

## **BÖLÜMLER:**

**I. İMALATHANE HAKKINDA BİLGİLER**

**II. İMALAT PROGRAMI HAKKINDA BİLGİLER**

**III. PERSONEL**

**IV. BİNA**

**V. TEKNİK TEÇHİZAT**

**VI. HİJYEN**

**VII. BAŞLANGIÇ MADDELERİ**

**VIII. İMALAT**

**IX. ETİKETLEME VE AMBALAJ**

**X. KALİTE KONTROL SİSTEMİ**

**XI. OTO KONTROL**

**XII. İŞLETME KAYITLARI**

**XIII. İSTENMEYEN ETKİLER HAKKINDA ŞİKAYETLER VE RAPORLAR**

## **İSPENÇİYARİ VE TIBBİ MÜSTAHZAR İMALATHANELERİ DENETİM REHBERİ**

### **BÖLÜM 1**

#### **İmalathane hakkında bilgiler**

- 1- İmalathanenin adı ve adresi (Kaşe)
- 2- İmalathanenin sahibi, şirket ve Genel Md. adı soyadı,
- 3- Mesul müdürün adı ve soyadı,
- 4- Mesul müdürlük belgesinin tarih ve nosu
- 5- İmal edeceği farmasötik şekiller için Bakanlık müsaadesi.

### **BÖLÜM II**

#### **İmalat programı hakkında bilgiler**

- 6- Üretilen tıbbi Müstahzar adedi.
- 7- Tıbbi Müstahzar dışında üretim yapılmakta mıdır?
- 8- Müstahzarların ruhsatları var mıdır?
- 9- Tüm müstahzarlar bizzat mı üretiliyor?
- 10- Diğer firmalar için müstahzar imal ediliyor mu?
- 11- Başka firmalarda müstahzar üretimi yaptırılıyor mu?
- 12- Resmi denetim için numune alınmış mıdır?
- 13- Alınan numuneler nelerdir?
- 14- Kaç adet numune alınmıştır?
- 15- Alınan numuneler başlangıç maddeleri midir?
- 16- Yarı mamul müdür?
- 17- Bitmiş müstahzar mıdır?
- 18- Analiz metotları ekli midir?

### **BÖLÜM III**

#### **Personel**

- 19- Mesul müdürün mesleki formasyonu nedir? (Diploma tarih ve numaraları)
- 20- Gerekli kalite, bilgi ve pratik deneyime sahip midir?
- 21- Tek görevi bu mudur?
- 22- İmalat sorumlusu kimdir?
- 23- Mesleki formasyonu nedir? (Diploma tarih ve no)
- 24- Gerekli kalite bilgi ve pratik deneyime sahip midir?
- 25- Tek görevi bu mudur?
- 26- İmalat için yeterli teknik yetişmiş eleman var mıdır?

- 27- Kalite kontrol sorumlusu kimdir?  
28- Mesleki formasyonu nedir? (Diploma tarih ve no)  
29- Gerekli kalite, bilgi ve pratik deneyime sahip midir?  
30- Tek görevi bu mudur?  
31- Kalite kontrol için yeterli teknik yetişmiş eleman var mıdır?

## **BÖLÜM IV**

### **Bina**

#### **GENEL OLARAK**

Yeterli büyüklük ve yarı bölümler mevcut mudur?

#### **İdare bölümü**

- 32- Gelen mal girişi?  
a- Hammaddeler  
b- Ambalaj maddeleri  
34- İmalat Bölümü  
35- Ambalajlama Bölümü  
36- Kalite Kontrolü Bölümü  
37- Depo Bölümü  
38- Çok toksik müstahzar ve uyuşturucular  
39- Hacimler gayeleri için mi kullanılıyor?  
40- Bu hacimler yeterli ışıklandırma, havalandırma, ısıtmaya sahip mi?  
41- Duvarlar tavan ve taban hacme hiçbir partikül vermeyecek şekilde midir?  
42- Kolay temizlenebilir ve gerekli ise, kolay dezenfekte edilebilir durumda mıdır?  
43- Gerekli klima şartları var mıdır?  
44- Bütün bölümlerde yangın söndürücü var mıdır?

