıntılı hazırlanan standart operasyon prosedürleri, steril ortamda steril ürünlerin üretimi ve ambalajla ilgili prosedürler kapsamında sınıflandırılır. Bazı önemli standart operasyon prosedürlerinin konuları şunlar olabilmektedir:

- Materyallerin depolanması
- Ara ürünlerin depolanması
- Ham madde ve ambalaj malzemeleri kayıt işlemleri
- Makinelerin çalıştırılması
- Makinelerin ve odaların temizliği
- Ekipman temizliği ve sterilizasyonu
- Kapların etiketlenmesi



-
- Çalışanların hijyeni ve çalışma giysileri
 - Çalışanların güvenliği
 - Öz denetim
 - Örnek alma işlemleri
 - İyi laboratuvar uygulamaları
 - Üretimde ve ambalajda kontrol işlemleri
 - Değişiklik kontrolü
 - Validasyonlar
 - Bitmiş ürün serbestliği
 - Bitmiş ürün stabilitesinin izlenmesi

Standart operasyon prosedürlerine göre gerçekleştirilen ölçümler genel olarak ilgili formlara kayıt edilir ve kontrol edilir.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Kaliteli ilaç üretiminde fiziksel kalite kontrol testlerini yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Toz ya da granül katı ilaç, hassas terazi, mezür, tap yoğunluk ölçüm cihazı

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ Kullanılacak malzemeleri sterilize ediniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ 100 gram toz ya da granül tartınız. 	<ul style="list-style-type: none">➤ Hassas tartımı dikkatli yapınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ 100 gram tozu sıkıştırılmadan bir mezür doldurunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Doldururken madde kaybına meydan vermeyiniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Hacmi, bulk hacim olarak okuyunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Bulk hacim olarak kaydediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Standart tap yoğunluk ölçüm cihazına mezür boşaltınız. 	<ul style="list-style-type: none">➤ Boşaltma işlemini dikkatli yapınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ 1250 devirde cihazı döndürerek toz ya da granüllerin sıkışmasını sağlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Dikkatli olunuz.

➤ Hacmi yeniden belirleyerek tap hacim olarak kaydediniz.	➤ Hacimler arasındaki farkı tartışınız.
➤ Tap yoğunluğu hesaplayınız ve sonuçları rapor hâline getiriniz.	➤ Deney sırasında aldığınız notlardan faydalanınız. ➤ Raporu işlem sırasına göre yazınız. ➤ Raporlarınızı kuralına uygun ve okunaklı olarak yazmaya özen gösteriniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanmadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Kullanılacak malzemelerin temiz olduğuna emin oldunuz mu?		
2. Size verilen örnekten 100 gramı hassas olarak tarttınız mı?		
3. 100 gram tozun bulk hacmini tozu sıkıştırmadan dereceli		
4. silindirde ölçtünüz mü?		
5. Tap hacim ölçmek için cihazı 1250 devirde çalıştırdınız mı?		
6. Cihazı durdurduktan sonra tap hacmi belirlediniz mi?		
7. Tap yoğunluğu hesapladınız mı?		
8. Malzemeleri temizlediniz mi?		
9. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		


DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Asit tabancası ile erime derecesini ölçünüz.

Kullanılan araç gereçler: Sekonder ambalaj malzemeleri, blister, blister sızdırmazlık test cihazı

İşlem Basamakları	Öneriler
➤ Kullanılacak malzemeleri hazırlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.
➤ Örnek olarak alınan sekonder ambalaj malzemelerinin renk, baskı kalitesi ve hatasızlığını kontrol ediniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Spesifikasyonlar için öğretmeninize danışınız.
➤ Primer ambalaj malzemesi blister için sızdırmazlık test cihazını hazırlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Cihaz kullanım talimatını okuyunuz.
➤ Blisteri cihaza yerleştiriniz.	
➤ Cihazı önerilen biçimde çalıştırınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Dikkatli olunuz.
➤ Cihazı durdurunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Dikkatli olunuz.
➤ Test sonuçlarını kaydediniz ve rapor yazınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Deney sırasında aldığınız notlardan faydalanınız.➤ Raporu işlem sırasına göre yazınız.➤ Raporlarınızı kuralına uygun ve okunaklı olarak yazmaya özen gösteriniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Kullanılacak malzemeleri hazırladınız mı?		
2. Sekonder (basılı) ambalaj malzemelerinin renk, baskı ve hatasızlık kontrollerini yaptınız mı?		
3. Primer ambalaj malzemelerinden olan blister için sızdırmazlık testi yaptınız mı?		
4. Test sonuçlarını kaydettiniz mi?		
5. Yaptığınız işlemleri, kontrollerin sonuçlarını ve spesifikasyonlarla karşılaştırma değerlendirmesini kapsayan rapor yazdınız mı?		


DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Tablette sertlik tayini yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Tablet, tablet sertlik ölçme cihazı

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ Sertlik ölçme cihazını hazırlayınız. 	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Örnek 5 adet tablet alınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletlerin ufalanmamış olmasına dikkat ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletleri sertlik ölçme cihazının haznesine dik olarak yerleştiriniz.	
<ul style="list-style-type: none">➤ Cihazı çalıştırarak basınç uygulayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Öğretmeninizden yardım isteyiniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletlerin kırılma basıncını skaladan okuyunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Okuduğunuz değeri kaydediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Her bir tablet için uygulamayı tekrarlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Her okuduğunuz değeri kaydediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ 5 tablette tayin yaparak ortalama sertliği hesaplayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Kullandığınız malzemeleri dikkatlice temizleyiniz.➤
<ul style="list-style-type: none">➤ Sonuçları rapor hâline getiriniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Deney sırasında aldığınız notlardan faydalanınız.➤ Raporu işlem sırasına göre yazınız.➤ Raporlarınızı kuralına uygun ve okunaklı olarak yazmaya özen gösteriniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Sertlik ölçme cihazının temiz olduğuna emin oldunuz mu?		
2. Örnek olarak kullanılacak tabletleri temin ettiniz mi?		
3. Tabletleri sertlik ölçme cihazının haznesine dik olarak yerleştirdiniz mi?		
4. Sertlik ölçme cihazını çalıştırarak tabletlere basınç uyguladınız mı?		
5. Tabletlerin kırılma basıncını skaladan okudunuz mu?		
6. Her bir tablet için uygulamayı tekrarlayarak sayısal değerleri kaydettiniz mi?		
7. 5 tablette tayin yaparak ortalama sertliği hesapladınız mı?		
8. Sonuçları kaydettiniz mi?		
9. Kullandığınız cihazı temizlediniz mi?		
10. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		


DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Tablette ufalanma ve aşınmayı tayin ediniz.

Kullanılan araç gereçler: Hassas terazi, tablet, friabilatör, kompresör

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ Friabilite cihazını hazırlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar önlüğünüzü giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin temizliğine dikkat ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletlerin tozlarını kompresör ile temizleyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Öğretmeninize danışınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Hassas terazide 20 adet tableti tam olarak tartınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Tartım sonuçlarını kaydediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletleri friabilatörün tamburuna yerleştiriniz. 	
<ul style="list-style-type: none">➤ Cihazı 25 devir /dakikaya ayarlayıp 4 dakika çalıştırınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Cihaz ayarı için öğretmeninizden yardım isteyiniz.➤ Kronometre tutunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Cihazı durdurunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Dikkatli olunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tamburdaki ufalanmış tabletleri alıp tozlarını temizleyip tartınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletleri düşürmeyiniz.➤ Hassas tartım kurallarına uyunuz.

