Beşeri Tibbi Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları (İİU / GMP) Kılavuzundaki Kontaminasyon Kontrolü Gereklilikleri

Erkin BİLGESÜ
Dr. Kimya Y. Mühendisi
İNŞEL Yapı ve Teknik Donatım Sistemleri Ltd. Şti.



Beşeri Tibbi Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları (İİU / GMP) Kılavuzundaki Kontaminasyon Kontrolü Gereklilikleri

Erkin BİLGESÜ
Dr. Kimya Y. Mühendisi
İNŞEL Yapı ve Teknik Donatım Sistemleri Ltd. Şti.

KAYNAK:

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ
İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP) KILAVUZU

Versiyon: 2024/04, Revizyon Tarihi: 26/03/2024, Yürürlük Tarihi: 26/03/2024
Ek-1, Ek-13 ve Ek-16 Revizyon Tarihi: 26/03/2024, Yürürlük Tarihi: 01/01/2025

Aşağıdaki derleme, GMP uygulamalarının zorunlu olduğu tesislerde çalışan veya yeni çalışmaya başlayan meslektaşlarımızın **kontaminasyon kontrolü** konusunda kılavuzda hangi gerekliliklerin olduğunu kolayca görmesi ve **Kontaminasyon Kontrol Stratejisi (KKS)** oluşturmada veya mevcut kontrol önlemlerinin yeterliliğinin gözden geçirilmesinde kolaylık sağlaması amacıyla hazırlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak, metin içinde bulunan ve **kontaminasyon, kontaminant, çapraz kontaminasyon, kirlenme, kirletici, bulaşıcı, bulaşma, çapraz bulaşma, üreme, enfekte, bozulma, kalıntı, safsızlık, küf, endotoksin, lif, partikül, aerosol** vb. gibi konuyla ilgili bütün kelimeler kırmızı renkle vurgulanmıştır.



İçindekiler

1.KISIM BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER 4

2. KISIM ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER 8

KILAVUZ EKLERİ 16

EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 17

SÖZLÜK 41

EK-2A İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN İMALATI 43

EK 2A ve 2B GENEL SÖZLÜĞÜ 51

EK-2B BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI 52

EK-3 RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI 57

EK-6 MEDİKAL GAZLARIN İMALATI 59

EK-7 BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 62

EK-13 TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI 64

EK-14 İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 65

EK-15 KALİFİKASYON VE VALİDASYON 66

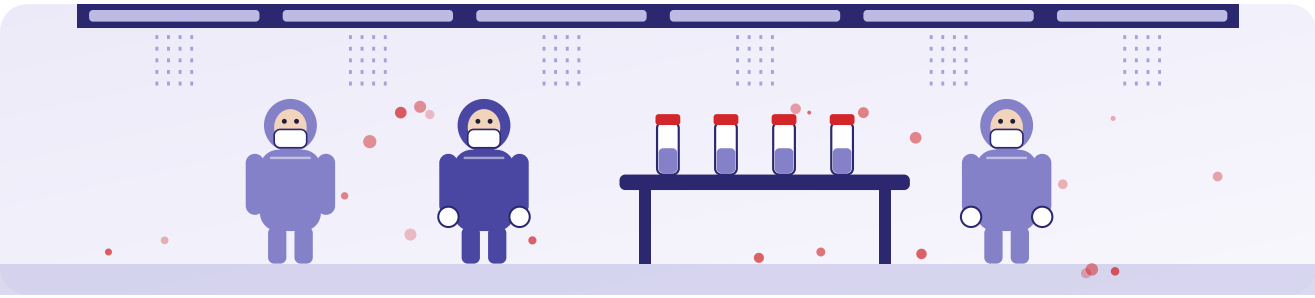
EK-17 GERÇEK ZAMANLI SERBEST BIRAKMA TESTLERİ VE PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA 67

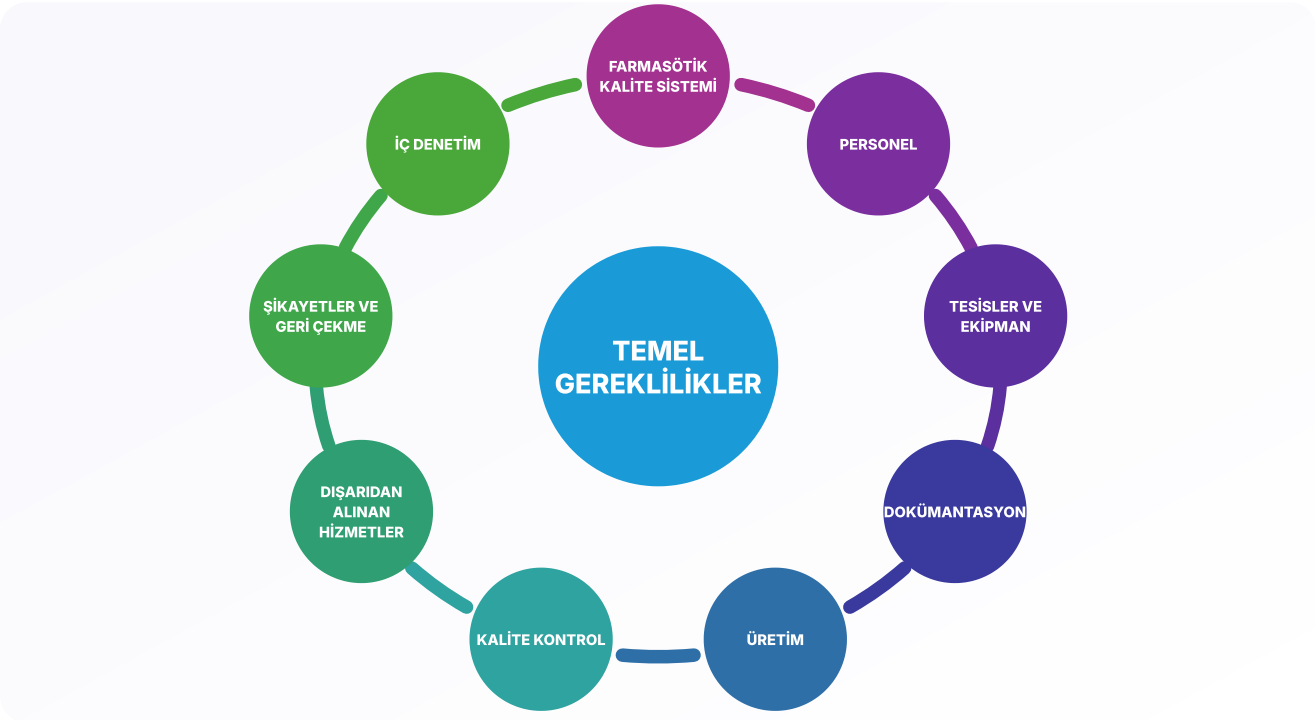
EK-20 KALİTE RİSK YÖNETİMİ 68

GENEL SÖZLÜK 70

1.KISIM

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER





BÖLÜM 2 - PERSONEL

EĞİTİM

2.12 Bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin, temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmelidir.

BÖLÜM 3 - TESİSLER VE EKİPMAN

EKİPMAN

3.43 Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su boruları, **mikrobiyolojik kontaminasyon** için aksiyon limitlerini ve alınacak önlemleri detaylandıran yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.

BÖLÜM 4 - DOKÜMANTASYON

PROSEDÜRLER VE KAYITLAR

Numune alma

4.25 **Malzemenin kontaminasyonunu** ve kalitesinde herhangi bir bozulmayı önlemek için kullanılacak ekipman ve yöntemler, alınacak miktarlar ve önlemler de dâhil olmak üzere yazılı numune alma prosedürleri bulunmalıdır.

BÖLÜM 5 - ÜRETİM

ÜRETİM SIRASINDA ÇAPRAZ BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

5.17 Tıbbi olmayan ürünlerin, tıbbi ürünlerin üretimi için belirlenen alanlarda ve ekipmanlarla üretilmesi önlenmelidir; ancak gerekçelendirildiğinde, tıbbi ürünlerle olan **çapraz bulaşmanın** önlenmesine yönelik aşağıda ve Bölüm 3'te tarif edilen tedbirlerin uygulanabildiği yerlerde, buna izin verilebilir. Tıbbi ürünlerin üretildiği ve/veya depolandığına alanlarda, pestisitler (tıbbi ürünlerin üretimi için kullanılanları hariç) ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine ve/veya depolanmasına müsaade edilmez.

5.18 Başlangıç maddesi veya ürünün **bir başka madde veya ürün ile bulaşması** önlenmelidir. Etkin maddelerden, diğer materyalden (başlangıç veya in-proses) ve prosesteki ürünlerden kaynaklanan **tozların**, **gazların**, **buharların**, **aerosollerin**, **genetik materyalin** veya **organizmaların** kontrolsüz salımı ile **ekipmanlardaki kalıntılardan** ve **operatörlerin giysilerinden gelen kazara çapraz bulaşma** riski değerlendirilmelidir. Bu riskin önemi, **bulaşıcının** ve **kontamine** olan ürünün mahiyetine göre değişiklik gösterir. Enjeksiyon yoluyla uygulanan ve uzun müddetlerle verilen ürünler, **çapraz bulaşmanın** en önemli olmasının beklendiği ürünlerdir. Bununla birlikte, **kontaminasyonun** mahiyeti ve derecesine bağlı olarak tüm ürünlerde **bulaşma**, hasta güvenliği için risk oluşturur.

5.19 **Çapraz bulaşma**, Bölüm 3'te tarif edildiği şekilde, tesislerin ve ekipmanların tasarımına dikkat edilerek önlenmelidir. Bu, **çapraz bulaşma** riskinin kontrol edilmesi için proses tasarımına ve etkin ve tekrarlanabilir temizlik işlemleri dâhil, gerekli tüm teknik ve organizasyonel tedbirlerin uygulamaya geçirilmesine önem verilerek desteklenmelidir.

5.20 İmal edilen ürünlerin arz ettiği **çapraz bulaşma** riskini ele almak ve kontrol etmek için, potens ve toksikoloji yönünden değerlendirme içeren bir Kalite Risk Yönetimi prosesi kullanılmalıdır. Tesis/ekipman tasarımı ve kullanımı, personel ve malzeme akışı, mikrobiyolojik kontroller, etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, proses karakteristikleri, temizlik prosesleri ve ürünlerin değerlendirilmesiyle oluşturulan ilgili limitlere ilişkin analitik yeterlilikler gibi faktörler de göz önüne alınmalıdır. Kalite Risk Yönetimi prosesinden elde edilen sonuç, tesislerin ve ekipmanların belirli bir ürüne veya ürün ailesine tahsis edilmesinin gerekliliğine ve bunun boyutunun belirlenmesine temel olmalıdır. Bu, ürünle temas eden belirli parçaların veya bütün olarak üretim tesisinin tahsisini içerebilir. Gerekçelendirildiğinde, birçok ürünün üretildiği bir tesiste, üretim faaliyetlerinin ayrılmış, bağımsız bir üretim alanıyla sınırlandırılması kabul edilebilir.

5.21 Kalite Risk Yönetimi prosesinden elde edilen sonuç, **çapraz bulaşma** risklerinin kontrol altına alınması için gerekli teknik ve organizasyonel önlemlerin boyutunun belirlenmesine temel olmalıdır. Bu önlemler, aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, şunları içerebilir:

Teknik Önlemler:

i. Tahsis edilmiş üretim tesisi (binalar ve ekipmanlar),

ii. Ayrı proses ekipmanı ve ayrı HVAC sistemlerine sahip bağımsız üretim alanları. Ayrıca belirli yardımcı ünitelerin, farklı alanlarda kullanılanlardan ayrılması da istenebilir,

iii. Proses, bakım ve temizlik sırasındaki **çapraz bulaşma** riskini asgariye indirecek üretim prosesi, bina ve ekipman tasarımı,

iv. Proseste ve ekipmanlar arası malzeme/ürün transferinde "kapalı sistemlerin" kullanımı,

v. İzolatörler dâhil, muhafaza/sınırlama önlemleri olarak fiziksel bariyer sistemlerinin kullanımı,

vi. **Kirletici** kaynağa yakın yerde kontrollü olarak tozun uzaklaştırılması, örn. yerel tahliye yoluyla,

vii. Ekipmanın tahsisi, ürünle temas eden parçaların tahsisi veya temizliği zor olan (örneğin, filtreler) seçilmiş kısımların tahsisi, bakım aletlerinin tahsisi,

viii. Tek kullanımlık, kullan-at teknolojilerin kullanımı,

ix. Kolay temizlik için tasarlanmış ekipmanların kullanımı,

x. Potansiyel **hava kaynaklı kontaminantların** belirli bir alanda hapsedilmesi için hava kilitlerinin ve kademeli basınç farklarının uygun biçimde kullanımı,

xi. İşlem görmemiş veya yetersiz işlenmiş havanın devir daiminin veya tekrar girişinin yol açtığı **kontaminasyon** riskinin asgariye indirilmesi,

xii. Etkinliği valide edilmiş, otomatik yerinde yıkama (CIP) sistemlerinin kullanımı,

xiii. Ortak genel yıkama alanlarında, ekipman yıkama, kurutma ve depolama alanlarının ayrılması.

Organizasyonel Önlemler:

i. Tüm üretim tesisini veya bağımsız bir üretim alanını, etkinliği valide edilmiş bir temizlik prosesinin izlediği bir kampanya bazında (zamansal olarak ayırmak suretiyle) tahsis ederek,

ii. Spesifik koruyucu giysileri, yüksek **çapraz kontaminasyon** riskine sahip ürünlerin işlendiği alanların içerisinde tutarak,

iii. Daha yüksek risk arz ettiği düşünülen ürünlerde, Kalite Risk Yönetimi yaklaşımının etkinliğini desteklemek için her ürün kampanyasından sonra temizlik doğrulaması yapmak bir tespit edilebilirlik aracı olarak değerlendirilmelidir,

iv. Bulaşma riskine bağlı olarak, **hava kaynaklı kontaminasyona** veya **mekanik transfer yoluyla bulaşmaya** karşı alınan kontrol önlemlerinin etkinliğini göstermek için ürünle temas etmeyen yüzeylerde temizlik doğrulaması yapılması ve üretim alanındaki ve/veya bitişik alanlardaki havanın izlenmesi,

v. Atık yönetimi, **kontamine** olmuş durulama suyu ve kirlenmiş giysiler için özel tedbirler,

vi. Dökülme olaylarının, kazaların veya prosedürlerden sapmaların kaydedilmesi,

vii. Binalar ve ekipmanlar için temizlik işlemlerinin, bizzat temizlik işlemlerinin kendilerinin **çapraz bulaşma** riski arz etmeyecek şekilde tasarlanması,

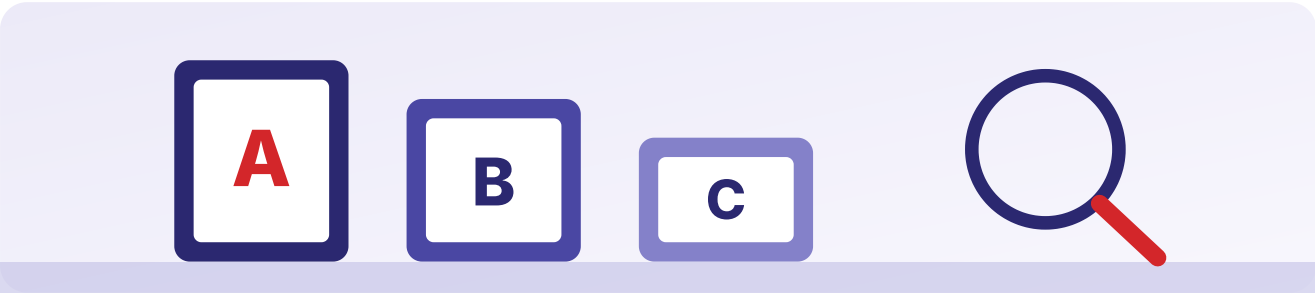
viii. Onaylı prosedürler uyarınca temizliğin tamamlandığını güvence altına almak için temizlik işlemleri için detaylı kayıtların tasarlanması ve ekipmanlarda ve üretim alanlarında temizlik statü etiketlerinin kullanımı,

ix. Ortak genel yıkama alanlarının kampanya bazlı olarak kullanımı,

x. Eğitim etkinliğinin ve ilgili prosedürel kontrollere uyumun garanti edilmesi için çalışma davranışlarının gözetimi.

2. KISIM

ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER



4. BİNALAR VE TESİSLER

4.1 Tasarım ve İnşaatlar

4.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretilmesinde kullanılan binalar ve tesisler binanın tipine ve durumuna göre, temizliğe, bakıma ve işlemlere yardımcı olacak şekilde konuşlandırılmalı, dizayn ve inşa edilmelidir. Tesisler potansiyel **kontaminasyonu** en aza indirecek şekilde dizayn edilmelidir. Yarı mamul ve etkin maddeleri için mikrobiyolojik şartların belirlendiği yerlerde, tesisler **mikrobiyolojik kontaminantlara** maruz kalmayı kısıtlayacak şekilde uygun bir biçimde dizayn edilmelidir.

4.11 Binalar ve tesislerdeki ekipman ve materyaller, karışıklığa ve **kontaminasyona** neden olmayacak şekilde düzenli bir biçimde yerleştirilebilecek yeterli alana sahip olmalıdır.

4.13 Binalar ve tesislerdeki personel ve malzeme akışı; karışıklığı ve **kontaminasyonu** önleyecek şekilde dizayn edilmelidir.

4.2 Teknik Destek Hizmetleri

4.21 Uygun yerlerde yeterli havalandırma, hava filtrasyonu ve egzoz sistemleri sağlanmalıdır. Bu sistemler **kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon** riskini en alt seviyeye çekecek şekilde dizayn edilmeli ve inşa edilmelidir. Bu sistemler üretim aşamasının durumuna göre hava basıncı, mikroorganizma (uygunsa), toz, nem ve sıcaklığı kontrol eden ekipmanlarla donatılmalıdır. Etkin maddelerin ortama maruz kaldığı alanlar için özel bir dikkat sarf edilmelidir.

4.42 Personelin ve malzemelerin, örneğin, bir tahsis edilmiş bölgeden bir başkasına giderken **çapraz kontaminasyonunun** engellenebilmesi için uygun önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır.

4.23 Kalıcı olarak kurulan hatlar açık olarak tanımlanmalıdır. Bu durum belirli hatlar, dokümantasyon, bilgisayar kontrol sistemleri veya alternatif amaçlı hatlar olarak tanımlanarak sağlanabilir. Hatlar, etkin maddeler ve yarı mamullerin **kontaminasyonuna** neden olmayacak şekilde yerleştirilmelidir.

4.4 Muhafaza Etme (Sınırlama)

4.42 Personelin ve malzemelerin örneğin bir tahsis edilmiş bölgeden bir başkasına giderken **çapraz kontaminasyonunun** engellenebilmesi için uygun önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır.

4.7 Sanitasyon ve Bakım

4.72 Ekipmanların, hammaddelerin, ambalajlama/etiketleme materyallerinin, yarı mamullerin ve etkin maddelerin **kontaminasyonunu** önlemek için uygun rodentisid, insektisid, fungusit ve fumigasyon maddelerinin kullanılmasında gerekli olduğu takdirde yine yazılı prosedürler uygulanmalıdır

5. İŞLEM EKİPMANLARI

5.1 Tasarım ve İnşaat

5.15 Kapalı veya ağzı sıkı kapanmış ekipman uygun olduğu yerlerde kullanılmalıdır. Açık ekipman kullanıldığında veya ekipman açıldığında **kontaminasyon riskini** azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

5.2 Ekipman Bakımı ve Temizlik

5.21 Etkin maddelerin ve yarı mamullerin üretiminde kullanılmak üzere işleme alınan ekipmanın temizliği ve sürekliliği için yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri operatörlerin her tip ekipmanı tekrarlanabilir ve etkin bir biçimde temizlemesini sağlayacak şekilde yeterli detayı içermelidir. Bu prosedürler şunları içermelidir:

- Ekipman temizliği için sorumluluğun ataması,
- Uygun durumlarda sanitasyon şemalarını da kapsayacak şekilde temizlik çizelgeleri bulundurulması,
- Metot ve materyallerin tam bir tanımı (ekipmanları temizlemede kullanılan temizlik maddelerinin nasıl sulandırılacağı dâhil),
- Uygun durumlarda, düzgün bir temizlik için ekipmanın her bir parçasının sökme ve yeniden monte etme talimatlarının bulundurulması,
- Önceki seri tanımının kaldırılması veya yok edilmesi için talimatların bulundurulması,
- Kullanmadan önce ekipmanların **kontaminasyona** karşı korunmasını içeren talimatların bulunması,
- Eğer pratikse, kullanmadan önce ekipman temizliğinin denetlenmesi ve

- Eğer uygulanabilir bir durumsa, işlemin bitimiyle ekipman temizliği arasında geçen azami sürenin tespit edilmesi.

5.23 Ekipmanın sürekli çalışması gereken durumlarda veya aynı yarı mamul veya etkin madde ile ardışık serilerin kampanya ile üretimi söz konusuysa, ekipmanlar **kontaminantların** (örneğin, **bozunma ürünlerinin** veya **mahzurlu seviyede mikroorganizmaların**) birikmesini veya taşınmasını engelleyecek şekilde uygun aralıklarla temizlenmelidir.

5.24 Tahsis edilmemiş ekipmanlar **çapraz kontaminasyonu** önlemek amacıyla farklı materyallerin üretimi arasında temizlenmelidir.

◆ AMBALAJ MALZEMELERİ

Ambalajlama İşlemleri

5.53 Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. **Cam parçaları ve metal partikülleri gibi kontaminantların** engellenmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.

7. MATERYAL YÖNETİMİ

7.2 Malın Ulaşması ve Karantina

7.20 Mal ulaştığında ve kabul öncesinde, her bir materyal kabı veya kap grubu, doğru etiketleme (tedarikçinin kullandığı isimle ve firmanın kullandığı isim arasında farklılık varsa, bunların bağdaşıp bağdaşmadığı dâhil), kap hasarı, kırık mühür ve tahrif veya **kontaminasyon** ihtimaline karşı görsel olarak incelenmelidir. Materyaller, numune alınıncaya, - uygun olan - inceleme veya test işlemleri yapılıncaya ve serbest bırakılıncaya dek karantinada tutulmalıdır.

7.22 Eğer toplu sevkiyatlar tahsis edilmemiş tankerlerle yapıldıysa tankerde **çapraz kontaminasyon** oluşmayacağından emin olunmalıdır. Bu güvenceyi sağlamanın yöntemleri aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını kapsayabilir:

- Temizlik sertifikası
- **Kontaminasyon** kalıntısı testi
- Tedarikçinin denetimi

7.3 Gelen Üretim Materyallerinin Örneklendirilmesi ve Testi

7.34 Numune alma, belirlenen alanlarda ve numune alınan materyalin ve diğer materyallerin **kontaminasyonuna** mani olacak şekilde tasarlanmış prosedürlerle yapılmalıdır.

7.4 Saklama

7.40 Materyaller bozulmayı, **kontaminasyonu** ve **çapraz kontaminasyonu** engelleyecek şekilde kullanılmalı ve saklanmalıdır.

8. ÜRETİM VE İN-PROSES KONTROLLER

8.3 İn-proses Numune Alma ve Kontroller

8.35 İn-proses numunelemesi, numune materyalinin veya diğer yarı mamul veya etkin maddelerin **kontaminasyonunu** önlemek üzere tasarlanmış prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır. Prosedürler, toplandıktan sonra numunelerin bütünlüğünü garantileyecek şekilde oluşturulmalıdır.

8.5 Kontaminasyon Kontrolü

8.50 Eğer yeterli kontrol varsa, artık materyaller aynı yarı mamulü veya etkin maddeyi içeren bir sonraki serilere aktarılabilir. Örnekler mikronizörün çeperlerine yapışmış artıkları, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabının içinde kalan yaş kristal artık tabakasını ve işlemin bir sonraki safhasına geçilirken, sıvı veya kristallerin proses kazanından tam olarak aktarılmamasını kapsar. Bu türden **taşınan materyaller**, kararlaştırılmış etkin madde **safsızlık** profilini olumsuz yönde etkileyecek **mikrobiyal kontaminasyona** veya **niteliği bozacak artıkların** gelmesine neden olmamalıdır.

8.51 Üretim işlemleri, etkin maddelerin veya yarı mamullerin diğer materyaller tarafından **kontaminasyonunu** önleyecek bir biçimde yürütülmelidir.