#### **Özel olarak**

- 45- Steril ve aseptik imalat için gerekli bölüm var mıdır?  
46- Giriş kısıtlanmış mıdır?  
47- Hava muntazam olarak bakteri sayısı kontrolüne tabi tutuluyor mu?  
48- Bu hususta gerekli kayıtlar tutulmakta mıdır?

## **BÖLÜM V**

#### **Teknik teçhizat**

- 49- Kullanış gayelerine uygun mudur?  
50- Esaslı bir temizlik kolayca mümkün müdür?  
51- İmalat prosesi esnasında ilaçların ve kaplarının kirlenmemesini temin için gerekli tedbirler alınmış mıdır?  
52- Bir imalat kademesinin atlanması veya eksik yapılması ihtimalini de ortadan kaldıracak tedbirler alınmış mıdır?

Sterilizasyon aletlerinde işletme şartları

- 53- Kontrol edilmekte midir?  
54- Kabul edilen metotlarla belirli zaman araları ile mikrobiyolojik metotlarla kontrol edilmekte midir?  
57- Kayıt muhafaza edilmekte midir?

## **BÖLÜM VI**

### **Hijyen**

Fabrika binası

58- Temiz midir?

59- Toplanan çöpler ve artıklardan arı midir?

60- Haşaratsız mıdır? Yazılı hijyenik programlar var mıdır?

61- Temizlenen hacimler için,

62- Temizliğin şekil ve sıklığı

63- İmalat bölümlerinde yemek yeniyor mu? Sigara içiliyor mu? Çalışma yerlerinin yakınından yeterli miktarda,

64- Temiz iyi havalanabilen, yıkanma imkanı olan tuvaletler

65- Elbise değişme odaları

66- Personel odaları var mıdır?

## **BÖLÜM VII**

### **Başlangıç maddeleri**

67- Her başlangıç maddesinin üzerinde etiket var mıdır?

#### **Şu bilgiler yazılı mıdır?**

68- Geliş yeri

69- Geliş tarihi

70- Serbest bırakılma tarihi

71- Sonraki sarfiyatı

### **Kaplar**

72- Muntazam işaretli midir?

73- Zedesiz midir?

74- Usulüne uygun depolanmış mıdır?

75- Tüm başlangıç maddelerinden kalite kontrol bölümünde kontroller yapılmakta mıdır?

76- Materyal serbest bırakılıncaya kadar karantina bölümünde kontroller yapılmakta mıdır?

77- Serbest bırakma yazılı talimat ve işaretlerle verilmekte midir?

78- Başlangıç maddelerinden kusurlu bulunanlar belirgin bir şekilde işaretlenip yeniden buna göre düzenlenmiş midir?

## **BÖLÜM VIII**

### **İmalat**

79- İmalat kademeleri ve kontroller sorumlu kişilerin denetimi altında yapılmakta mıdır?

### **Temizlik**

80- İmalat değişiminde veya gerekli zaman süreci içinde tüm makineler veya aletler temizleniyor ve gerekli ise sterilize ediliyor mu?

### **Teknik donatım ve kaplar**

81- Tüm kaplar ve şişeler açık ve okunabilir şekilde etiketli midir?

82- İçindeki materyalin isim veya kod işareti ile işaretli midir?

83- Seri numarası yazılı mıdır?

84- Bu işaretler kullanılan makineler üzerinde var mıdır?

Herhangi bir kirlenmeye sebep olmayacak tedbirler:

85- Her imalat bölümü bu gaye için ayrılan bir ayrı bölümde mi yapılmaktadır?

86- Tüm teknik donatım sadece gerekli bölümde mi kullanılmaktadır?

87- Eğer yeterli koşullar yok ise, herhangi bir kirliliğe ve yanlışlığa sebep olmayacak şekilde bir

organizasyonla tedbir almak mümkün müdür?

88- Aseptik çalışmalar Bölüm IV'de yazılı şekilde yapılmakta mıdır?

89- Steril olan ve steril olmayan mamüllerin karışmaması temin edilecek şartlar hazırlanmış mıdır?

90- Çok zehirli ilaçların imalatı bilhassa özellikle ayrılan bölümler de mi yapılmakta,

91- Bunlar için yeterli havalandırma sistemi var mıdır?

