

ASEPTİK ALAN DENETİMLERİNDE DENETÇİNİN DİKKAT ETMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Beril Tezcanlı
Mefar İlaç Sanayii A.Ş
e-mail: beril.tezcanli@mefar.com

Toplantı Adı: Aseptik Alan Validasyonları
Mayıs 2-3, 2002 – İstanbul Hilton Oteli

İlaç ve Kimya Endüstrisi Araştırma ve Geliştirme Vakfı

Aseptik Alan Denetimlerinde Denetçinin Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

I- Denetim Nedir ?

II- Denetimin Amaçları.

III-Denetim Tip ve Hedefleri.

IV- Denetimin Prensipleri.

V- Nasıl Denetim Yapılır?

Denetim katagori ve sorumluluk alanları

GMP denetiminin 5 fazı

VI- GMP Denetçisinin Politika ve Yöntemi.

İyi bir denetçi nasıl olmalı ve GMP denetim yaklaşımları,
genel GMP süreçleri denetim yaklaşımı

VII-Aseptik Üretime Özel GMP Denetim Yaklaşımları.

Aseptik üretim GMP denetimlerinde dikkat edilmesi
gereken güncel konular ve örnek uygunsuzluklar

VIII-Aseptik üretim GMP yetersizliklerin özeti.

IX- Aseptik üretim denetimlerine iki örnek.

X- Denetçi değerlendirme formu.

I- Denetim Nedir ?

İlaç üretimi için denetim; planlı, formal ve belli zaman aralıklarında uygulanan ; imalat, kontrol ve depo faaliyetlerinde kurallara uygun olarak çalışıldığını saptamak üzere yürütülen faaliyetlerdir.

II- Denetimin Amaçları:

- Farmasötik üretimin kalite konseptinde bilgi ve tecrübenin paylaşımı
- Kalite güvence ve GMP uygulamalarının geliştirilmesi
- Kalite güvence ve GMP uygulamalarının mevcut durumunu saptamak

DENETİM TİP VE HEDEFLERİ

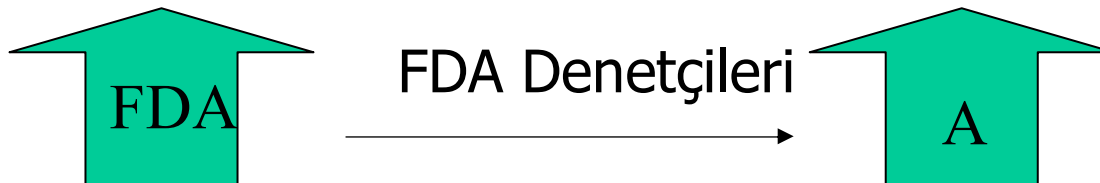
I- Firma İçi Denetimler



II- Firma Dışı Denetimler



III- Yasal Otorite Denetimleri



Denetimler

- SOP kontrol
- Kalite sistemi
- Tedarikçi veya fason üretici
- Sertifika
- Yasal denetim
- Bir konuya özel denetimler
- Hazırlık denetimleri

IV- Denetim prensipleri:

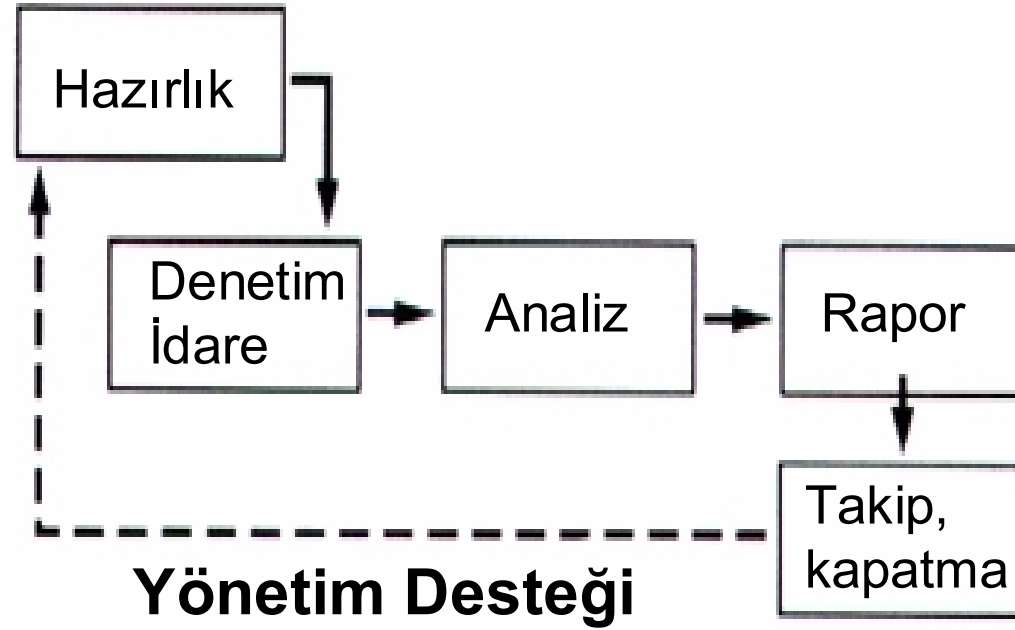
- Yazılı bir program olmalı
- Denetim sonunda gözlem ve önerilerin belirtildiği bir rapor verilmeli.
- Raporla belirtilen gözlemlere alınacak aksiyonlar belirtilmelidir.

V- NASIL DENETİM YAPILMALIDIR ?

GMP Denetimlerinin Kategorilerine Göre Sorumluluk Alanları

Sınıf	Öge
Sistem	Ürün Serbest Bırakma Eğitim Validasyon Önleyici Bakım Kalibrasyon
Sorun ve Değişim Yönetimi	Değişiklik Kontrolü Sapma Araştırma Yönetime Bildirim Ürün Geri Toplama
İzleme ve Geliştirme	GMP Denetimi Stabilite Periyodik Üretim Kalite Teftişleri Numune Saklama

Denetim Sürecinin Beş Safhası



ABC İLAÇ FİRMASI KALİTE DENETİMİ

Denetlenecek Firma:	ABC İlaç Sanayii
Denetim Tarihi:	12 – 14.05.2002
Denetim Konusu:	Genel GMP denetimi
Denetim İçin Temel Olan Konular:	cGMP, EU, GMP kuralları Annex 1
Denetçiler:	KG Müdürü Aseptik Üretim Müdürü Mikrobiyoloji Şefi
Denetim Planı:	

12.05.2002

09:00 – 10:00 Açılış toplantısı

Firma genel bilgileri

Organizasyon, sorumluluklar, üretilen ürünler

10:30 – 13:00 Destek sistemlerin ve üretim alanlarının gezilmesi

Fabrika planı

Depo alanları

Destek sistemler – Havalandırma sistemi, su sistemi, azot, yağsız hava

İmalat ve dolum alanları – Hammadde tartım, Steril solüsyon hazırlama, steril dolum, otoklav, optik kontrol, İPK

13:00 – 14:00 Yemek arası

14:00 – 15:00 Laboratuvarlar – Mikrobiyoloji, Kalite Kontrol

15:00 – 16:00 Ambalaj alanları

16:00 – 17:00 Dökümantasyon – Destek sistemleri ile ilgili validasyon, ısı ve nem kayıtları