8.52 Etkin maddelerin saflaştırılma sonrası kullanımı için, **kontaminasyonu** önleyici önlemler alınmalıdır.

9. ETKİN MADDELERİN VE YARI MAMULLERİN AMBALAJLANMASI VE TANIMLAYICI ETİKETLE ETİKETLENMESİ

9.2 Ambalajlama Materyalleri

9.20 Kaplar, sevkiyat ve tavsiye edilen şartlardaki saklama süreçlerinde, yarı mamuller veya etkin maddelerde oluşabilecek **bozulma** veya **kontaminasyonu** önleyecek şekilde yeterli korumayı sağlamalıdır.

12. VALİDASYON

12.7 Temizlik Validasyonu

12.70 Temizlik prosedürleri normalde valide edilmelidir. Genellikle temizlik validasyonu **kontaminasyonun** veya **taşınan materyallerin** etkin madde kalitesi için en büyük riski oluşturduğu durumlar ve işlem süreçlerine yönlendirilmelidir. Örneğin, artıkların sonraki saflaştırma adımlarıyla ortadan kaldırıldığı üretimin ilk safhalarında ekipman temizlik prosedürlerinin validasyonu gereksiz olabilir.

12.75 Ekipman temizliği/sanitasyonu çalışmaları, **etkin maddeki endotoksin** ve **toplam mikrobiyolojik sayının** azaltılma gereğinin olduğu veya bu tür **kontaminasyonların** söz konusu olduğu diğer proseslerdeki **mikrobiyolojik ve endotoksin kontaminasyonunu** (örneğin, steril ürünlerin üretiminde steril olmayan etkin madde kullanımı) hedef almalıdır.

12.76 Temizlik prosedürleri, rutin üretim sırasında kullanılırken bu prosedürlerin etkin olduğunu güvence altına alacak biçimde, uygun aralıklarda valide edilmelidir. Ekipman temizliği, eğer uygunsa analitik testler ve görsel kontrolle izlenebilir. Görsel kontrol, numune alımı ve/veya analiz esnasında tespit edilmeden kalacak olan küçük bölgelerde yoğunlaşan **kontaminasyonun** tespitine olanak sağlayabilir.

16. FASON ÜRETİCİLER (LABORATUVARLAR DÂHİL)

16.10 Tüm fason üreticiler (laboratuvarlar dâhil) bu kılavuzda belirlenen İİU'ya uyum sağlamalıdır. **Çapraz kontaminasyonun** engellenmesine ve izlenebilirliliği sürdürülmesine özel dikkat sarf edilmelidir.

17. ACENTELER, KOMİSYONCULAR, TÜCCARLAR, DİSTRİBÜTÖRLER, YENİDEN AMBALAJLAYANLAR VE YENİDEN ETİKETLEYENLER

17.4 Etkin Maddeler ve Yarı Mamullerin Yeniden Ambalajlanması, Yeniden Etiketlenmesi ve Bulundurulması

17.41 Yeniden ambalajlama, **kontaminasyonu** ve **çapraz kontaminasyonu** engellemek adına uygun çevresel koşullar dâhilinde yapılmalıdır.

18. HÜCRE KÜLTÜRÜ/ FERMANTASYONLA ÜRETİLEN ETKİN MADDELER İÇİN ÖZEL TALİMATLAR

18.1 Genel

18.13 Hücre kültüründen veya fermantasyondan elde edilen etkin maddelerin veya yarı mamullerin üretimi, hücre kültürü veya canlı organizmalardan materyal çıkarılması ve saflaştırılması gibi biyolojik süreçleri kapsar. Fizikokimyasal değişim gibi ek adımların üretim sürecinin bir parçası olduğu hatırda tutulmalıdır. Kullanılan hammaddeler (besiyeri, tampon bileşenler) **mikrobiyolojik kontaminasyonun** gelmesi için potansiyel teşkil edebilir. Kaynağa, hazırlama metoduna ve etkin maddenin veya yarı mamulün amaçlanan kullanımına bağlı olarak prosesin uygun aşamalarında **biyoyük**, **viral kontaminasyon** ve/veya **endotoksin** kontrolü ve izlemi gerekli olabilir.

18.15 **Kontaminasyon** riskini azaltmak amacıyla uygun ekipmanlar ve çevresel kontroller kullanılmalıdır. Çevre kalite kabul kriterleri ve izleme sıklığı, üretim basamağına ve koşullarına bağlıdır (açık, kapalı veya muhafazalı sistemler).

18.16 Genel olarak, proses kontrolleri şunları dikkate almalıdır:

- Hücre bankasının idamesi (uygunsa),
- Kültürün doğru inokülasyonu ve büyütülmesi,
- Fermantasyon/ hücre kültürü esnasında kritik operasyonların kontrolü,
- Hücre büyümesi, canlılık (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun yerlerde üretkenlik süreçlerinin izlenmesi,
- Etkin maddeleri ve yarı mamulü **kontaminasyondan** (özellikle mikrobiyolojik doğaya sahip olan) ve kalite kaybından koruyan aynı zamanda, hücreleri, hücresel atıkları ve besiyeri bileşenlerini ayıklayan, hasat ve saflaştırma prosedürleri,
- Üretimin uygun yerlerinde **biyoyük** ve gerektiğinde **endotoksin** seviyelerinin izlenmesi ve
- ICH Q5A– "Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" kılavuzunda tarif edildiği şekliyle **viral güvenlik** konuları.

18.17 Uygun olduğunda; **besiyeri bileşenlerinin**, **konakçı hücre proteinlerinin**, **işlemle alakalı diğer safsızlıkların**, **ürün-ilişkili safsızlıkların** ve **kontaminantların** uzaklaştırıldığı gösterilmelidir.

18.2 Hücre Bankasının Bakımı ve Kayıtların Tutulması

18.21 Hücre bankaları, canlılığı sağlayacak ve **kontaminasyonu** engelleyecek şekilde dizayn edilen saklama koşulları altında idame edilmelidir.

18.3 Hücre Kültürü/Fermantasyonu

18.30 Hücre substratlarının, besiyerlerinin, tamponların ve gazların aseptik olarak ilave edilmesi gerektiğinde; uygun yerlerde kapalı veya muhafazalı sistemler kullanılmalıdır. Eğer başlangıçtaki kabın veya devamındaki transferlerin veya eklemelerin (besiyeri, tamponlar) inokülasyonu açık kaplarda yapıldıysa, **kontaminasyon** riskini en aza indirmek için kontroller ve prosedürler olmalıdır.

18.31 Etkin maddelerin kalitesinin **mikrobiyal kontaminasyon** sebebiyle etkilenebileceği durumlarda, açık kaplar kullanılarak yapılan müdahaleler bir biyogüvenlik kabini veya benzeri bir kontrollü ortamda yapılmalıdır.

18.36 **Kontaminasyonu** tespit etmek ve alınacak aksiyonun akışını belirlemek için uygun prosedürler oluşturulmalıdır. Bunlara, üründeki **kontaminasyonun** derecesini, ekipmanların dekontamine edilip sonraki serilerde kullanılacak koşula gelmesini sağlayan prosedürler dâhil edilmelidir. Fermantasyon süreci sırasında gözlenen **yabancı organizmalar** tanımlanmalı ve gerektiğinde ürün kalitesi üstündeki etkileri belirlenmelidir. Bu tür değerlendirmelerin sonucu, üretilen materyalin yapısı kapsamında göz önünde bulundurulmalıdır.

18.37 **Kontaminasyon** vakalarının kayıtları tutulmalıdır.

18.38 Ortak (çoklu-ürün) ekipmanlar, **çapraz kontaminasyon** riskini en aza indirmek için, uygun şekilde, ürün kampanyaları arasındaki temizlik sonrasında ek testlere ihtiyaç duyabilirler.

18.4 Hasat, İzolasyon ve Saflaştırma

18.40 Hasat adımları, ister hücre veya hücresel bileşenleri uzaklaştırmak için olsun ister durdurma sonrası hücresel bileşenleri toplamak için olsun, **kontaminasyonun** en aza indirilmesi için tasarlanmış ekipmanlar ve alanlar dâhilinde yapılmalıdır.

18.41 Üretim yapan organizmayı, hücresel kalıntıları ve besiyeri bileşenlerini uzaklaştıran veya etkisiz hale getiren hasat ve saflaştırma prosedürleri (**degradasyonu**, **kontaminasyonu** ve kalitenin azalmasını en aza indirerek), yarı mamul veya etkin maddelerin istikrarlı kalitede hasat edildiğini garantileyecek yeterlilikte olmalıdır.

18.5 Virüslerin Uzaklaştırılması/ İnaktivasyon Adımları

18.52 Virüslerin uzaklaştırılması/etkisiz hale getirilmesi adımlarından önce ve sonra, **viral kontaminasyon** potansiyelini engellemek için uygun önlemler alınmalıdır. Dolayısıyla açık işlemler diğer işlem aktivitelerinden ayrı ve bağımsız havalandırma birimlerine sahip olan yerlerde yapılmalıdır.

19. KLİNİK DENEYLERDE KULLANILAN ETKİN MADDELER

19.3 Ekipman ve Tesisler

19.31 Tesislerin kullanımı ile ilgili prosedürler, materyallerin **kontaminasyon** veya **çapraz kontaminasyon riskini** en aza indirecek şekilde kullanılmasını güvence altına almalıdır.

20. TERİMLER

Biyoyük

Hammaddelerde, etkin maddelerde, başlangıç maddelerinde, yarı mamullerde veya etkin maddelerde bulunan **mikroorganizmaların** seviyesi veya tipi (örneğin, kabul edilemez veya değil). Biyoyük, **sınırları aşmadığı ve belirli kabul edilemez organizmalar tespit edilmediği müddetçe kontaminasyon olarak kabul edilemez**.

Çapraz-Kontaminasyon

Bir materyalin veya ürünün bir **başka materyal veya ürünle kontaminasyonudur**.

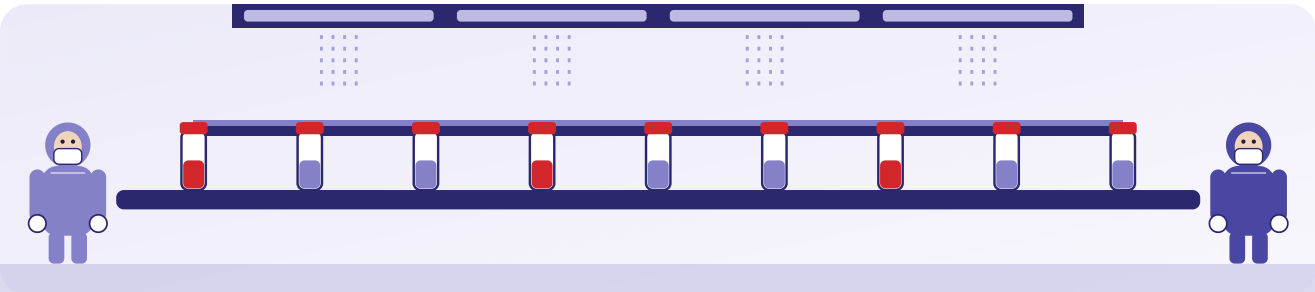
Kontaminasyon

Üretim, numuneleme, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, saklama veya nakliye sırasında etkin maddenin, yarı mamulün, hammaddenin içine veya üzerine **istenmeyen kimyasal** veya **mikrobiyolojik doğaya sahip** veya **yabancı madde safsızlıklarının bulaşmasıdır**.

KILAVUZ EKLERİ

EK-1

STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI



1. KAPSAM

Steril ürünlerin imalatı, çok çeşitli steril ürün türlerini (etkin madde, yardımcı madde, primer ambalaj malzemesi ve bitmiş dozaj formu), ambalaj boyutlarını (tek birimden çoklu birimlere), prosesleri (yüksek otomasyonlu sistemlerden manuel proseslere kadar) ve teknolojileri kapsar (örneğin, biyoteknoloji, klasik küçük molekül üretim sistemleri ve kapalı sistemler). Bu Ek, bitmiş üründe **mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonunun** önlenmesini sağlamak için Kalite Risk Yönetimi (KRY) ilkelerini uygulayan tüm steril ürünlerin üretiminde kullanılan tesislerin, ekipmanların, sistemlerin ve prosedürlerin tasarımında ve kontrolünde kullanılması gereken genel rehberliği sağlamaktadır.

Kalite Risk Yönetimi bu belgenin tamamı için geçerlidir ve normalde belirli paragraflarda atıfta bulunulmayacaktır. Belirli limit, sıklık veya aralıkların belirtildiği yerlerde, bu veriler asgari gereklilik olarak değerlendirilmelidir.

Bu Ek'in amacı steril ürünlerin üretimi için rehberlik sağlamaktır. Öte yandan **kontaminasyon kontrol stratejisi**, tesislerin tasarımı, temiz oda sınıflandırması, kalifikasyon, validasyon, izleme ve personel kıyafetleri gibi bazı prensip ve kılavuzlar; steril olması amaçlanmayan ancak **mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonun** azaltılması ve kontrol edilmesi önem arz eden belirli sıvılar, kremler, merhemler ve biyoyükü düşük biyolojik ara ürünler gibi diğer ürünlerin imalatını desteklemek amacıyla da kullanılabilir. Bir imalatçının burada yer alan kılavuzu steril olmayan ürünlere uygulamayı tercih etmesi durumunda, imalatçı hangi prensiplerin uygulandığını açıkça belgelemeli ve bu prensiplere uygunluğun gösterilmesi gerektiğini kabul etmelidir.

2. PRENSİP

2.1. Steril ürünlerin imalatı, **mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kontaminasyonu** risklerini en aza indirmek amacıyla özel gereksinimlere tabidir. Aşağıdaki kilit noktalar dikkate alınmalıdır:

i. Tesis, ekipman ve proses uygun biçimde tasarlanmalı, kalifiye edilmeli ve/veya valide edilmeli ve uygulanabildiği yerde bu kılavuzunun ilgili bölümlerine göre sürekli validasyona tabi tutulmalıdır. Uygun teknolojilerin (örneğin, kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS), izolatörler, robotik sistemler, hızlı/alternatif metotlar ve sürekli izleme sistemleri) kullanımı, ürünün personel, malzeme ve çevresel etmenler gibi potansiyel **dış kaynaklı endotoksin/pirojen, partikül ve mikrobiyal kontaminasyon** kaynaklarından korunmasını arttırmak ve **çevredeki ve üründeki potansiyel kirleticilerin** hızlı tespiti için dikkate alınmalıdır.

ii. Personel, üretim, ambalajlama ve dağıtım süreçleri sırasında steril ürünün korunması ile ilgili ilkelere özel olarak odaklanan yeterli nitelik ve deneyime, eğitime ve davranış biçimine sahip olmalıdır.

iii. Steril ürün üretimine yönelik prosesler ve izleme sistemleri, uygun proses, mühendislik ve mikrobiyolojik bilgiye sahip personel tarafından tasarlanmalı, devreye alınmalı, kalifiye edilmeli, izlenmeli ve düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

iv. Hammaddeler ve ambalaj malzemeleri, **biyolojik yük** ve **endotoksin/pirojen seviyesinin** kullanıma uygun olduğundan emin olmak için yeterince kontrol edilmeli ve test edilmelidir.

2.3. Tüm kritik kontrol noktalarını tanımlamak ve tıbbi ürün kalitesi ve güvenliliğine yönelik riskleri yönetmek için kullanılan tüm kontrollerin (tasarım, prosedür, teknik ve organizasyonel) ve izleme önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla tesis genelinde **Kontaminasyon Kontrol Stratejisi (KKS)** uygulanmalıdır. **KKS'nin** birleşik stratejisi **kontaminasyonun** önlenmesi için sağlam bir güvence oluşturmalıdır. **KKS** aktif olarak gözden geçirilmeli ve uygun olduğu durumlarda güncellenmeli ve üretim ve kontrol yöntemlerinin sürekli iyileştirilmesini sağlamalıdır. Etkinliği, periyodik yönetim incelemesinin bir parçasını oluşturmalıdır. Mevcut kontrol sistemlerinin yürürlükte olduğu ve uygun şekilde yönetildiği durumlarda, bunların değiştirilmesi gerekmeyebilir ancak **KKS'ye** atıfta bulunulmalı ve sistemler arasındaki ilgili etkileşimler anlaşılmalıdır.

2.4. **Kontaminasyon kontrolü ve mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kaynaklarından kontaminasyon** riskini en aza indirmek için atılan adımlar birbiriyle ilişkili bir dizi olay ve önlemi içerir. Bunlar genellikle ayrı ayrı değerlendirilir, kontrol edilir ve izlenirler ancak kolektif etkinlikleri birlikte düşünülmelidir.

2.5. **KKS'nin** geliştirilmesi ayrıntılı teknik ve proses bilgisi gerektirir. Potansiyel **kontaminasyon** kaynakları **mikrobiyal ve hücresel kalıntıların** (örneğin, **pirojen, endotoksin**) yanı sıra **partiküllerden** (örneğin, **cam ve diğer görünür ve görünmez partiküller**) kaynaklanabilir.

KKS kapsamında dikkate alınacak unsurlar bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:

i. İlgili dokümantasyon dahil olmak üzere hem tesis hem de proseslerin tasarımı;

ii. Tesisler ve ekipmanlar;

iii. Personel;

iv. Yardımcı tesisler;

v. Hammadde kontrolleri – in-proses kontroller dahil;

vi. Ürün kapları ve kapakları;

vii. Tedarikçi onayı - kilit bileşen tedarikçileri, bileşenlerin sterilizasyonu ve tek kullanımlık sistemler (TKS) ve kritik hizmet sağlayıcılar gibi;

viii. Dış kaynaklı faaliyetlerin yönetimi ve taraflar arasında kritik bilgilerin kullanılabilirliği/aktarımı, örneğin sözleşmeli sterilizasyon hizmetleri;

ix. Proses risk yönetimi;

x. Proses validasyonu;

xi. Sterilizasyon süreçlerinin validasyonu;

xii. Önleyici bakım - ek **kontaminasyon** riski olmamasını sağlayacak standartta ekipman, yardımcı tesislerin ve tesislerin bakımı (planlı ve plansız bakım);

xiii. Temizlik ve dezenfeksiyon;

xiv. İzleme sistemleri - **çevresel kirlenmenin** tespitini optimize eden bilimsel olarak sağlam, alternatif yöntemlerin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere;

xv. Önleme mekanizmaları - trend analizi, detaylı araştırma, kök neden belirleme, düzeltici ve önleyici faaliyetler (DÖF) ve kapsamlı araştırma araçlarına duyulan ihtiyaç;

xvi. Yukarıdakilerden elde edilen bilgilere dayalı olarak sürekli iyileştirme.

2.6. **KKS**, uygun olduğunda farmasötik kalite sisteminde yapılacak güncellemelerle sonuçlanan sürekli ve periyodik gözden geçirmelerle **kontaminasyon kontrolünün tüm yönlerini** dikkate almalıdır. Yürürlükteki sistemlerde yapılan değişiklikler, uygulama öncesinde ve sonrasında **KKS** üzerinde yapacağı herhangi bir etki açısından değerlendirilmelidir.

3. FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ (FKS)

3.1. Steril ürünlerin üretimi, üretilen ürünlerin kalitesini sağlamak için özel kontroller ve önlemler gerektiren karmaşık bir faaliyettir. Buna göre, üreticinin FKS'si steril ürün üretiminin özel gerekliliklerini kapsamalı, ele almalı ve steril ürünlerde **mikrobiyal, partikül ve endotoksin/pirojen kaynaklı kontaminasyon** riskinin en aza indirilmesi için tüm faaliyetlerin etkin bir şekilde kontrol edilmesini sağlamalıdır. İİU Kılavuzu 1. Kısım 1. Bölüm'de detaylandırılan FKS gerekliliklerine ek olarak, steril ürün üretimi için FKS aşağıdakileri de sağlamalıdır:

i. **Mikrobiyal kontaminasyonu** en aza indirmek ve üretilen steril ürünlerin kalitesinden emin olmak amacıyla ürün yaşam döngüsünün tüm alanlarına etkili bir risk yönetim sistemi entegre edilir.

ii. Üretici, üretilen ürünler ve ürün kalitesi üzerinde etkisi olan ekipman, mühendislik ve üretim yöntemleri ile ilgili yeterli bilgi ve uzmanlığa sahiptir.

iii. Prosedür, süreç veya ekipman hatalarının kök neden analizi, ürüne yönelik riskin doğru bir şekilde tanımlanmasını ve anlaşılmasını sağlayacak şekilde gerçekleştirilir, böylece uygun düzeltici önleyici faaliyetler (DÖF) uygulanır.

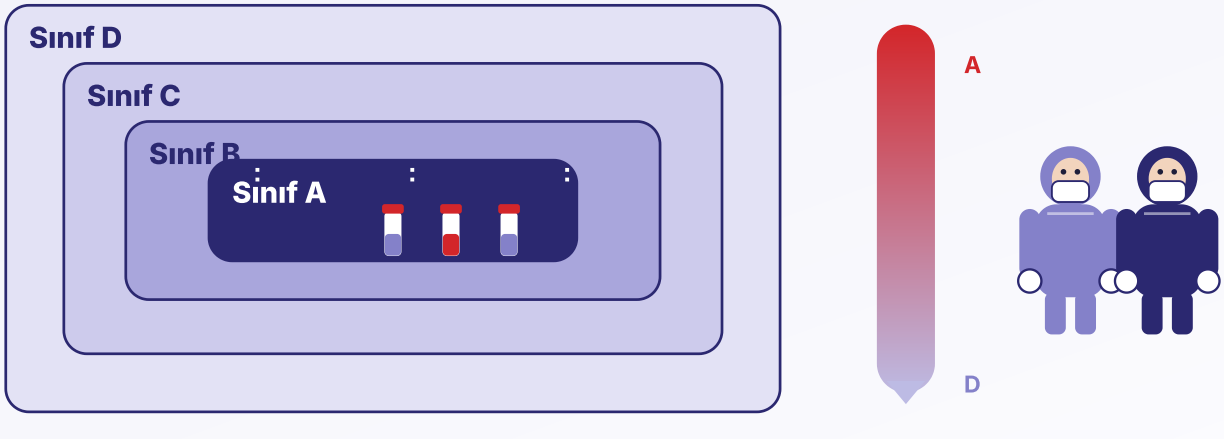
iv. **Kontaminasyon** risklerini tanımlamak, değerlendirmek, azaltmak/ortadan kaldırmak (uygulanabilir olduğunda) ve kontrol etmek için **KKS'nin** geliştirilmesi ve sürdürülmesinde risk yönetimi uygulanır. Risk yönetimi belgelenmeli, riskin azaltılması ve kalan riskin kabulü ile ilgili alınan kararların gerekçelerini içermelidir.

v. Üst yönetim, tesis ve ürün yaşam döngüsü boyunca kontrol durumunu etkin bir şekilde denetlemelidir. Risk yönetimi çıktıları, devam eden kalite yönetiminin bir parçası olarak, değişiklik esnasında, ortaya çıkan önemli bir sorun durumunda ve periyodik ürün kalitesi incelemesi sırasında düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

vi. Steril ürünlerin üretiminin bitirilmesi, depolanması ve taşınması ile ilgili süreçler steril ürünü tehlikeye atmamalıdır. Dikkate alınması gereken hususlar şunları içerir: kap bütünlüğü, **kontaminasyon** riskleri ve ürünlerin ruhsat dosyasında kayıtlı saklama koşullarına uygun olarak saklanmasını ve muhafaza edilmesini sağlayarak **bozulmanın** önlenmesi.

vii. Steril ürünlerin sertifikasyonundan/serbest bırakılmasından sorumlu kişiler, üretim ve kalite bilgilerine uygun erişime sahiptir ve steril ürünlerin üretimi ve ilgili kritik kalite özellikleri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahiptir. Bu, söz konusu kişilerin steril ürünlerin ruhsat dosyasında kayıtlı spesifikasyonlara ve onaylı prosesine uygun olarak üretilip üretilmediğini ve gerekli kalitede olup olmadığını belirleyebilmelerini sağlamak içindir.

4. TESİSLER



4.2. Bileşen hazırlama, ürün hazırlama ve doldurma gibi çeşitli işlemler, karışmayı ve **kontaminasyonu** önlemek için temiz oda veya tesis içinde uygun teknik ve operasyonel ayırma önlemleriyle gerçekleştirilmelidir.

4.3. Kısıtlı Erişim Bariyer Sistemleri (KEBS/RABS) veya izolatörler, gerekli koşulların sağlanması ve kritik bölgede doğrudan insan müdahaleleriyle ilişkili **mikrobiyal kontaminasyonun** en aza indirilmesi açısından faydalıdır. Bunların kullanımı **KKS'de** dikkate alınmalıdır. RABS veya izolatör kullanımına her türlü alternatif yaklaşımlar gerekçelendirilmelidir.