<p>➤ İki tartım arasındaki farkı hesaplayınız.</p>	<p>➤ Kaydettiğiniz tartım sonuçlarından yararlanınız.</p>
<p>➤ Ufalanma yüzdesini hesaplayınız.</p>	<p>➤ Deney sırasında aldığınız notlardan faydalanınız. ➤ Raporu işlem sıranıza göre yazınız. ➤ Raporlarınızı kuralına uygun ve okunaklı olarak yazmaya özen gösteriniz.</p>

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Friabilite cihazının kullanım talimatını okudunuz mu?		
2. Kullanılacak tabletleri temin ettiniz mi?		
3. Tabletlerin tozlarını kompresör ile temizlediniz mi?		
4. Hassas terazide 20 adet tableti tam olarak tarttınız mı?		
5. Tabletleri friabilatörün tamburuna yerleştirdiniz mi?		
6. Cihazı 25 devir /dakikaya ayarlayıp 4 dakika çalıştırdınız mı?		
7. Cihazı durdurduktan sonra tamburdaki ufalanmış tabletlerin tozlarını temizleyip yeniden tarttınız mı?		
8. Tartım farkını bularak ufalanma yüzdesini hesapladınız mı?		
9. Malzemeleri temizlediniz mi?		
10. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Süspansiyonlarda yeniden dağılıbilirlik testi yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Süspansiyon hâlinde bir ilaç, dereceli mezür, kronometre

İşlem Basamakları	Öneriler
➤ 100 ml'lik ağız rodajlı mezür alınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin temizliğine dikkat ediniz.
➤ Mezürün içine 50 ml süspansiyon örneği alınız.	➤ Ölçümlerinizi hassas olarak yapınız.
➤ Mezürün ağzını kapatınız.	➤ Kapalı olduğundan emin olunuz.
➤ Faz oluşumu tamamlanıncaya kadar bekletiniz.	➤ Bekleme süresi ile ilgili olarak öğretmeninize danışınız.
➤ Mezürdeki süspansiyonu on kez alt üst yaparak çalkalayınız.	➤ Çalkalama esnasında dikkatli olunuz.
➤ Çökeltme süresini kronometre ile ölçünüz.	➤ Ölçümlerinizi hassas olarak yapınız.
➤ Çökelti ve çözelti miktarlarını okuyunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ölçüm sonuçlarını kaydediniz.➤ Gözlemlerinizi kaydediniz.➤ Sonuçlarınızı rapor hâline getiriniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri		Evet	Hayır
1.	Laboratuvar giysinizi giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2.	Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3.	Kullanılacak malzemeleri sterilize ettiniz mi?		
4.	Mezürün içine 50 ml süspansiyon örneği aldınız mı?		
5.	Mezürün ağzını kapattınız mı?		
6.	Çökelme tamamlanıncaya kadar beklettiniz mi?		
7.	Mezürdeki süspansiyonu iyice çalkaladınız mı?		
8.	Yeniden çökelme süresini, çökelti ve çözelti sürelerini ölçtünüz mü?		
9.	Malzemeleri temizlediniz mi?		
10.	Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “Hayır” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınızı “Evet” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Emülsiyonda kararlılık testi yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Erlen, huni, süzgeç kâğıdı, emülsiyon hâlinde bir ilaç

İşlem Basamakları	Öneriler
➤ 100 ml erlen alınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.
➤ Erlenin içine örnek emülsiyon hâlinde bir ilacı (losyon) alınız.	➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin temizliğine dikkat ediniz.
➤ Örneğin su banyosunda erimesini sağlayınız.	➤ Öğretmeninize danışınız.
➤ Emülsiyon sistemini çalkalayınız.	➤ Dikkatli olunuz.
➤ Emülsiyon sistemini derin dondurucuda 1 saat süreyle bekletiniz.	➤ Emülsiyon ilaçlar hakkında bilgi edinebilirsiniz.
➤ Emülsiyonun oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.	➤ Güvenli koşullarda çalışınız.
➤ Faz ayrışmasının olup olmadığını gözlemleyiniz.	➤ Yaptığınız işlemleri ve gözlemlerinizi not ediniz.
➤ Sonuçları rapor hâline getiriniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Deney sırasında aldığınız notlardan faydalanınız.➤ Raporu işlem sıranıza göre yazınız.➤ Raporlarınızı kuralına uygun ve okunaklı olarak yazmaya özen gösteriniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Laboratuvar giysinizi giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2. Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3. Kullanılacak malzemelerin temiz ve güvenli olmasına dikkat ettiniz mi?		
5. Örneğin su banyosunda erimesini sağladınız mı?		
6. Emülsiyon sistemini çalkaladınız mı?		
7. Emülsiyon sistemini derin dondurucuda 1 saat beklettiniz mi?		
8. Emülsiyonun oda sıcaklığına gelmesini beklediniz mi?		
9. Faz ayrışmasının oluşup oluşmadığını gözlemlediniz mi?		
10. Malzemeleri temizlediniz mi?		
11. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		


DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Kapsüllerde dağılma kontrolü yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Dağılma testi cihazı, kapsül ilaçlar, damıtık su, 0,1 m HCl çözeltisi

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ Dağılma testi cihazını hazırlayınız. 	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.➤ Cihaz kullanım talimatını okuyunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ 0,1 M 100 ml HCl çözeltisi hazırlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin temizliğine dikkat ediniz.➤ Kullandığınız HCl özelliklerine göre gerekli hesaplamayı yapınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Hazırlanan çözeltiyi cihaza doldurunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Asitlerle çalışırken dikkatli olunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Örnek kapsüllerden altı adet alınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Kapsülleri kesinlikle başka bir amaçla kullanmayınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Dağılma testi aleti disklerine altı kapsül koyunuz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Öğretmeninize danışınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Sert kapsüllerin dağılma süresini kronometre ile ölçünüz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ölçüm sonuçlarını kaydediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Aynı denemeyi yumuşak kapsüller için yapınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ölçüm sonuçlarını kaydediniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Laboratuvar giysinizi giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2. Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3. 0,1 M 100 ml HCl çözeltisi hazırladınız mı?		
4. Hazırladığınız çözeltiyi dağılma testi cihazına dikkatle doldurdunuz mu?		
5. Dağılma testi aleti disklerine sert kapsülleri koydunuz mu?		
6. Sert kapsüllerin dağılma süresini kronometre ile ölçtünüz mü?		
7. Dağılma testi aleti disklerine yumuşak kapsülleri koydunuz mu?		
8. Yumuşak kapsüllerin dağılma süresini kronometre ile ölçtünüz mü?		
9. Malzemeleri temizlediniz mi?		
10. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		


DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınızı “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Tablet çözünme hızı testi yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Dissolüsyon test cihazı, tablet, kronometre

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ Dissolüsyon test cihazını hazırlayınız. 	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız➤ Dakika ayarını kontrol ediniz.➤ Dağılma çözeltisinin 37,5 derece olduğundan emin olunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletleri cihazın sepetine yerleştiriniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Bilyelerin üzerinde olduğundan emin olunuz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Tabletlerin çözünmesini sağlayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Öğretmeninize danışınız.
<ul style="list-style-type: none">➤ Dissolüsyon test cihazında 37 °C'de zamana karşı çözünme hızını kronometre ile ölçünüz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ölçüm sonuçlarını kaydediniz.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Laboratuvar giysinizi giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2. Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3. Tabletleri dissolüsyon test cihazının sepetine yerleştirdiniz mi?		
4. Tabletlerin çözünmesini sağladınız mı?		
5. 37 °C’de tabletlerin çözünme hızını kronometre ile ölçtünüz mü?		
6. Ölçüm sonuçlarını kaydettiniz mi?		
7. Neden 37 °C’de çalıştığınızı öğrendiniz mi?		
8. Deney gözlemlerinizi not ettiniz mi?		
9. Malzemeleri temizlediniz mi?		
10. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Hidrofil pamukta klorür, sülfat ve kalsiyum kontrolü yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Hidrofil pamuk, % 5'lik gümüş nitrat çözeltisi, % 10'luk baryum klorür çözeltisi, % 3'lük amonyum oksalat çözeltisi, hassas terazi, 600 ml'lik beher, ısıtma düzeneği, süzme düzeneği, damıtık su, pipetler, saat camı