17:00 – 17:30 Günün kapanış toplantısı

13.05.2002

09:00 – 13:00 Dökümantasyon

Ekipman validasyon, kalibrasyonları

Otoklav validasyonu

Proses validasyonları

Vasat dolum

Ürün dosyası

13:00 – 14:00 Yemek arası

14:00 – 16:00 Dökümantasyon

Kalibrasyon

Bilgisayar validasyonu

Temizlik validasyonu

İç denetim planları

16:00 – 17:00 Sapma prosedürü

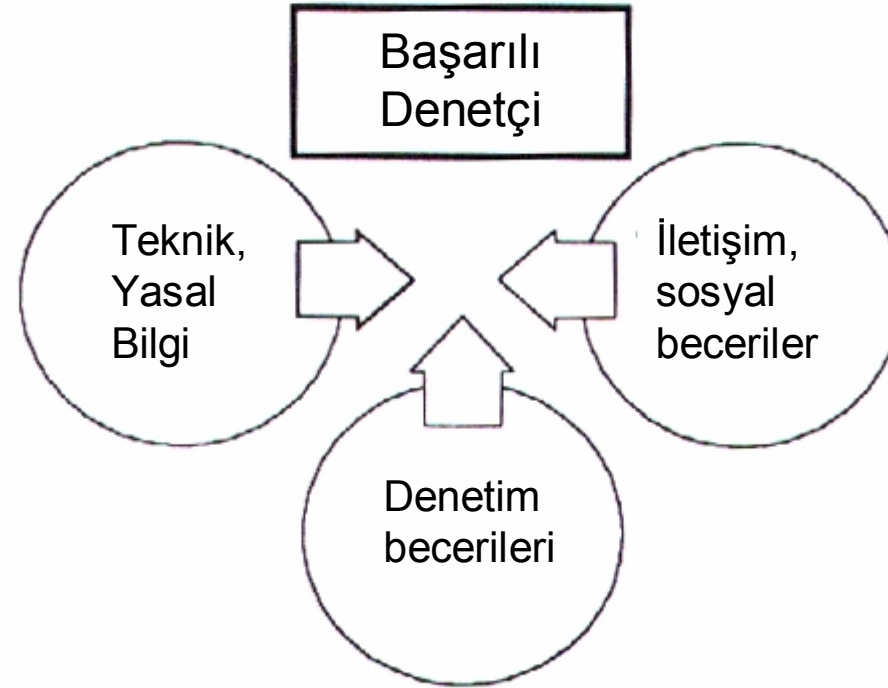
17:00 – 17:30 Günün kapanış toplantısı

14.05.2002

- 09:00 – 11:00 Laboratuvar dökümanları – SOP'ler, malzeme kabul ve numune prosedürü, ürün kabul prosedürü, Su, Çevre, Eleman kontrolleri trend analizleri, dış firma denetimleri, ekipman kalifikasyonları, yıllık ürün değerlendirmeleri, inkübatör ve buzdolaplarının ısı ve nem kayıtları
- 11:00 – 12:00 Değişiklik Bildirim Sistemi
- 12:00 – 13:00 Stabilite
- 13:00 – 14:00 Yemek arası
- 14:00 – 15:00 Geri toplama prosedürü ve müşteri şikayetleri
- 15:00 – 16:00 GMP eğitimi
- 16:00 – 17:00 Dağıtım kayıtları
- 17:00 – 17:30 Ara
- 17:30 – 18:30 Kapanış toplantısı

VI- GMP DENETÇİSİNİN POLİTİKA VE YÖNTEMİ

Tüm GMP denetçilerinin sahip olması gereken üç rekabet alanı



GMP Denetim Politikası

GMP denetiminden kim sorumlu

GMP denetimi neleri kapsar

GMP denetim tipleri nelerdir

Denetim raporu neye yarar

Neden GMP denetimleri yapılır

GMP Denetim Yöntemi

Denetimi kim yapar

Denetim ne zaman yapılır

Denetim hedefi nedir

Hangi kayıtlar hazırlanır

Rapor nasıl incelenir,
onaylanır, dağıtılır ve
kayıtlar nasıl arşivlenir

GMP Denetim Yaklaşımları

- GMP Kalite Sistemi
- Kayıtlar
- Validasyon, Değişiklik Kontrol Sistemi
- Ekipman, Bina
- Bilgisayar Sistemi
- Ürün
- Stabilite
- Şikayetler
- Tedarikçi – Fason Üreticiler
- Veri Analizleri
- Laboratuvar
- Yeni Ürün Geliştirme
- Genel GMP Operasyonları