4.10. Ekipman ve malzemelerin temiz odalara ve kritik bölgelere girip çıkması en büyük potansiyel **kontaminasyon** kaynaklarından biridir. Temiz odaların veya kritik bölgenin temizliğini tehlikeye atma potansiyeli olan tüm faaliyetler değerlendirilmeli ve bunlar ortadan kaldırılamıyorsa uygun kontroller uygulanmalıdır.

4.11. Malzemelerin, ekipmanların ve bileşenlerin A veya B sınıfı alanlara aktarılması tek yönlü bir prosesle gerçekleştirilmelidir. Mümkün olan durumlarda, malzemeler sterilize edilmeli ve bu alanlara duvara sızdırmaz şekilde yerleştirilmiş çift uçlu sterilizatörler (örneğin, çift kapılı bir otoklav veya depirojenasyon fırını/tüneli) aracılığıyla geçirilmelidir. Maddelerin transferi sırasında sterilizasyonun mümkün olmadığı durumlarda, aynı şekilde **kontaminasyon** yaratmama hedefine ulaşan bir prosedür valide edilmeli ve uygulanmalıdır (örneğin, etkili bir transfer dezenfeksiyon prosesi, izolatörler için hızlı transfer sistemleri veya gaz veya sıvı maddeler için bakteri tutucu bir filtre kullanılması). Öğelerin (örneğin, malzemeler, atıklar, çevresel numuneler) A ve B sınıfı alanlardan çıkarılması ayrı bir tek yönlü işlemle gerçekleştirilmelidir. Bu mümkün değilse, prosedüre göre hareketin (gelen/çıkan malzeme) zamana dayalı olarak ayrılması dikkate alınmalı ve gelen öğelerin potansiyel **kontaminasyonunu** önlemek için kontroller uygulanmalıdır.

4.12. Hava kilitleri fiziksel ayrımı sağlayacak ve farklı alanların **mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu** en aza indirecek şekilde tasarlanmalı ve kullanılmalı ve farklı sınıflar arasında hareket eden malzeme ve personel için mevcut olmalıdır. Mümkün olan her yerde, personel hareketi için kullanılan hava kilitleri malzeme hareketi için kullanılanlardan ayrılmalıdır. Bunun pratik olmadığı durumlarda, hareketin (personel/malzeme) prosedüre göre zamana dayalı olarak ayrılması düşünülmelidir. Temiz odanın sınıfının korunmasını sağlamak için hava kilitleri filtrelenmiş hava ile etkili bir şekilde yıkanmalıdır. Hava kilidinin son aşaması, "dinlenme" durumda, içine girdiği temiz oda ile aynı temizlik derecesine (canlı ve toplam partikül) sahip olmalıdır. B sınıfı alana giriş ve çıkış için ayrı değişim odalarının kullanılması arzu edilir. Bunun pratik olmadığı durumlarda, faaliyetlerin (giriş/çıkış) prosedüre göre zamana dayalı olarak ayrılması düşünülmelidir. **KKS'nin kontaminasyon** riskinin yüksek olduğunu gösterdiği durumlarda, üretim alanlarına giriş ve çıkış için ayrı değişim odaları kullanılmalıdır.

4.15. Temiz odalar ve bölgelerdeki hava akışı modelleri, daha düşük dereceden daha yüksek dereceli alanlara geçiş olmadığını ve havanın daha az temiz alanlardan (zemin gibi) veya **kontaminasyonu** daha yüksek dereceli alanlara aktarabilecek operatörlerin veya ekipmanların üzerinden geçmediğini göstermek için görselleştirilmelidir. Tek yönlü hava akışının gerekli olduğu durumlarda, uygunluğu belirlemek için görselleştirme çalışmaları

yapılmalıdır (bkz. madde 4.4 ve madde 4.19). Doldurulmuş ve kapalı ürünlerin küçük bir çıkış noktası aracılığıyla daha düşük dereceli bitişik bir temiz odaya aktarılması sırasında düşük dereceli temiz odalardan B alana hava girmediği, hava akışı görselleştirme çalışmaları ile göstermelidir. Hava hareketinin temiz alan veya kritik bölge için bir **kontaminasyon** riski olduğu gösterildiğinde, tasarım iyileştirme gibi düzeltici eylemler uygulanmalıdır. Hava akışı modeli çalışmaları hem dinlenme durumunda hem de çalışma durumunda yapılmalıdır (örneğin, operatör müdahalelerinin simülasyonu). Hava akış modellerinin video kayıtları saklanmalıdır. Tesisin çevresel izleme programı oluşturulurken hava görselleştirme çalışmalarının sonuçları dokümante edilerek dikkate alınmalıdır.

Bariyer Teknolojileri

4.18. Farklı teknolojiler olan izolatörler veya RABS ve ilgili prosesler, A sınıfı ortamın çevredeki odanın ortamından ayrılması yoluyla koruma sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. İşlem sırasında bileşenlerin girişinden veya çıkarılmasından kaynaklanan tehlikeler en aza indirilmeli ve **kontaminasyonu** sağlam bir şekilde önleyen ve ilgili teknolojiye uygun olan yüksek kapasiteli transfer teknolojileri veya onaylanmış sistemler ile desteklenmelidir.

4.19. Kullanılan teknoloji ve proseslerin tasarımı, işlemler sırasında açıkta kalan ürünü korumak için kritik bölgede uygun koşulların sürdürülmesini sağlamalıdır.

i. İzolatörler:

- **i-1.** Açık izolatörlerin tasarımı, kritik bölgede ilk hava koruması ve proses sırasında açıkta kalan ürünlerin üzerinden ve uzağından geçen tek yönlü hava akışı ile A sınıfı koşulları sağlamalıdır.
- **i-2.** Kapalı izolatörlerin tasarımı, proses sırasında açıkta kalan ürünler için yeterli koruma ile A sınıfı koşulları sağlamalıdır. Basit işlemlerin gerçekleştirildiği kapalı izolatörlerde hava akışı tamamen tek yönlü olmayabilir. Ancak, türbülanslı hava akışı, açıkta kalan ürünün **kontaminasyon** riskini artırmamalıdır. Proses hatlarının kapalı izolatörlere dahil edildiği durumlarda, kritik bölgede ilk hava koruması ve proses sırasında açıkta kalan ürünlerin üzerinden ve uzağından geçen tek yönlü hava akışı ile A sınıfı koşullar sağlanmalıdır.
- **i-3.** Negatif basınç izolatörleri yalnızca ürünün muhafazası gerekli görüldüğünde (örneğin, radyofarmasötik ürünler) kullanılmalı ve kritik bölgenin tehlikeye atılmamasını sağlamak için özel risk kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

4.20. İzolatörler veya RABS için kullanılan arka alan ortamı, **kontaminasyon** transfer riskinin en aza indirilmesini sağlamalıdır.

i. İzolatörler:

- **i-1.** Açık izolatörler için arka alan ortamı genellikle minimum C sınıfına karşılık gelmelidir. Kapalı izolatörler için arka alan ortamı minimum D sınıfına karşılık gelmelidir. Arka alan sınıflandırmasına ilişkin karar, risk değerlendirmesine dayanmalı ve **KKS'de** gerekçelendirilmelidir.

i-2. Bir izolatörün KKS'si için risk değerlendirmesi yapılırken göz önünde bulundurulması gereken temel hususlar arasında (bunlarla sınırlı olmamak üzere); biyolojik dekontaminasyon programı, otomasyonun kapsamı, kritik süreç noktalarının 'ilk hava' korumasını potansiyel olarak tehlikeye atabilecek eldiven manipülasyonlarının etkisi, potansiyel bariyer/eldiven bütünlüğü kaybının etkisi, kullanılan transfer mekanizmaları ve izolatörün nihai biyolojik dekontaminasyonundan önce kapıların açılmasını gerektirebilecek kurulum veya bakım gibi faaliyetler yer almalıdır. İlave proses risklerinin tespit edildiği durumlarda, KKS'de uygun şekilde gerekçelendirilmediği sürece daha yüksek bir arka plan derecesi dikkate alınmalıdır.

i-3. Hava girişi olmadığını göstermek için açık izolatörlerin arayüzlerinde hava akış modeli çalışmaları yapılmalıdır.

Temiz Oda ve Temiz Hava Ekipmanı Kalifikasyonu

4.23. Steril ürünlerin üretiminde kullanılan temiz odalar, tek yönlü hava akış üniteleri (UDAF), RABS ve izolatörler gibi temiz hava ekipmanları, ortamın gerekli özelliklerine göre kalifiye edilmelidir. Her üretim operasyonu, ürün veya malzemelerin kontaminasyon riskini en aza indirmek için operasyonel durumda uygun bir çevresel temizlik seviyesi gerektirir. “Dinlenme” ve “çalışır” durumlardaki uygun temizlik seviyeleri korunmalıdır.

4.25. Temiz oda ve temiz hava ekipmanı kalifikasyonu, sınıflandırılmış bir temiz oda veya temiz hava ekipmanının kullanım amacına uygunluk düzeyini değerlendirmenin genel sürecidir. İİU Kılavuzu Ek-15 kalifikasyon gerekliliklerinin bir parçası olarak, temiz oda ve temiz hava ekipman kalifikasyonu aşağıdakileri içermelidir (kurulumun tasarımı/çalışmasına ilişkin olarak):

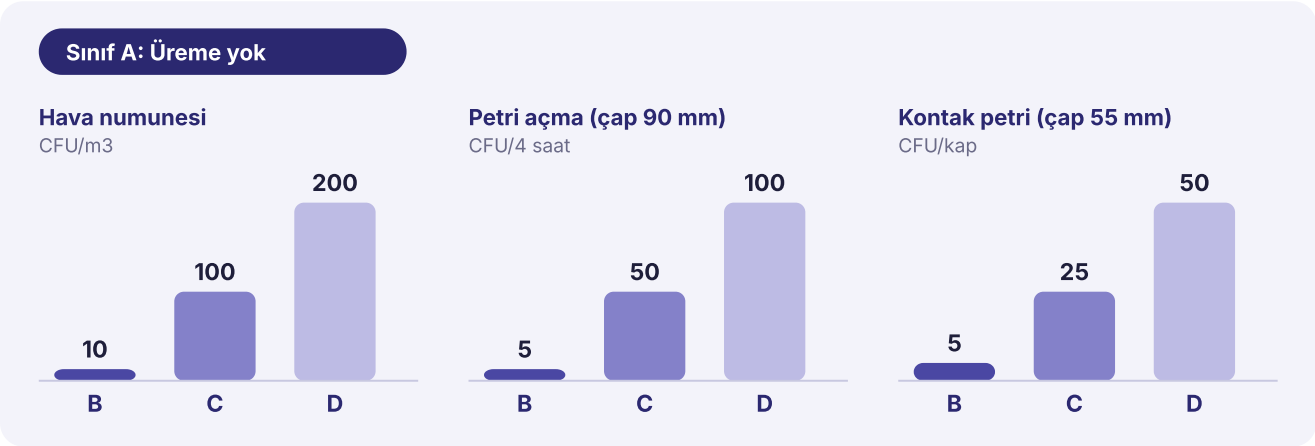
i. Kurulu filtre sisteminde sızıntı ve bütünlük testi,
ii. Hava akış testleri - hacim ve hız
iii. Hava basınç farkı testi,
iv. Hava akış yönü testi ve görselleştirilmesi,
v. Mikrobiyal hava ve yüzey kontaminasyonu,
vi. Sıcaklık ölçüm testi,
vii. Bağıl nem testi,
viii. Geri kazanım (recovery) testi,
ix. Muhafaza sızıntı testi.

4.31. Temiz odaların mikrobiyal kontaminasyon seviyesi temiz oda kalifikasyonunun bir parçası olarak belirlenmelidir. Numune alma yerlerinin sayısı, dokümante edilmiş bir risk değerlendirmesine ve oda sınıflandırmasından, hava görselleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlara ve alanda gerçekleştirilecek işlem ve operasyonlar hakkındaki bilgilere dayanmalıdır. Her sınıf için kalifikasyon sırasında mikrobiyal kontaminasyon için maksimum sınırlar Tablo 2'de verilmiştir. Kalifikasyon hem "dinlenme" hem de "çalışır durumda" durumları içermelidir.

Tablo 2: Kalifikasyon sırasında izin verilen maksimum mikrobiyal kontaminasyon seviyesi

Sınıf	Hava numunesi CFU/m3	Petri açma (çap 90 mm) CFU/4 saat	Kontak petri (çap 55 mm) CFU/kap
A	Üreme yok		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Not 4: Numune alma yöntemleri, üretim operasyonları için kontaminasyon riski oluşturmamalıdır.



Tablo 2 verilerinin görünümü

Dezenfeksiyon

4.33. Temiz odaların dezenfeksiyonu özellikle önemlidir. Yazılı bir program doğrultusunda kapsamlı şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyonun etkili olması için, yüzey kontaminasyonunu giderme amaçlı ön temizlik yapılmalıdır. Temizlik programları dezenfektan kalıntılarını etkili bir şekilde gidermelidir. Bakteri ve mantarlara karşı etkili bir temizleme yapılabilmesi için farklı etkilere sahip birden fazla tür dezenfektan kullanılmalıdır. Dezenfeksiyon, sporisidal bir ajanın periyodik kullanımını içermelidir. Dezenfeksiyon programının etkinliğini değerlendirmek ve mikrobiyal flora türlerindeki değişiklikleri tespit etmek için düzenli olarak izleme yapılmalıdır (örneğin, kullanılmakta olan dezenfeksiyon programına dirençli organizmalar).

4.35. A ve B sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektanlar ve deterjanlar kullanımdan önce steril olmalıdır. KKS'de belirtilen bazı durumlarda C ve D sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektanların da steril olması gerekebilir. Dezenfektanların ve deterjanların steril ürün üreticisi tarafından seyreltildiği/hazırlandığı durumlarda, bu işlem kontaminasyonu önleyecek şekilde yapılmalı ve mikrobiyal kontaminasyon açısından izlenmelidir. Seyreltiler önceden temizlenmiş kaplarda tutulmalı (ve uygun olduğunda sterilize edilmeli) ve yalnızca

tanımlanan süre boyunca saklanmalıdır. Dezenfektanlar ve deterjanlar “hazır” olarak tedarik edilirse, tedarikçi kalifikasyonunun başarıyla tamamlanmasına bağlı olarak analiz veya uygunluk sertifikalarından elde edilen sonuçlar kabul edilebilir.

5. EKİPMAN

5.4. Temizlik işlemi, aşağıdakileri yapabilmek için valide edilmelidir:

i. Kullanılan dezenfektan maddenin etkinliğini zararlı bir şekilde etkileyebilecek **kalıntıları** veya **kirlilikleri** gidermek,

ii. İşlem sırasında ve dezenfeksiyondan önce ürünün **kimyasal, mikrobiyal ve partikül kaynaklı kontaminasyonunu** en aza indirmek.

6. YARDIMCI SİSTEMLER

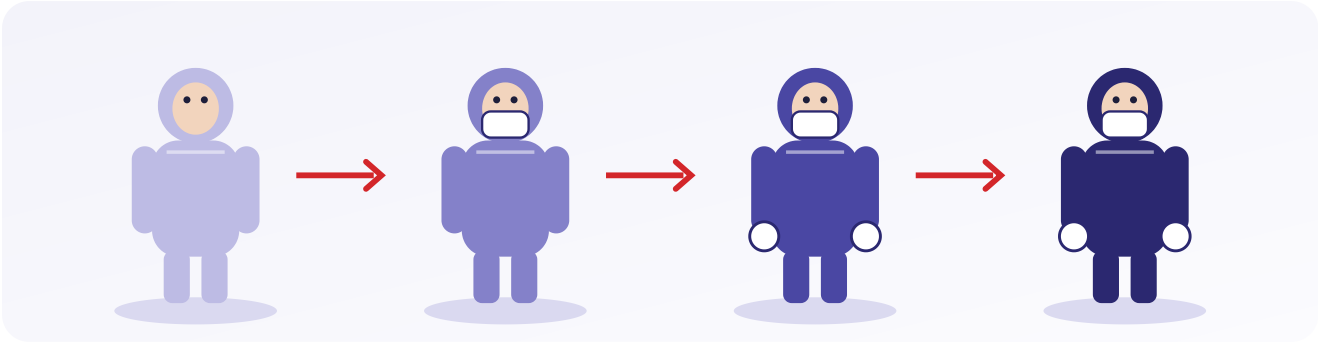
Su Sistemleri

6.7. Su saflaştırma ve dağıtım sistemleri, **mikrobiyolojik kontaminasyonu** önlemek ve uygun kalitede güvenilir bir su kaynağı sağlamak için tasarlanmalı, inşa edilmeli, kurulmalı, devreye alınmalı, kalifiye edilmeli, izlenmeli ve bakımı yapılmalıdır. **Partikül** varlığı, **mikrobiyal kontaminasyon**/**çoğalma** ve **endotoksin/pirojen** riskini en aza indirmek için önlemler alınmalıdır (örneğin, tam drenaj sağlamak için boruların eğimli olması ve ölü noktalardan kaçınmak). Filtrelerin sisteme dahil edildiği yerlerde, bunların izlenmesine ve bakımına özel dikkat gösterilmelidir. Üretilen su, ilgili Farmakopenin güncel monografına uygun olmalıdır.

Doğrudan Sterilizasyon Ajanı Olarak Kullanılan Buhar

6.17. Doğrudan sterilizasyon maddesi olarak kullanılan buhar uygun kalitede olmalı ve ürün veya ekipmanın **kontaminasyonuna** neden olabilecek düzeyde **katkı maddeleri** içermemelidir. Malzemelerin veya ürünle temas eden yüzeylerin (örneğin, gözenekli / dayanıklı otoklav yükleri) doğrudan sterilizasyonu için kullanılan saf buhar tedarik eden bir jeneratör için, buhar kondensatı ilgili Farmakopenin WFI için geçerli monografını karşılamalıdır (buhar kondensatı için mikrobiyal test zorunlu değildir).

7. PERSONEL



7.3. Temizlik, bakım, izleme işlemi gerçekleştiren ve temiz odalara erişim sağlayan kişiler de dahil olmak üzere tüm personel, steril ürünlerin doğru şekilde üretimi ile ilgili alanlarda düzenli olarak eğitim almalı, giyim kalifikasyonu gerçekleştirilmeli, değerlendirilmelidir. Alacakları eğitim, temiz oda uygulamalarına, **kontaminasyon kontrolüne**, aseptik tekniklere ve steril ürünlerin korunmasına (B sınıfı temiz odalara giren ve/veya A sınıfı alana müdahale eden operatörler için) ve ürünün steril olmaması halinde hasta üzerindeki potansiyel güvenlik etkilerine özel olarak yoğunlaşan temel mikrobiyoloji ve hijyen eğitimi olmalıdır. Eğitim seviyesi, personelin çalıştığı görev ve alanın kritikliğine dayanmalıdır.

7.7. Aşırı **döküntü** veya **mikrobiyal kontaminasyon** riskinin artmasını önlemek için personelin yüksek düzeyde kişisel hijyen ve temizlik standartlarına uyumlu olması şarttır. Steril ürünlerin üretiminde yer alan personele, anormal sayıda veya türde **kirletici maddenin** dökülmesine neden olabilecek ve bu nedenle temiz odaya erişimi engelleyebilecek her türlü özel sağlık durumunu veya rahatsızlığı bildirmeleri konusunda talimat verilmelidir. Aşırı bir **mikrobiyal tehlike** oluşturabilecek personel ile ilgili sağlık koşulları ve alınacak önlemler, tayin edilen yetkili bir kişi tarafından belirlenmeli ve bu kapsamda bir prosedür hazırlanmalıdır.

7.8. Mevcut üretim sürecinde kullanılanların dışında insan veya hayvan dokusu materyallerinin veya mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde veya ürün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek herhangi bir faaliyetle (örneğin, **mikrobiyal kontaminasyon**) görevli olan personel, kapsamlı şekilde hazırlanan dekontaminasyon ve giriş prosedürlerine uyum göstermediği sürece temiz alanlara girmemelidir.

7.10. **Temiz oda giysilerinin kirlenmesini** ve/veya **kirleticilerin** temiz alanlara taşınmasını en aza indirmek adına temiz odada giyinme talimatlarını ve el yıkama kurallarını belirten yazılı prosedürlere uyulmalıdır.

7.11. Giysiler ve kalitesi, işlem ve çalışma alanının sınıfına uygun olmalıdır. Giysiler ürünü **kirlenmelerden** koruyacak şekilde giyilmelidir. Seçilen giysi türünün operatörü ürüne karşı koruması gerektiği durumlarda, bu husus ürünün **kontaminasyona** maruz kalmasına da yol açmamalıdır. Personelin giydiği kıyafet ve önlükler giyilmeden hemen önce ve sonra temizlik ve bütünlük açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Kıyafet bütünlüğü ayrıca işlem sonrası da kontrol edilmelidir. Sterilize edilmiş giysiler ve göz koruyucular için, sterilizasyon işlemine tabi tutulduklarından, belirtilen bekleme sürelerinde olduklarından ve kullanımdan

önce bütünleşik olduğundan emin olmak için ambalajın görsel olarak kontrol edildiğinden emin olunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Yeniden kullanılabilir kıyafetler (göz koruyucuları da dahil olmak üzere), üzerlerinde herhangi bir **hasar** tespit edildiğinde veya kalifikasyon çalışmaları kapsamında belirlenen sıklıkta değiştirilmelidir. Giysilerin kalifikasyonu, **görsel testler ile tanımlanamayan hasarların** da tespit edileceği testleri içermelidir.

7.13. Her temiz alan sınıfı için gerekli olan kıyafetlerin açıklaması aşağıda verilmiştir:

i. B sınıfı alan (A sınıfı alana erişim / müdahaleler dahil): Kıyafeti giymeden önce sterilize edilmiş bir giysinin altında kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış uygun giysiler giyilmelidir (bkz. madde 7.14). Sterilize edilmiş giysiler giyilirken uygun şekilde sterilize edilmiş, pudrasız, kauçuk veya plastik eldivenler giyilmelidir. Steril başlık tüm saçları (yüzdeki kıllar dahil) kapatmalı ve önlüğün geri kalanından ayrı olduğu durumlarda steril giysinin boynuna sokulmalıdır. Tüm yüz derisini örtmek, kapatmak ve **damlacıkların**, **partiküllerin** dökülmesini önlemek için steril bir yüz maskesi ve steril göz koruyucuları (örneğin, gözlükler) takılmalıdır. Uygun sterilize ayakkabılar (örneğin, çizme üstü) giyilmelidir. Pantolon paçaları ayakkabının içine sokulmalıdır. Koruyucu giysi, **liflerin** veya **partiküllerin** dökülmesini en aza indirmeli ve vücut tarafından dökülen **partikülleri** tutmalıdır. Giysilerin **partikül** dökme ve **partikül** tutma verimlilikleri giysi kalifikasyonu sırasında değerlendirilmelidir. Giysiler, operatörlerin giysinin dış yüzeyine temas etmeden giysiyi giymelerine izin verecek ve giysinin zemine temas etmesini önleyecek şekilde paketlenmeli ve katlanmalıdır.

ii. C Sınıfı: Saç, sakal ve bıyıklar kapalı olmalıdır. Bileklerden büzgülü ve yüksek yakalı tek veya iki parçalı bir pantolon takımı ve uygun şekilde dezenfekte edilmiş ayakkabılar veya galoşlar giyilmelidir. **Lif** ve **partiküllerin** dökülmesini en aza indirmelidirler.