İşlem Basamakları	Öneriler
➤ Kullanılacak malzemeleri sterilize ediniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar önlüğünüzü giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.
➤ Hassas terazide 10 gram pamuk tartarak 600 ml beher içine alınız.	➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin steril olmasına dikkat ediniz.
➤ Isıtma düzeneği hazırlayınız.	➤ Dikkatli olunuz.
➤ Beherde pamuğun üzerine 100 ml su ekleyerek kaynatınız.	➤ Kaynamanın gerçekleştiğinden emin olunuz.
➤ Süzme düzeneğini hazırlayınız.	➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin steril olmasına dikkat ediniz.
➤ Beher içeriğini süzünüz.	➤ Dikkatli olunuz.
➤ Klorür tayini için 10 ml süzüntü alınız.	➤ Ölçümlerinizi hassas yapınız.
➤ Süzüntüye 0,5 ml gümüş nitratin damıtık sudaki % 5'lik çözeltisinden birkaç damla ekleyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Kullandığınız her şeyin steril olmasına özen gösteriniz.➤ Çökme olup olmadığını kontrol ediniz.➤ Gözlemlerinizi not ediniz.
➤ Sülfat tayini için 10 ml süzüntü alınız.	➤ Ölçümlerinizi hassas yapınız.

<p>➤ Baryum klorürün damıtık sudaki % 10'luk çözeltisinden birkaç damla ekleyiniz.</p>	<p>➤ Kullandığınız her şeyin steril olmasına özen gösteriniz. ➤ Çökme olup olmadığını kontrol ediniz. ➤ Gözlemlerinizi not ediniz.</p>
<p>➤ Kalsiyum tayini için 5 ml süzöntü alınız.</p>	<p>➤ Ölçümlerinizi hassas yapınız.</p>
<p>➤ Amonyum oksalatın damıtık sudaki % 3'lük çözeltisinden birkaç damla ekleyiniz.</p>	<p>➤ Kullandığınız her şeyin steril olmasına özen gösteriniz. ➤ Çökme olup olmadığını kontrol ediniz. ➤ Gözlemlerinizi not ediniz.</p>

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Laboratuvar giysinizi giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2. Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3. Kullanılacak malzemeleri sterilize ettiniz mi?		
4. Kullanılacak çözeltileri istenilen derişimlerde hazırladınız mı?		
5. Hidrofil pamuk süzütüsünü tayinler için hazırladınız mı?		
6. Süzütüde klorür tayini yaptınız mı?		
7. Süzütüde sülfat tayini yaptınız mı?		
8. Süzütüde kalsiyum tayini yaptınız mı?		
9. Malzemeleri temizlediniz mi?		
10. Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise bir sonraki uygulama faaliyetine geçiniz.

UYGULAMA FAALİYETİ

- Damıtık suda tepkime kontrolü yapınız.

Kullanılan araç gereçler: Metil kırmızısı, bromtimol mavisi, deney tüpleri, damıtık su

İşlem Basamakları	Öneriler
<ul style="list-style-type: none">➤ 2 adet deney tüpüne onar ml damıtık su alınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Laboratuvar giysinizi giyiniz.➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız.➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız.➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin steril olmasına dikkat ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Deney tüplerinden birinin üzerine 1-2 damla metil kırmızısı ekleyiniz.	
<ul style="list-style-type: none">➤ Kırmızı renk meydana gelip gelmediğini gözlemleyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Gözlemlerinizi not ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ İkinci deney tüpüne 4-5 damla bromtimol mavisi ekleyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin steril olmasına dikkat ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Mavi renk meydana gelip gelmediğini gözlemleyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Gözlemlerinizi not ediniz.
<ul style="list-style-type: none">➤ Sonuçları standart değerlerle karşılaştırınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Öğretmeninize danışınız.➤ Rapor yazınız.

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz.

Değerlendirme Ölçütleri		Evet	Hayır
1.	Laboratuvar önlüğünüzü giyip çalışma masanızı düzenlediniz mi?		
2.	Kullanılacak malzemeleri temin ettiniz mi?		
3.	Kullanılacak malzemeleri sterilize ettiniz mi?		
4.	2 adet deney tüpüne onar ml damıtık su aldınız mı?		
5.	Deney tüplerinden birinin üzerine 1-2 damla metil kırmızısı eklediniz mi?		
6.	Deney tüplerinden diğerinin üzerine 4-5 damla bromtimol mavisi eklediniz mi?		
7.	Tepkimelerle ilgili gözlemlerinizi kaydettiniz mi?		
8.	Tepkime olasılık ve sonuçlarını tartıştınız mı?		
9.	Malzemeleri temizlediniz mi?		
10.	Sonuçları rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise “Ölçme ve Değerlendirme”ye geçiniz.

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

Aşağıdaki soruları dikkatlice okuyunuz ve doğru seçeneği işaretleyiniz.

1. Bir cihazın, metodun ya da ölçüm sisteminin belirlenen amaca uygun olduğunun test edilerek yazılı kayıtlarla onaylanmasına ne ad verilir?
A) Kalifikasyon B) Kalibrasyon C) Spesifikasyon
D) Validasyon E) Dokümantasyon
2. Aşağıdakilerden hangisi ilaç primer ambalaj malzemesidir?
A) Karton kutu B) Blister C) Etiket D) Prospektüs E) Koli
3. Aşağıdakilerden hangisi dünya çapında “İyi Üretim Uygulamaları” kısaltmasıdır?
A) SOP B)GMP C)GLP D)PAT E) GCP
4. Tabletlerde ufalanma ve aşınma tayini için kullanılan test cihazının adı nedir?
A) Kompresör B) Tablet sertlik cihazı C) Friabilatör
D) Dissolüsyon test cihazı E) Mezür

Aşağıdaki cümlelerin başında boş bırakılan parantezlere, cümlelerde verilen bilgiler doğru ise D, yanlış ise Y yazınız.

5. () Dissolüsyon test cihazında tabletlerin çözünme hızı 37 °C’de ölçülür.
6. () İlaç ürünün doğru maddeleri doğru oranda içermesi ilacın etki gücüdür.
7. () Analitik yöntemlerin doğrulanmasına analitik dokümantasyon denir.

Aşağıdaki cümlelerde boş bırakılan yerlere doğru sözcükleri yazınız.

8. Otoklav validasyonu ürün programları için °C’de 20 dakika sterilize etme koşullarını doğrulama için önem taşır.
9.kalite güvencenin bir parçası olarak test edilemeyen riskleri ele alır ve kaliteyi ürünün ayrılmaz bir parçası hâline getirir.
10. GMP’nin, malzemelerin, bileşenlerin ve ürünün yanı sıra ortamın ve tesislerin de standartlara uygunluğunun test edilmesine yoğunlaşan bir parçasıdır.

DEĞERLENDİRME

Cevaplarınızı cevap anahtarıyla karşılaştırınız. Yanlış cevap verdiğiniz ya da cevap verirken tereddüt ettiğiniz sorularla ilgili konuları faaliyete geri dönerek tekrarlayınız. Cevaplarınızın tümü doğru ise bir sonraki öğrenme faaliyetine geçiniz.

ÖĞRENME FAALİYETİ-2

AMAÇ

Gerekli ortam sağlandığında kuralına uygun olarak steril ilaç üretimi yapabileceksiniz.

ARAŞTIRMA

- Çevrenizde bulunan ilaç fabrikalarından birini ziyaret ederek steril ilaç üretim koşullarını görünüz.
- Aseptik üretim hakkında bilgi toplayarak sınıfta tartışınız.

