



# Radyofarmasötikler için Güncel İyi Üretim Uygulamaları (GMPR)

## Current Good Manufacturing Practice for Radiopharmaceutical Products (GMPR)

© Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Radyofarmasötik ürünler yarı ömrü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler içeren özel tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelere tabidir. Radyofarmasötikler, iyi üretim uygulamalarının (GMP) temel ilkelerine uygun olarak üretilmelidir. Bu nedenle, farmasötik ürünler için genel GMP gereklilikleri özellikle radyofarmasötiklerin üretimi ve kontrolü ile ilgilidir. Kısa yarılanma ömürleri nedeniyle birçok radyofarmasötik üretildikten kısa bir süre sonra piyasaya sunulur ve hastalara uygulanır, böylece kalite kontrol bazen geçmişe dönük olabilir. Bu nedenle GMP'ye sıkı sıkıya bağlı kalmak zorunludur. Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum GMP gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Kılavuz, denetleyicilerin yanı sıra sektördeki üretim, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyofarmasötik üretimi, iyi üretim uygulamaları, kalite yönetimi

### Abstract

Radiopharmaceutical products are classified as specialty medicinal products containing radionuclides whose half-lives range from a few minutes to several days, and therefore they form the basis of the same regulations as non-radioactive medicinal products. Radiopharmaceuticals should be manufactured in accordance with the basic principles of good manufacturing practice (GMP). Therefore, as complementary to the GMP general requirements for pharmaceutical products, it is particularly relevant to the production and control of radiopharmaceuticals. Due to their short half-life, many radiopharmaceuticals are placed on the market shortly after they are manufactured and administered to patients, so quality control can sometimes be retrospective. Therefore, strict adherence to GMP is imperative. These guidelines are intended to provide an overview of minimum GMP requirements for radiopharmaceuticals. The manual can also be used as training material for production, quality control and quality assurance personnel in the industry as well as inspectors.

**Keywords:** Radiopharmaceutical production, good manufacturing practices, quality management

### 1. Kılavuz Kapsamı

Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum İyi Üretim Uygulamaları (GMP) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. İyi üretim uygulamalarının ana ilkeleri, farmasötik ürünler ve steril farmasötik ürünler için olan bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır (1,2,3). Radyofarmasötikler bir

veya daha fazla radyoaktif izotop içermeleri nedeniyle özel bir tıbbi ürün sınıfıdır. Aksi belirtilmedikçe, radyofarmasötikler için iyi üretim uygulamaları gereksinimleri, farmasötik ürünler için iyi üretim uygulamaları gerekliliklerine göre öncelikli olmalıdır.

Radyofarmasötik ürünlerin imalatı ve kontrolü için gerekli prosedürler büyük ölçüde bu ürünlerin

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 259 59 59 42 80 E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kaynaklarına, üretim yöntemlerine ve kullanım amaçlarına göre belirlenir. Bu kılavuzdaki tavsiyeler aşağıdaki durumlar için geçerlidir:

- Tanı ve tedavi ürünleri de dahil olmak üzere hastane radyofarmasilerinde radyofarmasötiklerin üretimi,
- Merkezi radyofarmasilerde radyofarmasötiklerin üretimi,
- Nükleer merkezlerde ve enstitülerde radyofarmasötik üretimi,
- Endüstriyel üreticiler tarafından radyofarmasötiklerin üretimi,
- Siklotron bazlı pozitron emisyon tomografisi (PET) radyofarmasötiklerinin üretimi.

## 2. Sözlük

### Terimlerin Tanımı

**Hazırlık:** Hazırlık, bir tıbbi ürünün üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması ve depolanması ve ilgili kontroller ile malzeme ve ürünlerin satın alınmasıyla ilgili tüm işlemleri içerir.

**İmalat veya Üretim:** Bu kılavuz kapsamında, bu terimler, başlangıç malzemelerinin satın alınması, üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması (kullanıma sunulması) ve radyofarmasötiklerin depolanması dahil olmak üzere bitmiş radyofarmasötik ürün haline getiren tüm işlemler anlamına gelir.

**Dağıtım:** Onaylı radyofarmasötiğin tek veya çok dozlu flakondan hastaya özgü birim dozun fiziksel olarak enjektöre çekilmesi ve dozun gerektiği gibi uygun seyreltici ile seyreltilmesi işlemidir.

**Hazırlama:** Üretici talimatları uyarınca onaylı bir kite onaylı bir radyonüklit solüsyonu ve kit bileşenlerini ekleme eylemini.

**Kurum İçi Hazırlık veya Hastane Hazırlığı veya Radyofarmasötik Bileşik Oluşturma:** Bu terimler, pazarlama izni olmaksızın, ancak belirli bir hasta veya hastalar için bir doktor talimatına uygun olarak radyofarmasötiklerin yapımını ifade eder.

**Birincil Ambalaj:** Radyofarmasötik bitmiş ürünle doğrudan temas eden herhangi bir ambalaj malzemesi (şişe veya şırınga gibi).

**İkincil Ambalaj:** Birincil ambalajı barındıran korumalı kap.

**Kalite Kontrol (KK):** Başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve radyofarmasötik nihai ürünlerin kalitesinin önceden belirlenmiş kalite kabul spesifikasyonlarına uygunluğunu göstermek için tasarlanmış bir dizi analitik test.

**Kalite Yönetim Sistemi (KYS):** Radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalite için verilen gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan uygulanabilir bir sistemdir.

**Radyofarmasötik İyi Üretim Uygulamaları (GMP):** Radyofarmasötik ürünlerin tutarlı bir şekilde, amaçlanan kullanımına uygun kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini tasarlanmasını sağlayan, izlenebilir bir süreç kullanan bir dizi uygulama. İyi Üretim Uygulamaları, genel Kalite Yönetim Sistemi çatısı altında yer alır.

**Radyofarmasötik Ürün:** Herhangi bir radyofarmasötik ürün, tıbbi amaçlar için kullanıma hazır olduğunda bir veya daha fazla radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren ürün.

**Yetkili Kişi:** Ulusal düzenleyici makam tarafından, tamamlanan her bir ürün serisinin o ülkede yürürlükte olan yasa ve yönetmeliklere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini ve piyasaya sürülmek üzere onaylandığını sağlama sorumluluğuna sahip olduğu kabul edilen kişi.

**Parti veya Lot:** Homojen olması beklenen, belirli bir miktar başlangıç malzemesi, ambalaj malzemesi veya tek bir süreçte veya bir dizi işlemde işlenen ürün. Bazen bir partiyi birkaç alt partiye bölmek gerekebilir, bunlar daha sonra nihai bir homojen parti oluşturmak için bir araya getirilir. Terminal sterilizasyon durumunda, parti boyutu otoklavın kapasitesi ile belirlenir. Sürekli imalatta, parti, üretimin amaçlanan homojenliği ile karakterize edilen tanımlanmış bir fraksiyonuna karşılık gelmelidir. Parti boyutu, sabit bir miktar olarak veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktar olarak tanımlanabilir.

**Kalibrasyon:** Belirtilen koşullar altında, ölçme, kayıt ve kontrol için bir alet veya sistem tarafından gösterilen değerler ile bilinen bir referans standardına karşılık gelen değerleri arasındaki ilişkidir. Ölçüm sonuçlarının kabulü için sınırlar belirlenmelidir.