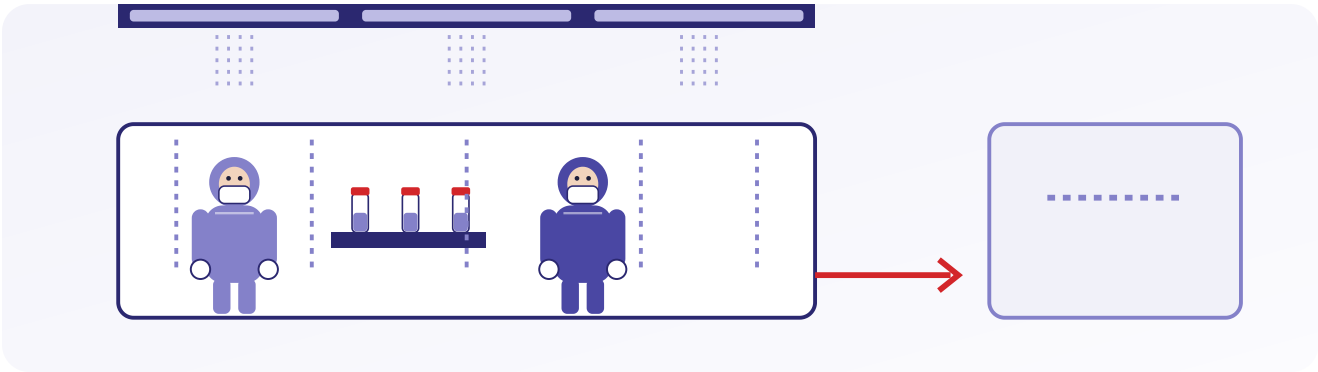
iii. D Sınıfı: Saç, sakal ve bıyıklar örtülmelidir. Genel bir koruyucu giysi ve uygun şekilde dezenfekte edilmiş ayakkabılar veya galoşlar giyilmelidir. Temiz alanın dışından herhangi bir **kirletici** girmesini önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

iv. **KKS** tarafından tanımlanan ve **kontaminasyon** riski olarak kabul edilen faaliyetler gerçekleştirirken C ve D sınıfı alanlarda eldiven ve yüz maskesi dahil olmak üzere ek koruyucu giysilerin giyinilmesi gerekebilir.

7.16. Eldivenler operasyonlar sırasında düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Giysiler ve eldivenler **hasar** görürse ve herhangi bir **ürün kontaminasyonu** riski taşıyorsa derhal değiştirilmelidir.

7.17. Yeniden kullanılabilir temiz alan giysileri, üretim faaliyetlerinden yeterli uzaklıkta yer alan bir çamaşır yıkama odasında, tekrarlanan çamaşır yıkama işlemleri sırasında zarar görmemelerini ve/veya **lifler** ya da **partiküller** tarafından **kirlenmemelerini** sağlayacak kalifiye bir işlem kullanılarak temizlenmelidir. Kullanılan çamaşır yıkama odaları **kontaminasyon** veya **çapraz bulaşma** riski yaratmamalıdır. Giysilerin uygunsuz kullanımı ve taşınması **liflere zarar** verebilir ve **partiküllerin** dökülme riskini artırabilir. Kıyafetler yıkandıktan sonra ve paketlenmeden önce hasar ve temizlik açısından görsel olarak incelenmelidir. Giysi yönetim prosedürleri, giysi kalifikasyon programının bir parçası olarak değerlendirilmeli, belirlenmeli ve yapılabilecek maksimum çamaşır yıkama ve sterilizasyon işleminin sayısını açıkça belirtmelidir.

8. ÜRETİM VE SPESİFİK TEKNOLOJİLER



Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

8.1. Bileşenler ve malzemeler ürünün sterilizasyona uygun olması için **mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kontaminasyonu** riskini sınırlandırmak amacıyla en az D sınıfı temiz odada hazırlanmalıdır. Ürünün yüksek veya olağandışı **mikrobiyal kontaminasyon** riski taşıdığı durumlarda (örneğin, ürün **mikrobiyal büyümeyi** aktif olarak destekliyorsa, ürünün doldurulmadan önce uzun süre bekletilmesi gerekiyorsa veya ürün çoğunlukla kapalı kaplarda işlenmiyorsa), hazırlama işlemi en az C sınıfı bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonların hazırlanması, terminal sterilizasyondan önce en az C sınıfı bir ortamda gerçekleştirilmelidir.

8.2. Primer ambalaj kapları ve bileşenleri, **partikül, endotoksin/pirojen ve biyolojik yük kontaminasyonunun** uygun şekilde kontrol edilmesini sağlamak için valide edilmiş prosesler kullanılarak temizlenmelidir.

8.4. **KKS**, örneğin dolum işleminin yavaş olması, kapların geniş boyunlu olması veya kapanmadan önce birkaç saniyeden fazla açıkta kalması nedeniyle ürünün çevreden alışılmadık bir **kontaminasyon** riski altında olduğunu belirlediğinde, ürün en az C sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı ortamda doldurulmalıdır.

Aseptik Hazırlama ve İşleme

8.8. Tesisin **KKS'sine** uygun olarak, aseptik ortamın hazırlanması sırasında, tüm proses aşamalarında (bulk ürün sterilizasyonundan önceki ve sonraki aşamalar dahil) ve ürün son kabında sızdırmaz olarak kapatılana kadar **mikrobiyal kontaminasyonu, endotoksin/pirojenik kontaminasyonu ve partikül kontaminasyonu** en aza indirecek önlemler alınmalıdır. Temiz odalarda **partikül ve lif oluşturabilecek malzemelerin** varlığı en aza indirilmelidir.

8.9. Mümkün olduğunda, A sınıfına kritik müdahalelere olan ihtiyacı azaltmak ve **kontaminasyon** riskini en aza indirmek için kısıtlı erişim bariyer sistemleri (KEBS/RABS), izolatörler veya diğer sistemler gibi ekipmanların kullanımı düşünülmelidir. İnsanların doğrudan kritik müdahalelerini ortadan kaldırmak için robotik ve proseslerin otomasyonu da düşünülebilir (örneğin, kuru ısı tüneli, otomatik liyofilizatör yükleme, yerinde sterilizasyon).

8.14. Aseptik bağlantılar, daha sonra yerinde sterilize edilmedikçe veya **yakın çevreden gelebilecek olası kontaminasyonu** en aza indiren dahili steril bağlantı cihazlarıyla gerçekleştirilmedikçe, B sınıfı bir arka plana sahip A sınıfı bölgede yapılmalıdır. Dahili steril bağlantı cihazları **kontaminasyon** riskini azaltacak şekilde tasarlanmalıdır.

8.26. Flakon kapaklarını kıvırmak için kullanılan ekipmanın büyük miktarlarda canlı olmayan **partikül** ürettiği durumlarda, ekipmanın yeterli hava tahliyesi ile donatılmış fiziksel olarak ayrı bir istasyona yerleştirilmesi gibi **partikül kontaminasyonunu** önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır.

8.29. Kapatma istasyonunda insan müdahalesinin gerekli olduğu durumlarda, flakonlarla doğrudan teması önlemek ve **kontaminasyonu** en aza indirmek için uygun teknolojik ve organizasyonel önlemler kullanılmalıdır. RABS ve izolatörler gerekli koşulların sağlanmasında faydalı olabilir.

8.30. Doldurulmuş tüm parenteral ürün kapları **yabancı kontaminasyon** veya diğer kusurlar açısından tek tek incelenmelidir. Kusur sınıflandırması ve kritikliği kalifikasyon sırasında ve risk ve geçmiş bilgilere dayalı olarak belirlenmelidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kusurun hasta üzerindeki potansiyel etkisi ve uygulama yolu yer alır. Farklı kusur türleri kategorize edilmeli ve seri performansı analiz edilmelidir. Proses için rutin hata sayılarıyla karşılaştırıldığında (rutin ve trend verilerine dayalı olarak) olağandışı düzeyde hata içeren seriler araştırılmalıdır. Bilinen tüm kusur sınıflarını kapsayan bir kusur kütüphanesi oluşturulmalı ve muhafaza edilmelidir. Hata kütüphanesi üretim ve kalite güvence personelinin eğitimi için kullanılmalıdır. Kritik kusurlar, kabul edilebilir konteynerlerden daha sonra numune alınması ve bunların incelenmesi sırasında tespit edilmemelidir. Sonradan tespit edilen herhangi bir kritik kusur, orijinal denetim sürecinde olası bir başarısızlığa işaret ettiği için incelemeleri tetiklemelidir.

Sterilizasyon

8.42. Uygun yerlere yerleştirilen uygun biyolojik indikatörler (Bİ), sterilizasyon prosesinin validasyonunu desteklemek için ek bir yöntem olarak düşünülmelidir. Bİ'ler üreticinin talimatlarına göre saklanmalı ve kullanılmalıdır. Bİ'lerin validasyonu desteklemek ve/veya sterilizasyon prosesini izlemek için kullanıldığı durumlarda (örneğin, etilen oksit ile), pozitif kontroller her sterilizasyon döngüsü için test edilmelidir. Bİ'ler kullanılıyorsa, **mikrobiyal kontaminasyonun** üretim veya diğer test süreçlerine aktarılmasını önlemek için sıkı önlemler alınmalıdır. İzolasyondaki Bİ sonuçları, diğer kritik parametreleri ve proses tasarım unsurlarını geçersiz kılmak için kullanılmamalıdır.

8.46. Malzemeler, ekipmanlar ve bileşenler, gerektiği durumlarda kendileri için uygunluğu valide edilmiş yöntemlerle sterilize edilmelidir. Sterilizasyondan sonra **yeniden kontaminasyonu** önlemek için uygun koruma sağlanmalıdır. Sterilize edilen maddeler sterilizasyondan hemen sonra kullanılmayacaksa, bunlar uygun şekilde kapatılmış ambalajlar kullanılarak saklanmalı ve maksimum bekletme süresi belirlenmelidir. Gerekçelendirildiği durumlarda, steril ambalajın bütünlüğü ve konfigürasyonu, öğelerin operatörler tarafından A sınıfına aktarılması sırasında kolayca dezenfekte edilmesine izin veriyorsa (örneğin, daha düşük sınıftan daha

yüksek sınıfa her aktarımda çıkarılabilen çoklu steril kaplamaların kullanılması), birden fazla steril ambalaj katmanıyla paketlenmiş bileşenlerin temiz odada saklanması gerekmez. Ürünler kapalı ambalajlarda muhafaza edilecekse ambalajlama işlemi sterilizasyondan önce gerçekleştirilmelidir.

8.47. Malzemelerin, ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin kapalı ambalajlarda sterilize edildiği ve daha sonra A sınıfına aktarıldığı durumlarda, bu işlem uygun onaylanmış yöntemler (örneğin, hava kilitleri veya transfer odacıkları (pass-through hatches)) kullanılarak ve kapalı ambalajın dış kısmının dezenfeksiyonu ile birlikte yapılmalıdır. Hızlı transfer portu teknolojisinin kullanımı da düşünülmelidir. Bu yöntemlerin **A ve B sınıfı alanların potansiyel kontaminasyon riskini** etkili bir şekilde kontrol ettiği gösterilmeli ve aynı şekilde dezenfeksiyon prosedürü, yapılan dezenfeksiyonun **ambalaj üzerindeki herhangi bir kontaminasyonu** ürünün B ve A sınıfı alanlara girişi için kabul edilebilir seviyelere indirmede etkili olduğu gösterilmelidir.

8.48. Malzemelerin, ekipmanların, bileşenlerin ve yardımcı öğelerin kapalı ambalajlarda veya kaplarda sterilize edildiği durumlarda, ambalaj seçilen sterilizasyon yöntemiyle uyumluluk açısından ve **partikül, mikrobiyal, endotoksin/pirojen veya kimyasal kontaminasyon** riskini en aza indirecek şekilde kalifiye olmalıdır. Ambalajların kapatılması işlemi valide edilmelidir. Validasyon, steril koruyucu bariyer sisteminin bütünlüğünü, sterilizasyondan önceki maksimum bekletme süresini ve sterilize edilmiş ürünlere atanan maksimum raf ömrünü dikkate almalıdır. Sterilize edilen her bir ürün için steril koruyucu bariyer sisteminin bütünlüğü kullanımdan önce kontrol edilmelidir.

8.49. Doğrudan veya dolaylı olarak ürünle temas etmeyen ve aseptik proses için gerekli olan ancak sterilize edilemeyen malzemeler, ekipmanlar, bileşenler ve yardımcı öğeler için etkili ve onaylanmış bir dezenfeksiyon ve transfer süreci uygulanmalıdır. Bu öğeler dezenfekte edildikten sonra **yeniden kontaminasyonu** önlemek için korunmalıdır. Bu maddeler ve **potansiyel kontaminasyon** yollarını temsil eden diğer maddeler çevresel izleme programına dahil edilmelidir.

Isı ile Sterilizasyon

8.53. Isı ile sterilizasyon döngüsünün yüksek sıcaklık aşamasının tamamlanmasından sonra, soğutma sırasında **sterilize edilmiş yükün kontaminasyonuna** karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Ürün veya sterilize edilmiş malzeme ile temas eden herhangi bir soğutma sıvısı veya gazı sterilize edilmelidir.

Nemli Isı ile Sterilizasyon

8.56. Sterilize edilecek ürünler, kapalı kaplardaki ürünler dışında, kuru olmalı, havanın uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine izin veren ve sterilizasyondan sonra **yeniden kontaminasyonu** önleyen koruyucu bir bariyer sistemi içinde paketlenmelidir.

Yüklenen tüm ürünler sterilizatörden çıkarıldığında kuru olmalıdır. Yükün kuruluğu, sterilizasyon işleminin kabulünün bir parçası olarak görsel inceleme ile onaylanmalıdır.

Kuru Isı Sterilizasyonu

8.66. Kuru ısı sterilizasyonu, bir ürünü veya nesneyi sterilize etmek için yüksek sıcaklıkta hava veya gaz kullanır. Kuru ısı sterilizasyonu özellikle **endotoksin/pirojen gibi termal olarak yok edilmesi zor kirleticilerin** termal olarak giderilmesinde kullanılır ve genellikle aseptik dolum için bileşenlerin hazırlanmasında kullanılır. Ürünün, bileşenlerin veya ekipmanın maruz kaldığı zaman ve sıcaklık kombinasyonu, belirlenen sınırlar dahilinde rutin olarak çalıştırıldığında yeterli ve tekrarlanabilir bir öldürücülük ve/veya **endotoksin/pirojen** inaktivasyonu/uzaklaştırma düzeyi oluşturmalıdır. Proses örneğin cam kapların bir fırında veya kesintisiz bir tünel prosesinde sterilizasyonu ve depirojenasyonu için kullanılabilir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Ürünlerin Filtre ile Sterilizasyonu

8.93. **Biyolojik yük** numuneleri bulk üründen ve son steril filtrasyondan hemen önce alınmalıdır. Yedekli bir filtreleme düzeneğinin kullanılması durumunda, ilk filtreden önce alınmalıdır. Numune alma sistemleri **kontaminasyona** yol açmayacak şekilde tasarlanmalıdır.

Form verme–Doldurma-Kapatma Teknolojsi (FFS)

8.97. FFS sürecinde kullanılan **ambalaj filmlerinin kontaminasyonu**; bileşen imalatı, tedariği ve elleçlenmesi sırasında uygun kontrollerle en aza indirilmelidir. Ambalaj filmlerinin kritikliği nedeniyle, tedarik edilen filmlerin tanımlanmış spesifikasyonları karşıladığından, malzeme kalınlığı ve mukavemeti, **mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu**, bütünlük ve baskıları dahil olmak üzere uygun kalitede olduğundan emin olmak için prosedürler uygulanmalıdır. **Ambalaj filmlerinin ve ilgili bileşenlerin** numune alma sıklığı, **biyolojik yükü** ve uygulanabildiği yerlerde **endotoksin/pirojen seviyeleri** FKS içinde tanımlanmalı ve kontrol edilmeli ve KKS'de dikkate alınmalıdır.

8.100. FFS'nin kalifikasyonu sırasında belirlenen kontroller **KKS** ile uyumlu olmalıdır.

8.111. **Polimer granülün partikül ve mikrobiyal kontaminasyonu**; polimer granülün depolamasının ve numune alma, dağıtım sistemlerinin uygun tasarımı, kontrolü ve bakımı ile önlenmelidir.

Liyofilizasyon

8.121. Liyofilizasyon kritik bir proses adımıdır ve ürünün veya malzemenin sterilitesini etkileyebilecek tüm faaliyetlerin sterilize edilmiş ürünün aseptik işleminin bir uzantısı olarak kabul edilmelidir. Liyofilizasyon ekipmanı ve prosesleri, ürünlerin liyofilizasyon için doldurulması ile liyofilizasyon işleminin tamamlanması arasında **mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu** önleyerek liyofilizasyon sırasında ürün veya malzeme sterilitesinin korunmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Uygulanan tüm kontrol önlemleri tesisin **KKS'si** tarafından belirlenmelidir.

8.122. Liyofilizatörün ve ilgili ekipmanın (örneğin, tepsiler, flakon destek halkaları) sterilizasyonu valide edilmeli ve sterilizasyon döngüsü ile kullanım arasındaki bekletme süresi APS sırasında uygun şekilde sorgulanmalıdır (bkz. madde 9.33). Liyofilizatör, sistem tasarımına

bağlı olarak düzenli bir şekilde sterilize edilmelidir. Bakım veya temizlik sonrasında yeniden sterilizasyon yapılmalıdır. Sterilize edilmiş liyofilizatörler ve ilgili ekipman sterilizasyondan sonra **kontaminasyondan** korunmalıdır.

8.123. Liyofilizatörler ve ilgili ürün transfer ve yükleme/boşaltma alanları operatör müdahalesini mümkün olduğunca en aza indirecek şekilde tasarlanmalıdır. Liyofilizatör sterilizasyonunun sıklığı, tasarıma ve **kullanım sırasında sistem kontaminasyonuyla** ilgili risklere göre belirlenmelidir. Bariyer teknolojisi ayrımı olmadan manuel olarak yüklenen veya boşaltılan liyofilizatörler her yüklemeden önce sterilize edilmelidir. Otomatik sistemlerle yüklenen ve boşaltılan veya kapalı bariyer sistemleriyle korunan liyofilizatörler için sterilizasyon sıklığı gerekçelendirilmeli ve **KKS'nin** bir parçası olarak belgelenmelidir.

Kapalı Sistemler

8.127. Kapalı sistemlerin kullanılması bitişik ortamdan **mikrobiyal, partikül ve kimyasal kontaminasyon** riskini azaltabilir. Kapalı sistemler her zaman manuel manipülasyon ihtiyacını ve buna bağlı riskleri azaltacak şekilde tasarlanmalıdır.

Tek Kullanımlık Sistemler (TKS-SUS)

8.132. Tek kullanımlık sistemler ile ilişkili olan ve **KKS'nin** bir parçası olarak değerlendirilmesi gereken bazı özel riskler vardır. Bu riskler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

i. **Ürün ve ürün temas yüzeyi arasındaki etkileşim (adsorpsiyon veya sızıntı yapanlar ve ekstrakte edilebilenler)**,

ii. Sabit yeniden kullanılabilir sistemlere kıyasla sistemin kırılgan yapısı,

iii. Manuel işlemlerin (sistemin incelenmesi ve taşınması dahil) ve yapılan bağlantıların sayısındaki ve karmaşıklığındaki artış,

iv. Montajın karmaşıklığı,

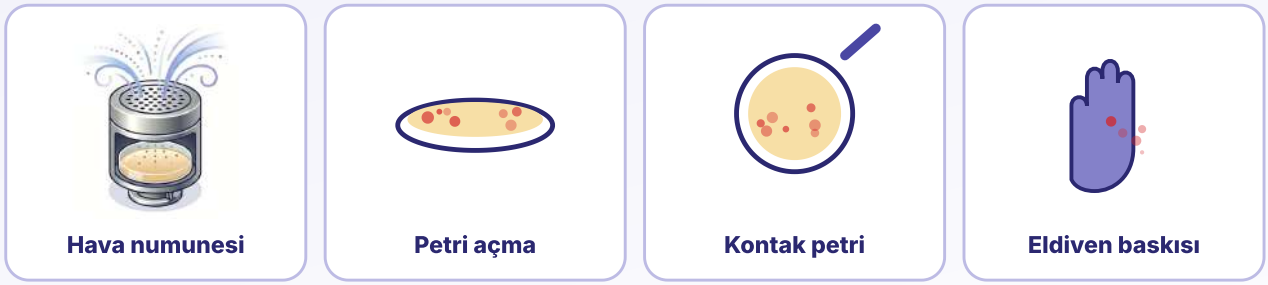
v. Sterilizasyon sınıfı filtreler için kullanım öncesi ve sonrası bütünlük testinin performansı (bkz. madde 8.87),

vi. **Delik ve sızıntı riski**,

vii. **Dış ambalajın açıldığı noktada sistemi tehlikeye atma potansiyeli**,

viii. **Partikül kontaminasyonu** riski.

9. ÇEVRESEL VE PROSES İZLEME



Genel

9.1. Tesisin çevresel ve proses izleme programı genel **KKS'nin** bir parçasını oluşturur ve **mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu** riskini en aza indirmek için tasarlanan kontrolleri izlemek için kullanılır. İzleme sisteminin her bir unsurunun (canlı, cansız ve APS) tek başına ele alındığında güvenilirliğinin sınırlı olduğu ve tek başına bir asepsi göstergesi olarak değerlendirilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, izledikleri sistemin tasarım, validasyon ve işletiminin güvenilirliğini doğrulamaya yardımcı olur.

Çevrenin ve Prosesin İzlemesi

9.7. A sınıfının izlenmesi, kritik işlemler sırasında aseptik proses koşullarının sürdürüldüğünü göstermelidir. İzleme, steril ekipman yüzeyleri, kaplar, kapaklar ve ürün için **en yüksek kontaminasyon riski taşıyan yerlerde** yapılmalıdır. İzleme konumlarının seçimi ve numune alma cihazlarının yönlendirilmesi ve konumlandırılması, kritik bölgelerden güvenilir veriler elde etmek için gerekçelendirilmeli ve uygun olmalıdır.

9.8. Numune alma yöntemleri üretim operasyonları için **kontaminasyon** riski oluşturmamalıdır.

Çevresel İzleme-Toplam Partikül

9.14. Potansiyel **kontaminasyon** risklerini değerlendirmek için veri elde etmek ve steril operasyonlar için ortamın kalifiye bir durumda tutulmasını sağlamak üzere **toplam partikül** izleme programı oluşturulmalıdır.

9.15. Her bir sınıflandırılmış alan için **havadaki partikül** konsantrasyonunun çevresel izlemesi için sınırlar Tablo 5'te verilmiştir.

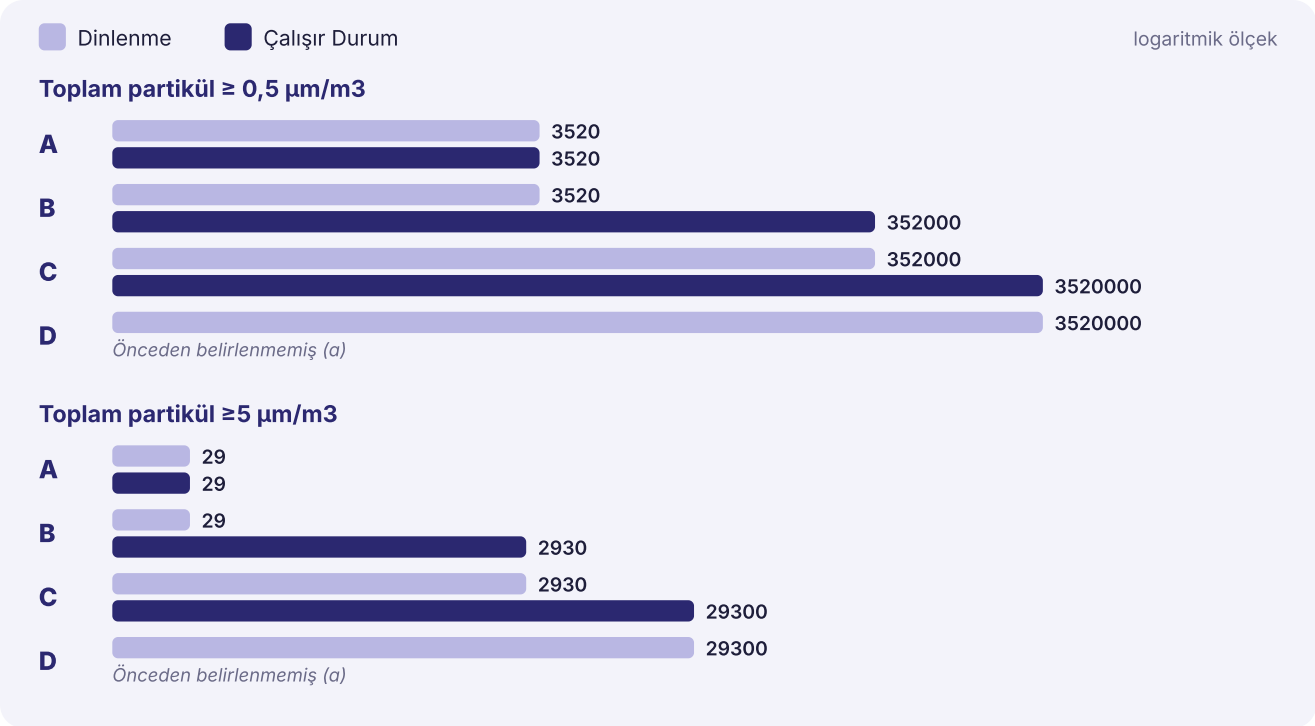
Tablo 5: İzleme için izin verilen maksimum toplam partikül konsantrasyonu

Sınıf	Toplam partikül için maksimum limitler ≥ 0,5 µm/m3		Toplam partikül için maksimum limitler ≥5 µm/m3	
	Dinlenme	Çalışır Durum	Dinlenme	Çalışır Durum
A	3520	3520	29	29
B	3520	352000	29	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	*Önceden belirlenmemiş (a)*	29300	*Önceden belirlenmemiş (a)*

(a)D sınıfı için çalışma limitleri önceden belirlenmemiştir. Üretici, risk değerlendirmesine ve uygulanabildiği yerlerde rutin verilere dayanarak çalışma limitlerini belirlemelidir.