Genel GMP Operasyonları Denetim Yaklaşımları

- Kalite tarifi ve yönetimi
- Kritik işlere GMP' nin entegre edilmesi
- Her departmanca uygulanan GMP gereklilikleri ve beklentileri.
- Organizasyonda toplam GMP uygulamasının seviyesi

VI- Aseptik Üretime Özel GMP Denetim Yaklaşımları

- Elemanlar aseptik tekniği doğru uyguluyorlar mı ?
- Bina, ekipman ve prosedürler bioburden ve partikül oluşumunu minimize edecek şekilde mi ?
- Filtre integrity testleri alarm ve aksiyon limitleri
- Ürüne veya prosese uygun filtre seçilmiş mi ?
- Birden fazla kullanımlık filtrelerin, kullanımları üretici firma tavsiyelerine uygun mu ?
- Süzüm süreleri değerlendiriliyor mu ?
- Personelin giyim ve aseptik alanlara giriş kurallarını nasıl uyguladığı
- Aseptik alanlara giren kişiler kaydediliyor mu ?

Aseptik Alan Denetiminde Dikkat Edilecek Güncel Konular - Genel

- Elektronik imza
- Temizlik validasyonu
- Bilgisayar validasyonu
- Yıllık ürün değerlendirmeleri
- Proses validasyonu
- Stabilite çalışmaları
- Eğitim

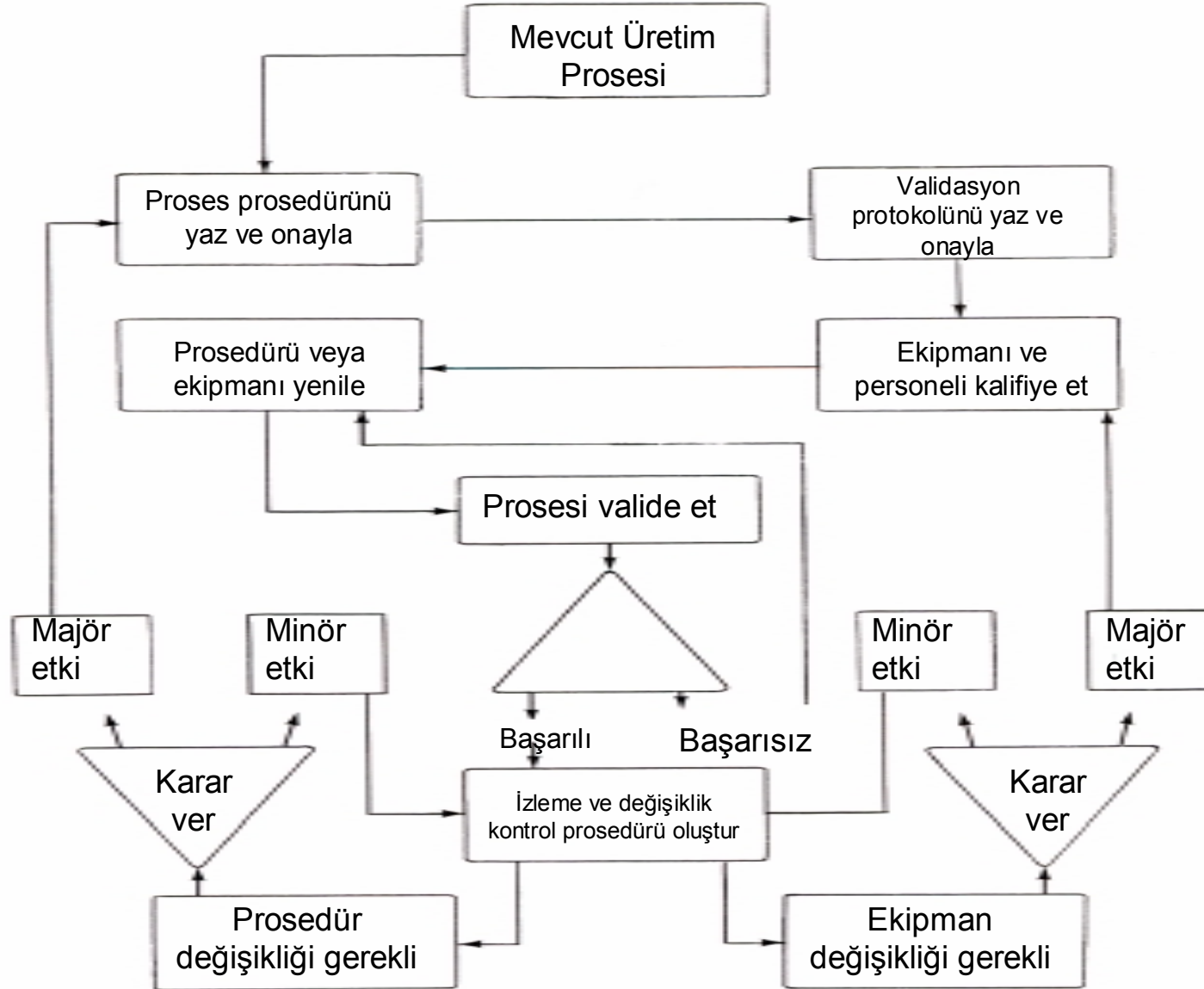
Aseptik Alan Denetiminde Dikkat Edilecek Güncel Konular