**Bulaşma:** Üretim, numune alma, paketlenme, yeniden ambalajlama, depolama ya da nakliye sırasında bir başlangıç malzemesine, ara ürüne veya son ürüne kimyasal veya mikrobiyolojik yapıda yabancı maddelerin istenmeyen girişleri.

**Çapraz Bulaşma:** Üretim sırasında bir başlangıç materyalinin, ara ürünün veya bitmiş ürünün başka bir başlangıç materyali veya ürünle kontaminasyonu.

**Tamamlanmış Ürün:** Nihai kabında paketlenme ve etiketleme dahil olmak üzere üretimin tüm aşamalarından geçen tamamlanmış bir dozaj formu.

**Süreç İçi Kontrol:** Ürünün özelliklerine uygunluğunu sağlamak için süreci izlemek ve gerekirse ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Ortamın veya ekipmanın kontrolü de süreç içi kontrolün bir parçası olarak kabul edilebilir.

**Orta Seviye Ürün:** Toplu bir ürün haline gelmeden önce daha ileri üretim adımlarından geçmesi gereken kısmen işlenmiş ürün.

**Radyofarmasötik Ürün:** Yarı ömrü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler ile işaretilen inorganik bileşikler, organik bileşikler, peptitler, proteinler, monoklonal antikorlar ve fragmanlar ve oligonükleotidlerdir.

### 3. Giriş

Radyofarmasötikler kısa yarı ömürlü radyonüklitlerden dolayı tüm Kalite Kontrol testleri tamamlanmadan Nükleer Tıp Merkezlerine gelir ve hastalara uygulanır. Bu nedenle, üretim yetkisi sahibi, üretilen radyofarmasötik ürünlerin amaçlanan kullanıma uygun olmasını, pazarlama izninin gerekliliklerine uymasını ve yetersiz güvenlik, etkinlik ve kalite nedeniyle hastaları riske atmamasını sağlamalıdır. Bu kalite hedefine ulaşmak, üst yönetimin sorumluluğudur ve organizasyon tedarikçileri ve dağıtıcıları da dahil olmak üzere organizasyon içindeki tüm seviyelerde birçok farklı departmandaki personelin katılımını ve taahhüdünü gerektirir. Kalite objektif güvenilirliğine ulaşmak için, kapsamlı bir şekilde tasarlanmış ve doğru bir şekilde uygulanan bir Kalite Güvence sistemi, İyi İmalat Uygulamalarını ve dolayısıyla Kalite Kontrolü içeren bir sistem olmalıdır. Böyle bir sistem tam olarak belgelendirilmeli ve etkinliği izlenmelidir. Kalite Güvence sistemlerinin tüm bölümleri, yetkin personel, uygun ve yeterli tesis, ekipman ve tesislerle yeterli şekilde donatılmış olmalıdır. Radyofarmasötikler tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelerin temelini oluşturmaktadır. Farmasötik mevzuata ek olarak çalışanların, genel halkın ve çevrenin radyasyondan korunmasını amaçlayan, radyoaktif tıbbi ürünler üretme, tedarik etme veya kullanmaya ilişkin kanunların da takip edilmesi gerekir. İyi üretim uygulamalarında (GMP) ana hedef, ürün güvenliği veya ürünle tedavi edilen hastanın güvenliği olmakla birlikte, radyasyondan korunma kuralları ile çalışanların da güvenliği sağlanır.

Radyofarmasötikler, GMP'lerin temel ilkelerine uygun olarak üretilmelidir. Bu kılavuzların kapsamına giren konular, bunedenle, daha önce yayınlanmış (1,2,3,4), GMP

için genel gereklilikleri radyofarmasötiklerin üretimi ve kontrolü için tamamlayıcıdır. Kısa yarı ömürleri nedeniyle birçok radyofarmasötik üretildikten kısa bir süre sonra piyasaya sunulur ve hastalara uygulanır, böylece kalite kontrol bazen geçmişe dönük olabilir. Bu nedenle üretimde GMP'ye sıkı sıkıya bağlı kalmak zorunludur. Ruhsatlı radyofarmasötik ürünler, yalnızca yetkili ulusal makamlar tarafından faaliyetleri düzenli olarak denetlenen lisanslı üreticiler tarafından üretilmelidir. Bu iyi üretim uygulamaları kılavuzu, uluslararası alanda hareket eden farmasötik ürünlerin kalitesine ilişkin WHO Sertifikasyon Şemasının unsurlarından birini oluşturan GMP durumunu değerlendirmek için ticaret, imalat izinleri başvuruları ve imalat tesislerinin denetimi açısından temel bir standart olarak kullanılabilir. Ayrıca, denetleyicilerin yanı sıra sektördeki üretim, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

Aşağıda ana hatları verilen iyi uygulamalar genel kılavuzlar olarak kabul edilir ve bireysel ihtiyaçları karşılayacak şekilde uyarlanabilir. Bununla birlikte, kalite güvencesine alternatif yaklaşımların denkliği doğrulanmalıdır.

## 4. Kalite Yönetim Sistemi

### 4.1. Kalite Yönetimi

Herhangi bir üretim sürecinin ana hedeflerinden biri, sürekli olarak hedeflenen kalitede bir ürün elde etmektir. Kalite Yönetim Sistemi (KYS), radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalitesi için gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan kabul edilebilir bir sistemdir. KYS, üreticinin geçerli düzenlemelere uygun ve sürekli bir şekilde kabul edilebilir kalitede bir ürün veren üretim süreci kontrollerini oluşturma konusundaki genel taahhüdünün bir parçasıdır. Bu üretim süreci kontrolleri, GMP olarak da bilinir.

KYS ve GMP tanımları geleneksel farmasötiklerin üretimi için de geçerli olmakla birlikte, radyofarmasötik üretiminde kontrol gereksinimleri, geleneksel farmasötik üretim gerekliliklerinden oldukça farklıdır ve iyi tanımlanmış ve riski değerlendirmeyi temel almalıdır.

### 4.2. Risk Değerlendirmesi ve Risk Yönetimi

Risk değerlendirmesi ve risk yönetimi ürünün yetersiz kalitesinden kaynaklanan hastaya gereksiz zarar verme riskini en aza indirmeyi amaçlayan üretim süreci kontrolleri oluştururken uygulanan anahtar

kavramlardır. Risk değerlendirmesi, üretim süreciyle ilişkili tüm olası risklerin kapsamlı bir değerlendirmesini ve tanımlanmasını içerir ve risk yönetimi, bu riskleri en aza indirecek önlemlerin uygulanmasını içerir.

Risk yönetimi tedbirleri, amaçlanan sürecin karmaşıklığı dikkate alınarak planlanmalıdır. Radyofarmasötikler, hem özellikleri hem de üretim süreci açısından geleneksel ilaçlardan önemli ölçüde farklı olduğundan, geleneksel farmasötiklerin üretimi için geçerli olan GMP gereklilikleri, tüm radyofarmasötik sınıflarının imalatına bütünüyle uygulanamaz.

Radyofarmasötikler için spesifik özellikler genellikle aşağıdakileri içerir:

Bitmiş ürünün üreticiden nükleer tıp departmanına doğrudan teslim edilmesini içeren basit dağıtım zinciri vardır. Küçük parti boyutundadır, dakikalarla birkaç gün arasında sınırlı raf ömrü vardır. Kalite kontrol numunesi tüm seriyi temsil eder. Tanısal radyofarmasötikler, uygulanan mikro doz seviyelerine bağlı olarak farmakolojik veya toksik etki ortaya çıkarma potansiyeli düşüktür.