Not 1: Tabloda "Dinlenme" durumu için verilen partikül limitlerine, operasyonların tamamlanmasından sonra insansız durumda kalifikasyon sırasında tanımlanan kısa bir "temizlik" süresinden (kılavuz değer 20 dakikadan az) sonra ulaşılmalıdır (bkz. madde 4.29).

Not 2: Özellikle ≥ 5 µm olan makro partikül sayımlarının zaman zaman A sınıfında gösterilmesi, elektronik gürültü, kaçak ışık, tesadüf kaybı vb. nedenlerle yanlış sayım olarak kabul edilebilir. Ancak, düşük seviyelerin art arda veya düzenli olarak sayılması olası bir kontaminasyon olayının göstergesi olabilir ve araştırılmalıdır. Bu tür olaylar oda havası besleme filtreleme sisteminin erken arızalanmasına, ekipman arızasına işaret edebilir veya makine kurulumu ve rutin çalışma sırasındaki kötü uygulamaların tanısı olabilir.



Tablo 5 verilerinin görünümü

9.20. İlgili prosesler nedeniyle **kirletici maddelerin** mevcut olduğu ve bunların partikül sayacına potansiyel olarak zarar verebileceği veya tehlike oluşturabileceği durumlarda (örneğin, **canlı organizmalar, toz ürünler ve radyasyon tehlikeleri**), yapılan izlemenin sıklığı ve stratejisi, çevresel sınıflandırma seviyesini riske maruz kalmadan önce ve sonra koruyacak nitelikte olmalıdır. Prosesin kapsamlı bir şekilde izlenmesini sağlamak için **canlı partikül** izleme sıklığında bir artış düşünülmelidir. Ayrıca, simüle edilmiş operasyonlar sırasında da izleme yapılmalıdır. Bu tür işlemler uygun aralıklarla gerçekleştirilmelidir. Yaklaşım **KKS**'de tanımlanmalıdır.

Çevresel İzleme ve Personel İzlemesi – Canlı Partikül

9.23. **Canlı partikül** izleme, temiz odalardaki kontrolleri etkileyebilecek olası **kontaminasyon** olaylarını tespit etmek için normal üretim operasyonları gerçekleşmediğinde (örneğin, dezenfeksiyon sonrası, üretim başlamadan önce, seri tamamlandığında ve kapatma süresinden sonra) temiz odalarda ve kullanılmayan ilgili odalarda da yapılmalıdır. Bir olay olması durumunda, düzeltici bir eylemin (örneğin, temizlik ve dezenfeksiyon) etkinliğinin doğrulanması için ek numune konumları kullanılabilir.

9.28. **Mikrobiyolojik kontaminasyon** sorunlarının tespitini hızlandırmak ve ürüne yönelik riski azaltmak için üreticiler tarafından hızlı yöntemler gibi uygun alternatif izleme sistemlerinin benimsenmesi dikkate alınmalıdır. Bu hızlı ve otomatik mikrobiyal izleme yöntemleri, hali hazırda kullanılan yöntemlere eşdeğer veya onlardan daha etkin oldukları valide edildikten sonra uygulamaya alınmalıdır.

9.30. **Canlı partikül kontaminasyonu** için aksiyon limitleri Tablo 6'da gösterilmektedir. .

Tablo 6: Canlı partikül kontaminasyonu için maksimum aksiyon limitleri

Sınıf	Hava numunesi CFU /m3	Petri açma(çap 90 mm) CFU /4 saat(a)	Kontak petri (çap 55 mm) CFU/ plaka(b)	Eldiven baskısı, Her iki elden
A	Üreme yok (c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) – Petri plakaları, A ve B sınıfı alanlarda işlemler süresince (ekipman kurulumu dahil) ortama maruz bırakılmalı ve en fazla 4 saat sonra gerektiği şekilde değiştirilmelidir (maruz bırakma süresi, geri kazanım çalışmaları dahil olmak üzere doğrulamaya dayanmalı ve kullanılan besiyerinin uygunluğu üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmamalıdır).

- C ve D sınıfı alanlar için, maruz kalma süresi (maksimum 4 saat) ve sıklığı kalite risk yönetimine dayanmalıdır.
- Her bir petri plakası 4 saatten az ortama maruz bırakılmalıdır.

(b) Kontak petri sınırları A ve B sınıfı alanlardaki ekipman, oda ve kıyafet yüzeyleri için geçerlidir. İşlevlerine bağlı olarak C ve D sınıfı alanlar için rutin önlük izlemesi normalde gerekli değildir.

(c) A sınıfı için herhangi bir **üremenin** inceleme ile sonuçlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Not 1: Yukarıdaki tabloda listelenen izleme yöntemi türlerinin örnek olduğu ve ürünün **kontamine** olabileceği kritik sürecin tamamında (örneğin, aseptik hat kurulumu, aseptik işleme, dolum ve liyofilizatör yüklemesi) bilgi sağlama amacını karşılamaları koşuluyla diğer yöntemlerin de kullanılabileceği unutulmamalıdır.

Not 2: Limitler doküman boyunca CFU olarak belirtilmiştir. Sonuçları CFU'dan farklı bir şekilde sunan farklı veya yeni teknolojiler kullanılıyorsa, üretici uygulanan limitleri bilimsel olarak gerekçelendirmeli ve mümkünse bunları CFU ile ilişkilendirmelidir.

Aseptik Proses Simülasyonu (APS)

9.32. Aseptik süreçler için uygulanan kontrollerin etkinliğinin periyodik olarak doğrulanması sürecine, ürün yerine steril bir besiyeri ve/veya temsil edici madde kullanılarak yapılan bir aseptik proses simülasyonu dahil edilmelidir. APS, aseptik prosesi veya aseptik prosesin unsurlarını valide etmek için birincil araç olarak düşünülmemelidir. Aseptik prosesin etkinliği, proses tasarımı, farmasötik kalite sistemine ve proses kontrollerine bağlılık, eğitim ve izleme verilerinin değerlendirilmesi yoluyla belirlenmelidir. Uygun bir besin ortamı ve/veya benzer malzemenin seçimi, ortamın ve/veya benzer malzemenin aseptik işlem sırasında ürün sterilliği için risk oluşturduğu değerlendirilen fiziksel ürün özelliklerini taklit etme kabiliyetine dayalı olarak yapılmalıdır. Üretim aşamalarının, ortaya çıkan **mikrobiyal kontaminasyonun** canlılığını dolaylı olarak etkileyebileceği durumlarda (örneğin, aseptik olarak üretilen yarı

katılar, tozlar, katı malzemeler, mikroküreler, lipozomlar ve ürünün soğutulduğu veya ısıtıldığı veya liyofilize edildiği diğer formülasyonlar), işlemleri mümkün olduğunca yakından temsil eden alternatif prosedürler geliştirilmelidir. Tamponlar gibi temsil edici malzemelerin APS'nin bazı bölümlerinde kullanıldığı durumlarda, temsil edici malzeme **herhangi bir potansiyel kontaminasyonun büyümesini** engellememelidir.

9.33. APS, rutin aseptik üretim sürecini mümkün olduğunca yakından taklit etmeli ve özellikle tüm kritik üretim adımlarını içermelidir:

i. APS, süreçte kullanılan malzemelerin sterilizasyon ve dekontaminasyon döngülerinden sonra kabın kapatıldığı noktaya kadar gerçekleştirilen tüm aseptik işlemleri değerlendirmelidir.

ii. Filtrelenemeyen formülasyonlar için, tüm ek aseptik adımlar değerlendirilmelidir.

iii. Aseptik üretimin inert bir atmosfer altında gerçekleştirildiği durumlarda, anaerobik simülasyon amaçlanmadığı sürece inert gaz proses simülasyonunda hava ile ikame edilmelidir.

iv. Steril tozların eklenmesini gerektiren proseslerde, değerlendirilmekte olan proseste kullanılanlarla aynı kaplarda kabul edilebilir bir temsil edici malzeme kullanılmalıdır.

v. Ayrılmış ünitelerde yürütülen operasyonların ayrı ayrı simülasyonundan kaçınılmalıdır (örneğin, kurutma, karıştırma, öğütme ve steril bir tozun alt bölümlere ayrılmasını içeren işlemler). Ayrı bir biçimde gerçekleştirilen simülasyonların her türlü kullanımı dokümante edilmiş bir gerekçeyle desteklenmeli ve bu tekil simülasyonların toplamının tüm süreci tam olarak kapsamaya devam ettiğinden emin olunmalıdır.

vi. Liyofilize ürünler için proses simülasyon prosedürü, en kötü durum çalışma parametrelerini temsil eden belirlenmiş, belgelenmiş ve gerekçelendirilmiş koşullar altında doldurma, taşıma, yükleme, liyofilizatör haznesindeki temsili bir bekleme süresi, boşaltma ve sızdırmaz biçimde kapama dahil olmak üzere tüm aseptik proses zincirini temsil etmelidir.

vii. Liyofilizasyon süreci simülasyonu, **kirleticilerin** canlılığını veya geri kazanımını etkileyebilecek olanlar dışında sürecin tüm yönlerini taklit etmelidir. Örneğin, çözeltinin kaynatılmasından veya gerçekten dondurulmasından kaçınılmalıdır. APS tasarımının belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gereken faktörler, uygulanabildiği yerlerde şunları içerir:

- Vakumu kırmak için nitrojen veya diğer proses gazları yerine hava kullanımı,
- Liyofilizatörün sterilizasyonu ile kullanımı arasındaki maksimum aralığın arttırılması
- Filtreleme ve liyofilizasyon arasındaki maksimum sürenin arttırılması ve
- En kötü durumların nicel yönleri, örneğin, en fazla sayıda tepsinin yüklenmesi, haznenin çevreye açık olduğu en uzun yükleme süresinin tekrarlanması.

9.35. APS, gereksiz **kontaminasyon** riskleri oluşturan uygulamaları haklı göstermek için kullanılmamalıdır.

9.36. APS planı geliştirilirken aşağıdakiler göz önünde bulundurulmalıdır:

i. Konteyner boyutu ve hat hızı gibi ilgili değişkenleri ve bunların proses üzerindeki etkilerini kapsayan en kötü durum koşullarının belirlenmeli. Değerlendirme sonucu seçilen değişkenler gerekçelendirilmelidir.

ii. Validasyon için kullanılacak kap/kapak kombinasyonlarının temsili boyutları belirlenmeli. Proses eşdeğerliğinin bilimsel olarak gerekçelendirildiği durumlarda, farklı ürünler için aynı kap/kapak konfigürasyonunun validasyonu için bloklama veya matris yaklaşımı düşünülebilir.

iii. Aseptik proses sırasında işleme maruz kalan steril ürün ve ekipman için izin verilen maksimum bekletme süreleri.

iv. Kap başına doldurulan hacim, ortamın **steril ürünü doğrudan kontamine edebilecek tüm ekipman ve bileşen yüzeyleriyle** temas etmesini sağlamak için yeterli olmalıdır. Kullanılan hacim, **potansiyel mikrobiyal büyümeyi** desteklemek ve inceleme esnasında türbiditenin tespit edilebilmesini sağlamak için yeterli tepe boşluğu sağlamalıdır.

v. Anaerobik simülasyon amaçlanmadığı sürece, rutin aseptik üretim işleminde kullanılan herhangi bir inert gazın yerine hava kullanılması gerekmektedir. Bu durumlarda, genel validasyon stratejisinin bir parçası olarak az sıklıkla gerçekleştirilen anaerobik simülasyonların dahil edilmesi düşünülmelidir.

vi. Seçilen besiyeri, ilgili farmakopede tanımlandığı gibi belirlenmiş bir referans mikroorganizma grubunu ve uygun şekilde temsil edici yerel izolatları yetiştirme kapasitesine sahip olmalıdır.

vii. **Mikrobiyal kontaminasyonun** tespit yöntemi, **kontaminasyonun** güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlamak için bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

viii. Proses simülasyonu, süreci, müdahaleleri gerçekleştiren operatörleri, vardiya değişikliklerini ve proses ortamının steril bir ürünün üretimi için uygun koşulları sağlama kapasitesini sınamak için yeterli süreye sahip olmalıdır.

ix. Üretim personelinin farklı veya uzun vardiyalar uyguladığı durumlarda, APS, ürün sterilitesi için risk oluşturduğu değerlendirilen vardiyalara özgü faktörleri, örneğin, bir operatörün temiz odada bulunabileceği maksimum süreyi içerecek şekilde tasarlanmalıdır.

x. Prosesin gerçekleşmediği normal aseptik üretim kesintilerinin simüle edilmesi (örneğin, vardiya değişimleri, dağıtım kaplarının yeniden doldurulması, ek ekipmanların devreye alınması).

xi. Çevresel izlemenin, rutin üretim için gerekli olduğu şekilde ve proses simülasyonunun tüm süresi boyunca yürütülmesini sağlamak.

xii. Bariyer Teknolojilerinin kullanımı veya steril aktif maddelerin üretimi gibi kampanyalı üretimin gerçekleştiği durumlarda, proses simülasyonunun kampanyanın hem başlangıcı hem de sonuyla ilişkili riskleri simüle edecek ve kampanya süresinin herhangi bir risk oluşturmadığını gösterecek şekilde tasarlanması ve gerçekleştirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

xiii. "Üretim veya kampanya sonu APS" uygulaması ek bir güvence veya inceleme amaçlı olarak kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalar **KKS'de** gerekçelendirilmeli ve rutin APS'nin yerini almamalıdır. Kullanılması halinde, **herhangi bir kalıntı ürünün potansiyel mikrobiyal**

kontaminasyonun geri kazanımını olumsuz etkilemediği gösterilmelidir.

9.41. Doldurulmuş APS birimleri inkübasyondan önce çalkalanmalı, döndürülmeli veya ters çevrilerek besiyerinin kabın tüm iç yüzeyleriyle temas etmesi sağlanmalıdır. APS'den gelen tüm entegre birimler, kozmetik kusurları olan veya tahribatsız in-proses kontrollerden geçen üniteler de dahil olmak üzere inkübe edilmeli ve değerlendirilmelidir. Proses simülasyonu sırasında atılan ve inkübe edilmeyen birimler rutin dolum sırasında atılan birimlerle karşılaştırılabilir olmalıdır ve bu işlem, yalnızca üretim SOP'lerinde ünitelerin aynı koşullar altında çıkarılması gerektiği açıkça belirtiliyorsa (örneğin, müdahale türü, hat konumu, çıkarılan ünitelerin sayısı) gerçekleştirilmelidir. Bir besiyeri dolum müdahalesi sırasında hiçbir koşulda bir üretim çalışması sırasında çıkarılandan daha fazla birim seriden çıkarılmamalıdır. Örnekler arasında rutin üretim sırasında kurulum işleminden sonra veya belirli bir müdahale türünü takiben atılması gerekenler yer alabilir. Süreci tam olarak anlamak ve aseptik kurulum veya zorunlu hat temizlikleri sırasında **kontaminasyon** risklerini değerlendirmek için bu üniteler tipik olarak ayrı olarak inkübe edilir ve ancak bunların APS için kabul kriterlerine dahil edilmeleri gerekmez.

9.43. Doldurulmuş APS üniteleri, **mikrobiyal büyümenin** görsel olarak tespit edilmesini sağlamak için şeffaf bir kapta inkübe edilmelidir. Ürün kabının şeffaf olmadığı durumlarda (örneğin, amber cam, opak plastik), **kontaminasyonun** tespitine yardımcı olmak için aynı konfigürasyona sahip şeffaf kaplar ikame edilebilir. Aynı konfigürasyona sahip şeffaf bir kap ikame edilemediğinde, **mikrobiyal üremenin** tespiti için uygun bir yöntem geliştirilmeli ve valide edilmelidir. **Kontamine ünitelerden** izole edilen mikroorganizmalar, **kontaminantın** muhtemel kaynağının belirlenmesine yardımcı olmak için, uygulanabilir olduğunda tür düzeyinde tanımlanmalıdır.

9.44. Doldurulmuş APS birimleri, **potansiyel kontaminasyonun** mümkün olan en iyi şekilde geri kazanılmasını sağlamak için gereksiz yere geciktirilmeden inkübe edilmelidir. İnkübasyon koşullarının ve süresinin seçimi bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve **mikrobiyal kontaminasyonun** tespitinde uygun bir hassasiyet düzeyi sağlamak üzere valide edilmelidir.

9.45. İnkübasyon tamamlandığında:

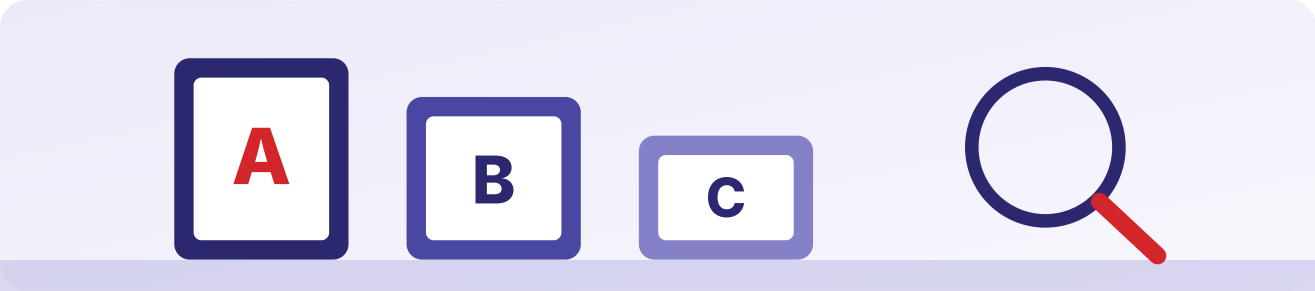
i. Doldurulmuş APS birimleri **mikrobiyolojik kontaminasyonun** tespiti için uygun şekilde eğitilmiş ve kalifiye olmuş personel tarafından incelenmelidir. İnceleme, herhangi bir **mikrobiyal kontaminasyonun** tespit edilmesini kolaylaştıracak koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

ii. Doldurulan ünitelerden alınan numuneler, uygun bir referans organizma yelpazesi ve uygun şekilde temsil edilen yerel izolatlar ile aşılanarak pozitif kontrole tabi tutulmalıdır.

10. KALİTE KONTROL

10.6. Sterilite testi aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Sterilite testi için alınan numuneler serinin tamamını temsil etmeli, ancak özellikle **serinin kontaminasyon riskinin en yüksek olduğu düşünülen kısımlarından** alınan numuneleri içermelidir.

SÖZLÜK



Asepsi

Aseptik bir çalışma alanı kullanılarak ve maruz kalan steril ürünün **mikrobiyal kontaminasyonunu** önleyecek şekilde faaliyetler gerçekleştirilerek elde edilen kontrol durumu.

Aseptik Hazırlama/Proses

Steril ürün, kap ve/veya cihazların, **mikrobiyal, endotoksin/pirojen ve partikül kaynaklı kontaminasyonunu** önlemek için hava beslemesinin, malzemelerin ve personelin düzenlendiği kontrollü bir ortamda işlenmesi.

Dekontaminasyon

Bir alandan, nesneden veya kişiden herhangi bir **kirleticinin** (**kimyasal, atık, kalıntı** veya **mikroorganizma**) çıkarılması veya azaltılmasına yönelik genel süreç. Kullanılan dekontaminasyon yöntemi (örneğin temizlik, dezenfeksiyon, sterilizasyon) dekontamine edilen öğenin kullanım amacına uygun bir temizlik seviyesine ulaşmak için seçilmeli ve doğrulanmalıdır.

Hava Kilidi

Birbirine bitişik odalar (genellikle farklı hava temizlik standartlarına sahip) arasında hava basıncı kontrolünü sağlamak için inşa edilmiş, kilitli kapıları olan kapalı bir alan. Hava kilidinin amacı daha az kontrol edilen bir alandan **partikül madde ve mikroorganizma kontaminasyonunun** girişini engellemektir.

İçsel Steril Bağlantı Cihazı

Bağlantı işlemi sırasında **kontaminasyon** riskini azaltan bir cihaz; bunlar mekanik veya füzyon kapatma olabilir.

İlk Hava

Kritik bölgeye ulaşmadan önce havaya **kontaminasyon** ekleme potansiyeli olan, açıktaki ürün ve ürünle temas eden yüzeylerle temas etmeden önce kesintiye uğramamış filtrelenmiş havayı ifade eder.

İzolatör

İç kısmının dış ortamdan (örneğin, çevredeki temizoda havası ve personel) kesintisiz, sürekli izolasyonunu sağlayan A sınıfı koşulları karşılayan bir iç çalışma bölgesine sahip, tekrarlanabilir iç biyodekontaminasyona tabi tutulabilen bir muhafaza alanı. İki ana tip izolatör vardır:

i. Kapalı izolatör sistemleri, çevreye açılan açıklıklar kullanmak yerine yardımcı ekipmana aseptik bağlantı yoluyla malzeme aktarımı gerçekleştirerek izolatörün iç kısmının dışarıdan **kirlenmesini** önler. Kapalı sistemler operasyonlar boyunca sızdırmaz kalır.

ii. Açık izolatör sistemleri, operasyonlar sırasında bir veya daha fazla açıklıktan sürekli veya yarı sürekli malzeme girişine ve/veya çıkışına izin verecek şekilde tasarlanmıştır. **Dış kirleticilerin** izolatöre girmesini engellemek için mühendislik çözümleri tasarlanmıştır (örneğin, sürekli aşırı basınç kullanılarak).

Kontaminasyon

Üretim, numune alma, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, depolama veya nakliye sırasında bir hammadde, ara madde, etkin madde veya ilaç ürününün içine veya üzerine **mikrobiyolojik nitelikteki safsızlıkların** (**mikroorganizma** miktarı ve türü, **pirojen**) veya **yabancı partikül maddelerin** istenmeyen şekilde girmesi ve ürün kalitesini olumsuz etkileme potansiyeli.

Kontaminasyon Kontrol Stratejisi (KKS)

Mikroorganizmalar, endotoksin/pirojen ve partiküller için, proses performansı ve ürün kalitesini güvence altına alan, mevcut ürün ve proses anlayışından türetilen planlı kontroller dizisi. Kontroller, etkin madde, yardımcı madde, ilaca ait materyaller ve bileşenlerle ilgili parametreleri ve nitelikleri, tesis ve ekipmanın işletme koşullarını, proses içi kontrolleri, bitmiş ürün spesifikasyonlarını, ve izleme ve kontrol yöntemlerini ve sıklığını içerebilir.

Temiz Oda

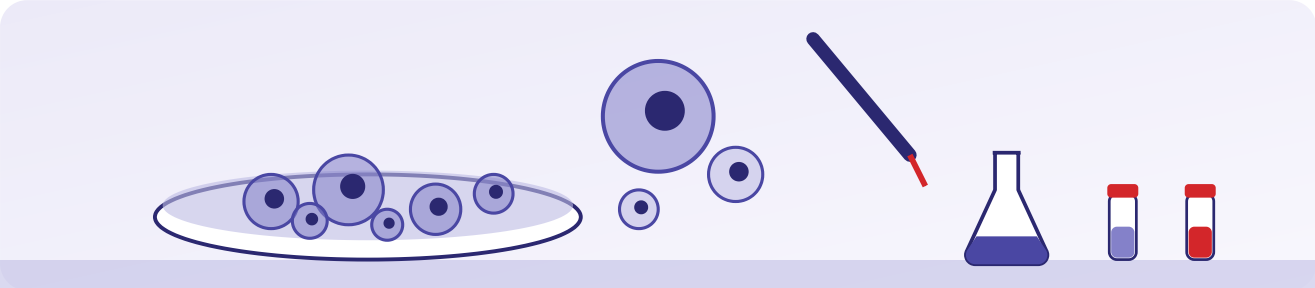
İlaç ürünlerinin **partikül ve mikrobiyal kontaminasyonunu** önlemek için tasarlanan, bakımı yapılan ve kontrol edilen oda. Böyle bir oda için uygun bir hava temizlik seviyesi belirlenir ve bu temizlik seviyesi tekrarlanabilir bir şekilde sağlanır.

