

**KOZMETİK SEKTÖRÜNDE PROSES ANALİTİK TEKNOLOJİ
(PAT) UYGULAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Merve KAYAPINAR

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
AĞUSTOS - 2019**

**KOZMETİK SEKTÖRÜNDE PROSES ANALİTİK TEKNOLOJİ
(PAT) UYGULAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Merve KAYAPINAR

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

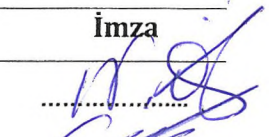

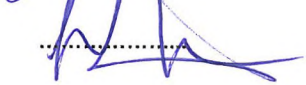
**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Selda DOĞAN ÇALHAN**

**MERSİN
AĞUSTOS - 2019**

ONAY

Ecz. Merve KAYAPINAR tarafından Dr. Öğr. Üye. Selda DOĞAN ÇALHAN danışmanlığında hazırlanan "KOZMETİK SEKTÖRÜNDE PROSES ANALİTİK TEKNOLOJİ (PAT) UYGULAMALARI" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 01/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans Yeterlik tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN	
Üye	Dr. Öğr. Üye. Esra DEMİRTÜRK	
Üye	Dr. Öğr. Üye. Selda Doğan ÇALHAN	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01/08/2019 tarih ve ...19.../...20... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

01 Ağustos 2019/ 01 August 2019

İmza / Signature



Ecz. Merve KAYAPINAR

ONAY

Merve KAYAPINAR tarafından Dr. Öğr. Üyesi Selda DOĞAN ÇALHAN danışmanlığında hazırlanan “Kozmetik Sektöründe Proses Analitik Teknoloji (PAT) Uygulamaları” başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 01 Ağustos 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Esra Demirtürk
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Selda DOĞAN ÇALHAN

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun2019 tarih ve 0000/0000 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

01 Ağustos 2019/ 01 August 2019

İmza / Signature

Ecz. Merve KAYAPINAR

ÖZET

KOZMETİK SEKTÖRÜNDE PROSES ANALİTİK TEKNOLOJİSİ (PAT) UYGULAMALARI

İlaç endüstrisi için Tasarımla Kalite [Quality by Design (QbD)] farmasötik ürünün sürekli aynı kalitede temini için ürün geliştirme basamağının başından sonuna kadar ürün ve üretim işlemlerinin tasarlanması, geliştirilmesi ve üretim işlemlerinin kontrolünü kapsar. QbD hastanın ihtiyaçlarını istenen ve hedeflenen kalitede karşılayabilen ve bu doğrultuda aynı kalitede farmasötik ürün üretmeyi amaçlayan sistematik bir bilimsel yaklaşımdır. Bu yaklaşım içinde değerlendirilen Proses Analitik Teknolojisi (PAT) ise istenen kalitede nihai ürün elde etmek için ham ve işlenmiş maddelerin kalite ve performans kriterlerinin gerçek zamanlı ölçümlerini tasarlamak, analiz ve kontrol etmek amacıyla kullanılan, tasarımla kalite yaklaşımının bir parçasıdır. Değişen ve gelişen ilaç sektörüne hizmet eden, sağlık otoriteleri tarafından da benimsenen, destek gören bu bilimsel ve sistematik farmasötik ürün geliştirme yaklaşımı ile farmasötik ürünlerin kalitesi tasarımla sağlanmış olup farmasötik ürün geliştirme çerçevesinde meydana gelebilecek olası hasta sağlığı ve ticari açıdan karşılaşılabilecek riskler minimize edilmektedir. İlaç endüstrisi için bile çok yeni olan bu yaklaşımın kozmetik endüstrisine de uygulanabilir olması son derece önemlidir. Çünkü kozmetikler günümüz dünyası için vazgeçilmez olup, ham madde üretiminden kullanıcıya ulaşana kadar geçen bütün süreçlerin kaliteden ödünç vermeden planlanması bir zorunluluktur. Bu bağlamda gerçekleştirilen bu çalışmada kozmetik sektöründe hizmet gösteren bazı firmaların üretimlerinde PAT kullanıp kullanmadıkları gerçekleştirilen saha çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Elde edilen veriler kozmetik endüstrisinde PAT bilinirliğinin ve uygulamalarının kafi düzeyde olmadığı yönündedir. Halbuki ürün kalitesini ve verimini olumlu yönde iyileştirecek PAT uygulamaları uzun vadede kozmetik endüstrisi için önemli kazanımlar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Proses Analitik Teknolojisi(PAT), Tasarım ile Kalite (QbD), Kozmetik, GMP, cGMP.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Selda DOĞAN ÇALHAN, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY APPLICATIONS IN COSMETICS SECTOR