- Bina ve destek sistemlerin validasyonu
- Steril Proses validasyonu ve vasat dolum
- Ürün ve metod sapmaları ve araştırmaları
- Çevre kontrol sonuçları ve trend analizleri
- Liyofilize ürünlerde nem miktarı
- Non-steril freeze dryer kullanımı
- Filtrasyon validasyonu
- Tıpa-şişe uygunluk validasyonları

ASEPTİK ALAN DENETİMLERİNDE UYGUNSUZLUK ALAN BAZI ÖRNEKLER

- Alan, ekipman ve sistem validasyonlarında GMP'ye göre yetersizlik.
- Simülasyon çalışmalarının ilgili prosesi tam olarak yansıtmaması.
- Eleman kalifikasyonlarının eksikliği.
- Çevre kontrol sonuçları aksiyon limitleri uygun değil, sonuçlar değerlendirilmemiş.
- Aseptik üretim tekniklerinin eğitim eksikliği.
- Otoklav validasyonunda eksiklikler.
- Sterilite test validasyonunda eksiklikler.
- Su analiz sonuçlarında limit dışı mikrobiyolojik bulgunun araştırma eksikliği.
- Stabilite uygunsuzluğunun yeterli olarak değerlendirilmemesi.

ASEPTİK ALAN VALİDASYON ŞEMASI



ASEPTİK ALAN DENETİMLERİNDE UYGUNSUZLUK ALAN BAZI ÖRNEKLER

- Temizlik kayıtlarının, temizlik validasyonlarına uygunluğu.
- Ekipman veya kullanılan deterjan değişiminde temizlik validasyonunun yapılmamış olması.
- Satış onayı öncesinde ürün ve üretim metodu validasyonunun tam olarak yapılmamış olması.
- Periyodik kalite değerlendirmelerinin eksikliği.
- Filtre ürün etkileşiminin valide edilmemesi.
- Havalandırma üniteleri bakım – onarım kayıtlarında eksiklik.
- Sterilizasyon tünelleri ısı, basınç, v.b. kritik parametrelerinin alarm sistemleri validasyonları eksik.
- Üretim protokollerinin ilgili proses validasyonun gereklerini içermemesi.

VIII- Aseptik Üretimlerde GMP Yetersizliklerinin Özeti

Aseptik Üretim Alanları ve Destek Sistemleri

- Bina ve yerleşimin aseptik üretime uygunsuzluğu
- Saf su, enjeksiyonluk su ve saf buhar sistem validasyonlarında yetersizlik
- Havalandırma sistemi kalite izleme kayıtlarında veya validasyonlarında yetersizlikler.
- Azot ve kuru hava sisteminde yetersizlikler.