Temizlik

Ürün kalıntıları veya **dezenfektan kalıntıları** gibi **kontaminasyonun** giderilmesi için bir işlem.

EK-2A

İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN İMALATI



PRENSİP

Üretim süreçlerinde kullanılan maddeler ve işleme koşulları, **belirli hücre ve mikroorganizmaların büyümesi** için uygun koşullar sağlaması nedeniyle, **yabancı mikrobiyal kontaminantların** (örneğin, **bakteri, mantar**) büyümesi için de fırsat sağlar. Ayrıca bazı ürünlerin, özellikle **harici viral kontaminantları** inaktive etmek veya uzaklaştırmak için tasarlanan pek çok saflaştırma tekniğine karşı dayanma yetenekleri sınırlı olabilir. Proseslerin, ekipmanların, tesislerin, yardımcı tesislerin tasarımı, tamponların ve reaktiflerin hazırlanma ve eklenme koşulları, numune alma ve operatörlerin eğitimi (vb. mühendislik ve teknik kontroller) bu tür **kontaminasyon** vakalarını en aza indirmek için kilit hususlardır.

Sterilize edilemeyen (örneğin, filtrasyonla) biyolojik materyallerin işlenmesi, **kontaminantların** karışmasını en aza indirmek için aseptik olarak gerçekleştirilmelidir. Spesifik üretim yöntemlerinin (örneğin, virüslerin uzaklaştırılması veya inaktivasyonu) validasyonu için, mevcutsa diğer kılavuz dokümanlarına başvurulmalıdır. Uygun çevresel kontrollerin ve izlemenin, mümkün olan her yerde kapalı sistemlerin ve ürünle temas eden ekipmanların steril tek kullanımlık olmasıyla birlikte, yerinde temizleme ve sterilizasyon sistemlerinin uygulanması kazara **kontaminasyon** ve **çapraz kontaminasyon** riskini önemli ölçüde azaltabilir.

BÖLÜM 1 FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

Kalite Risk Yönetimi

1.2 İİU; tıbbi araştırma aşamasındaki İTTÜ'lerin üretiminden, teknoloji transferinden ve ticari üretimden, ürünün üretiminin sonlandırılmasına kadar olan tüm yaşam döngüsü aşamaları için geçerlidir. Biyolojik süreçler, doğal değişkenlik gösterebilir, bu nedenle yan ürünlerin aralıkları ve doğası değişken olabilir. Sonuç olarak, Ek-20'de ayrıntıları detaylandırılan Kalite

Risk Yönetimi (KRY) ilkeleri, bu tıbbi ürün sınıfı için özellikle önemlidir ve değişkenliği en aza indirmek, **kontaminasyon** ve **çapraz kontaminasyon** fırsatlarını azaltmak amacıyla geliştirme ve üretim adımlarının tüm aşamalarında kontrol stratejilerini geliştirmek için kullanılmalıdır.

BÖLÜM 3 TESİSLER VE EKİPMAN

TESİSLER

Üretim Alanları

3.1 Üretim tesislerinin uygun tasarımı ve işletimi ile tüm ürünler için **çapraz bulaşma** önlenmelidir. **Çapraz bulaşmaya** karşı alınan önlemler, ürün kalitesine yönelik risklerle orantılı olmalıdır. Risklerin değerlendirilmesi ve kontrolü için Kalite Risk Yönetimi prensipleri kullanılmalıdır.

Bazı İTTÜ'ler ve bunların üretimine dahil olan **materyaller** (örneğin, **virüsler**) **tarafından oluşturulan risk** düzeyine bağlı olarak, riskin kontrol edilebilmesi amacıyla üretim ve/veya ambalajlama işlemleri için tesislerin ve ekipmanların tahsis edilmesi gerekli olabilir. Operasyonel ve/veya teknik önlemlerle yeterince kontrol edilemeyen bir risk arz eden İTTÜ'lerin üretimi için ayrılmış üretim alanları kullanılmalıdır.

3.2 Aynı alanda iki veya daha fazla farklı İTTÜ'nün/serinin eşzamanlı üretimine, tüm üretim aşamalarında yeterli operasyonel ve/veya teknik kontrolün alınması şartıyla ve uygulanan önlemlerin KRY ilkeleri kapsamında gerekçelendirildiği takdirde izin verilebilir. Örneğin:

(a) **Çapraz bulaşmayı** veya materyallerin karışmasını önlemek için uygun önlemlerin alınması şartıyla aynı odada aynı anda birden fazla kapalı izolatörün (veya diğer kapalı sistemlerin) kullanılması kabul edilebilir.

(b) Aynı oda içinde farklı viral vektörleri işlemek için birden fazla izolatör kullanıldığında, odadan ve tesisten hava çıkışı %100 olmalıdır (yani hava devir daim olmamalıdır). Ek olarak, viral vektörlerin eşzamanlı üretimi durumunda; kapalı, ayrı ve tek yönlü atık işlemenin sağlanması gereklidir.

(c) Aynı odada birden fazla biyogüvenlik kabininin kullanılma olasılığı, ancak faaliyetleri ayırmak için etkin teknik ve organizasyonel önlemler alındığında kabul edilebilir. Birden fazla biyogüvenlik kabininin eşzamanlı kullanımı ek riskler içerir ve bu nedenle uygulanan önlemlerin, ürünün kalitesine yönelik riskleri ve herhangi bir karışıklığı önlemek için etkili olduğu gösterilmelidir. Dayanağı, KRY ilkelerine uygun olarak gerekçelendirilmelidir.

(d) Kapalı sisteme sahip olduklarının gösterilebilmesi durumunda, aynı alanda birden fazla kapalı sistemin kullanımına izin verilir.

3.10 Üretim tesislerinin **partikül ve mikrobiyal kontaminasyonunun** çevresel kontrol derecesi, başlangıç maddelerinin potansiyel **kontaminasyon** seviyesi ve ürüne yönelik riskler göz önünde bulundurularak, ürüne ve üretim adımına uyarlanmalıdır. Mikrobiyolojik çevresel

izlem programı, KRY ilkeleri tarafından belirtilen durumlarda, **spesifik mikroorganizmaların** (örneğin, **konakçı organizma, mayalar, küfler, anaeroblar, vb.**) varlığını tespit etmeye yönelik yöntemlerin dahil edilmesiyle desteklenmelidir.

3.11 Proseslerin kapalı olmadığı ve takip eden bir mikrobiyal inaktivasyon prosesi olmaksızın ürünün doğrudan ortam koşullarına maruz kaldığı durumlarda (örn. takviyelerin, besiyerlerinin, tamponların, gazların eklenmesi ve manipülasyonlar sırasında) uygun çevresel koşullar uygulanmalıdır. Aseptik manipülasyonlar için Ek 1'e uygun parametreler (yani B sınıf arka plana sahip A sınıf ortam) uygulanmalıdır. Çevresel izleme programı, **canlı ve cansız kontaminasyon** ile hava basıncı farklarının test edilmesini ve izlenmesini içermelidir. İzleme noktaları KRY ilkelerine göre belirlenmelidir. Numune sayısı, hacim, izleme sıklığı, alarm ve aksiyon limitleri, KRY ilkeleri dikkate alınarak, uygun olarak oluşturulmalıdır. Numune alma yöntemleri, üretim operasyonları için **kontaminasyon** riski oluşturmamalıdır. Proseste uygun kontrolün gerekli olduğu durumlarda, sıcaklık ve bağıl nem izlenmelidir. Tüm çevresel izleme sonuçları trend haline getirilmelidir.

3.13 Kapalı sistemler için, bir KRY değerlendirmesinin sonucuna göre, B Sınıfı arka planda A Sınıfından daha düşük sınıflandırılmış bir alan kabul edilebilir. Uygun hava sınıflandırması ve izleme seviyesi, ürünün doğası, üretim prosesi ve kullanılan ekipman dikkate alınarak spesifik riskler ışığında belirlenmelidir. KRY, özellikle izlemenin bir **kontaminasyon** kaynağı olabileceği durumlarda, kullanılan teknolojinin azaltılmış izlemeyi destekleyip desteklemediğini belirlemek için kullanılmalıdır.

Ek olarak:

(a) **Mikrobiyal bulaşma** ve **çapraz bulaşma** riskini önlemek için yeterli kontrol önlemleri uygulandığı takdirde (örneğin materyallerin uygun kontrolü, personel akışları ve temizlik), tek kullanımlık steril kitler içinde işleme veya kapalı, otomatik üretim platformu kullanılarak işleme veya kapalı şişelerde, torbalarda veya fermentörlerde C Sınıfında inkübasyon gibi teknolojilerin kullanımı kabul edilebilir. Materyaller daha sonra daha yüksek sınıfa sahip bir temiz alana taşınırsa özel dikkat gösterilmelidir.

(b) Kapalı sistemin tüm kullanım boyunca bütün olarak kaldığı kanıtlanabilirse, D Sınıfı bir arka plan kabul edilebilir.

Kapalı sistem oluşturulmasına ilişkin Ek-1 gereklilikleri dikkate alınmalıdır.

BÖLÜM 5 ÜRETİM

Genel

5.1 İTTÜ'ler, **hayvan spongiform ensefalopati ajanlarının** beşeri tıbbi ürünler yoluyla **bulaşma** riskini en aza indirmeye ilişkin geçerli ulusal gerekliliklere uymalıdır.

Gen tedavisi İTTÜ'leri için **viral güvenlik**, üretim süreci boyunca başlangıç maddeleri (hücre bankaları ve viral tohum stokları dahil) ve hammaddelerin kalitesini sağlayan sistemlere sahip olarak sağlanmalıdır.

5.2 **Enfekte donörlerden** alınan replikasyon yetkin vektörleri veya materyalleri içeren numune alma, ekleme ve transfer koşulları, **viral/enfekte materyalin salınımını** önlemelidir.

5.3 Prosesin her aşamasında, materyal ve ürünler **mikrobiyal ve diğer bulaşmalardan** korunmalıdır. Uygun **bulaşma kontrol ve izleme stratejileri** uygulanmalıdır (bkz. madde 3.4 BKS). Farklı donörlerden ve uygulanabilir olduğunda farklı pozitif serolojik belirteçlere sahip donörlerden alınan hücre preparatları arasında **çapraz bulaşma** riskine özellikle dikkat edilmelidir.

5.4 Canlı doku ve hücrelerin teminiyle ilişkili biyolojik yükü azaltmak için **antimikrobiyallerin** kullanımı gerekli olabilir. Ancak **antimikrobiyallerin** kullanımı, aseptik üretim gereksiniminin yerini almaz. **Antimikrobiyaller** kullanıldığında kullanımları kaydedilmelidir; bitmiş üründe mevcudiyeti Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasında özel olarak öngörülmediği sürece (örneğin, bitmiş ürün matrisinin bir parçası olan antibiyotikler) **antimikrobiyaller** mümkün olan en kısa sürede uzaklaştırılmalıdır. Ayrıca antimikrobiyallerin herhangi bir ürün **mikrobiyal kontaminasyon** testini veya sterilite testini etkilemediğinden ve bitmiş üründe bulunmadıklarından emin olmak önemlidir (Klinik Araştırma Başvurusu veya Ruhsat Dosyasında özel olarak gerekçelendirilmedikçe).

5.6 Primer ve sekonder ambalajlama işlemleri için bir program kurulurken, **çapraz bulaşma**, karışma veya değişme riskinin en aza indirilmesine özel dikkat gösterilmelidir. Sterilite ve/veya düşük **biyolojik yük** gerekliliklerine uyulmalı ve ayrıştırma stratejileri uygulanmalıdır.

5.9 Kromatografi ekipmanlarının kullanıldığı durumlarda, özellikle kampanya üretiminde ve çoklu ürün ortamlarında kullanıldığında, matrisler, yuvalar ve ilgili ekipman için uygun bir kontrol stratejisi (risklere uyarlanarak) uygulanmalıdır.Aynı matrisin farklı proses aşamalarında tekrar kullanılması, taşınan **kontaminasyon** riski nedeniyle önerilmez. Bu tür herhangi bir yeniden kullanım, uygun validasyon verileriyle desteklenmelidir. Kromatografi kolonlarının kabul kriterleri, çalışma koşulları, rejenerasyon yöntemleri, kullanım ömrü ve sanitizasyon veya sterilizasyon yöntemleri tanımlanmalıdır.

5.10 Herhangi bir kriyoprezervasyon aşamasında özel gereksinimlere çok dikkat edilmelidir, örneğin, donma veya çözülme sırasında sıcaklık değişim hızı. Depolama haznesinin tipi, yerleştirme ve geri alma prosesi, **çapraz bulaşma** riskini en aza indirmeli, ürünlerin kalitesini korumalı ve doğru şekilde alınmasını kolaylaştırmalıdır. Pozitif serolojik belirteçlere sahip ürünlerin güvenli bir şekilde taşınması ve depolanması için dokümante edilmiş prosedürler mevcut olmalıdır.

Üretimde Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

5.12 Üretilen ürünler tarafından oluşturulan **çapraz bulaşma** risklerini değerlendirmek ve kontrol etmek için kanıta dayalı bir KRY süreci uygulanmalıdır.

5.14 **Canlı organizmaların kazara salınmasıyla** başa çıkmak için bir acil durum planı yürürlükte olmalıdır. Bu planda; sınırlama, operatörlerin korunması, temizlik, dekontaminasyon ve kullanıma güvenli geri dönüş için yöntem ve prosedürler ele alınmalıdır. Özellikle **canlı organizmaların kazara dökülmesine** hızlı ve güvenli bir şekilde müdahale edilmelidir. KRY süreci doğrultusunda her organizma veya ilgili organizma grupları için dekontaminasyon önlemleri mevcut olmalıdır. Dekontaminasyon önlemlerinin etkinliği valide edilmelidir.

5.15 Açık bir şekilde **bulaşma** olduğunda, **dökülmeler** veya **aerosoller** gibi ya da **potansiyel olarak tehlikeli bir organizma** söz konusu olduğunda, evrak işleri de dahil olmak üzere üretim ve kontrol materyalleri yeterince dezenfekte edilmeli veya bilgiler dışarıya başka yollarla taşınmalıdır. Etkilenen alandaki ürünler ve diğerleri üzerindeki etkilerinin bir değerlendirmesi de yapılmalıdır.

5.16 **Çapraz bulaşma** riskleri, ürünün özellikleri (örneğin, başlangıç maddelerinin biyolojik özellikleri, saflaştırma tekniklerine dayanma olasılığı) ve üretim prosesi (örneğin, dış kaynaklı **mikrobiyal kontaminantlara** üreme fırsatı sağlayan proseslerin uygulanması) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Sterilize edilemeyen İTTÜ'ler için, **kontaminantların** girişini en aza indirmek için tüm açık işlemler (örneğin, dolum) aseptik olarak gerçekleştirilmelidir.

5.17 **İstenmeyen aerosol** oluşumuna yol açabilecek tüm üretim adımlarında (örneğin, santrifüjleme, vakum altında çalışma, homojenizasyon ve sonikasyon), **çapraz kontaminasyonu** önlemek için uygun, hafifletici tedbirler uygulanmalıdır. **Enfeksiyöz materyallerle** çalışırken özel önlemler alınmalıdır.

5.18 Belirlenen risklere uygun olarak **çapraz kontaminasyonu** önlemek için tedbirler alınmalıdır. **Çapraz bulaşmayı** önlemek için değerlendirilebilecek tedbirler, aşağıdakilerle sınırlı olmamakla birlikte şunları içerir:

- **(a)** ayrılmış tesisler,
- **(b)** tüm üretim tesisini tahsis etmek veya bağımsız bir üretim alanını kampanya bazında (zamanda ayırma) tahsis etmek ve ardından etkinliği valide edilmiş bir temizlik prosesi uygulamak,
- **(c)** uygun temizlik prosedürleri:
  - **i.** temizleme prosedürü (teknik, sanitasyon adımlarının sayısı, vb.), ürünün ve üretim prosesinin spesifik karakteristiklerine uyarlanmalıdır;
  - **ii.** gerekli temizlik ve dekontaminasyon prosedürlerini, bunların sıklığı da dahil olmak üzere, belirlemek için bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir;
  - **iii.** asgari olarak her seri arasında uygun temizlik ve dekontaminasyon uygulanmalıdır; ve
  - **iv.** tüm temizlik ve dekontaminasyon prosedürleri valide edilmelidir.
- **(d)** proses ekipmanları arasında materyal veya ürün transferi ve işleme için "kapalı sistemlerin" kullanılması,
- **(e)** **potansiyel hava kaynaklı kontaminantları** belirli bir alan içinde sınırlandırmak için hava kilitlerinin ve kademeli basınç farklarının uygun biçimde kullanılması,
- **(f)** tek kullanımlık sistemlerin kullanımı,

(g) diğer uygun organizasyonel önlemlerden bazıları aşağıda yer almaktadır:

i. ekipmanın belirli parçalarının (örneğin, filtreler) belirli bir risk profiline sahip belirli bir ürün tipine tahsis edilmesi;

ii. **yüksek kontaminasyon riski olan ürünlerin** işlendiği alanlarda özel koruyucu giysiler bulundurmak;

iii. **atıkların**, **kontamine durulama suyunun** ve **kirlenmiş kıyafetlerin** yönetimi için yeterli önlemlerin uygulanması; ve

iv. personel hareketlerine kısıtlamalar uygulamak.

İTTÜ Etkin Maddeleri Dahil Farklı Tür Materyallerin Kontrolü

Hammaddeler ve yardımcı maddeler

Üretim prosesini belirlemeden önce ve ilgili materyalde bir değişiklik uygulandığında, bir KRY süreciyle, ilgili **materyalden kontaminasyon riski** ve bunların tüm üretim prosesi ve ortaya çıkan ürün üzerindeki etkisi değerlendirilmelidir. Materyallerin kalitesine yönelik riskleri azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

Üretim ve depolama sırasında İTTÜ ile doğrudan temas eden materyal

İTTÜ ile doğrudan temas eden tüm materyaller uygun kalitede olmalıdır. Özellikle tek kullanımlık sistemler için **mikrobiyolojik kontaminasyon** riski değerlendirilmelidir.

5.23 KRY ilkelerinin toplam tedarik zincirine uygulanması, materyal kalitesine yönelik riskleri anlama sürecinin kritik bir parçasıdır. ICH Q8 Farmasötik Geliştirme Kılavuzunda açıklanan tasarım yoluyla kalite ilkeleri (QbD) uygulanabilir:

(a) Ruhsat Sahibi, Ürün Risk Profilleri (PRP) aracılığıyla üretim sırasında ürünle doğrudan temas halinde olan tek kullanımlık sistemler, primer ambalaj malzemeleri ve diğer malzemeler gibi, İTTÜ etkin maddelerini, başlangıç maddelerini, hammaddeleri ve diğer materyalleri nelerin oluşturduğunu tanımlamalıdır. Ürün Risk Profilleri, her bir materyale uygulanan kontrol seviyelerini doğrulamak için kullanılmalıdır.

(b) Ürün Risk Profilini uygun biçimde oluşturabilmek için; İTTÜ için Hedef Ürün Kalite Profili (QTPP) oluşturulmalı ve Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ve Kritik Proses Parametreleri (CPP) tanımlanmalıdır.

(c) Kullanılan her materyal için, kaynağından bitmiş ürün dozaj formuna dahil edilmesine kadar, kalite, güvenlik ve fonksiyona yönelik riskler belirlenmelidir.

Göz önünde bulundurulması gereken alanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içermelidir:

i. **bulaşıcı spongiform ensefalopati**;

ii. **viral kontaminasyon** potansiyeli;

iii. **mikrobiyolojik kontaminasyon** veya **endotoksin/pirojen kontaminasyonu** potansiyeli;

iv. genel olarak, **hammaddelerden kaynaklanan veya prosesin bir parçası olarak ortaya çıkan ve taşınan herhangi bir safsızlık** potansiyeli;

v. steril olduğu iddia edilen materyaller için sterilite güvencesi;

vi. tahsis edilmiş ekipman ve/veya tesislerin olmadığı durumda **diğer proseslerden taşınan safsızlık** potansiyeli;

vii. uygulanabilir olduğunda, soğuk zincir yönetimi dahil depolama/taşıma koşulları ve çevresel kontrol

ix. stabilite

5.24 **Bulaşmanın** önlenmesine ve materyallerin değişkenliğinin en aza indirilmesine özellikle dikkat edilmelidir. Ürünle ilgili spesifikasyonlar (Farmakope monograflarında, Klinik Araştırma Başvurusunda ve Ruhsat Dosyasında vb. yer alan), maddelerin ve materyallerin belirli bir **biyolojik yük** seviyesine sahip veya steril olup olmayacağını ve bu özelliğin hangi aşamada olması gerektiğini belirleyecektir.

Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan İnsan Kanı, Dokuları ve Hücreleri

5.29 İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak kullanılan insan kanı, dokuları ve hücrelerinin bağışı, tedariki ve test edilmesi, geçerli ulusal mevzuata uygun olmalıdır.

(a) Ülkemizde; kan, hücre ve dokuların temini, bağışlanması ve test edilmesi düzenlenmiştir.

Bu tür tedarik tesisleri, Bakanlıkça verilen uygun onaylara sahip olmalıdır ve bu durumun tedarikçi yönetiminin bir parçası olarak doğrulanması gereklidir.

(b) Hücre tedavileri için; hücrelerin tedarik edilmesinden üretimine ve hastaya geri uygulanmasına kadar aseptik prosesin sürdürülmesi sağlanmalıdır.

(c) Bu tür insan hücreleri veya dokuları ithal edildiğinde, ulusal kalite ve güvenlilik standartlarına eşdeğer standartları karşılamalıdır. İzlenebilirlik, ciddi advers reaksiyon ve ciddi advers olay bildirim gereklilikleri ulusal mevzuatta belirtilmektedir.

(d) İTTÜ'ler için başlangıç maddesi olarak kullanılan kan, doku ve hücrelerin işlenmesinin kan veya doku kuruluşlarında gerçekleştirileceği bazı durumlar olabilir. Bu duruma, yalnızca ulusal mevzuat tarafından onaylandığı takdirde (örneğin, aksi takdirde materyal tehlikeye girer ise ve işleme yalnızca minimal manipülasyon içerirse) izin verilebilir.

(e) Kan, doku ve hücreler; İTTÜ üreticisine gönderilmeden önce kan veya doku kuruluşunda Merkez Sorumlusu tarafından serbest bırakılmalıdır. Bundan sonra normal tıbbi ürün başlangıç maddesi kontrolleri uygulanır. Doku kuruluşu tarafından sağlanan tüm dokuların/hücrelerin test sonuçları tıbbi ürünün üreticisine sunulmalıdır. Bu tür bilgiler, uygun materyal ayrımı ve depolama kararlarını vermek için kullanılmalıdır.

Doku kuruluşundan test sonuçları alınmadan önce üretime başlanması gereken durumlarda, doku kuruluşunda Merkez Sorumlusu tarafından serbest bırakılan **doku ve hücrelerle çapraz kontaminasyonu** önlemek için kontrollerin mevcut olması koşuluyla, doku ve hücreler tıbbi ürün üreticisine gönderilebilir.

(f) İlgili tüm taraflar (örneğin, üreticiler, doku kuruluşu, sponsorlar, ruhsat sahibi) arasındaki sorumlulukları açıkça tanımlayan bir teknik anlaşma yürürlükte olmalıdır.

(g) Kan, doku ve hücrelerin üretim sahasına taşınması, sorumlu taraflar arasındaki yazılı bir anlaşma ile kontrol edilmelidir. Üretim tesisleri, belirtilen depolama ve nakliye koşullarına uyulduğunun belgeli kanıtına sahip olmalıdır.