For the drug industry, Quality by Design (QbD) involves the designing and development of product and production processes and the control of production processes throughout the product development process for the constant procurement of pharmaceutical product with the same quality. QbD is a systematic scientific approach which can satisfy the needs of a patient with a desired and aimed quality and aims to produce the pharmaceutical product with the same quality accordingly. Process Analytical Technology (PAT) which is evaluated in this approach is a part of the quality by design approach which is used to design, analyze and control the real-time measurements of quality and performance criterion of raw and processed materials in order to obtain endproduct in the desired quality. The quality of the pharmaceutical products are provided with the design and the possible risks that may be encountered commercially and in patient health within the framework of pharmaceutical product development are minimized with this scientific and systematic pharmaceutical product development approach which serves to the changing and developing drug industry, adopted and supported by the health authorities. The fact that this approach which is quite new for the drug industry can be applied in the cosmetics industry is extremely important. Because cosmetics are essential for today's world and planning all the processes from the raw material production to the provision of the product to the customer without sacrificing quality is an obligation. In this research which was conducted in this context, it was attempted to enlighten whether or not certain companies which are in the cosmetics sector use PAT with the conducted fieldworks. The obtained results indicate that the awareness and applications of PAT in the cosmetics industry are not sufficient. However, PAT applications would positively affect the quality and efficiency of the product and contribute significant acquisitions to the cosmetics industry in the long-term.

Keywords: Process Analytical Technology (PAT), Quality by Design (QbD), Cosmetics, GMP, cGMP (5 keywords).

Advisor: Asst. Prof. Selda DOĞAN ÇALHAN, Mersin University, Department of Pharmaceutical Biotechnology, Mersin.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında bana rehberlik eden, yardımlarını esirgemeyen ve akademik gelişimime katkı sağlayan danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Selda DOĞAN ÇALHAN'a şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'e tezime olan katkılarından dolayı şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak öğrenim hayatım boyunca, her zaman arkamda olduğunu bildiğim ve yanımda hissettiğim annem Hafize KAYAPINAR, babam Asaf KAYAPINAR ve kardeşlerime, ayrıca dayım Doç. Dr. Veysel GÜMÜŐ ve tüm aileme bana gösterdikleri sabır ve sonsuz güven için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	viiviii
TABLOLAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR	xiii
ve	SİMGELER
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	2
2.1. Kozmetik Tanımı	2
2.2. Kozmetiklerin Tarihçesi	2
2.3.Kozmetolojinin Kelime Anlamı	5
2.4. Kozmetiklerin Sınıflandırması	6
2.5. Ülkemizde Kozmetik Sektörünün Durumu	7
2.6. Türkiye’de Kozmetik Üretimi	7
2.7. Kozmetik Ürünlerde Araştırma-Geliştirme	9
2.8. Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları	9
2.9. Kozmetik Preparatların Üretimi	20
2.10. Kozmetik Maddeler Üretilirken Etkin Madde ve Bitmiş Ürünlerdeki Stabilitate Testleri	21
2.11. Kozmetik Maddelerde Güvenlilik	24
2.12. Food and Drug Administration (FDA) Yeni Yaklaşımlara Bakış Açıları	27
2.12.1. Kalite Güvencesi	27
2.12.2. GMP	28
2.12.3. Kalite Kontrol	29
2.13. Farmasötik Ürünlerde Tasarımla Kalite	29
2.13.1. Tasarımla Kalite Tanımı	29
2.13.2. Kalite Yaklaşımı ve Unsurları	30
2.13.3. Ürünün Farmasötik Gelişimi	32
2.13.3.1. Geleneksel Yaklaşımda Formülasyon Geliştirme	32
2.13.3.2. Geleneksel Yaklaşımla QbD Yaklaşımın Karşılaştırılması	32
2.13.3.2.1. Endüstride Kullanılan Mevcut Stratejinin Özellikleri	39
2.13.3.2.2. QbD Stratejisinin Özellikleri	40
2.14. Proses Analitik Teknoloji (Process Analytical Technology, PAT)	42
2.14.1. PAT Kavramı ve Kılavuzların Harmonizasyonu	42
2.14.1.1. ICH Q9 Kılavuzu	43
2.14.1.2. ICH Q10 Kılavuzu	44
2.14.3. PAT Endüstri Rehberi	44
2.14.4. PAT Amaçları	45
2.14.4. PAT Araçları	45
2.14.5. PAT Yararları	46
2.14.6. Geri Dönüslü Kontrol	46
2.14.7. Literatürde Bahsi Geçen PAT’ın Uygulanabileceği Analitik Metotlar ve Araçlar	47
2.14.7.1. Yakın İnfrared ve Yakın İnfrared Mikroskobu	47
2.14.7.2. Raman Spektroskopisi	47
2.14.7.3. CCD (Charged-Coupled Device-Şarj Bağlantılı Cihaz) Kamera	47
2.14.7.4. X-Işımları Kırınım Cihazı	48
2.14.7.5. FT-IR Proses Analizi	48