Aseptik Üretimlerde GMP Yetersizliklerinin Özeti

Laboratuvar Kontrolları ve Kayıtlarında Yetersizlik

- Valide edilmemiş metodların kullanılması
- Sistem uygunluk testlerinin yapılmamış olması
- Normal dışı veya eksik dataların araştırılmaması
- Sekonder referans standartlarının, USP standartlarına karşı kontrol edilmeden kullanılması
- Trend analizlerinin eksikliği veya kullanılmaması
- Mikrobiyolojik kontaminasyona karşı yeterli kontrollerin yapılmaması
- İnkübatör ısı kayıtlarında sapmaların değerlendirilmemesi
- Yeterli araştırma yapmadan test tekrarı

Aseptik Üretimlerde GMP Yetersizliklerinin Özeti

Aseptik Proses Validasyonu

- Vasat dolumları, uygulanan üretim yöntemini temsil etmiyor
- Aseptik proses validasyon planı eksik hazırlanmış veya tam olarak uygulanmamış
- Protokol ve raporların izlenebilirliği eksik
- Retrospektif validasyon uygunsuz kullanılıyor, çünkü sistemde birçok değişiklik yapılmış

Aseptik Üretimlerde GMP Yetersizliklerinin Özeti

Ekipman Validasyonları ve Temizlik Uygulamaları

- Ekipman validasyonlarında yetersizlik
- Temizlik validasyonlarını temsil etmeyen protokol ve datalar
- Şartları temsil etmeyen numune alma metodları
- Kimyasal dezenfektan validasyonunda yetersizlik
- Kalıntının tespit edilmemesi
- Temizlik validasyonunda analiz metodlarının spesifik ve hassas olmaması

Aseptik Üretimlerde GMP Yetersizliklerinin Özeti

Eğitim

- Elemanların genel GMP eğitimleri eksik veya tekrarlanmamış
- Yapılan işe özel eğitimleri yok veya güncel değil
- Elemanın aseptik çalışma şartları için kalifikasyonu yapılmamış
- Optik kontrol yapan elemanların kalifikasyonları yok.
- Genel hijyen eğitim kayıtları güncel değil
- Eğitiminin sertifikası yok
- Eğitim sonunda değerlendirme yapılmamış.

IX- Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Simülasyon Çalışması Denetimi:

- Amaç tariflenmiş mi ?
- Eleman kalifikasyonu kapsıyor mu?
- Aseptik üretimi gerçekten temsil ediyor mu?
- Vasat dolum öncesinde yapılması gereken sanitasyon, ekipman ve temizlik proseslerinin validasyonları uygun mu?
- Aseptik prosesin en riskli durumu simüle edilmiş mi?
- Vasatın üretebilirlik kontrolü yapılmış mı?
- Simülasyon çalışmasını uygulandığı alana göre inceleyin.
(Liyofilize, Toz, Steril Solüsyon, Merhem, Süspansiyon, FFS/BFS)
- Simülasyon çalışması öncesinde hazırlanan protokol uygun mu?
- Kabul kriteri cGMP kurallarına uygun mu?
- İnert gaz kullanılıp kullanılmadığı?
- Sapma var ise araştırma raporu ve sonucu
- Simülasyon çalışması uygulama sıklığı kurallara uygun mu?

Simülasyon Testi Kontaminasyon Hesaplaması

$$\% \text{ CL} = \frac{n\text{Cu}}{N - R} \times 100$$

% CL = % Kontaminasyon Seviyesi

nCu = Kontaminasyon Belirlenen Kap Sayısı

N = Toplam Dolan Kap Sayısı

R = Dolum Hattı Sonundaki Kontrolde Reddedilen Kap Sayısı

% 0.1 Limiti İçin Alarm, Aksiyon ve Red Seviyeleri

Şarj Boyu	Alarm Seviyesi	Aksiyon Seviyesi	Red Seviyesi
3000	Uygulanamaz	0	1
4750	1	1	2
6300	1	2	3
7750	1	2	4
9150	1	3	4
10510	2	4	5
11840	2	4	6
13150	3	5	7
14430	3	6	8
15710	3	7	9
16950	3	8	10