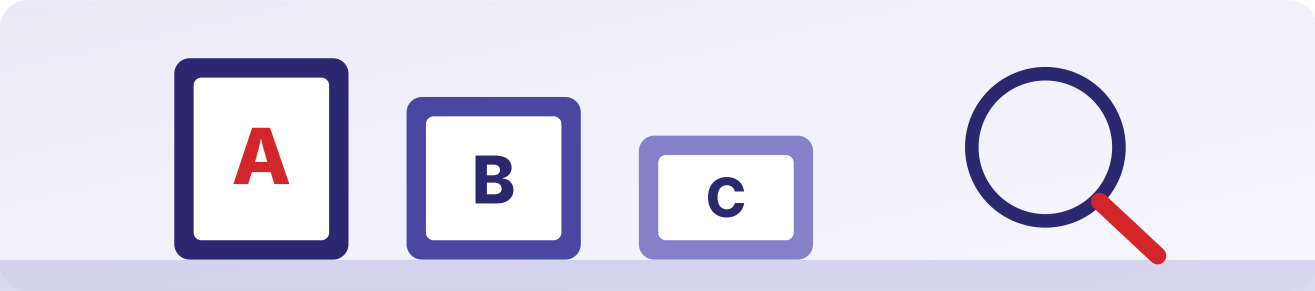
(h) Hücreler veya dokularla temas halindeki materyaller de dahil olmak üzere, doku kuruluşlarında başlayan ve alıcıya/alıcılara kadar uzanan izlenebilirlik gereksinimlerinin devamlılığı (her iki yönde de) sağlanmalıdır.

Tohum Serisi ve Hücre Bankası Sistemi

5.34 Tohum serileri ve hücre bankaları, **kontaminasyon** veya karışıklık risklerini en aza indirecek şekilde (örneğin, sıvı azotun buhar fazında kapalı kaplarda) saklanmalı ve kullanılmalıdır. Farklı tohumların ve/veya hücrelerin aynı alanda veya ekipmanda depolanmasıyla ilgili kontrol önlemleri, karışmayı engellemeli ve **çapraz kontaminasyonu** önlemek için **materyallerin bulaşıcı yapısını** hesaba katmalıdır.

EK 2A ve 2B

GENEL SÖZLÜĞÜ



Biyolojik yük

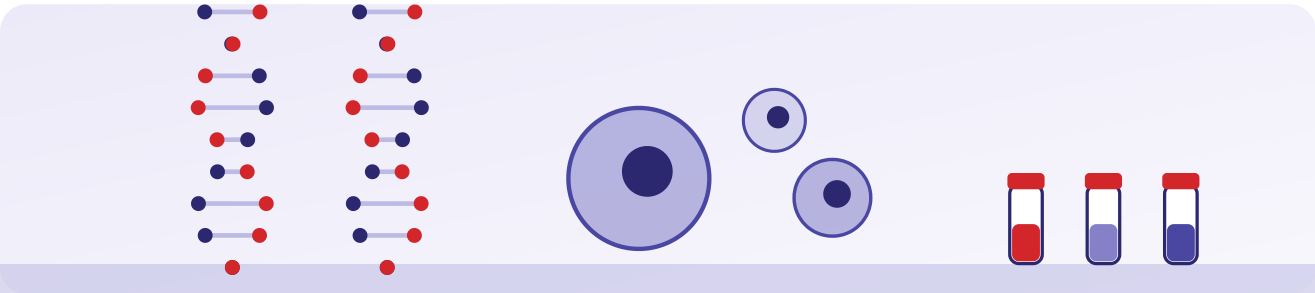
Hammaddeler, besiyeri, biyolojik maddeler, yarı mamul veya ürünlerdeki **mikroorganizmaların** seviyesi ve türü (örneğin, mahzurlu veya değil). **Spesifikasyonlardaki seviye ve/veya tür aşıldığında kontaminasyon olarak kabul edilir.**

İz sürme/ Geçmişi incelemek

Hayvan veya insan materyallerinin, **kontaminasyon ajan(lar)ının** varlığı nedeniyle serbest bırakma testlerinin uygun çıkmadığı durumlarda veya kaynak hayvan veya insanda şüpheli durumların belirginleştiği hallerde, bu tür materyalin kullanımı veya bunları bünyesinde barındırması sonucunda olumsuz olarak etkilenmiş olabilen biyolojik etkin madde veya tıbbi ürünlerin izlenebilmesi için dokümante edilmiş prosedür.

EK-2B

BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI



PRENSİP

Ürünlerin ve imalat işlemlerinin tabiatından dolayı, biyolojik tıbbi ürünlerin imalatı, kendine has belirli tedbirler gerektirir. Biyolojik tıbbi ürünlerin üretildiği, kontrol edildiği ve kullanıldığı yollar, bazı önlemlerin alınmasını gerekli kılar.

Yüksek düzeyde tutarlılık kapasitesi olan fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilen geleneksel tıbbi ürünlerden farklı olarak, biyolojik tıbbi maddelerin ve ürünlerin üretimi, hücre kültürü yapılması veya canlı organizmalardan ekstraksiyon gibi biyolojik işlemler ve materyaller içerir. Bu biyolojik işlemler, doğal değişkenlikler gösterebilir ve dolayısıyla yan ürünlerin türleri ve yapısı farklı olabilir. Sonuç olarak, kalite risk yönetimi prensipleri bu sınıf maddeler için özel öneme sahiptir ve değişkenliği minimize etmek, **bulaşma** ve **çapraz bulaşmayı** azaltmak amacıyla üretimin tüm aşamaları boyunca uzanan kontrol stratejisinin geliştirilmesi için kullanılmalıdır.

Kültür işleminde kullanılan maddeler ve işlem koşulları belirli hücrelerin ve mikroorganizmaların büyüme şartlarını sağlamak amacıyla tasarlandığından bu, **dışardan gelen mikrobiyal kontaminantların** da büyümesine olanak sağlar. İlave olarak; bazı ürünlerin, geniş bir yelpazedeki saflaştırma tekniklerine, özellikle de **haricî viral kontaminantların** inaktivasyonu veya uzaklaştırılması için tasarlanmış olanlarına karşı dayanma yetenekleri kısıtlıdır. Proseslerin, ekipmanların, tesislerin, yardımcı ünitelerin tasarımı; tampon ve reaktiflerin hazırlanma ve eklenme koşulları; numune alma ve operatörlerin eğitimi, bu tarz **kontaminasyon** olaylarını en aza indirmek için kilit faktörlerdir.

Sterilize edilemeyen (örneğin, filtrasyonla) biyolojik materyallerin işlenmesi, **kontaminantların** karışmasını minimize etmek için aseptik olarak yürütülmelidir. Uygun olduğunda belirli üretim yöntemlerinin (örneğin, virüsten arındırma veya inaktivasyon) validasyonu için diğer kılavuz dokümanlara başvurulmalıdır. Uygun çevre kontrollerinin ve izlemlerinin tatbik edilmesi ve uygulanabilir durumlarda yerinde temizlik ve sterilizasyon sistemleri ile kapalı sistemlerin kullanılması, kontrol dışı **kontaminasyon** ve **çapraz bulaşma** riskini belirgin olarak azaltabilir.

KISIM A. GENEL REHBERLİK

PERSONEL

4. **Çapraz bulaşma** ihtimalini en aza indirmek gerektiğinde, tüm personelin (kalite kontrol, bakım ve temizlik personeli dâhil) hareketleriyle ilgili kısıtlamalar, kalite risk yönetimi prensipleri temelinde kontrol altına alınmalıdır. Genel olarak personel; canlı mikroorganizmalara, genetiği değiştirilmiş organizmalara, toksinlere veya hayvanlara maruziyetin mümkün olduğu alanlardan diğer ürünlerin, inaktive ürünlerin veya başka organizmaların işlem gördüğü alanlara geçiş yapmamalıdır. Eğer böyle bir geçiş kaçınılmazsa, **kontaminasyon kontrolü** kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalıdır.

TESİS VE EKİPMAN

5. Kontrol stratejisinin bir parçası olarak; üretim tesislerinin **partikül ve mikrobiyal bulaşması** ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, **başlangıç maddelerinin bulaşma düzeyi** ve bu düzeyin bitmiş üründeki riskleri de hesaba katılarak, ürün ve üretim basamağına göre adapte edilmelidir. Çevre izleme programı kalite risk yönetimi prosesince gösterildiği hallerde, **spesifik mikroorganizmaların (örneğin, konakçı organizma, anaeroblar, vb.)** varlığını tespit edecek metotların eklenmesiyle desteklenmelidir.

6. Üretim ve depolama tesisleri, prosesler ve çevre sınıflandırmaları, **ürünlerin dış kaynaklı kontaminasyonunu** önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Fermantasyon ve hücre kültürü gibi işlemler sırasında **kontaminasyon** meydana gelmesi muhtemel olmakla birlikte, **kontaminasyonun** önlenmesi, tespit ve uzaklaştırmaya göre daha uygundur. Proseslerin kapalı olmadığı ve dolayısıyla ürünün doğrudan oda şartlarına (örneğin, takviyelerin, besiyerinin, tamponun, gazların eklenmesi sırasında) maruziyetinin bulunduğu durumlarda, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanılarak mühendislik ve çevre kontrolleri dâhil olmak üzere, önlemler devrede olmalıdır. Bu kalite risk yönetimi prensipleri, çevre sınıfı kademelerini ve ilgili kontrolleri belirlerken Ek-1'in uygun kısımlarındaki ilkeleri ve gereklilikleri gözetmelidir.

8. Aşağıdaki veya bunlara eşdeğer (ilişkili ürün tiplerine uygun olarak) değerlendirmeler ile önlemlerin kalite risk yönetimi prensipleri kullanılarak **çapraz bulaşmanın** engellenmesi için etkin bir kontrol stratejisinin parçası olduğu durumlarda, çok ürünlü tesislerde üretim kabul edilebilir:

a) Aynı tesisteki tüm hücrelerin, organizmaların ve herhangi bir dış kaynaklı ajanın tüm anahtar karakteristiklerinin bilgisi (örneğin, patojeniteliği, tespit edilebilirlik, kalıcılık, inaktivasyona duyarlılık).

b) Üretimin farklı başlangıç maddelerinden birçok küçük seri ile karakterize olması durumunda; kontrol stratejisinin geliştirilmesi sırasında eşzamanlı çalışmanın kabulü düşünüldüğünde, donörün sağlık durumu ve ürünün toplam kayıp riski gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

c) Tüm **potansiyel çapraz bulaşma** yolları ele alınarak, tek kullanımlık bileşenler ve kapalı sistemler gibi mühendislik önlemleri kullanılarak **canlı organizmaların** ve **sporların** ilgili olmayan alanlara veya ekipmanlara girmesi engellenmelidir.

d) Diğer ürünlerin müteakip üretimi öncesi, **organizmaların** ve **sporların** uzaklaştırılması için kontrol önlemleri bulunmalı; bu önlemler ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemini de hesaba katmalıdır. **Organizmaların** ve **sporların** uzaklaştırılması için yapılan temizlik ve dekontaminasyon valide edilmelidir.

e) Çevre izleme, üretilen mikroorganizmaya özgü olarak, üretim sırasında ve temizlik ile dekontaminasyonun tamamlanması sonrası bitişik alanlarda da gerçekleştirilmelidir. **Canlı ve/veya spor oluşturan organizmalarla** çalışılan alanlarda belli izleme ekipmanlarının (örneğin, **hava kaynaklı partikül** izleme) kullanımıyla ortaya çıkan risklere de dikkat edilmelidir.

f) Ürünler, ekipmanlar, yardımcı ekipmanlar (örneğin, kalibrasyon ve validasyon için) ve tek kullanımlık materyaller ancak diğer alanların, diğer ürünlerin ve farklı ürün aşamalarının (örneğin, **inaktive veya toksoide ürünlerin inaktive edilmemiş ürünlerle kontaminasyonunun** önlenmesi) **kontaminasyonunu** engelleyecek biçimde bu tür alanlar içerisinde taşınmalı veya bu alanlardan uzaklaştırılmalıdır.

g) Kampanya bazlı üretim.

17. Drenaj sistemleri, **çapraz bulaşma** riskini en aza indirmek için atık sıvıların etkin biçimde nötralize veya dekontamine edilmesini sağlayacak biçimde tasarlanmalıdır. **Atık materyalin biyolojik olarak tehlikeli doğasıyla** ilişkili riske göre, dış çevrenin **kontaminasyon** riskini en aza indirmek için yerel mevzuata uyum gereklidir.

◆ ÜRETİM

30. Kültür koşulları, besi ortamı ve reaktifler, hücrenin veya mikrobiyal organizmaların tipik olarak saf (aksenik) durumda büyümesini destelemek amacıyla tasarlandığından, **istenmeyen biyoyüklerin** ve ilişkili **metabolitler** ile **endotoksinlerin** oluşumunu engelleyen veya en aza indiren sağlam basamakların bulunduğunu güvence altına almak için kontrol stratejisine önem verilmelidir. Üretim serilerinin kullanıldığı hücre ve dokulardan elde edilen tıbbi ürünler için çeşitli sağlık durumlarına sahip **farklı donörlerden alınan hücre preparatları arasında çapraz kontaminasyon** riski genellikle küçüktür, tanımlanmış prosedürler ve gereksinimler altında kontrol edilmelidir.

◆ BAŞLANGIÇ MADDELERİ

32. Başlangıç maddelerinin ve hammaddelerin tedarik zinciri boyunca olan hareketleri esnasındaki **kontaminasyon** riskinin, **bulaşıcı spongiform ensefalopatiye** özel önem verilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. **Üretim ekipmanıyla veya ürünle doğrudan temas halinde olan maddeler** (besiyeri dolum testlerinde kullanılan **besiyeri** ve ürüne temas edebilen **kaydırıcılar/yağlayıcılar** gibi) göz önünde bulundurulmalıdır.

33. **Kontaminasyon** oluşma riski ve ürüne olan sonuçları üretim aşamasından bağımsız olarak aynı olduğundan; ürünü ve hazırlanan solüsyonları, tamponları ve diğer ilaveleri korumaya yönelik bir kontrol stratejisinin tesisi, Ek-1'in uygun kısımlarında yer alan prensiplere ve yönlendirmelere dayandırılmalıdır. Özellikle nihai sterilizasyonun mümkün olmadığı ve **mikrobiyal yan ürünlerin** uzaklaştırılma imkânının kısıtlı bulunduğu ürünler için, başlangıç maddelerinin kaliteleri ve aseptik üretim prosesi üzerindeki gerekli kontroller büyük önem arz etmektedir. Ruhsat dosyası veya klinik araştırma izni, müsaade edilebilir tür ve seviyede **biyoyük** bilgisi sağladığında, örneğin etkin madde aşamasında, kontrol stratejisi bunun tanımlı limitlerde elde edilme yollarından bahsetmelidir.

◆ TOHUM SERİSİ VE HÜCRE BANKASI SİSTEMİ

42. Ana ve çalışma hücre bankaları ile ana ve çalışma tohum serilerinin oluşturulmasını takiben, karantina ve serbest bırakma prosedürleri izlenmelidir. Bu, **kontaminantların** uygun biçimde tanımlanmasını ve test edilmesini de içermelidir. Hücre bankalarının kullanımı için devam eden uygunlukları, ürünün ardışık serilerinin karakteristiği ve kalitesinin tutarlılığıyla ayrıca gösterilmelidir. Tohumların ve bankaların stabilitelerine ve geri kazanımlarına ilişkin kanıtlar belgelendirilmelidir ve trend değerlendirmesine imkân sağlayacak bir biçimde kayıtlar saklanmalıdır.

43. Tohum serileri ve hücre bankaları, **kontaminasyon** ve **değişme**/**bozulma** riskini en aza indirecek şekilde saklanmalı (örn. mühürlü kaplarda sıvı azotun buhar fazında saklanmalı) ve kullanılmalıdır. Farklı tohumların ve/veya hücrelerin aynı alanda veya ekipmanda saklanmasına yönelik tedbirlere uygunluğun sağlanması, karışmayı engellemeli ve **materyallerin bulaşıcı mahiyetini** hesaba katılarak **çapraz bulaşmayı** önlemelidir.

◆ KALİTE KONTROL

69. Hücresel ürünlerdeki sterilite testleri, **bakteri ve mantar kontaminasyonun** bulunmadığına dair kanıt sağlamak için antibiyotik içermeyen hücre kültürlerinde veya hücre bankalarında gerçekleştirilmelidir ve gerekli durumlarda zor gelişen organizmaların tespitine olanak sağlamalıdır.

KISIM B. SEÇİLMİŞ ÜRÜN TİPLERİNE YÖNELİK SPESİFİK REHBER

◆ B2. ALLERJEN ÜRÜNLER

Materyaller doğal kaynaklardan ekstraksiyon yoluyla veya rekombinant DNA teknolojisi ile üretilebilirler.

1. Kaynak materyaller, tedariklerinde tutarlılığı sağlamak amacıyla yeterli detayda tanımlanmalıdır, örneğin, yaygın ve bilimsel adı, menşei, doğası, **kontaminant** limitleri, toplama metotları. Hayvanlardan elde edilen materyaller sağlıklı kaynaklardan olmalıdır.

Allerjenlerin ekstraksiyonunda kullanılan koloniler için (örneğin, **akarlar, hayvanlar**) uygun biyogüvenlik kontrolleri bulunmalıdır. Allerjen ürünler **bozulmayı** minimize etmek için tanımlı koşullarda saklanmalıdır.

B8. TRANSGENİK BİTKİ ÜRÜNLERİ

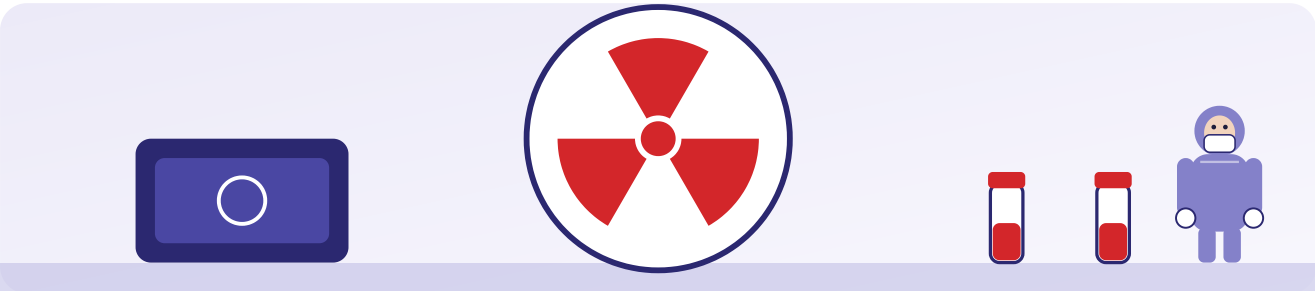
1. Transgenik ana ve çalışma bankalarının **yabancı bitki materyalleri ve ilgili harici ajanlar ile kontaminasyonunu** önlemek için Kısım A'da verilenlere ilave olarak ek önlemler gerekebilir. Tanımlı jenerasyon sayıları dâhilinde gen stabilitesi izlenmelidir.

2. Bitkiler açıkça ve benzersiz olarak tanımlanmalı, mahsuller arası verimin tutarlılığını temin etmek için sağlık durumu dâhil, mahsul genelinde kilit bitki özelliklerinin varlığı, yetiştirme süreci boyunca tanımlı aralıklarla doğrulanmalıdır.

3. Mahsullerin korunması için güvenlik düzenlemeleri tanımlanmalı, mümkün durumlarda bunlar, **mikrobiyolojik ajanlarla kontaminasyon** ve **ilgili olmayan bitkilerle çapraz bulaşma** maruziyetini en aza indirecek biçimde olmalıdır. **Pestisit ve gübre gibi materyallerin** ürünü **kontamine** etmesini önleyecek önlemler mevcut olmalıdır. Bir izleme programı oluşturulmalı ve tüm sonuçlar dokümante edilmelidir. Herhangi bir olay araştırılmalı ve bunun, üretim programındaki mahsulün idamesi üzerindeki etkisi belirlenmelidir.

EK-3

RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI



GİRİŞ

1. Radyofarmasötiklerin üretimi ve işlenmesi, potansiyel olarak tehlikelidir. Risk düzeyi özellikle, radyasyon türlerine, radyasyon enerjisine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. **Çapraz kontaminasyonun** engellenmesine, **radyonüklit kontaminantların** tutulmasına ve **atıkların** bertarafına özellikle dikkat edilmelidir.

KALİTE GÜVENCE

10. Tüm farmasötiklerle birlikte ürünler, **kontaminasyon** ve **çapraz kontaminasyona** karşı iyi bir şekilde korunmalıdır. Bunun yanında, ortam ve operatörler radyasyona karşı korunmalıdır. Bu, etkili bir kalite güvence sisteminin çok önemli olduğunu gösterir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Genel

17. **Personel, materyal, radyonüklit gibi durumlardan kaynaklanabilecek çapraz kontaminasyonu** önlemek üzere önlemler belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Gerektiğinde, kapalı veya sınırlandırılmış ekipman kullanılmalıdır. Açık ekipman kullanıldığında veya ekipman açıldığında, **kontaminasyon** riskini en aza indirmek üzere önlemler alınmalıdır. Risk değerlendirme, önerilen çevresel temizlik düzeyinin üretilen ürün tipine göre uygun olduğunu belirlemelidir.

21. Tesiste **radyoaktif kontaminasyonunu** önlemek için önlemler alınmalıdır. Doğrudan radyasyon dedektörlerinin kullanılmasıyla veya rutin eküvyon kontrolleri ile dolaylı olarak oluşabilecek olası bir **radyoaktif kontaminasyonu** tespit etmeye yönelik uygun kontroller bulunmalıdır.

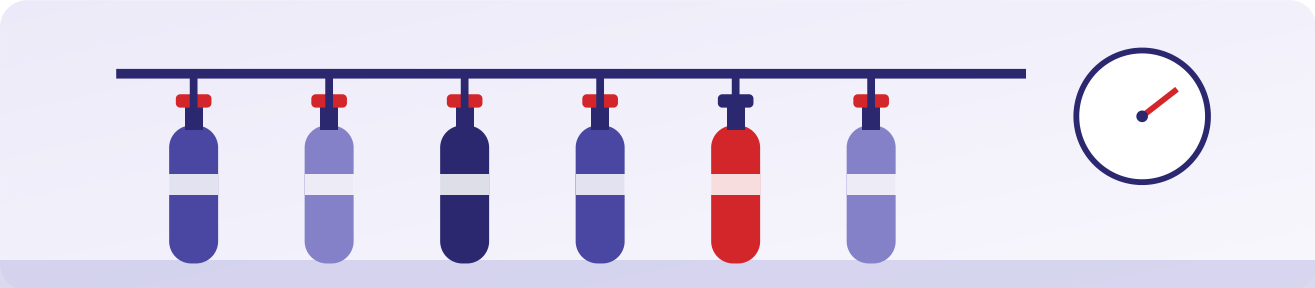
23. Aksi doğrulanmadıkça, radyoaktif ürünlerin işlendiği alanlardan çıkan hava tekrar sirküle edilmemelidir. Hava çıkışları, **radyoaktif partiküller ve gazlar ile çevresel kontaminasyonu** en aza indirecek şekilde tasarlanmalı ve kontrollü alanları **partikül madde ve mikrobiyal kontaminasyondan** korumak üzere uygun önlemler alınmalıdır.

◆ ÜRETİM

34. **Radyoaktif çapraz kontaminasyonu** veya karışmayı önlemek için aynı zamanda aynı çalışma alanında (örneğin, sıcak hücre, LAF birimi) farklı radyoaktif ürünlerin üretiminden kaçınılmalıdır.

EK-6

MEDİKAL GAZLARIN İMALATI



PRENSİP

Tıbbi Gazların İmalatı

Tıbbi gazların imalatı genellikle kapalı ekipmanlarda gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple, ürünün **çevresel kontaminasyon** riski çok düşüktür. Ancak, özellikle **kapların tekrar kullanımına bağlı kontaminasyon** riskleri (veya **diğer gazlar ile çapraz kontaminasyon**) doğabilir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Ekipman

11. Ekipmanlar doğru kaba doğru gazın doldurulmasının sağlanacağı şekilde tasarlanmalıdır. Farklı gazları taşıyan boru hatları arasında çapraz bağlantılar bulunmamalıdır. Çapraz bağlantı gerekli olduğu takdirde (örneğin, karışımlara yönelik dolum ekipmanları), kalifikasyon ile **farklı gazlar arasında çapraz kontaminasyon** riski bulunmadığı gösterilmelidir. Buna ek olarak, manifoldlara spesifik bağlantılar takılmalıdır. Bu bağlantılar uluslararası veya ulusal standartlara uygun olabilir. Tesis, aynı anda farklı standartları karşılayan bağlantıların kullanımı ve bazı spesifik dolum bağlantı sistemlerine bypass uygulamak için bazı durumlarda adaptör kullanılması ihtiyacı bakımından dikkatlice kontrol edilmelidir.