2. STERİL İLAÇ ÜRETİMİ

Steril preparatların üretiminde mikrobiyolojik, partiküler ve pirojenik bulaşma risklerini en aza indirebilmeyi amaçlayan özel gereklilikler vardır. Bu gerekliliklerin çoğu konuyla ilgili personelin eğitime ve davranışlarına bağlıdır. Steril üretimde “kalite güvencesi” özellikle büyük önem taşır. Bu üretim şekli dikkatle hazırlanmış ve doğrulanmış üretim metotlarına ve standart işlemlere göre yürütülmek zorundadır.



Resim 2.1: Steril üretim ekipmanı

2.1. Hava Sınıflandırma Sistemi

Her üretim işlemi uygun bir hava temizlik düzeyini gerektirir. Değişik üretim işlemleri için öngörülen minimum hava kaliteleri farklıdır. Temiz odalar ve temiz hava cihazları EN ISO 14644'e göre sınıflandırılmış olmalıdır. Temiz alanlar, öngörülen hava özelliklerine göre A, B, C ve D kalitesinde olmak üzere sınıflandırılmıştır. Havanın özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Temiz alanlar, uygun temizlik standartlarında korunmalı ve uygun etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.

Laminar hava akımı sistemleri açık, temiz oda uygulamalarında çalışma pozisyonunda 0,36 – 0,54 m/sn.lik aralıkta homojen bir hava akış hızı sağlanmalıdır.

Kalite Sınıfı	Bir metreküp havada izin verilen maksimum partikül sayısı			
	0.5 mikron ya da üstü	5 mikron ya da üstü	0.5 mikron ya da üstü	5 mikron ya da üstü
	Durağan durumda		Operasyonlarda	
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Tanımsız	Tanımsız

Tablo 2.1: Hava sınıflandırma sistemi tablosu

2.2. Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

Sınıf	Son kabında sterilize edilen ürünler için operasyon örnekleri
A	Ürünlerin doldurulması
C	Çözeltilerin hazırlanması, ürünlerin doldurulması
D	Çözeltilerin ve bileşenlerin sonraki doluma hazırlanması

Tablo 2.2: Örnek operasyonlar ve uygun sınıflar

- Büyük hacimli parenterallerin dolum işlemi, laminar hava akımlı çalışma alanlarında ve C sınıfı çevrede yapılmalıdır. Aynı koşullar küçük hacimli parenteraller için de önerilmektedir.
- Merhemler (pomatlar), kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, son kaplarında sterilize edilmeden önce C sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

- Kapalı kapların kullanılması gibi bulaşmayı en aza indirmeyi amaçlayan ek önlemlerin alınması durumunda, D sınıfındaki ortamlarda da çözelti hazırlanmasına izin verilebilir.
- Steril alanlarda partikül, nem, sıcaklık, basınç parametreleri cihazlarla 24 saat kalite sorumluları tarafından izlenmelidir. Mikrobiyolojik testlerle ilgili çizelgeler ve tüm bulgular kalite güvence bölümüne düzenli olarak raporlanmalıdır.
- Tablet üretimi gibi diğer üretimler D sınıfı ortamlarda yapılmalıdır. Yine kalite sorumluları tarafından higrotermogram (sıcaklık ve nem göstergeleri) haftalık ve aylık periyotlarla kalite güvenceye ulaştırılmalıdır. Sapmalar varsa değerlendirmeye alınmalıdır.

2.3. Aseptik Preparatlar

Sınıf	Aseptik preparatlar için operasyon örnekleri
A	Aseptik preparat hazırlama ve doldurma
C	Çözeltilerin filtrasyon için hazırlanması
D	Yıkamadan sonra bileşenlerin elde edilmesi

Tablo 2.3: Örnek operasyonlar ve sınıflar

- Başlangıç maddeleri üretim sırasında steril olarak filtre edilecekse C sınıfı bir ortamda işlem görmelidir.
- Steril filtrasyon söz konusu değilse başlangıç maddeleri B sınıfı bir çevre içerisine yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidir.
- Çözeltiler için de yukarıdaki hususlar geçerlidir.
- Küçük ve büyük hacimli parenteral preparatlar da dâhil olmak üzere aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolun ve diğer işlemleri, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.
- Merhemler (pomatlar), kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar çevre ile temas ediyor ve filtreden geçirilmiyorsa arka planı B sınıfı olan A sınıfındaki alanlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

2.4. Personel

GMP’de başarı için insanların uyum içinde çalışmasını sağlayacak ana ilkeler olmalıdır. GMP’nin kuruluş ve koruma sistemi, sistemi geliştiren ve sistemin çalışıp çalışmadığını inceleyen insanlara bağlıdır. Üreticinin yükümlü olduğu işi yürütebilmesi için yeterli sayıda personel olmalıdır. Personel işin gereklerini yerine getirebilecek düzeyde deneyim ve eğitime sahip olmalıdır. Ancak temiz alanlarda özellikle aseptik işlemler sırasında gereken en az sayıda personel bulunmalıdır. İncelemeler ve kontroller olabildiğince alan dışından yürütülmelidir.

➤ **Eğitim**

İlaç tesislerinde çalışan personelin GMP başlangıç eğitimi büyük önem taşımaktadır. Bütün personel ürün ve materyalleri kapsayan GMP eğitimini almalıdır. Bu eğitim tüm işe yeni başlayanları ve çalışan personeli de içermelidir. Eğitim personelin gereksinimi ve bulunduğu pozisyon dikkate alınarak düzenlenmelidir. Steril alanlarda çalıştırılan tüm personel, hijyen ve mikrobiyolojinin temel hususları, steril ürünlerin doğru üretimine ilişkin disiplinler hakkında düzenli eğitim almalıdır.

➤ **Kişisel hijyen**

Yeni operatörler için başlangıç eğitimi personel hijyeni ve üretimini çeşitli alanlarındaki hijyen seviye kurallarını içermelidir. Personel hijyeni ve temizliğinde yüksek standartlar gereklidir. Mikrobiyolojik tehlikelere karşı önlemler alınmalı, steril ürünlerin üretiminde rol alan personele gerekli talimatlar verilmeli, gerekli durumlarda periyodik sağlık kontrolü yapılmalıdır.

- Dış giysiler temiz alanlara sokulmamalıdır. Kıyafet değişimi ve yıkanma yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.
- Kıyafetler ve kıyafetlerin kalitesi, proses ve çalışma alanlarına uygun olmalı ve ürünü bulaşmadan koruyacak şekilde giyilmelidir.
- Temiz alanlar dâhilinde kol saati ve mücevher takılmamalı ve partikül veren kozmetikler kullanılmamalıdır.
- Kıyafetler, personelin çalıştığı sahalara hava sınıfına uygun olmalıdır.
- B kalitesindeki alanlarda çalışan her personele en azından günde bir kez temiz, sterilize edilmiş kıyafetler verilmelidir.



Şema 2.1: Örnek giysi değiştirme talimat şeması

2.5. Tesisler

Tesislerin çevre düzenlemesi materyal ya da ürüne olabilecek bulaşma riskini en az düzeye indirecek şekilde yapılmalıdır. Tesislerde dikkatle bakım yapılmalı, yazılı talimatlara göre temizlenmeli ve uygulanabilir yerlerde dezenfekte edilmelidir. Aydınlanma, sıcaklık, nem ve havalandırma uygun olmalıdır. Üretim ve saklama sırasında ürünü doğrudan ya da dolaylı olarak olumsuz yönde etkileyecek ve ekipmanın işleyişini bozacak koşullar olmamalıdır. Tesisler haşere ve diğer hayvanların içeri girmesini en üst düzeyde engelleyecek şekilde tasarlanmalı ve donatılmalıdır. Yetkili olmayan kişilerin tesislere girişini engelleyecek önlemler alınmalıdır. Üretim, depo ve kalite kontrol alanları, bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

2.5.1. Üretim Alanı

Belli ürünler örneğin bazı antibiyotikler, bazı hormonlar, bazı yüksek aktiviteli ilaçlar ve farmasötik olmayan ürünler aynı tesis içinde üretilmemelidir. Penisilinler ya da biyolojik preparatlar gibi özel farmasötik ürünlerin üretimine uygun, yalnızca bunların üretimi için ayrılmış, bağımsız, kendi içinde kapalı tesisler bulunmalıdır. Bunun nedeni çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi tıbbi zarar oluşma riskini en aza indirmektir.