2.14.7.6. Işık Kaynaklı Floresans (LIF: Light-Induced Fluorescence)	48
2.15. Tasarımla Kalite Yaklaşımı ve PAT Uygulanmasındaki Zorluklar	49
2.15.1. QbD Avantajları	49
2.15.2. QbD'nin Uygulanmasındaki Zorluklar	50
2.15.3. Tasarımla Kalitenin (Quality by Design, QbD) Bazı Uygulamaları	50
2.15.3.1. Literatürde QbD Uygulamaları	51
2.15.3.1.1. Kromatografi Tekniği İçin QbD Uygulamaları	51
2.15.3.1.2. Diğer Kromatografi Teknikleri	52
2.15.3.1.3. Spektroskopik Ölçümler ve Yöntemler	53
3. MATERYAL VE METOT	55
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	68
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Farmasötik formlarının kısa ürün bilgisi içinde saklanması gereken koşullar	23
Tablo 2. 2.Gelenekselleşmiş yöntem ile QbD yaklaşımının karşılaştırılması	41
Tablo 3. 1. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (A Firması)	55
Tablo 3. 2. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (B Firması)	59
Tablo 3. 3. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (C Firması)	61
Tablo 3. 4. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (D Firması)	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Mısırlıların arkeolojik kazı çalışmalarında bulunan bazı malzemeler [7]	3
Şekil 2.2. Kalite güvencesi sistemi [19]	28
Şekil 2.3. QbD temelli kontrol stratejisi örneği [23, 26]	32
Şekil 2.4. Farmasötik ürün için QbD aşamaları [29]	36
Şekil 2.5. QbD yaklaşımı kullanarak jenerik ürün geliştirme süreci [23]	37
Şekil 2.6. QbD yaklaşımı ile analitik metot gelişimi [16]	38
Şekil 3.1. A firmasında ki kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar (A) HPLC Cihazı, (B) Santrifüj Cihazı, (C) Isıtıcı, (D) pH metre, (E) Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı, (F) Karıştırıcı	57
Şekil 3.2. A firmasında ki kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar devam (A) Otoklav, (B) Etüv, (C) Turbidimetre, (D) Viskozimetre, (E) Vortex	58
Şekil 3.3. (A) Karantina alanı, ret alanı ve geri çağırılan ürün depolama alanı, (B) Ham madde depolama alanı, (C) Mamül deposu	58
Şekil 3.4. Kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar (A) Homojenizatör (B) İon Analizer, (C) Transdermal Difüzyon Hücre Sistemleri, (D) GC, (E) Lazer Difraksiyon, (F) UV-VIS Spektrofotometresi, (G) HPLC ve UHPLC Cihazları, (H) FT-IR Spektroskopisi, (I) Karıştırıcı	64
Şekil 3.5. Üretim katında bulunan kalite kontrol laboratuvarındaki bazı cihazlar (A) Dansimetre, (B) Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı, (C) Otoklav, (D) pH metre, (E) Viskozimetre, (F) Santrifüj	65
Şekil 3.6. (A) Yarı Mamül Bekleme Alanı, (B) Malzeme Bekleme Alanı, (C) Bitmiş Ürün Bekleme Alanı, (D) Asıl Bitmiş Ürün Bekleme Alanı, (E) Cam Atık Bekletme Noktası, (F) Atık Bekletme Alanı	66