Radyofarmasötikler genellikle tüm kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce uygulanır. Sterilite, endotoksin gibi testlerin salım sonrası gerçekleştirilmesi gerekebilir. Bu nedenle, salınma öncesi kalite kontrol testi ile belirlenemeyen olası kalite risklerini en aza indirmek için GMP uygulaması çok önemlidir. Aletlerin/ekipmanın niteliği ve yöntemlerin/süreçlerin doğrulanması, işlemlerin kritik yönlerinin kontrol edildiğini kanıtlamak için gereklidir.

Bu ajanların kendine özgü yapısı, gerçek üretim sürecine, radyofarmasötiğin doğasına, ilişkili risk düzeyine ve klinik endikasyona göre uyarlanmış özel risk yönetimi gerektirir. Bu ajanların radyoaktif doğası her zaman olduğu gibi ALARA ilkelerine (4,5) uyulmasını gerektirir.

#### 4.3. Kalite Kontrolünde İyi Uygulamalar

Radyofarmasötikler için nihai ürün kabul kriterleri, serbest bırakma kriterleri de dahil olmak üzere, yazılı bir standart çalıştırma prosedüründe (SÇP) oluşturulmalı ve belgelenmelidir.

Numune alma prosedürleri, numunelerin radyofarmasötik serisini temsil ettiğinden emin olmak için numune alınan materyalin doğasını ve özelliklerini (örneğin; küçük bir parti boyutu ve/veya radyoaktif içeriği) dikkate almalıdır.

Kalite Kontrol prosedürleri, yazılı SÇP'lerde açıklanmalıdır.

Kalite kontrol numuneleri, karışıklıklardan ve çapraz kontaminasyondan kaçınmak için test numunelerinin yeterli tanımlanmasını ve ayrılmasını sağlayacak şekilde hazırlanmalı, kullanılmalı ve saklanmalıdır.

Kabul kriterlerini karşılamayan nihai radyofarmasötik ürünler reddedilmeli ve ayrılmalıdır. Bu tür olaylar araştırılmalı, soruşturma sonucu ve önerilen eylemler belgelenmelidir.

Bir partinin serbest bırakılması sorumlu bir kişi tarafından yapılmalıdır.

İmalatçı, parti serbest bırakmadan sorumlu kişi veya kişiler, üretim ve kalite kontrolü gerçekleştiren kişi veya kişilerden ayrı olacak şekilde düzenlemelidir (6).

#### 4.4. Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü

Kalite Kontrol, GMP'lerin bir bölümüdür. Örnekleme, şartnameler, testler, organizasyon, dokümantasyon ve salım prosedürleriyle ilgili gerekli ve ilgili testlerin fiilen gerçekleştirilmelidir. Kalitelerinin tatmin edici olduğuna karar verinceye kadar, malzemelerin kullanım için sunulmadığından, satış veya tedarik için piyasaya sürülmediğinden emin olunmalıdır.

#### 4.5. Kalite Kontrolün Temel Gereklilikleri

- GMP amacına uygun hammaddelerin, ambalaj malzemelerinin, ara ürünlerin ve bitmiş ürünlerin örneklenmesi, incelenmesi ve test edilmesi için uygun olan çevre koşullarında yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylı prosedürler mevcut olmalıdır; - Hammadde, ambalaj malzemesi, ara ürün ve bitmiş ürün numuneleri eğitilmiş personel tarafından ve onaylı Kalite Kontrol yöntemlerle alınır, -Uygulanan test yöntemleri onaylanıp doğrulanmalıdır,
- Gerekli tüm numune alma, inceleme ve test prosedürlerinin gerçekleştirildiğine dair kayıtlar manuel ve/veya kayıt cihazları ile tutulur. Herhangi bir sapma tam olarak kaydedilir ve araştırılır,
- Bitmiş ürünlerin kalitatif ve kantitatif bileşimi pazarlama ruhsatı ile uyumludur. Gerekli saflığa sahiptir, uygun kapları içinde muhafaza edilir ve doğru şekilde etiketlenir,
- Muayene sonuçlarının kayıtları tutulur ve malzemelerin, ara ürünlerin, dökme ürünlerin ve bitmiş ürünlerin testlerinin resmi olarak şartnameye uygunluğu değerlendirilir. Ürün değerlendirmesi ilgili üretim belgelerinin incelenmesini ve belirtilen prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini içerir. Yetkili bir kişi tarafından pazarlama izninin

gerekliliklerine uygun olduğu belgelendirilmeden önce satışa veya tedarik için piyasaya sürülmez. Gerekirse ürünün ileride incelenmesine izin vermek için yeterli ham madde ve ürün referans numuneleri saklanır. Ürün nihai ambalajında tutulur.

#### 4.6. Kalite Güvencesi ve/veya Kalite Kontrol Temel Sorumlulukları

Radyofarmasötikler neredeyse her zaman tüm kalite kontrol testleri tamamlanmadan (örneğin; sterilite, endotoksin, radyonüklidlik saflık testleri vb.) önce kullanılır. Bu nedenle kalite güvence programının uygulanması ve bu programa uygunluk çok önemlidir.

- Her test ve analiz için ayrıntılı talimatların hazırlanması,
- Karışıklıkları ve çapraz kontaminasyonu önlemek için test numunelerinin yeterli şekilde tanımlanmasını ve ayrılmasını sağlamak,
- Üretim koşullarının yeterliliğini değerlendirmek için uygun şekilde çevresel izleme ve ekipman ve süreç doğrulama yapılmasının sağlanması,
- Başlangıç malzemelerinin ve ara maddenin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Ambalaj ve etiketleme malzemelerinin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Bitmiş preparatın her serisinin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve bitmiş radyofarmasötik preparatlar depolama koşullarının yeterliliğinin değerlendirilmesi,
- Bitmiş ürünlerin ve gerektiğinde başlangıç malzemeleri ve ara maddelerin kalite ve stabilitesinin değerlendirilmesi,
- Belirli saklama koşullarında geçerli süre esas alınarak son kullanma tarihlerinin belirlenmesi,
- Kontrol prosedürlerinin oluşturulması ve revizyonu,
- Radyofarmasötik ürün numunelerini saklama sorumluluğunu üstlenme,
- Radyofarmasötik ürünlerin dağıtımı ile ilgili yeterli kayıt tutma sorumluluğunu üstlenme.

Kalite güvencesi ayrıca üretim sürecini izleme ve doğrulamayı da içermelidir. Bir üreticinin kalite kontrol laboratuvarı üretim alanından ayrılmalıdır. Kontrol laboratuvarı, belgelerin ve numunelerin depolanması, kayıtların hazırlanması ve gerekli testlerin yapılması için yeterli koşullara sahip, bağımsız bir birim olacak boyutta tasarlanmalı, donatılmalıdır.

Başlangıç malzemeleri için spesifikasyonlarda belirtilen tüm kalitatif ve kantitatif testlerin performansı, kabul edilebilir olmalıdır.

Bir parti kontrolünün tekrar tekrar test edilmesine veya doğrulanmasına izin vermek için ara ve nihai ürünlerin numuneleri yeterli miktarlarda ve uygun saklama koşulları altında saklanmalıdır. Bu numuneler, ilgili radyoaktif bileşenlerin raf ömürlerine göre uygun bir süre saklanmalıdır. Ancak bu kısa yarı ömürlü radyofarmasötikler için bazen uygulanabilir olmayabilir.