92- Kirliliğin geri girmesi önlenmiş midir?

93- İmalat bölümlerinde temiz çalışma elbiseleri giyilmekte midir?

(sokak kıyafeti ile olunmamalıdır)

Aseptik bölüm korunmakta mıdır?

94- Laminar flow tekniği gibi bir metot ile mi?

95- Temiz, steril elbise, başlık, tenefüs maskesi, lastik eldiven ve galoş kullanılmakta mıdır?

96- Giysi değiştirmeden önce, bölüme geçmeden önce eller dezenfekte ediliyor mu?

### **İmalat bölümünde personel**

97- Düzenli aralarla personel doktor denetiminden geçiyor mu?

98- Enfeksiyon taşıdığı bilinen (Portörler) in imalat bölümünde çalıştırılmayacağı hususu bilinmekte midir? Personel beraberinde sağlığa zararlı maddeler getiriyor mu?

99- Koruyucu elbiseler kullanılıyor mu?

100- Toz maskesi kullanıyor mu?

101- Koruyucu elbiseler çalışma bölümünde mi kalıyor?

### **İmalat usülleri ve yazılı talimatlar:**

102- İmalat usülleri ve yazılı talimatlar sorumlu uzmanların direkt kontrolü altında mı hazırlanmaktadır?

### **Her bir ilaç için aşağıdaki bilgileri kapsmalıdır:**

103- İsim ve farmasötik şekil

104- Kullanılan son ambalaj kabı, ambalaj malzemesi ve etiketi.

105- Her bir başlangıç maddesi için cins, miktar ve kalitesi hesaplanan miktarda mıdır?

106- Teorik olarak her bir imalat basamağı için verim hesaplanan miktarda mıdır?

107- Verim hudutları yazılı mıdır?

108- İlacın doğru imalat ve muhafaza talimatı var mıdır?

109- Gerekli tüm kontrol analizinin tarifleri var mıdır?

### **Serinin imalat raporu:**

110- Her bir ilaç serisi için bu seriye ait imalat raporu yazılmakta mıdır?

Bu raporda

111- Tam ve eksiksiz imalatın safhalarının yapıp, böylece serinin imalat tekniğine uygun yapıp yapılmadığı kontrol edilebilmekte midir?

112- İsmi ve farmasötik şekli

113- İmal tarihi

114- Seri işareti

115- Seri tam açık formülü

116- Tüm başlangıç maddelerinin kontrol numaraları

117- Reel varılan mamül miktarı ve teorik olan miktara göre oranı

118- Her basamakta (imalatın) tesis edilen emniyet tedbirleri ve özel müşahedelerin not edilip imzalanıp imzalanmadığı?

119- İmalat sürecindeki yapılan kontroller ve bunların neticelerinin yazılıp yazılmadığı?

120- Ambalajdan bir numunenin ve/veya ambalaj kod işaretini ihtiva edip etmediği?

121- İmalattan sorumlu uzmanın imzası ve tarih

122- Bir tam analiz raporu

Seriye ait imalat raporunun saklanması

123- Belirli bir süre imalat raporu saklanmakta mıdır?

## BÖLÜM IX

### Etiketleme ve ambalaj

124-Ambalaj malzemesi depolarına sadece sorumlu kimseler mi girebiliyor?

### Ambalaj malzemeleri

125-Birbirlerine karışması ihtimali ortadan kaldırılmış bir şekilde mi işaretlenmiş ve depolanmıştır?

126-Depodan alınırken kontrol edilmekte ve kontrolden sonra serbest bırakılmakta mıdır?

127-Yalnızca yazılı emirle mi alınmaktadır?

128-Alınan hakiki miktar tespit edilmekte midir?

129-Ambalaj malzemesi kullanmadan hemen önce ilacın hakiki ambalajı olup olmadığı kontrol edilmekte midir?

130-İlaç tüm analizleri bitmeden ambalajlanmış ise tüm kontroller bitene kadar ilacın kullanılması durdurulmuş mudur?

131-Ambalaj malzemesinde herhangi bir karışıklığa mani olmak için her türlü tedbir alınmış mıdır?