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
AB	Avrupa Birliği
AKA	Avrupa Kimyasallar Ajansı
Ar-Ge	Araştırma-Geliştirme
API	Aktif Farmasötik İçerik (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
ATR	Zayıflatılmış Toplam Yansımaya (<i>Attenuated Total Reflectance</i>)
BCS	Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (<i>Biopharmaceutics Classification System</i>)
BN	Bağlı Nem
CCD	Şarj Bağlantılı Cihaz (<i>Charge-Coupled Device</i>)
CEP	Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası
cGMP	Mevcut İyi Üretim Uygulamaları (<i>Current Good Manufacturing Practices</i>)
CLP	Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama (<i>Classification, Labelling and Packing</i>)
CMC	Kimya Üretim Kontrolü
CMA	Kritik Madde Özellikleri (<i>Critical Material Attribute</i>)
CPNP	Avrupa Birliği Komisyonu Bildirim Portalı
CPP	Kritik Proses Analizi (<i>Critical Process Parameter</i>)
CQA	Kritik Kalite Özelliği (<i>Critical Quality Attribute</i>)
CTFA	ABD Kozmetik Üreticileri Birliğinin Kozmetik Ürün Sözlüğü (<i>The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association</i>)
DoE	Deney Tasarımı (<i>Design of Experiments</i>)
EMA	Avrupa İlaç Kurumu (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (<i>Food and Drug Administration</i>)
FMEA	Hata Türü ve Etkileri Analizi (<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>)
FMECA	Hata Türü ve Etkileri Kritiklik Analizi (<i>Failure Modes and Effects Critically Analysis</i>)
FTA	Hata Ağacı Analizi (<i>Fault Tree Analysis</i>)
GC	Gaz Kromatografisi (<i>Gas Chromatography</i>)
GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları (<i>Good Laboratory Practices</i>)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (<i>Good Manufacturing Practices</i>)
HACCP	Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>)
HAZOP	Tehlike ve Çalışabilirlik Analizi (<i>Hazard and Operability Analysis</i>)

Kısaltma/Simge	Tanım
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (<i>High Pressure Liquid Cromatography</i>)
ICH	Uluslararası Uyum Konferansı (<i>International Conference on Harmonisation</i>)
ISO	Uluslararası Standartlar Örgütü (<i>International Organization for Standardization</i>)
IR	Kızılötesi (<i>Infrared</i>)
IVIVC	İn Vivo-İn Vitro Korelasyon (<i>In Vivo-In Vitro Correlation</i>)
KT	Kepner-Tregoe
NIR	Yakın İnfrared (<i>Near Infrared</i>)
PAT	Proses (Süreç) Analitik Teknolojisi (<i>Process Analytical Technology</i>)
PHA	Ön Tehlike Analizi [Preliminary HazardA nalysis (PHA)]
REACH	Kimyasalların Kayıtlandırılması, Değerlendirilmesi, Ruhsatlandırılması ve Kısıtlanması(<i>Registration, Evulation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>)
SAP	Sistem, Uygulamalar, Ürünler (<i>System, Application, Products</i>)
SLES	Sodyum Lauril Eter Sülfat
SLS	Sodyum Lauril Sülfat
SOP	Standart Operasyon Prosedürleri
QbD	Tasarımla Kalite (<i>Quality by Design</i>)
QFD	Kalite İşlev Yayılımı (<i>Quality Function Deployment</i>)
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TPP	Hedef Bitmiş Ürün Profili (<i>Target Product Profile</i>)
TPQP	Hedef Bitmiş Ürün Kalite Profili (<i>Target Product Quality Profile</i>)
UHPLC	Ultra Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (<i>Ultra High Pressure Liquid Cromatography</i>)
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

FDA (Food and Drug Administration-Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu-), güncel iyi üretim uygulamaları düzenlemelerinin uygunluğunu izleyerek üretilen ürünlerin kalitesini garanti eden merkezi Amerika'da olan öncü bir kurumdur [1]. FDA 2002 yılında bu uygulamaları güncelleyerek geliştirmek adına cGMP (Current Good Manufacturing Practice-Güncel İyi Üretim Uygulaması-) uygulamalarındaki yenilikleri duyurmuştur [2].