Numune alma prosedürleri, numune alma amacına, uygulanan kontrollerin türüne ve numune alınan malzemenin doğasına (örneğin, küçük bir seri boyutu veya radyoaktif içeriğine) göre uyarlanabilir. Prosedür, yazılı bir protokolda açıklanmalıdır (5,6,7).

## 5. Personel ve Eğitim

### 5.1. Personel

Tatmin edici bir kalite güvence sisteminin kurulması, sürdürülmesi ve radyofarmasötik ürünlerin doğru şekilde üretilmesi insanlara bağlıdır. Bu nedenle üreticinin sorumluluğunda olan tüm görevleri yerine getirecek yeterli sayıda kalifiye personel bulunmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmelidir. Tüm personel, GMP prensiplerinden ve bunları etkileyen radyasyondan korunma uygulamasından haberdar olmalıdır. Üreticinin güncellenmiş bir organizasyon şemasına sahip olması gerekir. Sorumlu pozisyonlardaki kişilerin, yazılı iş tanımlarına kaydedilmiş belirli görevleri ve sorumluluklarını yerine getirmek için yeterli yetkisi olmalıdır. GMP'nin uygulanmasıyla ilgilenen personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk veya açıklanamayan çakışmalar olmamalıdır. İmalat tesisi, amaçlanan işlemleri gerçekleştirmek için yeterli personele sahip olmalıdır. Personelin herhangi birine yüklenen sorumluluk, kaliteye yönelik artan bir risk oluşturacak kadar kapsamlı olmamalıdır. Üretim tesisi ve personeli, niteliklere ve pratik deneyime sahip veya ulusal mevzuatın gerektirdiği şekilde sorumlu kişilerin gözetimi altında olmalıdır (8).

**Personel Nitelikleri:** Üretim tesisi, radyokimya, radyofarmasi, radyasyon fiziği, mikrobiyoloji ve diğer ilgili disiplinler ve beceriler alanında uygun eğitim, öğretim ve pratik deneyim dahil olmak üzere gerekli niteliklere sahip yeterli sayıda personele sahip olmalıdır.

Radyoaktif, temiz ve aseptik alanlarda çalışması gereken personel, uygulama kurallarına uyacağı konusunda güvenilebilir ve ürünün bütünlüğünü tehlikeye

atabilecek herhangi bir hastalık veya duruma maruz kalmayacaklarından emin olmak için özenle seçilmelidir. Personel üzerinde sağlık kontrolleri, işe alınmadan önce ve sonrasında periyodik olarak talep edilmelidir. Kişisel sağlık durumundaki herhangi bir değişiklik, radyasyona daha fazla maruziyeti önlemek amacıyla, geçici olarak radyasyon ortamından uzaklaştırılmasını gerektirebilir.

İş devam ederken yalnızca gerekli minimum sayıda personel temiz ve aseptik alanlarda mevcut olmalıdır. Radyofarmasötiklerin, kitlerin veya steril kurulumların hazırlanması sırasında bu alanlara erişim kısıtlanmalıdır. Muayene ve kontrol prosedürleri mümkün olduğunca bu alanların dışından yapılmalıdır.

İş günü boyunca personel, radyoaktif ve radyoaktif olmayan alanlar arasında yalnızca radyasyon güvenlik kuralları kontrolüne uyulması halinde geçiş yapabilir.

Bir üretim serisinin kullanıma sunulması yalnızca bir farmasist veya akademik niteliklere sahip resmi kayıtlı uygun nitelikli personel ve radyofarmasötiklerin üretiminde uygun deneyime sahip bir kişi tarafından onaylanabilir. Üretim, bakım ve test yapan radyoaktivite ile uğraşan tüm personel radyoaktif ürünlerin kullanımı için ilgili yönergeleri takip etmeli ve olası kontaminasyon ve/veya ışınlama maruziyeti açısından izlenmelidir.

Temiz alanlarda çalışan personel, kişisel hijyenini iyi korumalıdır. Ürünü olumsuz etkileyebilecek herhangi bir durumu personelin amirine bildirmesi gerekir.

## 5.2. Eğitim

Bir imalat kuruluşu; hastane radyofarmasisi, merkezi radyofarmasi, nükleer merkez, endüstriyel üretici veya PET merkezi radyofarmasi ve radyasyon hijyeninde kanıtlanmış uzmanlık ve pratik deneyimle birlikte akademik dereceye sahip bir kişinin kontrolünde olmalıdır. Destekleyici teknik personel, görevlerine uygun gerekli lisansüstü veya teknik eğitime ve deneyime sahip olmalıdır. Radyofarmasötiklerin güvenli üretimini sağlamak için personel, GMP eğitimi almalı, radyoaktif malzemelerin güvenli kullanımı ve radyasyon güvenliği prosedürleri konusunda eğitilmelidir. Ayrıca alanlarındaki son gelişmeleri takip edebilmeleri için periyodik kurslar ve eğitim almaları gerekmektedir.

Eğitim kayıtları tutulmalı ve eğitim programlarının etkililiğine ilişkin periyodik değerlendirmeler yapılmalıdır.

Personel, sorumlu kişi tarafından onaylanmış radyofarmasötik üretimi ile ilgili SÇP'leri konusunda eğitilmelidir.

Eğitim planlanmalı, belgelendirilmeli ve eğitim kayıtları bir personel dosyasında saklanmalıdır. Tüm üretim ve kalite kontrol personeli GMP ilkeleri, radyasyondan

korunma ve kendilerine verilen görevlerle ilgili konuda eğitilmelidir. Benzer şekilde, görevleri üretim alanlarında olan diğer tüm personel (bakım, servis, temizlik) uygun eğitimi almalıdır. Yeni işe alınan personel, kendilerine verilen görevlere uygun eğitim almalıdır. Sürekli eğitim nitelikli kişiler tarafından verilmeli, pratik etkinliği periyodik olarak değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir. Üretimden veya kalite kontrolden sorumlu kişi tarafından onaylanmış eğitim programları mevcut olmalıdır. Toksik, bulaşıcı veya hassas malzemelerin kullanıldığı, kontaminasyonun tehlikeli olduğu, yüksek radyoaktif alanlarda çalışacak personele kalifiye kişiler tarafından özel eğitim verilmelidir.

Ziyaretçiler veya eğitimsiz personel üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Bu kaçınılmazsa, özellikle kişisel hijyen ve öngörülen koruyucu giysiler hakkında önceden bilgi verilmelidir. Yakından denetlenmeleri gerekir. Kalite güvence kavramı ve bunun anlaşılmasını ve uygulanmasını geliştirebilecek tüm önlemler eğitim oturumları sırasında tam olarak tartışılmalıdır (1,2,9).

## 5.3. Kilit Personel

Üretim müdürlerini, kalite birimlerinin başkanlarını ve yetkili kişileri içerir. Kalite birimleri kalite güvence ve kalite kontrol fonksiyonlarını içerir. Bazı durumlarda bunlar tek bir departmanda birleştirilebilir. Yetkili kişi ayrıca bu kalite birimlerinden bir veya daha fazlasından sorumlu olabilir. Kilit görevler tam zamanlı personel tarafından yürütülmelidir. Üretim ve kalite birimlerinin başları birbirinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda, bazı işlevleri devretmek gerekli olabilir; ancak sorumluluk başkasına devredilemez. Ek olarak, üretim ve kontrol işlemlerini yerleşik prosedürler ve şartnamelere uygun olarak yürütmek için yeterli sayıda teknik olarak eğitilmiş personel bulunmalıdır.