Tesislerin yerleşiminde üretimin yer alacağı birbirine ilişkili alanlar arasında işlem sırasına ve öngörülen temizlik düzeyine uygun bir mantıksal bağlantı gözetilmelidir. Yine çapraz bulaşma riskini en aza indirmek ve proses adımlarında yanlış uygulamaları engelleyebilmek amacıyla çalışma ve in-proses depolama alanlarında ekipman ve materyallerin düzenli ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesi gözetilmelidir.

Temiz alanlarda tüm yüzeyler düzgün, geçirgen ve çatlaksız olmalıdır. Temizlenemeyecek özellikte girintiler bulunmamalıdır. Asma tavanlar sızdırmaz şekilde kapatılmış olmalıdır. Borular ve hava kanalları, temizlenmesi güç girintiler oluşturmayacak biçimde yerleştirilmelidir. Aseptik işlemlerin yapıldığı alanlarda lavabo ve drenajlardan kaçınılmalıdır. El yıkama olanakları yalnızca kıyafet değiştirme odalarında sağlanmalıdır. Üretilen ürünlere, yürütülen işlemlere ve dış çevre özelliklerine uygun olarak üretim alanları, hava kontrol birimleri (sıcaklık nem, filtrasyon) ile etkin bir şekilde havalandırılmalıdır. Hava akış düzeninin bir bulaşma riski doğurmadığı gösterilebilmelidir. Hava besleme sisteminin arıza yapığını gösteren bir uyarı sistemi sağlanmalıdır. Basınç farklarının önemli olduğu alanlara basınç farklarını ölçen cihazlar yerleştirilmelidir. Basınç farkları düzenli olarak kaydedilmelidir.

Ham maddeler, genel olarak tartım amacıyla tasarlanmış ayrı bir bölümde tartılmalıdır.

Örnek alınması, tartım, karıştırma ve proses işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi uygulamalarda toz oluşumu söz konusu olabilir. Bu işlemler sürecinde;

- Çapraz bulaşmayı engellemek ve temizliği kolaylaştırmak için özel önlemler alınmalıdır.
- Farmasötik ürünlerin ambalajı için ayrılan tesisler karışmaları ve çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde özel olarak tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir.
- Özellikle hat üzeri optik kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere tüm üretim alanları iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.

Üretim için herhangi bir risk oluşturmamaları koşuluyla in-proses kontroller üretim alanları içerisinde gerçekleştirilebilir.

2.5.2. Depo Alanları

Depo alanları, yeterli kapasiteye sahip olmalıdır. Depolanması gerekebilecek değişik kategorilerden materyal ve ürünler şunlar olabilir:

- Başlangıç maddeleri
- Ambalaj malzemeleri
- Yarı ürün
- Bulk ürün
- Bitmiş ürün
- Karantinadaki ürünler
- Serbest bırakma onayı almış ürünler
- Reddedilmiş, iade alınmış ya da geri çekilmiş ürünler

Yine;

- Değişik kategorilerden materyal ve ürünleri ayırt etmeyi sağlayacak etiketleme yapılmalıdır. Bu etiketler örneğin; tanımlama etiketi (beyaz), karantina etiketi (sarı), analitik ve mikrobiyolojik kontrol etiketleri (açık mavi, koyu mavi), ambalaj malzemeleri kontrol etiketi (mavi), serbest onayı verilmiş (yeşil) vb. biçimde anlaşılır olmalıdır.
- Depo alanları, iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.
- Depolar temiz, kuru ve kabul edilebilir sıcaklık limitleri içerisinde tutulmalıdır (Örneğin, 15-25 °C ve % 65 nem gibi belirli koşullar sağlanmalıdır.). Özel depolama koşulları (sıcaklık, nem) gerektiğinde bu koşullar sağlanmalı ve kontrol edilip izlenmelidir (2-8 °C soğuk hava gibi).
- Karantina durumu için ayrı depo alanları ayrıldığında bu alanlar açıkça işaretlenmelidir ve giriş kısıtlanmalıdır.
- Örnek alma işlemi depo içinde gerçekleştiriliyorsa bu işlem bulaşmayı ya da çapraz bulaşmayı önleyecek bir şekilde yapılmalıdır.
- Yüksek derecede aktiviteye sahip materyal ve ürünler güvenli korunan alanlarda saklanmalıdır.
- Basılı ambalaj malzemeleri kritik ürün olarak kabul edilmeli, güvenli ve korunan alanlarda saklanmasına özel dikkat harcanmalıdır.



Resim 2.2: Depo

2.5.3. Kalite Kontrol Alanları

Kalite kontrol alanları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Bu gereklilik biyolojik maddelerin, mikrobiyolojik maddelerin ve radyoizotopların kontrol edildiği laboratuvarlar için önemlidir ve bunlar birbirinden de ayrı olmalıdır. Karışmaları ve çapraz bulaşmaları önleyecek yeterli alan ayrılmalıdır. Örneklerin ve kayıtların saklanması için yeterli ve uygun depolama alanı bulunmalıdır. Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, nem gibi etkilerden korumaya yönelik ayrı odaların kullanılması gerekebilir.



Resim 2.3: AR-GE



Resim 2.4: Kalite kontrol laboratuvarı

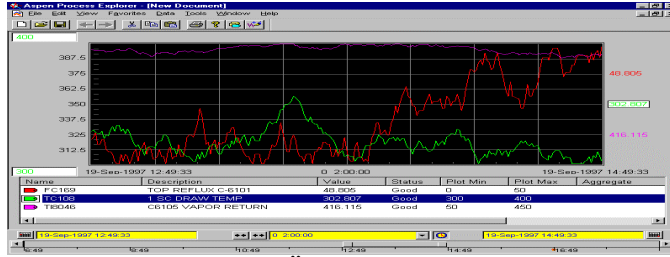
2.6. Ekipman



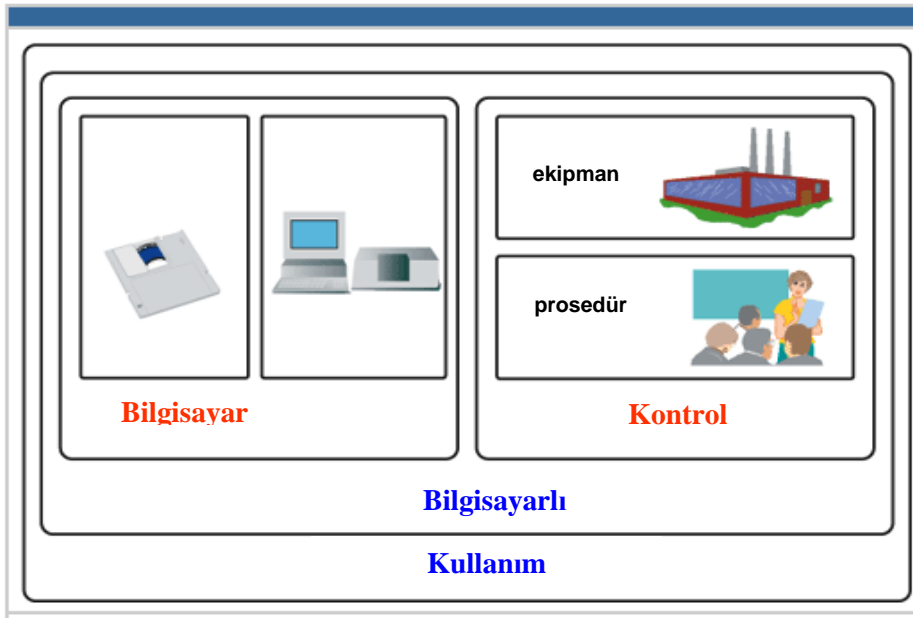
Resim 2.5: Üretim ekipmanı

2.6.1. Bilgisayar Destekli Ekipman

Bilgisayarlar modern üretim proseslerinde tartım, veri kayıtları ve makinelerin kontrolleri vb. çok çeşitli biçimlerde kullanılır.