FDA, ilaç üreticilerinin cGMP düzenlemelerine uygunluğunu dikkatlice izleyerek ilaç ürünlerinin kalitesini garanti eder. İlaçlara yönelik cGMP düzenlemeleri, bir ilaç ürününün imalatında, işlenmesinde ve paketlenmesinde kullanılan yöntemler, tesisler ve kontroller için minimum gereksinimleri içermektedir. Yönetmeliğe göre, bir ürün kullanım için güvenli olmalı ve sahip olduğunu iddia ettiği bileşenlere ve dayanıklılığa sahip olmalıdır.

Üretilen ürünlerin pazarlama uygulamaları için onay süreci, üreticinin cGMP'lere uygunluğunun bir incelemesini içerir. FDA değerlendiricileri ve müfettişleri, firmanın pazarlamak istediği ürünü üretmesi için gerekli olanaklara, donanıma ve yeteneğe sahip olup olmadığını belirler [1]. Ayrıca güncel iyi üretim uygulamaları, ilaç endüstrisi için son derece önemli ve yıldızı gün geçtikçe parlayan farmasötik ürünlerin kalite ile tasarımı ve proses analitik teknolojiyle ilgili önemli bilgileri de içermektedir. Bu yaklaşım değişen ve gelişen dünyanın gereksinimlerine bağlı olarak ilaç endüstrisinin de ihtiyaç duyduğu bir dizi yenilikçi yaklaşımlar bütünüdür. Bu yaklaşımlar ilaç endüstrisinde stratejik bir öneme sahip olan ilacın kalitesinin sadece bitmiş ürün kontrolleri ile gerçekleştirilemeyeceğini, ürünün kalite ile tasarlanması gerektiğine vurgu yapar.

Tasarımla kalite uygulamalarında proses analitik teknolojisi (PAT) araçlarının ve gerçek zamanlı serbest bırakma stratejilerinin kullanımı ilaç üretim süreçlerinin etkinliğini arttırdığını göstermektedir. İlaç üretiminde hakim olan, valide edilmiş işlemde herhangi bir sorun görülene kadar müdahale edilmemesi anlayışı PAT'ın sürekli olarak işlemi izleme, veri toplama ve sorunlar oluşmadan tespit ve müdahale etme özelliği ile çelişmektedir. İlaç endüstrisinde PAT kullanımı arttıkça ticari açıdan ve ruhsatlandırma süreçlerinde sağlayacağı yararlar daha da belirginleşecek ve kaliteli ilaç üretiminin ayrılmaz bir parçası olması kaçınılmaz olacaktır. Bu yaklaşım sadece ilaç endüstrisi için önemli ve gerekli olmayıp kozmetik endüstrisi içinde tanınmalı ve uygulanmalıdır. Çünkü günümüz dünyası için kozmetikler insanoğlunun vazgeçemediği bir unsur olup, üretim proseslerinin, serbestlenme sürecindeki tüm işlemlerin herkes tarafından kabul edilebilir şeffaf ve uniform uygulamaları içermesi gerekmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Kozmetik Tanımı

1994 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan kozmetik kanuna göre 'kozmetik ürünler; insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatları veya maddeleri kapsar' [3].

Yunanca bir sözcük olup 'kos-metikos, kosmein' sözcüğünden türetilmiş olan bu sözcüğün kelime anlamı;

- dekore etmek,
- süslemek,
- süslemekte usta

anlamlarına gelmektedir [4, 5].