Farmasötik ürünler için üretim ve kalite birimlerini denetlemekten sorumlu kilit personel, bilimsel bir eğitimin niteliklerine ve ulusal mevzuatın gerektirdiği pratik deneyime sahip olmalıdır. Eğitimleri, kimya (analitik veya organik) veya biyokimya, kimya mühendisliği, mikrobiyoloji, farmasötik bilimler ve teknoloji, farmakoloji, toksikoloji, fizyoloji ve diğer ilgili bilimlerin uygun bir kombinasyonunu içermelidir (8).

### Kilit Personel Sorumlulukları

**Üretim bölümünün denetlenmesinden sorumlu kişi:** Genel olarak en azından aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- Üretim işleyişiyle ilgili talimatları onaylamak ve bunların sıkı bir şekilde uygulanmasını sağlamak,

- Kalite kontrol birimine gönderilmeden önce üretim kayıtlarının yetkili bir kişi tarafından değerlendirilip imzalanmasını sağlamak,
- İstenilen kaliteyi elde etmek için ürünlerin uygun belgelere göre üretilmesini ve depolanmasını sağlamak,
- Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanının bakımını kontrol etmek,
- Uygun doğrulamaların yapılmasını sağlamak,
- Personelin gerekli başlangıç ve sürekli eğitimlerinin yapılmasını ve ihtiyaca göre uyarlanmasını sağlamak.

**Kalite kontrol bölümünün denetlenmesinden sorumlu kişi:** Genel olarak en azından aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- Ham maddeleri, ambalaj malzemelerini, ara ürünleri, dökme ürünleri ve bitmiş ürünleri onaylamak veya reddetmek,
- Parti kayıtlarını değerlendirmek,
- Gerekli tüm testlerin yapıldığından emin olmak,
- Spesifikasyonları, numune alma talimatlarını, test yöntemlerini ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak,
- Herhangi bir sözleşme analizini onaylamak ve izlemek,
- Departmanının, tesislerinin ve ekipmanının bakımını kontrol etmek,
- Uygun doğrulamaların yapılmasını sağlamak,
- Departman personelinin gerekli başlangıç ve sürekli eğitimlerinin yapılmasını ve ihtiyaca göre uyarlanmasını sağlamak (8,9).

#### 5.4. Operatörler

Her düzeyde, görevleriyle ilgili bilgi, beceri ve yeteneklere sahip, iyi bir zihinsel ve fiziksel sağlıkta, görevlerini profesyonel ve düzgün bir şekilde yerine getirebilecek yeterli sayıda personel olmalıdır. Tüm personel işe alındıktan sonra tıbbi muayene yaptırmalıdır. İlk tıbbi muayeneden sonra iş ve kişisel sağlık açısından gerekli durumlarda periyodik olarak muayeneler yapılmalıdır.

Bulaşıcı bir hastalıktan etkilenen veya vücudun açıkta kalan yüzeyinde açık lezyonlar bulunan hiç kimsenin farmasötik ürünlerin üretimiyle uğraşmaması sağlanmalıdır. İmalat alanlarına giren herkes, gerçekleştirilecek işlemlere uygun koruyucu giysiler giymelidir. Üretim, laboratuvar ve depolama alanlarında yemek, içmek veya kişisel malzemelerin, yiyecek, içecek ve ilaçların saklanması yasaklanmalıdır. Genel olarak,

üretim alanlarında veya ürünün olumsuz etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan uygulamalar yasaklanmalıdır. Operatörün çıplak ellerle ürün ve ürünlerle temas eden ekipmanın herhangi bir parçasıyla doğrudan temasından kaçınılmalıdır. Personele el yıkama tesislerini kullanma talimatı verilmelidir. Tüm çalışanlar, ürünleri olumsuz etkileyebileceğini düşündükleri her türlü koşulu en yakın amirlerine rapor etmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

## 6. Tesis ve Ekipman

### 6.1. Binalar

Genel bir ilke olarak binalar, içerisinde yürütülecek işlemlere uyacak şekilde konumlandırılmalı, tasarlanmalı, inşa edilmeli, uyarlanmalı ve bakımı yapılmalıdır. Radyoaktif malzemelerle çalışılacak laboratuvarlar, temizlik ve sterillişe ek olarak radyasyondan korunma ve ALARA uygunluğu yönünü de dikkate alacak şekilde özel olarak tasarlanmalıdır. İç yüzeyler (duvarlar, zeminler ve tavanlar) pürüzsüz, geçirimsiz ve çatlaksız olmalıdır; madde sızdırmamalı, kolay temizlik ve dekontaminasyona izin vermelidir. Mümkün olduğunca drenajlardan kaçınılmalı ve gerekli olmadığı sürece aseptik alanlardan uzak tutulmalıdır. Radyoaktif atıklar için özel bertaraf sistemleri zorunlu olmalıdır. Personelin hem tesis içinde hem de dışında radyoaktif atığa bulaşmasını ve maruz kalmasını önlemek için bu atık sistemlerin etkin ve dikkatli bir şekilde bakımı yapılmalıdır (8).

Lavabolar aseptik alanların dışında tutulmalıdır. Diğer temiz alanlara kurulan herhangi bir lavabo, uygun malzemeden olmalı ve düzenli olarak sterilize edilmelidir. Drenaj sisteminin radyoaktif atıklarla kirlenmesini önlemek için yeterli önlemler alınmalıdır.

Aydınlatma, ısıtma, havalandırma ve gerekliyse klima koruyucu giysiler içinde çalışan personelin rahatını sağlamak için uygun bir sıcaklık ve bağıl nem sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Binalar iyi durumda olmalıdır. Binaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmeli ve gerektiğinde onarımlar yapılmalıdır. Bina onarım veya bakım işlemlerinin ürünlerden ödün vermemesini sağlamak için özel dikkat gösterilmelidir. Tesisler, yürütülecek operasyonlar için yeterli alan sağlamalı, verimli bir iş akışına ve etkili iletişim ve denetime izin vermelidir. Tüm binalar ve odalar temiz, sıhhi olmalı ve radyoaktif kirlilikten arındırılmış olmalıdır.

Radyofarmasötik üretim tesislerinin havalandırması, Ürünlerin kirlenmesini ve çalışan personelin radyoaktiviteye maruz kalmasını önlemeye yönelik

olmalıdır. Uygun basınç ve hava akım modelleri, uygun izolasyon/zarflama yöntemleriyle sağlanmalıdır. Hem radyoaktif hem de radyoaktif olmayan alanlar için hava işleme sistemleri alarmlarla donatılmalıdır, böylece laboratuvarında çalışan personel bu sistemlerin herhangi bir arızası konusunda uyarılır.

İnsan kanı veya plazmasından elde edilen herhangi bir radyofarmasötik ürünün üretimi için özel tesisler ve ekipman kullanılmalıdır. Radyofarmasötikler için üretim alanlarında kullanılan otoklavlar, operatörlerin radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için bir kurşun zırhın arkasına yerleştirilebilir. Bu tür otoklavlar, sonraki otoklav döngülerinde ürünlerin radyoaktivitesi ile çapraz kontaminasyon olasılığını en aza indirmek için kullanımdan hemen sonra kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir.

Radyofarmasötik madde içeren tüm kaplar, üretim aşamasını gözardı etmeden tanımlanarak güvenli bir şekilde etiketlenmelidir.