Grafik 2.1: Üretim prosesi grafiği



Şema 2.2: Bilgisayarlı kullanım

Bilgisayarlarla çalışırken dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır:

- Doğru program seçilmiş mi?
- Doğru ürün belirlenmiş mi?
- Tüm proses parametreleri doğru olarak girilmiş mi?

Veri doğruluğu için;

- Sistemin oluşturduğu verilerin doğruluğu,
- Proseste oluşabilecek hatalara karşı risk analizi,
- Oluşturulmuş verilerin bütünlüğünün korunması gözetilmelidir.

Veri bütünlüğü için;

- Yetkisiz değişikliklerden koruma,
- Yetkili değişikliklerin denetim izi,
- Sisteme giriş kontrolleri (şifre, parmak izi vb.),
- Veri yedekleme vb. kontrol sağlanmalıdır.

2.6.2. Kalite Kontrol Ekipmanı

Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol ekipmanları, uygun metotlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testlerin kayıtları saklanmalıdır.

Bozuk ekipman, olanaklıysa üretim ve kalite kontrol alanlarından uzaklaştırılmalı ya da en azından cihazın bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

Bir işletmede kalite kontrol laboratuvarında gerekli bazı ekipman şunlardır:

- Tartım cihazı
- Santrifüj cihazı
- Stabilite fırını
- Kurutma etüvü
- Vakumlu fırın
- İletken ölçer
- Dissolüsyon test cihazı
- Gaz kromatografi
- HPLC
- Titrator
- Kurutma kaybı cihazı
- NIR
- Partikül sayıcı
- Fotometre
- Friabilatör
- Tablet sertlik cihazı
- Tablet dağılma cihazı
- Tap yoğunluk ölçme cihazı

- UV-vis. spektrofotometre
- Polarimetre
- Halojen nem analiz cihazı
- Viskotester
- Su banyosu
- Ultrasonik banyo
- Elek analiz cihazı
- Vakumlu döner buharlaştırıcı sistem
- Dijital kumpas
- Tablet sertlik cihazı
- Saf su sistemi
- Stabilite dolapları
- Atomik absorpsiyon spektrometresi

In-proses kontrol (IPC) ekipmanı:



Resim 2.6: Bazı test cihazları

- Tartım cihazı
- Blister vakum test cihazı
- Ozmometre
- Oksijen ölçüm cihazı
- Friabilite cihazı
- Tablet dağılma cihazı
- Tablet test cihazı
- Rölatif nem ölçer
- UV-vis spektrofotometre
- Blister vakum test cihazı
- Halojen nem ölçer
- Su miktarı ölçer
- Dijital nem ve sıcaklık ölçer
- Dijital kumpas
- Ultrasonik temizleyici
- Laminar akış
- Kalibrasyon ağırlıkları
- Dağılma cihazı
- Titrator
- Blister sızdırmazlık testi

Ambalaj kontrol ekipmanı:

- Tartım cihazı
- Spektrofotometre
- Barkod okuyucu
- Mikrometre
- Laminar akış
- Dijital kumpas

2.6.3. İlaç Üretim Ekipmanı

Üretim ekipmanı kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Ekipman ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve kuru, temiz koşullarda saklanmalıdır. Ekipmanlar hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir. Ekipman bağlantıları ve tesisatları olabildiğince temiz alan dışında bakım ve onarım yapılabilecek şekilde yerleştirilmeli ve tasarlanmalıdır. Ekipmanın bakımı temiz alan içerisinde yapılmışsa prosesin tekrarından önce alan temizlenmeli ve gereken hâllerde dezenfekte edilmelidir. Sterilizatörler, hava filtrasyon sistemleri, su işleme sistemleri, damıtma cihazları da dâhil olmak üzere tüm ekipman, planlanmış bakım ve validasyona tabi tutulmalıdır. Bakım işlemlerinden sonra bu cihazların kullanımı, kalite kontrol tarafından onaylanmalıdır. Su işleme ünitelerinin bakımı düzenli olarak yapılmalı ve tasarlanmış kapasitelerinin üzerinde çalıştırılmamalıdır. Su, mikroorganizmaların üremesine engel olacak şekilde üretilmeli, saklanmalı ve dağılmalıdır.

Üretim ekipmanları:

- Termoreaktör
- Etüv
- Laklama kazanı
- Tabletleme
- Drajeleme kazanı
- Ampul kontrol makinesi
- Dolum kontrol makinesi
- Yıkama kontrol makinesi
- Otoklav
- Sterilizasyon tüneli, sterilizatör
- Fiziksel nicelik izleme sistemi
- Hava üfleli şişe yıkama makinesi
- Homojenizatör
- Üretim kazanı
- Su damıtma cihazı
- Kurutma fırını vb.

2.7. Sanitasyon

Sanitasyon hijyen ve sağlık koşulların oluşturulması ve devam ettirilmesi anlamında uygulamalı bir bilim dalıdır. Temizlikle eş değer tutulmamalıdır.

Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar kalite kontrol departmanı tarafından onaylanmış yazılı bir programa bağlı sıklıkta ve iyi bir şekilde temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanılması durumunda birden fazla dezenfektan tipi kullanılmalıdır. Seyreltilmiş çözeltiler önceden temizlenmiş kaplar içinde saklanmalı, eğer sterilize edilmemişlerse uzun süre saklanmamalıdır. Ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik bulaşmayı azaltmak için temiz alanların gazlı dezenfeksiyonu (fumigasyon) yararlı olabilir. İşlemler sırasında temiz alanlar planlı aralıklarla mikrobial sayım yapılarak izlenmelidir. Sistem validasyonları, temizlik ve dezenfeksiyon gibi üretim dışı işlemler sonrasında da izleme yapılması bazı durumlarda gerekebilir.

2.8. Proses

Sterilizasyon öncesi aşamalar da dâhil olmak üzere, tüm proses basamaklarında bulaşmayı en aza indirecek önlemler alınmalıdır. Aseptik prosesler ya da anlamlı değişiklikler saptanmış aralıklarla (steril besi vasatı kullanılarak) valide edilmelidir. Validasyonların yürütülecek işlemler için tehlike oluşturulmamasına dikkat etmelidir. Temiz alanlar içindeki etkinlikler en az düzeyde tutulmalıdır ve personelin hareketleri kontrollü ve metodik olmalıdır. Ortam sıcaklığı ve nemi rahatsızlık yaratacak kadar yüksek olmamalıdır. Son temizlik işlemlerinden sonra cihaz parçaları, kaplar ve ekipman tekrar bulaşmayacak biçimde saklanmalıdır.

Kaplar ve ekipmanın yıkama, kurutma ve sterilizasyonu ile bunların kullanımı arasındaki süreler olabildiğince kısa olmalıdır. Her ürün için azami bir proses süresi belirlenmelidir. Ürünlerde sterilizasyon öncesi mikrobiyolojik bulaşma en az düzeyde olmalıdır. Özellikle büyük hacimli enfüzyon sıvıları başta olmak üzere tüm çözeltiler, olanaklıysa dolumun hemen öncesinde bir mikroorganizma tutucu filtreden süzülmalıdır. Aseptik çalışmanın yürütülmekte olduğu temiz alanda kullanılacak gerekli bileşenler, kaplar, ekipman ya da herhangi bir materyal sterilize edilmelidir. Herhangi bir prosedürün etkinliği ve anlamlı değişiklikler düzenli aralıklarla valide edilmelidir.