2.2. Kozmetiklerin Tarihçesi

İnsanlar yıllar boyunca güzelleşmek kendilerini başkalarına beğendirmek güzel göstermek bakımlı olmak temiz ve düzenli görünmek için farklı (ya da çeşitli) ürünler yapmışlardır ve bu amaçlarla yapılan ürünleri satın almışlardır. İşte bu ürünler kozmetik ürünlerdir.

İnsanların aslında yüzyıllardan beri süregelen güzel ve bakımlı görülme, kusursuz olma ve her zaman en iyi hissetme duygusu kozmetik ürünlerin üretilip kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bir nebze olsun kozmetik ürünlerin varlığı ile karşılık bulmuştur.

Hatta yıllar boyunca kozmetik ürün anlayışı da evrilmiştir. Örneğin; önceleri insanlar güzel kokular yaratmak için uçucu yağları kullanırken ilerleyen zamanlarda bunu hem güzel kokular yaratmak hem de banyolarda vücutlarını yumuşatmak için veyahut masaj yaparak vücutlarını rahatlatmak için kullanmışlardır.

Yıllar içerisinde arkeolojik kazılarda bulmuş olan bazı kalıntılar ile aslında güzellikle ve bu anlayışıyla nasıl ilgilendiklerini göz önüne sermektedir. Bu kalıntılar içerisinde;

- Saç tarakları,
- Malzeme olarak bakır ve gümüşten yapılmış olan aynalar,
- Sürme yapımında kullanılan malzemeler,
- Bakım ve güzellik malzemelerini muhafaza etmek için saklama kutuları,

- Pomat saklama gereçleri,
- Parfüm saklama kutuları,
- Peruk benzeri kalıntılar,
- Mezarlardaki mücevher kalıntıları [6]



Şekil 2.1. Mısırlıların arkeolojik kazı çalışmalarında bulunan bazı malzemeler [7]

Bulunan merhem kapları, yüze sürülen boyaların karıştırıldığı kaseler, özellikle mısır döneminde kozmetiklere duyulan ilginin kanıtıdır. Bu dönemde özellikle kadınların farklı materyallerden yapılmış olan minik çubuklarla gözün alt kısmına ve gözün üst kapağına sürme çektikleri ayrıca kirpiklerini de boyadıkları görülmektedir. Ayrıca bitkilerden hoş kokulu yağlar üretilerek bunları vücutlarını yumuşatmak amacıyla su dolu küvetlerde kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur. Eski mısırdaki güzellik algısı, kozmetik ürünlerin üretimi ve kullanımı Mısır kraliçelerinden Kleopatra ve Nefertiti'nin eseri sonucu oluştuğu görülmektedir. Ancak bazı kozmetik ürünlerin üretimi sırasında kullanılan bazı ürünlerin formülleri ve içerikleri gizli tutulmuştur. Bu kozmetik ürünlerin içeriğinde kullanılan bitkiler şunlardır:

- Kekik
- İtır
- Sedir ağacı
- Günlük
- Amber
- Misk

- Sakız
- Reçine
- Çeşitli çiçekler
- Yapraklar
- Kökler

O döneme ait olan resim ve mezarlardaki buluntulardan kozmetik ürünlerin ve bu ürünlerin yapımının o dönemde de çok önem verilen bir sanat olduğu ortaya çıkmaktadır [4, 8].

Kozmetik alanındaki Mısırlıların bu bilgileri çok eski medeniyetlere kadar ulaşmıştır. Hatta günümüzde bile bu bilgilerden yararlanılmaktadır. Babil'in asma bahçelerinde çeşitli çiçekler (gül, zambak gibi) ve otlar parfüm yapımında kullanılmak üzere yetiştirilmiştir. Eski Yunanlılar'ın geleneklerinde misafirlere banyolarda kokulu yağlar sunulmuştur. Hatta bu kültürden Romalılar da etkilendiği bilinmektedir. Öyle ki Romalılar parfüm ve kozmetiklere düşkünlükleri ile bilinmektedir. Roma İmparatorluğu yıkıldığı dönemde Arap ülkelerinin parfüm kullanması yaygınlaşmıştır. Bu dönemde Roma İmparatorluğu'nda ise parfüm kullanımı azalmıştır. Bunun asıl sebebi ise kilisenin yıkanmaya, temizliğe ve güzel kokuların kullanılmasına karşı olmasıdır. MÖ 2300'lü yıllarda Uzak Doğu'da örneğin Çin'de; yaseminden ve lotus çiçeğinden, MÖ 1500'lü yıllarda ise Hindistan'da çeşitli bölgesel çiçeklerle (sandal, yasemin, gül, nergis gibi) çeşitli parfümler yapılmakta olduğu bilinmektedir.