132-Malzemenin girişinden, ambalajlanması tamamlanan reel verimin kontrolü ve aralarındaki oranın tespiti yapılmakta mıdır?

133-Tesbit edilen hudutlar dışında elde edilen verimlerde sebep tesbit edilmekte ve bildirilmekte midir?

### Ambalajlanması tamamlanan müstahzarda:

134- İlaç kanununun gerektirdiği bilgiler var mıdır?

135- Seri numarası var mıdır?

136- İmal tarihi veya kodu var mıdır?

137- Diğer bilgiler

## BÖLÜM X

### Kalite kontrol sistemi

138- İşletmenin kendisine ait bir kalite kontrol bölümü var mıdır?

139- Kalite kontrolü dışarıdan bir firma aracılığı ile mi yapılmaktadır?

### Kalite kontrol bölümü

140- Kendine verilen sorumlulukta özerk midir?

141- Yeterli personeli var mıdır?

142- Tüm kontrolleri yapacak teçhizata sahip midir?

143- Ehliyetli bir uzman tarafından mı yönetilmektedir?

144- Bu kişi her türlü kontrol edilen materyalin son kabul ve red hususunda sorumlu mudur?

145- İmalat metotlarındaki değişikliklerden ve yazılı talimatlardan haberdar edilmekte midir?

Şu çalışmalar yapılmakta mıdır?

146- Her türlü kontrollerin ve analizlerin nasıl yapılacağını tam ve doğru olarak yazılı talimatlarını hazırlamakta mıdır?

147- Başlangıç maddelerinin kontrol ve serbest bırakılması yapılmakta mıdır?

148- Yarı mamulleri kontrol ve serbest bırakılmakta mıdır?

149- Mamullerin kontrol ve satış müsaadesini vermekte midir?

150- Ambalaj malzemesini kontrol ve kullanılmaya serbest bırakmakta mıdır?

151- Depolamalarda intizam temin edilip edilmediğini kontrol etmekte midir?

152- Miad kontrolleri yapmakta mıdır?

153- Miadların tespiti ve depolama şartlarının tespitini yapmakta mıdır?

154- Kontrol metotlarının tesbiti ve teamülü çalışmaları ile spesifikasyonların (monografilerin) tesbitini yapmakta mıdır?

155- İade malların imhası veya tekrar kullanılması kararları verilmekte midir?

- 156- Numuneler, numune alınması için yazılan talimatlara uygun olarak alınıp alınmadığı kontrol edilmekte midir?  
157- Yeterli miktarda referans maddesi muhafaza edilmekte midir?  
158- Bunlar muntazam olarak işaretlenmiş midir?

#### **Numuneler**

- 159- Satış müsaadesi verilen müstahzarlar aynısı mıdır?  
160- Analizlerin raporu tutulmakta mıdır?

#### **Bu raporlarda:**

- 161- Satış müsaadesi verilen kontrol edilen serinin tesbit edilen spesifikasyonlara eşdeğer olduğu yazılmakta mıdır?  
162- Kullanılan spesifikasyonların menşei yazılı mıdır?  
163- Kontrol çalışmalarını yapan personelin imzaları var mıdır?  
164- Sorumlu uzmanın tarihli imzalı sonuç kararı var mıdır?

### **BÖLÜM XI**

#### **Oto-kontrol**

- 165- GMP şartlarına uygunluk uzmanlar tarafından muayyen periodlar için de yapılmakta mıdır?  
166- Bu hususta kayıtlar tutulmakta mıdır?

### **BÖLÜM XII**

#### **İşletme kayıtları**

- 167- Müstahzar serilerinin satışının uygun dokümanlar tutulmakta mıdır?

### **BÖLÜM XIII**

#### **İstenmeyen etkiler hakkında şikayetler ve raporlar**

Bu raporlar

- 168- Firma içinde sorumlu yerlere iletilmekte midir?  
169- Gerekli hallerde firma dışında da bildirilmekte midir?  
170- Tam olarak kontrol edilmekte midir?  
171- Gerekli önlemler alınmakta mıdır?  
172- Dokümanlar herbir müstahzar için ayrı ayrı dosyalanmakta mıdır?