İstatistiksel Kabul Kriteri ve Değerlendirmeleri

Kontaminasyon

%95 Güvenirlik Üst Limiti

0	3
1	4.75
2	6.3
3	7.75
4	9.15
5	10.51
6	11.84
7	13.15
8	14.43
9	15.71
10	16.96

Örnek:

10.000 adet ampul dolduruldu. 3 adet ampulde kontaminasyon belirlendi.

1 nolu tabloya göre; 10.510 adet için 4 adet kontaminasyon kabul edilir ancak aksiyon alınmalıdır.

2 nolu tabloya göre (%95 Güvenirlilik Üst Limit Tablosuna göre); 3 adet kontaminasyon için üst limit 7.75 dir. Buna göre kontaminasyon oranı $7.75/10.000 \times 100 = \% 0.0775 < \% 0.1$ olduğundan kabul edilir.

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi

•1- *Prosedürler*

*Departmanda SOP listesi mevcut mu?

*Listedeki SOP'ler güncel mi?

•2- *Personel*

*Üç eleman seçin ve eğitim kayıtlarını inceleyin.

*Bazı elemanları yaptıkları işlerle ilgili sorgulayın. Cevapları ile SOP'leri inceleyin.

*Eleman iş tarifleri verilmiş mi?

•3- *Alanlar*

*Laboratuvarın kuruluşu ve büyüklüğü uygun mu?

*Laboratuvar düzenli ve temiz mi ?

*Etkili temizlik uygulaması var mı ?

*Bütün temizlik deterjanları ve dezenfektanlar etiketli ve etiket üzerinde içerik adı, üretim ve son kullanma tarihi belli mi ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi (Alanlar'ın Devamı)

- *Hazırlanan solüsyonlarda hazırlayan kişinin adı, hazırlanış tarihi ve son kullanma tarihi var mı ?
- *Temizlik ve dezenfeksiyon prosedürü var mı ?
- *Dezenfektan hazırlama prosedürü ve kayıtları var mı ?
- *Temizlik ve dezenfeksiyon kayıtları düzgün tutuluyor mu ?

•4- Ekipman ve Aletler

- *Ekipmanlar için uygulanan koruyucu bakım programı var mı ve onaylı mı ?
- *Kalibrasyon programı var mı ve uygulanıyor mu ?
- *Laboratuvarda kullanılan üç adet ekipman seçin:
 - Yazılı kullanım prosedürleri var mı ?
 - Kalibrasyon kartı var mı ve güncel mi ?
 - Kalibrasyon prosedürü, protokolü, raporu birbirini karşılıyor mu ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi (Ekipman ve Aletler'in Devamı)

- *İnkübatör ve buzdolabı ısıları kaydediliyor mu ?
 - Kontrol kayıt için SOP var mı ?
 - İnkübatör ve buzdolabı temizlik ve sanitasyon prosedürü var mı ?
 - Yapıldığına dair yazılı kayıtlar mevcut mu ?
- *Ekipmanların yıllık kalifikasyon programı var ve onaylı mı ?
- *Kullanılan otoklavın en son validasyon raporunu inceleyin:
 - Validasyon zamanında yapılmış mı ?
 - Sonuçlar kabul kriterlerine uygun mu ?
- 5- *Numune Alma, Saklama ve Kayıtları*
 - *Numune almaktan sorumlu bir eleman var mı ?
 - *Numune alma prosedürü var mı ?
 - *Numuneler nerde saklanıyor ?
 - *Raf numunesi saklanıyor mu ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi (Numune Alma, Saklama ve Kayıtları'nın Devamı)

- *Teste alınan numuneler testin sonunda ne yapılıyor ?
- *Teste alınana kadar numune saklama süresi belli mi ?
- *İnkübatör ve buzdolabı içindeki numuneleri inceleyin:
 - Ekipman temiz mi ?
 - Bütün numuneler laboratuvar jurnaline kayıtlı mı ?
 - Herbiri açıkça etiketlenmiş mi ?