Çapraz bulaşmayı önlemek için dikkatli olunmalıdır. İşleme ve doldurma alanları etkili bir şekilde ayrılmadıkları sürece aynı anda farklı ürünlerin imalatından kaçınarak, hava tahliyesi yoluyla filtrelenmemiş havanın sirkülasyonu veya emilen havanın yanlışlıkla yeniden ortama girmesi nedeniyle oluşan kirlenme risklerine karşı koruma tedbiri alınmasıyla, imalatta kapalı sistemler kullanılmasıyla aerosol oluşumunu önlemeye özen göstererek ve sterilize kaplar kullanarak çapraz bulaşma önlenebilir.

Steril ürünleri işlemek için pozitif basınç alanları kullanılmalıdır. Genel olarak, herhangi bir radyoaktivite özel olarak negatif basınç altında tasarlanmış alanlarda tutulmalıdır. Bu nedenle, steril radyoaktif ürünlerin üretimi, uygun hava kalitesi gereksinimlerinin karşılanmasını sağlayan pozitif basınç bölgesi ile çevrili negatif basınç altında gerçekleştirilmelidir.

Radyoaktif ve radyoaktif olmayan maddeler için ayrı klima santralleri kullanılmalıdır. Radyoaktivite içeren işlemlerden kaynaklanan hava performansları düzenli olarak kontrol edilen uygun filtrelerden geçirilmelidir.

Borular, vanalar ve havalandırma filtreleri, doğrulanmış temizlik ve dekontaminasyonu kolaylaştırmak için uygun şekilde tasarlanmalıdır (9).

## 6.2. Ekipman

Kullanılan ekipman, uygun tasarım, özellikler, kurulum, kalibrasyon, çalıştırma ve bakım yoluyla amaçlanan hedef için uygun hale getirilmelidir. Ürün kontaminasyonu ve radyasyona maruz kalma riskini en aza indirmek için, optimize edilmiş ergonomi dahil

olmak üzere kritik faktörler, işletim, bakım ve temizliği kolaylaştırmak için tasarım yeterliliği ekipman tasarımı sırasında dikkate alınmalıdır. Daha sonra, ekipman, kullanımdan önce, kayıtları tutulacak olan kurulum kalifikasyonu, operasyonel kalifikasyon ve performans kalifikasyonu yapılarak belirlenen amaç için kalifiye edilmelidir (9).

Radyofarmasötik üretimi ve KK için kullanılan ekipman periyodik olarak kalibre edilmeli ve bakımı yapılmalıdır.

Ekipman bakımı, kalifikasyonu ve kalibrasyon işlemleri kayıt altına alınmalı ve uygun arşivleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Ekipman kontrol yazılımı, ekipmanın bir parçası olarak düşünülebilir ve bu nedenle ekipman kalifikasyonu sürecine dahil edilmelidir.

Ekipmanın çalışması, kalibrasyonu ve planlı koruyucu bakımı için SÇP'leri oluşturulmalıdır.

Doz kalibratörü uygun referans standartları kullanılarak kalibre edilmelidir (9).

## 7. Belgeler

İyi dokümantasyon uygulamaları kullanılmalıdır (9). Radyofarmasötik üretiminin süreçler ve ürün dahil belgelerle izlenebilirliği sağlanmalıdır. Düzenli üretim serilerinin işleme kayıtları, bir radyofarmasötik üretiminin her partisi için geçmişinin açık ve eksiksiz bir açıklamasını sağlamalı ve bunun geçerli SÇP'lerine uygun olarak üretildiğini, test edildiğini, kaplara dağıtıldığını ve teslim edildiğini göstermelidir.

Radyofarmasötik üretiminin ana hatlarına yönelik gereksinimleri karşılamak için kontrollü bir yazılı SÇP sistemi oluşturulmalıdır. SÇP'ler uygun sorumlu kişiler tarafından onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Sorumlu kişiler tarafından uygun bir inceleme, değerlendirme ve onay olmaksızın onaylanmış hiçbir SÇP dokümanı değiştirilmemelidir. Uygulanabilirliği sağlamak için SÇP'leri periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

Dokümantasyon, doküman içeriğinin özelliğine uygun bir süre saklanmalıdır.

## 8. Üretim

SÇP'ler tüm üretim işlemleri düzenli olarak gözden geçirilmeli ve tüm işletim prosedürleri için sürdürülmelidir.

Parti kayıtlarındaki tüm girişler, bir operatör tarafından başlatılmalı ve başka bir operatör veya gözetmen tarafından bağımsız olarak kontrol edilmelidir.



Başlangıç maddelerinin spesifikasyonları, kaynağını, menşeyini, üretim yöntemlerini ve kullanıma uygunluklarını sağlamak için yapılan kontrollerin ayrıntılarını içermelidir. Bitmiş bir ürünün kullanıma sunulması başlangıç malzemeleri üzerinde yapılan testlerde elde edilen tatmin edici sonuçlara bağlı olmalıdır.

Sterilizasyon yöntemlerinin doğrulanmasına özen gösterilmelidir. Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında çok çeşitli ekipmanlar kullanılmaktadır. Kromatografi ekipmanı, radyoaktif çapraz kontaminasyonu önlemek için genel olarak, aynı radyonüklit ile etiketlenmiş bir veya birkaç ürün hazırlanmasına ve saflaştırılmasına adanmalıdır. Kromatografi kolonlarının ömürleri tanımlanmalıdır. Kitlerin hazırlanmasında kullanılan dondurarak kurutma ekipmanlarının temizlik, sterilizasyon ve çalıştırmasına büyük özen gösterilmelidir.

Terazi, pirojen fırını, doz kalibratörü, sterilizasyon filtresi, vb. gibi kritik ekipmandaki okuma veya işlevdeki bir hata nihai ürün verilen hastaya potansiyel olarak zarar vermesine neden olabileceğinden kritik ekipman listesi düzenlenmelidir. Bu cihazlar düzenli aralıklarla kalibre edilmeli ve günlük olarak veya üretime başlamadan önce kontrol edilmelidir. Bu testlerin sonuçları günlük üretim kayıtlarına dahil edilmelidir.

Radyoaktif ölçümler için özel ekipmanın yanı sıra radyoaktif referans standartları da gereklidir. Çok kısa yarı ömürlerin ölçümü ve aparatın kalibre edilmesi için ulusal merkez laboratuvarları ile iletişime geçilmelidir.

İşaretleme kitleri için dondurarak kurutma aseptik bir prosedür olarak gerçekleştirilmelidir. Şişeleri doldurmak için nitrojen gibi inert bir gaz kullanılıyorsa, olası mikrobiyal kontaminasyonu gidermek için filtre edilmelidir.

Radyofarmasötiklerin dağıtımı, paketlenmesi ve taşınması ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası yönergelere uygun olmalıdır (10,11).

**Başlangıç Malzemeleri:** Radyofarmasötik üretim için uygun kalitede başlangıç malzemeleri kullanılmalıdır. Daha sonra radyofarmasötik üretiminde kullanılacak başlangıç materyalleri için yazılı materyal kabul ŞÇP'leri oluşturulmalıdır.

Her başlangıç malzemesi için spesifikasyonlar belirlenmelidir. Bu tür spesifikasyonların örnekleri arasında kimlik, saflık veya menşe sertifikası (varsa) ve materyali amaçlanan kullanım için uygun kılan diğer herhangi bir parametre veya özellik bulunabilir.