2.9. Sterilizasyon

Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon metodu Avrupa Farmakopesi ya da başka bir farmakopede yazılı değilse basit bir sulu veya yağlı çözelti için kullanılması durumu haricinde özel bir dikkat gösterilmelidir. Pratik ve olanaklı durumlarda seçilecek metod, ısı sterilizasyonu olmalıdır. Herhangi bir sterilizasyon metodu uygulanmadan önce onun ürün için uygunluğu ve tüm noktalarda istenen etkinliği gösterilmelidir. Bu işlem, planlanmış aralıklarla ve ekipmanda anlamlı değişiklikler uygulandığı zaman tekrarlanmalıdır. Sonuçların kayıtları saklanmalıdır.

Etkin bir sterilizasyon için materyalin tamamı gereken işleme tabi tutulmalıdır. Biyolojik indikatörler kullanıldığı durumda bu indikatörlerden materyale mikrobiyal bulaşma olmasını önleyecek kesin önlemler alınmalıdır.

Ürünleri ya da cihaz parçalarını taşıyan her bir sepet, tepsi ya da diğer taşıyıcılar, mutlaka materyalin adını, seri numarasını ve sterilize edilip edilmediklerini açıkça gösterecek şekilde etiketlenmelidir.

2.10. Steril Üretimin Tamamlanması

Ürün kapları uygun şekilde valide edilmiş metotlarla kapatılmalıdır. Uygun prosedürlere göre alınan örneklerde kapama işleminin doğruluğu kontrol edilmelidir.

Vakum altında kapatılan kaplardan örnek alınmalı ve bu örneklerin önceden belirlenmiş uygun bir süre sonunda vakumu koruyup korumadıkları kontrol edilmelidir.

Doldurulmuş parenteral ürün kapları, tek tek optik kontrole tabi tutulmalıdır. Göz ile kontrol yapıldığında bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatmada, arka alan önünde yapılmalıdır. Diğer optik kontrol metotları kullanıldığında proses valide edilmeli ve belirli zaman aralıkları ile kullanılan ekipmanın performansı tayin edilmelidir.

2.11. Sterilite Kontrolü

Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi:

- Sterilitenin güvence altına alınmasında kullanılan bir dizi kontrol önleminin sonuncusu olarak algılanmalıdır.
- Sterilite testi için alınan örnekler tüm seriyi temsil edebilmelidir.
- Örnekler arasında özellikle en yüksek bulaşma riskine sahip olan bölümlerden alınmış olanlar da bulunmalıdır.
- Aseptik olarak dolumu yapılan ürünlerde, dolunun başlangıcında, sonunda ve dolum işleminin belirgin olarak kesintiye uğramasından sonra da ürün alınmalıdır.
- Son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için yükün en soğuk olması beklenen bölümünden örnek alınmasına dikkat etmelidir.
- Enjekte edilebilir ürünlerde Avrupa Farmakopesi'nin metoduna göre suda, ara üründe ve bitmiş üründe endotoksin izlenmelidir.
- Her ürün tipi için metot valide edilmelidir.
- Büyük hacimli enfüzyon çözeltilerinde, bitmiş üründe, ruhsata esas bilgilerle belirlenen diğer testlere ek olarak suda ve yarı ürünlerde endotoksin her zaman izlenmelidir.
- Bir örneğin teste uygun olmadığı belirlenmesi durumunda nedeni araştırılmalı ve gerektiğinde düzeltici önlemler alınmalıdır.




UYGULAMA FAALİYETİ




- Steril ilaç üretimi yapınız.

Kullanılan araç gereçler:

Galoş, temiz lastikli iş pantolonu ve gömleği, bone, maske, sıvı sabun, kâğıt havlu, dezenfektan, giysi dolabı, atlama bankosu, lavabo, eldiven, V tipi karıştırıcı, VCD, elek analiz cihazı

İşlem Basamakları	Öneriler
➤ İlaç üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ayakkabılarınızla ikaz çizgisinin ötesine kesinlikle geçmeyiniz.➤ Giyerken ikaz çizgisinin gerisinde kalınız.➤ Dış giysinizi asınız.
➤ Ellerinizi yıkayınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ellerinizi dirseklere kadar sıvı sabunla iyice ovarak yıkayınız.➤ Kâğıt havluyla ıslaklık kalmayacak şekilde kurulayınız.
➤ Temiz lastikli iş pantolonu ve gömleği giyiniz.	➤ Giysinizi kontrol ediniz.
➤ Bone giyiniz ve maske takınız.	<ul style="list-style-type: none">➤ Ellerinizi dezenfekte ediniz.➤ Tartım, örnek alma, temizlik gibi maddeler ile doğrudan temas koşullarında hava beslemeli filtre maske kullanılmalıdır.➤ Gaz ya da buhar veren maddelerle çalışıldığında filtreli tam yüz maskesi kullanılmalıdır.
➤ Atlama bankosunu geçiniz.	➤ Üretim alanına geçiş ile ilgili her talimata uyup uymadığınızı kontrol ediniz.
➤ Yeni galoş giyiniz.	➤ Üretim alanını ya da kontrollü bir alanı terk ederken aynı işlemlerin tersini uygulayınız.
➤ Eldiven giyiniz.	➤ Makine yüzeylerine temas anında mutlaka eldiven giyiniz.
➤ Malzemeleri hazırlayıp üretim kaplarını sterilize ediniz.	➤ Malzemelerin saflığına ve kapların temizliğine özen gösteriniz.

<p>➤ Asetil salisilik asitten (aspirin) hassas terazide 7 g tartınız.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Laboratuvar önlüğünüzü giyiniz. ➤ Çalışma ortamınızı hazırlayınız. ➤ Laboratuvar güvenlik kurallarına uygun çalışınız. ➤ Kullandığınız araç ve gereçlerin temizliğine dikkat ediniz.
<p>➤ Fenasetinden 2 g hassas terazide tartınız ve V tipi karıştırıcıya ekleyiniz.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Madde tartımı sırasında tartım kurallarına uyunuz.
<p>➤ Kafeinden 1 g hassas terazide tartınız ve V tipi karıştırıcıya ekleyiniz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ V tipi karıştırıcının çevresinde gerekli emniyet tedbirlerini alınız.
<p>➤ 4 numaralı elekten laktoz granülesini geçiriniz.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Elerken dikkatli olunuz.
<p>➤ Üretim miktarının % 10'u oranında laktoz granülesi ekleyiniz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ % oranı dikkatle hesaplayınız.