15. Ekipmanların bakım ve onarım çalışmaları (temizlik ve arındırma dâhil) tıbbi gazların kalitesini olumsuz yönde etkilememelidir. Özellikle, sistemin bütünlüğünün bozulması da dâhil olmak üzere, onarım ve bakım çalışmaları sonrasında alınması gereken önlemler prosedürler ile tanımlanmalıdır. Ekipman kullanım için serbest bırakılmadan önce, ekipmanın bitmiş ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek **kontaminasyon** içermediğinin özellikle kanıtlanması gerekmektedir. Kayıtlar tutulmalıdır.

◆ ÜRETİM

Kriyojenik ve sıvılaştırılmış gazın transferi ve dağıtımı

19. Transfer öncesi kontroller de dâhil olmak üzere, kriyojenik veya sıvılaştırılmış gazın **primer depodan transferi**, herhangi bir **kontaminasyonu** önlemek için tasarlanmış valide prosedürlere uygun olmalıdır. Transfer hatlarına tek yönlü vanalar ve diğer uygun alternatifler takılmalıdır. Esnek bağlantılar ile bağlama hortumları ve bağlantı parçaları kullanım öncesinde ilgili gaz ile temizlenmelidir.

Tüp ve mobil kriyojenik kapların dolumu ve etiketlenmesi

30. Dolum öncesinde yapılacak kontroller aşağıdakileri içermelidir:

(a) tüpler söz konusu olduğunda, her bir tüpte pozitif artık basınç bulunduğundan emin olunması için, tanımlı prosedüre göre gerçekleştirilen bir kontrol;

- tüpe, bir minimum basınç tutma vanası takılmışsa, pozitif bir artık basınç bulunduğunu gösteren herhangi bir sinyal olmadığında, vananın doğru şekilde işleyip işlemediği kontrol edilmeli ve vananın düzgün şekilde işlemediği görülürse tüp bakıma gönderilmelidir,
- tüpte minimum basınç tutma vanası yoksa, pozitif artık basınç olmadığında, **suyla veya diğer kontaminantlarla** kontamine olmadığından emin olmak için tüp ek ölçümler için kenara ayrılmalıdır; bu ek ölçümlerde iç kısma ilişkin görsel inceleme ve ardından valide edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılan temizlik yer alabilir;

(b) önceki seri etiketlerinin çıkarıldığından emin olmak için yapılan bir kontrol,

(c) zarar görmüş ürün etiketlerinin çıkarılıp değiştirildiğine yönelik bir kontrol,

(d) her bir tüp, mobil kriyojenik kap ve vananın ezilme, ark yanığı, çökme, diğer hasarlar ve **yağ veya gres yağı ile kontaminasyon** bakımından tabi tutulduğu görsel dış kontrol; gerekirse temizleme yapılmalıdır,

(e) tüp veya mobil kriyojenik kap çıkış bağlantısının ilgili gaz için uygun tipte olup olmadığını belirlemeye yönelik bir kontrol,

(f) vana üzerinde gerçekleştirilecek bir sonraki testin tarihine ilişkin bir kontrol (periyodik olarak test edilmesi gereken vanalar için),

(g) ulusal ve uluslararası mevzuatın gerektirdiği testlerin (örn.; tüplere yönelik hidrostatik basınç testi veya eşdeğeri) gerçekleştirildiğinden ve hala geçerli olduğundan emin olmak üzere silindirler veya kriyojenik kaplara yönelik olarak yapılan bir kontrol,

(h) her bir kabın, belirtilen renklerle kodlanmış olduğunu saptamaya yönelik bir kontrol (renk kodlamasıyla ilgili ulusal/uluslararası standartlar).

32. Tekrar dolum için gönderilen tüpler, **kontaminasyon** riskini en aza indirmek amacıyla, önceden hazırlanmış prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde doldurulmalıdır. Tahliye ve/veya arındırma işlemlerini içermesi gereken bu prosedürler valide edilmelidir.

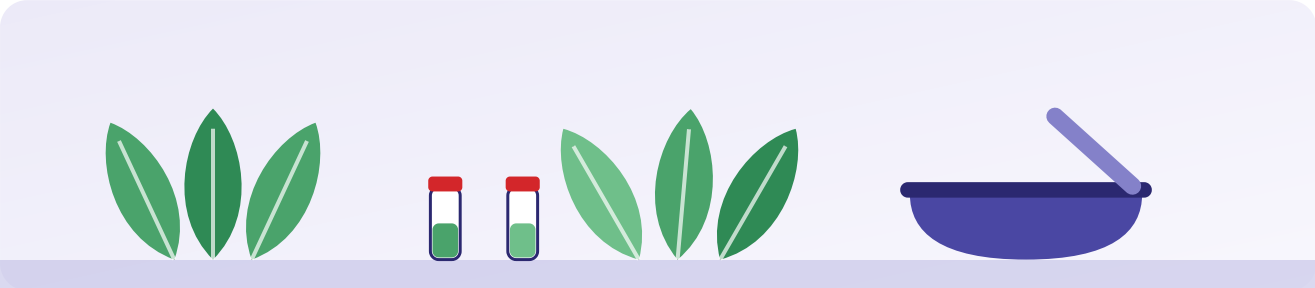
> Not: Basınçlı gazlarla ilgili olarak, 15°C'de 200 bar düzeyinde bir dolum basıncı (ve diğer dolum basınçları için eşdeğeri) için 500 ppm h/h değerinde maksimum teorik saflık elde edilmelidir.

33. Tekrar dolum için gönderilen mobil kriyojenik kaplar, **kontaminasyon** riskini en aza indirmek amacıyla, tanımlı prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Özellikle, artık basınca sahip olmayan mobil kaplar valide edilmiş bir yöntem kullanılarak hazırlanmalıdır.

35. Doldurulan her bir tüp, açılmayı belli eden kapama bandı veya cihaz takılmadan önce uygun bir yöntem kullanılarak sızdırma testine tabi tutulmalıdır. Bu test yöntemi vana çıkışına herhangi bir **kontaminantın** girmesine neden olmamalıdır ve geçerli olduğu takdirde, kalite numunesi alındıktan sonra uygulanmalıdır.

EK-7

BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI



TESİSLER VE EKİPMANLAR

Saklama Alanları

1. Bitkisel maddeler ayrı alanlarda saklanmalıdır. Bu saklama alanları, **böcek ya da diğer hayvanların (özellikle kemirgenler)** alana girişini önleyecek şekilde donatılmalıdır. Bu tür **hayvanların ve işlenmemiş madde ile alana taşınan mikroorganizmaların** yayılmasını, fermantasyonu ya da **küf büyümesini** ve **çapraz kontaminasyonu** önlemek için etkili önlemler alınmalıdır. Yeni gelen bitkisel maddeleri karantina altına almak için ve onaylanan bitkisel maddeler için farklı kapalı alanlar kullanılmalıdır.

Üretim Alanı

5. Toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlardan numune alımı, bunların tartılması, karıştırılması ve işlenmesi sırasında, temizliği kolaylaştırmak ve **çapraz kontaminasyonu** önlemek amacıyla toz ekstraksiyonu, ayrılmış özel tesisler gibi özel koşullar oluşturulmalıdır.

DOKÜMANTASYON

Başlangıç Maddelerine Yönelik Spesifikasyonlar

8. Kılavuzun (Bölüm 4) temel gerekliliklerinde tanımlı spesifikasyon gerekliliklerini karşılamak için bitkisel maddeler/preparatlara ilişkin dokümantasyon aşağıdakileri içermelidir:

   - bitkinin iki terimli (binomial) bilimsel adı (familya, tür, alt tür/çeşit ve bitkinin teşhisini yapan ve bulan kişi yazar (örneğin, Linnaeus); bitki çeşidi adı ve uygun olan yerde kemotipi sunulmalıdır,

- bitkinin kaynağı ile ilgili ayrıntılar (menşe ülkesi ya da bölgesi ve mümkünse, yetiştirme şekli, toplama zamanı, toplama prosedürleri, kullanılan olası **pestisitler**, olası **radyoaktif kontaminasyon** vb.),
- bitkinin kullanılan bölümü/bölümleri,
- kurutulmuş bir bitki kullanılması durumunda, kurutma sistemi belirtilmelidir,
- bitkisel maddenin tanımı ve bitkisel maddeye ilişkin makro ve mikroskobik inceleme,
- uygulanabilir durumlarda, bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlere yönelik tanıma testleri ya da göstergeleri kapsayan uygun tanıma testleri. Bitkisel maddeye yabancı madde katma/sübstitüsyon durumları söz konusu olduğunda, özel ayırıcı testler gerekli olmaktadır. Tanıma amacına yönelik olarak özgün bir referans örnek bulunmalıdır,
- ilgili farmakopeye göre belirlenen bitkisel maddeye ilişkin su içeriği,
- uygulanabilir durumlarda, bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin ya da göstergelerin tayini; ilgili farmakope yöntemleri veya onların bulunmaması halinde, aksi doğrulanmadıkça, valide edilmiş uygun bir yöntem uyarınca, olası **pestisit kontaminasyonunu** ve kabul edilebilir sınırları belirlemeye uygun yöntemler,
- uygulanabilir durumlarda, aflatoksinler, diğer mikotoksinler, haşare istilası ve kabul edilen sınırlar dâhil olmak üzere **mantar ve/veya mikrobiyal kontaminasyon** tayinine yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, **toksik metaller** ve **kontaminantlar** ve **saflık bozucu maddelere** ilişkin testler,
- uygulanabilir durumlarda, **yabancı maddelere** yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, ilgili farmakopenin bitkisel maddelerle alakalı genel monografı veya bitkisel maddeye özgü monograf uyarınca diğer ek testler.

Mantar/mikrobiyal kontaminasyonu veya istilası azaltmada kullanılan her uygulama belgelenmelidir. Bu durumla ilgili spesifikasyonlar ve prosedürler bulunmalı ve bunlar artıklara ilişkin proses, test ve sınırlarla ilgili ayrıntıları kapsamalıdır.

EK-13

TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI



GİRİŞ

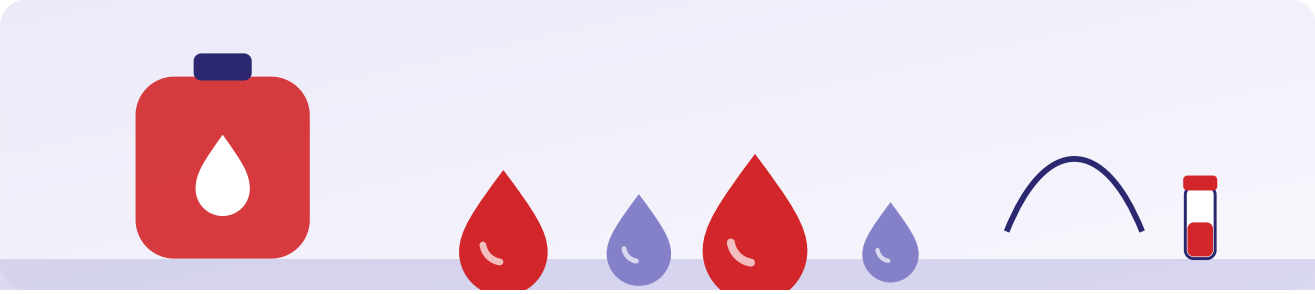
Tıbbi araştırma ürünlerinin üretimi, sabit rutinlerin olmaması, klinik araştırma tasarımlarının çeşitliliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan farklı ambalajlama tasarımları nedeniyle, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlere kıyasla karmaşıktır. Randomizasyon ve körleme, bu karmaşıklığa, ürünün artan **çapraz bulaşma** ve karışma riskini de ekler. Ayrıca, ürünün potensi ve toksisitesi hakkında eksik bilgi ve proses validasyonu eksikliği olabilir. Dahası yeniden ambalajlama yapılan veya bir şekilde modifiye edilmiş ruhsatlı ürünlerde kullanılabilir. Bu zorluklar, tıbbi araştırma ürünlerine iyi imalat uygulamalarının uygulanması konusunda kapsamlı bilgi ve eğitime sahip personel gerektirir. Üretim operasyonlarındaki artan karmaşıklık oldukça etkili bir kalite sistemi gerektirir.

4. TESİSLER VE EKİPMAN

1. Tıbbi araştırma ürünlerinin toksisite, etkinlik ve duyarlılık potansiyelleri tam olarak anlaşılmayabilir. Bu durum tüm **çapraz bulaşma** risklerini asgariye indirme ihtiyacını doğurur. Tesisler ve ekipmanların tasarımı, denetim / test yöntemleri ve temizlemeden sonra kullanılacak kabul limitleri bu risklerin niteliğini yansıtmalı ve değerlendirmeler sırasında İİU Kılavuzu 1. Kısım 3. Bölüm ve 5. Bölümde detaylandırılan kalite risk yönetimi prensipleri dikkate alınmalıdır.

EK-14

İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI



6. ÜRETİM

Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın işlenmesi

6.9 Fraksiyonasyon prosesinde kullanılan adımlar, ürün ve üreticiye göre değişiklik göstermekte olup, genelde **potansiyel kontaminasyonun** inaktivasyonuna ve/veya uzaklaştırılmasına katkıda bulanabilecek birkaç fraksiyonasyon/saflaştırma prosedürü içermektedir.

5. TESİSLER VE EKİPMANLAR

5.1 **Mikrobiyolojik kontaminasyonu** veya **plazma havuzuna yabancı madde girişini** en aza indirmek için, plazma ünitelerinin eritilmesi ve birleştirilmesi, en azından İİU Kılavuzu Ek 1'de tanımlanan Sınıf D gerekliliklerine uygun bir alanda gerçekleştirilmelidir. Yüz maskeleri ve eldivenler de dâhil olmak üzere, uygun kıyafetler giyilmelidir. Üretim prosesi sırasındaki diğer tüm açık müdahaleler, İİU Kılavuzu Ek 1'in gerekliliklerine uygun koşullar altında yapılmalıdır.

EK-15

KALİFİKASYON VE VALİDASYON



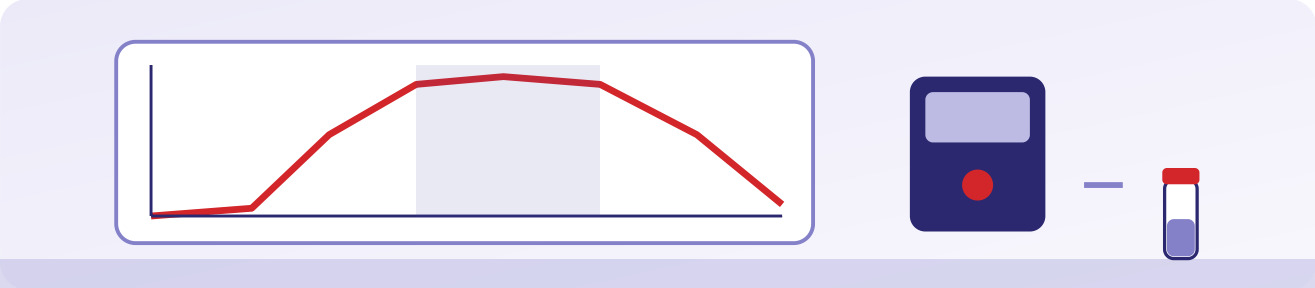
10. TEMİZLİK VALİDASYONU

10.7 **Mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu** tarafından ortaya konan risk, temizlik validasyon protokollerinin geliştirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır.

12.74 **Kalıntıları** ve **kontaminantları** tespit etme hassasiyetine sahip valide analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit limiti, **kalıntının** veya **kontaminantın** belirlenmiş kabul edilebilir seviyesini tespit etmede yeterince hassas olmalıdır. Metodun ulaşılabilir geri kazanım seviyesi oluşturulmalıdır. **Kalıntı** limitleri pratik, elde edilebilir, onaylanabilir olmalı ve en zararlı kalıntıyı baz almalıdır. Limitler, farmakolojik, toksikolojik veya fizyolojik aktiviteleri en az bilinen etkin maddeyi veya onun en zararlı bileşenini baz almalıdır.

EK-17

GERÇEK ZAMANLI SERBEST BIRAKMA TESTLERİ VE PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA



4. PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA VE STERİLİZASYON

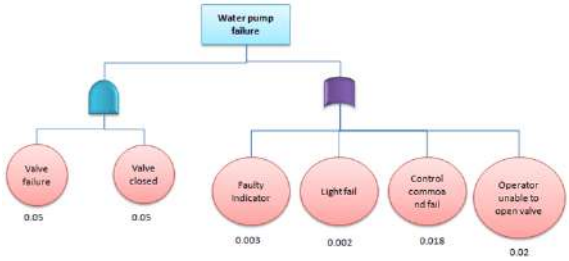
4.2 Seri büyüklüğünün tümüne karşılık yalnızca az sayıda bir numune kullandığından, sterilite için bir son-ürün testinin **kontaminasyon** tespit kabiliyeti sınırlıdır, ikinci olarak da kültür vasatı mikroorganizmaların tümünün değil, yalnızca bir kısmının büyümesini tetikler. Dolayısıyla, sterilite için bir son-ürün testi, kalite güvence sistemindeki sadece büyük başarısızlıkları (yani büyük sayıdaki ürün birimlerinin ve/veya önerilen besiyeri ile büyümeleri desteklenen belirli **mikroorganizmaların kontaminasyonuyla** sonuçlanan bir başarısızlığı) tespit etme imkânı sağlar. Bunun aksine in-proses kontrollerden (örneğin, sterilizasyon öncesi **ürün biyoyükü** veya çevresel izleme) ve ilgili sterilizasyon parametrelerinin izlenmesinden elde edilen veriler, ürünün sterilite güvencesini desteklemek üzere daha doğru ve uygun bilgiler sağlayabilir.

EK-20

KALİTE RİSK YÖNETİMİ







EK 1: RİSK YÖNETİM METOTLARI VE GEREÇLERİ

1.5 Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TAKKN fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerle (**mikrobiyolojik kontaminasyon** dâhil) ilişkili riskleri tanımlamakta ve idare etmekte kullanılabilir.

1.6 Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

TİA (bk. IEC 61882) risk durumlarının dizayn veya süreçle ilgili amaçtan sapıldığında gerçekleştiğini varsayan bir teori üzerine kuruludur. “kılavuz-kelimeler” olarak adlandırılan ve tehlikeleri tanımlamada kullanılan sistematik bir beyin fırtınası tekniğidir. Normal kullanım veya dizayndan uzaklaşan potansiyel sapmaları tanımlamakta yardımcı olması amacıyla ilgili parametrelere (örnek: **kontaminasyon**, sıcaklık) uygulanan “kılavuz-kelimeler” (örneğin, hayır, daha fazla, ondan başka, onun bir kısmı, vs.) kullanılır. Sıklıkla işlemin veya ürün ve uygulamasını dizaynını kapsayan uzmanlığa sahip bir grup şahısla kullanılır.

EK II: KALİTE RİSK YÖNETİMİNİN POTANSİYEL UYGULAMALARI

2.4 Tesisler, Ekipmanlar ve Altyapı Hizmetlerinin Kalite Risk Yönetimi Tesis / Ekipman Dizaynı

Binaların ve tesislerin dizaynını yaparken uygun alanları belirlemek. Örneğin;

- Materyal ve personel akışı,

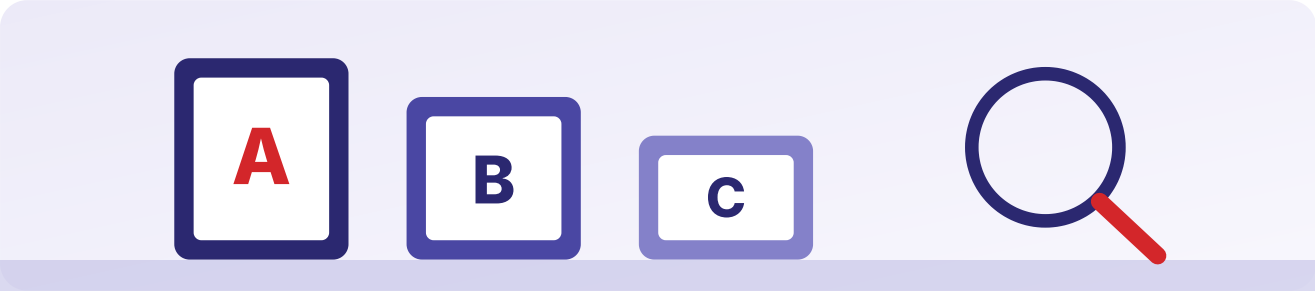
- **Kontaminasyonun** azaltılması,
- **Haşere kontrol** yöntemleri,
- Karışıklıkların önlenmesi,
- Açık olanlara karşı kapalı ekipmanlar,
- Temiz odalara karşı izole edici teknolojiler,
- Tahsis edilmiş veya ayrılmış tesisler /ekipmanlar.

Tesislerde Hijyen Konuları

Ürünü **kimyasal, mikrobiyolojik ve fiziksel tehlikeler dahil olmak üzere çevresel tehlikelerden** korumak (örnek, uygun kıyafet ve kapalı giysilerin giyilmesi, hijyenik mevzular)

Çevreyi (örneğin, personel, **çapraz kontaminasyon** potansiyeli) üretilmekte olan ürünle alakalı tehlikelerden korumak.

GENEL SÖZLÜK



Çapraz bulaşma

Bir başlangıç maddesinin veya ürünün, bir **başka madde veya ürünle kontaminasyonu**.

Enfekte olmuş

Harici biyolojik ajanlarla kontamine olmuş ve bu nedenle enfeksiyonu yayabilen.

Hücre bankası

Hücre bankası sistemi: Bir hücre bankası sistemi, aynı (tanımlama ve **kontaminasyon** bulunmayışı yönünden tam olarak karakterize edilmiş) ana hücre bankasından elde edilen hücrelerden, bir ürünün birbirini izleyen serilerinin kültür yoluyla elde edilmesine imkân veren bir sistemdir. Ana hücre bankasından alınan belli sayıdaki kap, bir çalışma bankası hazırlamak için kullanılır. Hücre bankası sistemi, rutin üretimde ulaşılanın ötesinde bir pasaj seviyesine veya popülasyonun ikiye katlanma sayısına sahip olarak valide edilmiştir.

Kontrollü alan

Potansiyel **kontaminasyon** maruziyetini ve canlı organizmaların kazara açığa çıkmasıyla oluşacak sonuçları kontrol etmek için bazı girişimlerde bulunularak (D sınıfına yakın bir hava desteği uygun olabilir) inşa edilen ve işletilen alan. Uygulanan kontrolün seviyesi, proseste yer alan organizmaların doğasını yansıtmalıdır. Asgari olarak alan, en yakın dış ortama göre negatif basınçta tutulmalı ve **hava kaynaklı küçük miktardaki kontaminantların** etkin biçimde uzaklaştırılmasına izin vermelidir.

Temiz alan

Parçacık ve mikrobiyal kontaminasyon açısından belirli çevresel kontrole sahip, içeriye **kontaminantların** girmesini, bunların oluşmasını ve tutulumunu azaltacak biçimde inşa edilen alan.

Tohum lot

Tohum lot sistemi: Bir tohum lot sistemi kendisi sayesinde, aynı ana tohum lotundan belli bir pasaj seviyesiyle bir ürünün ardışık serilerinin elde edildiği sistemdir. Rutin üretim için, ana tohum lotundan bir çalışma tohum lotu hazırlanır. Bitmiş ürün, çalışma tohum lotundan elde edilir ve klinik çalışmalarda güvenilirlik ve etkinlik yönünden tatminkâr olduğu gösterilen aşıdan daha fazla sayıda ana tohum lotundan pasajlamaya maruz kalmamıştır. Ana tohum lotunun ve çalışma tohum lotunun orijinleri ve pasaj geçmişi kaydedilir.

Ana tohum lotu: Tekdüzeliği sağlayacak, **kontaminasyonu** önleyecek ve stabiliteyi güvence altına alacak bir tarzda, tek bir işlemde, tek bir bulktan alınarak kaplara dağıtılan bir mikroorganizma kültürü. Sıvı haldeki bir ana tohum lotu ve genellikle -70°C veya altında saklanır. Dondurularak kurutulmuş bir ana tohum lotu, stabiliteyi temin ettiği bilinen bir sıcaklıkta saklanır.

Çalışma tohum lotu: Ana tohum lotundan elde edilerek üretimde kullanılması amaçlanan bir mikroorganizma kültürü. Çalışma hücre lotları, üstte ana tohum lotları için tarif edildiği şekilde kaplara dağıtılır ve saklanır.

insan, çevre ve yüksek teknoloji için İNŞEL

Anahtar Teslimi Temizoda Çözümlerinde Güvenilir Çözüm Ortağınız...

www.inselltd.com

İNŞEL Yapı ve Teknik Donatım Sistemleri Ltd. Şti.