Başlangıç malzemeleri, şirket içi testler yapılarak veya dahili kabul şartnamesine uygunluğu onaylamak için

güvenilir malzeme üreticisi tarafından sağlanan Analiz Sertifikasının gözden geçirilmesiyle kabul edilebilir.

Malzemeler; kabul edilen malzemeler, karantinaya alınan malzemeler ve reddedilen malzemeler olarak üç ayrı kategoriye ayrılmalı ve buna göre etiketlenmelidir.

Reddedilen malzemeler, diğer malzemelerden ayrı bir alanda güvenli bir şekilde saklanmalıdır.

Atık malzemeler ulusal gerekliliklere uygun olarak bertaraf edilmelidir.

## 9. Etiketleme

Tüm ürünler tüm saklama koşullarında kaplara kalıcı olarak kalan etiketlerle açıkça tanımlanmalıdır. İçindekilerin incelenmesine olanak tanımak için kabın bir yüzü açık bırakılmalıdır. Radyofarmasötiklerin etiketleri, ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası anlaşmalara uygun olmalıdır. Kayıtlı radyofarmasötikler için ulusal kontrol otoritesi etiketleri onaylamalıdır.

Son kap etiketlemeye uygun değilse, etiket ambalajında görünmelidir. Parti kodlamasına ilişkin bilgiler ulusal ve/veya bölgesel makamlarca belirtileni sağlamalıdır. Radyofarmasötik nihai ürünler etiketlerle açıkça tanımlanmalıdır. Mümkün olduğunda, içindekilerin incelenebilmesi için birincil ambalaj kabının bir kısmı açık bırakılacak şekilde etiketlenmelidir. Radyofarmasötik ürünler için etiketlerin içeriği, ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası anlaşmalara uygun olmalıdır.

**Aşağıdaki bilgiler birincil ambalaj kabı etiketinde listelenebilir:**

- Ürünün adı ve parti numarası,
- Üreticinin adı,
- SI birimlerindeki aktivite miktarı,
- Sıvı radyofarmasötikler için, kalibrasyon tarihinde mililitre başına toplam aktivite veya radyoaktif konsantrasyon, gerekirse sıvı hacmi ve zamanı,
- Kapsüller için, her bir kapsülün kalibrasyon tarihindeki radyoaktivitesi, gerekirse zaman ve kaptaki kapsül sayısı,
- İlgili olduğu yerlerde, radyoaktivite için uluslararası sembol,
- Son kullanma tarihi ve saati,
- Radyoaktif malzeme uyarı ifadeleri yer almalıdır.

**Paketin üzerindeki etiket birincil ambalaja ek olarak şunları belirtmelidir:**

- Kalitatif ve kantitatif bileşim;
- Radyoaktif izotoplar ve bölgedeki zamana göre radyoaktivite miktarı

- Son kullanma tarihi,
- Yardımcı madde bilgileri;
- Herhangi bir özel saklama koşulları
- Uygulama yolu,
- İlgili yerlerde uluslararası radyoaktivite sembolü
- Radyoaktif malzemelerin nakliye düzenlemeleri ile ilgili zorunlu bilgiler
- Herhangi bir özel saklama talimatı ve
- Üreticinin adresi.

**Paketin içindeki broşür:** Spesifik ürün bilgisi ve kullanım endikasyonları içermelidir. Bu bilgiler özellikle soğuk kitler için önemlidir ve şunları içermelidir:

- Ürünün adı ve kullanımının açıklaması,
- Kitin içeriği,
- Radyofarmasötik hazırlamak için kullanılabilen radyoışaretleme materyallerine ilişkin tanımlama ve kalite gereklilikleri,
- Aktivite aralığı ve hacim dahil olmak üzere radyofarmasötik hazırlama talimatları beyanı ile birlikte hazırlanan radyofarmasötik için depolama gereksinimleri,
- Hazırlanan radyofarmasötik raf ömrüne ilişkin açıklama,
- Hazırlanan radyofarmasötiklere göre endikasyonlar ve kontrendikasyonlar (gebelik, çocuklar, ilaç reaksiyonları vb.),
- Radyasyon güvenliği dahil hazırlanan radyofarmasötik ve bileşenlere ilişkin uyarılar ve önlemler,
- Hazırlanmış radyofarmasötik uygulandığında, eliminasyon yolu ve etkili yarılanma ömrü dahil olmak üzere farmakolojisi ve toksikolojisi,
- Bir hastanın hazırlanan radyofarmasötikten alacağı radyasyon dozu,
- Ürünün hazırlanması ve kullanım sırasında kullanıcılar ve hastalar tarafından alınacak önlemler ve kabın, tüketilmemiş artık imhası için özel önlemler,
- Hazırlanan radyofarmasötüğün önerilen kullanımı ve önerilen dozajın bir açıklaması,
- Hazırlanan radyofarmasötik uygulama yolunun açıklaması,
- Belirli kitler için uygun (yani, önerilen dışında değişkenliğe maruz kalanlar), radyokimyasal saflığı kontrol etmek için gereken yöntemler ve özellikler (9).

## 10. Üretim ve Dağıtım Kayıtları

Düzenli üretim serilerinin işlem kayıtları, her radyofarmasötik partisinin üretim geçmişinin eksiksiz bir hesabını sağlamalı ve yazılı prosedürlere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini, kaplara paylaştırıldığını ve dağıtıldığını göstermelidir.

Radyoaktif malzemelerin alınması, depolanması, kullanılması ve imhası için kayıtlar radyasyondan korunma yönetmeliklerine uygun olarak ayrı tutulmalıdır.

Dağıtım kayıtları tutulmalıdır. Radyoaktif ürünlerin iadesi pratik olmadığından, bu tür ürünler için geri çağırma prosedürlerinin amacı, fiili bir iade olmaktan çok, kullanılmalarını önlemektir. Gerekirse, radyoaktif ürünlerin iadesi uluslararası ve ulusal taşıma yönetmeliklerine uygun olarak yapılmalıdır.

## 11. Yeterlilik ve Doğrulama

Aletlerin/ekipmanın kalifikasyonu ve yöntemlerin/prosedürlerin doğrulanması, operasyonlarının kritik yönlerinin kontrol edildiğini kanıtlamak için gereklidir.

Doğrulama ve kalifikasyon faaliyetleri düzenli bir şekilde planlanmalı ve dokümanite edilmelidir.

Tesislerin, destekleyici hizmet birimlerinin, üretim ve kalite kontrol ekipmanının nitelikleri, bunların GMP gerekliliklerine uygun olarak tasarlandıklarını, kurulduklarını, çalıştırıldıklarını ve amaca uygun olduklarını göstermelidir.

Kalifikasyon ve doğrulama faaliyetlerinin planlanması, amaçlanan radyofarmasötik üretiminin karmaşıklığını ve kritik yönlerini dikkate almalıdır. Aletler/ekipman için planlı bir önleyici bakım çizelgesi ve ayrıca uygun şekilde düzenli doğrulamalar ve/veya kalibrasyonlar oluşturulmalıdır. Bu taahhütler, yazılı ve onaylanmış bir SÇP ile belgelenmelidir.

Süreç doğrulama, diğer tüm kalifikasyon ve doğrulama başarıyla tamamlandıktan sonra yapılmalıdır.