<p>➤ Üretim miktarının % 5' i oranında aerosil ekleyiniz.</p> 	<p>➤ % oranı dikkatle hesaplayınız.</p>
<p>➤ V tipi karıştırıcının çevresinde gerekli emniyet tedbirlerini alınız.</p>	<p>➤ V tipi karıştırıcının çevresinde gerekli emniyet tedbirlerini alınız.</p>
<p>➤ Kumanda panosundaki karıştırıcının çalıştırma düğmesine basınız.</p>	<p>➤ Çalışma talimatına dikkat ediniz.</p>
<p>➤ İnproses laboratuvarına kontrol örneğini almak için kumanda panosundaki kapama düğmesine basınız.</p> 	<p>➤ Örnek karışımın belirlenmiş noktalarından belirtilen miktarda alınız.</p>
<p>➤ Emniyetli alana girerek karıştırıcıdan kontrol örneği alınız.</p> 	<p>➤ Örnekleri dikkatli alınız.</p>
<p>➤ Homojenlik, nem ve granüle büyüklüğünü inceleyiniz.</p>	<p>➤ Örnekleri dikkatli alınız.</p>
<p>➤ Tablet basma makinesine aktarınız.</p>	<p>➤ Karışımı dikkatli taşıyınız.</p>
<p>➤ Gerekli güvenlik önlemlerini aldıktan sonra tablet basınız.</p>	<p>➤ Sağlığınız için önlem alınız.</p>
<p>➤ Tabletleri fiziksel kontrolü için laboratuvara gönderiniz.</p>	<p>➤ Üretim sırasında otokontrol için laboratuvara örnek gönderiniz.</p>

KONTROL LİSTESİ

Bu faaliyet kapsamında aşağıda listelenen davranışlardan kazandığınız beceriler için **Evet**, kazanamadığınız beceriler için **Hayır** kutucuğuna (X) işareti koyarak kendinizi değerlendiriniz

Değerlendirme Ölçütleri	Evet	Hayır
1. Kontrollü alan giysinizi talimata uygun biçimde giydiniz mi?		
2. Karıştırıcı kullanımı ile ilgili olarak talimatlara uydunuz mu?		
3. Steril üretim sürecini izlediniz mi?		
4. Proses esnasında örnek aldınız mı?		
5. Aldığınız örneklerde partikül boyutu ve etken maddenin çözünmesi kontrollerini yaptınız mı?		
6. Kontrol testleri sonuçlarını kaydettiniz mi?		
7. Sonuçları işlem sırasına göre rapor hâline getirdiniz mi?		

DEĞERLENDİRME

Değerlendirme sonunda “**Hayır**” şeklindeki cevaplarınızı bir daha gözden geçiriniz. Kendinizi yeterli görmüyorsanız öğrenme faaliyetini tekrar ediniz. Bütün cevaplarınız “**Evet**” ise “Ölçme ve Değerlendirme”ye geçiniz.

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

Aşağıdaki soruları dikkatlice okuyunuz ve doğru seçeneği işaretleyiniz.

1. Hava sınıflandırma sistemine göre bir metreküp havada izin verilen maksimum canlı organizma sayısı 100'den az olan temiz alan hangisidir?
A) A sınıfı temiz alan
B) B sınıfı temiz alan
C) C sınıfı temiz alan
D) D sınıfı temiz alan
E) E sınıfı temiz alan
2. Aşağıdakilerden hangisi kalite kontrol ekipmanı değildir?
A) Titratör
B) HPLC
C) Drajeleme kazanı
D) Santrifüj cihazı
E) Blister vakum test cihazı
3. Hijyen ve sağlık koşullarının oluşturulması ve sürdürülmesi anlamında uygulamalı bilim dalının adı aşağıdakilerden hangisidir?
A) Sanitasyon
B) İyi Üretim Uygulamaları
C) Hijyen
D) Sterilizasyon
E) Proses
4. İlaç üretim tesislerinde depolanması gerekebilecek materyal ve ürünlerin kapsamına girmeyen aşağıdakilerden hangisidir?
A) Ham madde
B) Ambalaj malzemeleri
C) Yarı ürün
D) Bitmiş ürün
E) Standart operasyon prosedürleri

Aşağıdaki cümlelerin başında boş bırakılan parantezlere, cümlelerde verilen bilgiler doğru ise D, yanlış ise Y yazınız.

5. () Temiz alanlarda özellikle aseptik işlemler sırasında çok sayıda personel bulunmalıdır.
6. () Aseptik preparatların başlangıç maddeleri üretim sırasında steril olarak filtre edilecekse E sınıfı bir ortamda işlem görebilir.
7. () Değişik ilaç üretim işlemleri için öngörülen minimum hava kaliteleri farklıdır.

Aşağıdaki cümleleri dikkatlice okuyarak boş bırakılan yerlere doğru sözcüğü yazınız.

8. Steril alanlarda partikül, nem, sıcaklık ve parametreleri cihazlarla kalite sorumluları tarafından sürekli izlenmelidir.
9. İlaç tesislerinde çalışan personelineğitimi büyük önem taşır.
10. İlaç üretim tesislerinin çevre düzenlemesi materyal ya da ürüne olabilecekriskini en az düzeye indirecek şekilde yapılmalıdır.

DEĞERLENDİRME

Cevaplarınızı cevap anahtarıyla karşılaştırınız. Yanlış cevap verdiğiniz ya da cevap verirken tereddüt ettiğiniz sorularla ilgili konuları faaliyete geri dönerek tekrarlayınız. Cevaplarınızın tümü doğru ise “Modül Değerlendirme”ye geçiniz.

MODÜL DEĞERLENDİRME

Aşağıdaki cümlelerin başında boş bırakılan parantezlere, cümlelerde verilen bilgiler doğru ise D, yanlış ise Y yazınız.

1. () Kaliteli ve steril ilaç üretimi için GMP standartlarına uymak zorunludur.
2. () Temiz alanlarda tüm yüzeyler düzgün, geçirgen ve çatlaksız olmalıdır.
3. () Bir ilacın sistematik bir döngüde bir dozajdan emilim oranı ve miktarı o ilacın tanımıdır.
4. () Blisterler, sekonder ambalaj malzemesidir.
5. () Tüm proses süresince bütün materyaller, ekipman ve odalar etiketlenmelidir.
6. () Çapraz bulaşma, bir ürüne toz ya da materyal kalıntılarının bulaşmasıdır.
7. () Çapraz bulaşma riskini ortadan kaldırmanın en iyi yolu, her ürün için ayrı bir üretim alanı ayırmaktır.
8. () Prosesin beklenen sonuçlara ulaşacağıın doğrulanmasına kalibrasyon denir.
9. () Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar belirli koşullarda karantinada tutulmalıdır.
10. () Kalite kontrol uygulamaları GMP'nin bir parçasıdır.
11. () Kaplar ve ekipmanın yıkama, kuruma ve sterilizasyonu ile bunların kullanımı arasında süreler olabildiğince uzun olmalıdır.
12. () Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilitenin güvence altına alınmasının ilk adımıdır.

DEĞERLENDİRME

Cevaplarınızı cevap anahtarıyla karşılaştırınız. Yanlış cevap verdiğiniz ya da cevap verirken tereddüt ettiğiniz sorularla ilgili konuları faaliyete geri dönerek tekrarlayınız. Cevaplarınızın tümü doğru ise bir sonraki modüle geçmek için öğretmeninize başvurunuz.

CEVAP ANAHTARLARI

ÖĞRENME FAALİYETİ-1'İN CEVAP ANAHTARI

1	D
2	B
3	B
4	C
5	Doğru
6	Doğru
7	Yanlış
8	121
9	Gmp
10	Kalite Kontrol

ÖĞRENME FAALİYETİ-2'NİN CEVAP ANAHTARI

1	C
2	C
3	A
4	E
5	Yanlış
6	Yanlış
7	Doğru
8	basınc
9	GMP
10	Bulaşma

MODÜL DEĞERLENDİRMENİN CEVAP ANAHTARI

1	Doğru
2	Doğru
3	Yanlış
4	Yanlış
5	Doğru
6	Doğru
7	Doğru
8	Yanlış
9	Doğru
10	Doğru
11	Yanlış
12	Yanlış

KAYNAKÇA

- AKALIN Kemalettin, **Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzun Çevirisi**, Ankara, 1994.
- BARTHEL Thomas, Uwe FRIZSCHE, Peter SCHWARS, **The Pharmaceutical Technician** (Basic Knowledge and GMP Training for Employees in Pharmaceutical Companies), Almandan İngilizceye Çeviri, HOOPER Raymond G., Editio Cantor Verlag, Germany, 2003.
- EUROPEAN COMMISSION, **GMP Kılavuzu** (EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use), Brussel, 2008.
- MCCORMICH Kate, **Quality Book**, Butterworth, Heinemann, 2002.