•6- Test Prosedürleri

- *Uygulanan her testin prosedürü var mı ?
- *Farmakope prosedürlerinin güncel tutulmasını sağlayan bir prosedür var mı ?
- *Yapılan bir testi inceleyin:
 - Ürün adı, seri no.su, test prosedürünü kaydedin.
 - İlgili prosedür güncel mi ?
 - Düzgün uygulanmış mı ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi (*Test Prosedürleri'nin Devamı*)

- Test metodunun geçerliliği kanıtlanmış mı ?
- Test metodunda belirtilen vasatın hazırlama metodu var mı ?
- Vasat hazırlanış tarihi ve son kullanma tarihi ile etiketlenmiş mi ?
- Analistin kullandığı defterde; analist test süresince tüm detayları kaydetmiş mi ve tartım çıktıları var mı ?
- Analistin kullandığı test metodunun refere edildiği metod hangisidir ?

•7- *Sonuçların Kaydedilmesi*

*Bir analistin defterini kontrol edin:

- Sayfa no.ları var mı ?
- Düzgün doldurulmuş mu ?
- Üstü çizilerek düzeltim ve tarihi var mı ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi (Sonuçların Kaydedilmesi'nin Devamı)

- Defter tutma prosedürü var mı ?
- Hesaplamalar kayıtlı mı ?
- Ham veriler rapora nasıl aktarılmış ?
- Hesaplamalarda rakamlar, prosedürde belirtildiği gibi mi yuvarlatılmış ?
- Sonuç uygun değilse ne yapılacağı SOP'de belirtilmiş mi ?
- Analistin imzası var mı ?

•8- *Stok Kültürler*

- *ATCC kültürleri kabulü ve kullanılması için bir prosedür var mı ?
- *Kültürler sertifikalı mı ?
- *Kültür transferleri ne sıklıkla yapılıyor ?
- *Kültür transferi için max. sayı belli mi, buna uyuluyor mu ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi

•9- *Test Tekrarı*

*Test tekrarı için SOP var mı ?

-Valide edilmemiş sonuçlar için tanım yapılmış mı ?

-Test tekrar oranı trendleri çıkarılıyor mu ve hedef ne?

*Son 6 aylık LAL test sonuçlarını inceleyin:

-Test tekrarı yapılmış mı ?

-Yapılmışsa araştırma ve sonuç raporu var mı ?

*Sterilite test tekrarı yapılmış bir testin araştırma raporunu inceleyin.

•10- *Sonuçların Değerlendirilmesi*

*Veri ve hesaplamaların değerlendirilmesi ile ilgili bir prosedür var mı ?

*Ham veriler onay öncesinde sorumlu bir yönetici tarafından değerlendiriliyor ve analist defterleri onaylanıyor mu ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi

•11- *Çevre ve Periyodik Kontrol Kayıtları*

- *Odalar arası basınç farklılıklarının kaydı ile ilgili SOP var mı ?
- *Basınç farkları kontrol edilmiş ve protokolleri onaylı mı ?
- *Çevre kontrolleri için SOP var mı ?
 - Sonuçlar uygun mu ?
 - Sonuçlarda limit dışı bulgular için sapma işletilmiş mi ve araştırma raporu var mı ?
 - Limit dışı sonucun kaynağı bulunmuş ve önlemi alınmış mı ?
- *Son 3 ayın çevre kontrol raporlarını inceleyin:
 - Laminar hava akış hızları kayıtlı mı ?
 - Hava değişim oranları kayıtlı mı ?

Aseptik Alan Denetimlerine İki Örnek

Mikrobioloji Laboratuvarı Denetim Soru Listesi

- 12- Validasyon Metodları

- *Kullanılan tüm metodlar valide edilmiş mi ?

- *Mikrobiyolojik metod validasyonları yapılmış mı ?