Sürecin doğrulanması, amaçlanan radyofarmasötiklerin aynı prosedürler izlenerek amaçlanan seri boyutu ile aynı üretim, kalite spesifikasyonları ve kabul kriterlerine sahip yeterli sayıda üretimini içermelidir. Parti sayısı ve parti boyutu aralığı, işlemden önce gerçekleştirilen risk değerlendirmesinin bir parçası olarak doğrulama önceden belirlenmelidir.

Temizleme doğrulaması, özellikle çalışma yüzeyleri gibi kritik üretim alanlarına ve genel olarak operatörler veya başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve bitmiş ürünlerle doğrudan temas eden yüzeylere odaklanmalıdır.

Analitik yöntemler, tanınan herhangi bir kaynakta (örneğin bir farmakope) açıklanmadıkları takdirde doğrulanmalıdır. Halihazırda tanınmış bir kaynakta açıklanan tamamlayıcı analitik yöntemlerin valide edilmesine gerek yoktur; bununla birlikte, gerçek kullanım koşulları altında yöntemin uygunluğu gerçekleştirilmeli ve belgelenmelidir.

Analitik yöntemlerin geçerliliğine ilişkin genel ilkeler, uygun yönergelerde (3,7,12) bulunabilir; ancak, radyoaktivitenin özgün doğası dikkate alınmalı ve özel uyarlamalar gerekçelendirilerek yapılmalıdır.

Kritik süreçlerin yeniden doğrulanması periyodik olarak yapılmalıdır. Bu taahhütler, yazılı ve onaylı bir SÇP'de belgelenmelidir. Herhangi bir sürecin yeniden doğrulanması veya ekipmanın yeniden kalifikasyonu, belirlenmiş koşullar altında garanti edilebilir olmalıdır (örneğin; ürünün kalitesini etkileyebilecek önemli değişiklikler ve/veya sapmalar olması durumunda).

Açıkça tanımlanmış sorumluluklar ve sonuçta ortaya çıkan veriler dahil olmak üzere doğrulama/yeterlilik faaliyetleri belgelenmelidir ve arşivlenmelidir.

Süreçler ve prosedürler gerçekleştirilen doğrulama sonuçlarına göre oluşturulmalıdır.

## 12. Ürün Şikayetleri

Ürün şikayetlerinin ele alınması ve araştırılması için yazılı bir SÇP olmalıdır.

SÇP, şikayet olduğu durumunda yapılacak eylemleri de açıklamalıdır (9,12,13).

## 13. Ürün Geri Çağırma

Ürün geri çağırma için bir SÇP olmalıdır. Radyoaktif ürünlerin iadesi genellikle pratik olmadığından, radyofarmasötik ürünler için geri çağırma prosedürlerinin temel amacı, gerçek bir dönüşten daha ziyade bunların kullanılmasını önlemek olmalıdır. Gerekirse, radyoaktif ürünlerin iadesi uluslararası ve ulusal taşıma yönetmeliklerine uygun olarak yapılmalıdır (10).

## 14. Sonuç

GMP, ürünlerin veya ürün özelliklerinin amaçlanan kullanımlarına uygun ve ilgili otorite tarafından gerekli görülen kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan kalite güvencesinin bir parçasıdır. GMP hem üretim hem de kalite kontrol ile ilgilidir. GMP'nin temel gereksinimleri aşağıdaki gibidir: Tüm üretim süreçleri açıkça tanımlanır, sistematik olarak gözden geçirilir, kalitede ve şartnamelere uygun ürünleri

tutarlı bir şekilde üretebildiği gösterilir, tüm kritik süreçler ve süreçteki önemli değişiklikler doğrulanır, GMP'nin sağlanması için gerekli şekilde kalifiye ve eğitilmiş personel, yeterli tesis ve alan, uygun ekipman ve hizmetler, onaylı prosedürler ve talimatlar, doğru malzemeler, kaplar ve etiketler, uygun depolama ve taşıma dahil olmak üzere tüm koşullar yerine getirilir. Prosedürler, özellikle tesisler için geçerli olmak üzere, açık ve net bir dille öğretici bir biçimde yazılır, operatörler prosedürleri doğru bir şekilde uygulamak için eğitilir. Üretim sırasında manuel olarak ve/veya kayıt cihazları ile yapılan kayıtlar, tanımlanan prosedürler ve talimatların gerektirdiği tüm adımların gerçekte atıldığını ve ürün miktarının ve kalitesinin beklendiği gibi olduğunu gösterir. Herhangi bir önemli sapma tam olarak kaydedilir ve araştırılır. Bir serinin dağıtım dahil olmak üzere tam geçmişinin izlenmesini sağlayan üretim kayıtları anlaşılır ve erişilebilir bir biçimde tutulur. Kalitelere yönelik herhangi bir riski en aza indiren ürünlerin dağıtım ve satıştan veya tedarikten herhangi bir ürün grubunu geri çağırma için bir sistem bulunur. Pazarlanan ürünlerle ilgili şikayetler incelenir, kalite kusurlarının nedenleri araştırılır ve hatalı ürünlerle ilgili uygun işlemler yapılır, tekrar oluşmaması için önlemler alınır.

## Kaynaklar

1. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986), 2014. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1)
2. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 961). Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf?ua=1)
3. Good Manufacturing Practices: Validation - Analytical Method Validation (WHO Technical Report Series, No. 1019, Annex 3, Appendix 4, 2019). Available from: <http://digi.who.int/whoqapharm/documents/s23430en/s23430en.pdf>
4. Good Manufacturing Practices: Validation (WHO Technical Report Series, No. 1019, Annex 3, 2019). Available from: <http://digi.who.int/whoqapharm/documents/s23430en/s23430en.pdf>
5. Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use. Details: IAEA608 TECDOC-1782; (ISBN:978-

- 92-0-111215-6); 2015. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QAS18.782\\_Rev1\\_IAEA\\_WHO\\_gmp\\_for\\_radiopharmaceutical\\_products.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1)
6. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2018. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf)
  7. ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 4 of the ICH Process, November:2005. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf)
  8. Radiation Protection and Safety in Medicinal Uses of Ionizing Radiation. Vienna. Jointly Sponsored by IAEA, ILO, PAHO, and WHO. 2018 (Specific Safety Guide No.SSG-46). Available from: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>
  9. Working Document QAS/18.782 JULY 2019 Draft Document For Comments 1 International Atomic Energy Agency (Iaea)/ Who 2 Guidelines On Good Manufacturing Products For Radiopharmaceutical Products 4 5 (July 2019) 6 Draft For Comments. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QAS18.782\\_Rev1\\_IAEA\\_WHO\\_gmp\\_for\\_radiopharmaceutical\\_products.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1)
  10. Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2009 (IAEA Safety Requirements Safety Standards Series, No. TS-R-1, Revised). Available from: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1384\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1384_web.pdf)
  11. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards.Vienna. Jointly Sponsored by EC, FAO, IAEA, ILO, OECD/NEA, PAHO, UNEP and WHO. 2014 (Safety Series Requirements, No. GSR Part 3). Available from: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578\\_web-57265295.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf)
  12. Validation of Analytical Procedures, PA/PH/OMCL (13) 82 2R- OMCL Network/Council of Europe, 2014. Available from: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL/Quality\\_Management\\_Documents/omcl\\_validation\\_verification\\_of\\_analytical\\_procedures\\_paphomcl1382r5.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL/Quality_Management_Documents/omcl_validation_verification_of_analytical_procedures_paphomcl1382r5.pdf)
  13. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. Details: IAEA-TECDOC600 1856; (ISBN:978-92-0-107918-3); 2018. Available from: <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1856web.pdf>