Eski Yunan'da kadınlar saç pomatlarını altın yaldızlı olarak kullanmışlardır. Bunun yanı sıra hoş kokan karışımlar ve tırnaklar için boyaları kullanmışlardır. Yunanlı hekim Galenos (ki galenik sözcüğü bu hekimin isimden esinlenerek çıkmıştır) ilk yağlı kremi yapmayı başarmıştır. İlk yüzyıla ait olan kaynaklardaki bilgilere göre Neron yüzünü beyazlaştırmak için tebeşir tozu, yüzünü ve dudaklarını renklendirmek için kırmızı boya, gözlerini boyamak için Mısır'dan sürmeler ve dişlerini beyazlatmak için süngertaşı kullanmıştır. Aynı kaynaktan alınan bilgilere göre, kadınlar saçları için başka şehirlerden özel sabunlar getirtmişlerdir. Romalı kadınlar da Mısırlı kadınlar gibi kozmetik ürünlerini muhafaza etmişlerdir. Muhafaza ettikleri malzemeler ise ham maddesi fildişi taşlardan ve oyma taşlardan yapılmış olan çanaklar, kutular ve şişelerdir.

Özellikle Mezopotamya'da kadınlar kına yapraklarını toz haline getirerek bu tozu saçlarını, ayaklarını, tırnaklarını ve avuç içlerini boyamak için kullanmışlardır. Ayrıca gözlerine sürme çekerek gözlerini de daha belirgin hale getirmeye çalışmışlardır. Anadolu halkı hala gözlere sürme çekme ve kına kullanma geleneklerine devam etmektedir. Kına günümüzde de insanlar tarafından aynı amaçla kullanılmaktadır. Özellikle saç boya endüstrisinde de kullanımı oldukça yaygındır.

Kozmetik kullanımı Haçlı Seferleri sonrasında Avrupa'da tekrar yaygınlaşmaya başlamıştır. Daha sonrasında da I. Elizabeth'in ve saray kadınlarının parfüm ve kozmetiği

güzelliğin vazgeçilmez koşulu gibi kullanımı, Avrupa ve Amerika'da özellikle modaya uymak için makyaj yapma ve tiyatro, bale, müzikal gibi sanatların yaygın olduğu dönemlerde ise dönemin önemli başrol oyuncularının bunu kullanması kozmetik ürünlerin hızlı gelişimine katkı sağlamışlardır. Teknoloji ve yayıncılıktaki gelişmelerle beraber reklamın keşfi kozmetik tarihinde yeni bir çığır açmıştır. Yıllar içerisinde kozmetik markaların kuruluşları taleplere göre şekillenmiştir (Max Factor, Elizabeth Arden, L'oreal gibi). Örneğin; ilk sentetik saç boyası 1907 yılında Schueller tarafından bulunmuştur ve güneş kremi de ilk olarak yine aynı kişi tarafından piyasaya sürülmüştür.

1990'lı yıllarına gelindiğinde ise;

- Antiaging,
- Bilimsel veriler ile desteklenmiş dermokozmetikler,
- Bitkisel içerikli bakım ürünleri,
- Doğa dostu ve organik olan renkli kozmetikler,
- Doğal ve cilde zarar vermeyen saç boyaları,
- Doğal ve bitkisel içerikli tüy azaltıcılar,
- SLES (sodyum lauril eter sülfat) ve SLS (sodyum lauril sülfat) gibi maddeler içermeyen özel içerikli şampuanlar,
- Erkekler için ve çocuklar için üretilmiş bakım ürünleri pazar payında artış gösteren oranlarda bulunmaktadır.

Son yıllarda kozmetik ürünlere olan ilgi insanların daha da güzelleşme ve kusursuzlaşma isteğine bağlı bir şekilde belirgin bir artış göstermiştir. Bu da kozmetik firmalarının ürün çeşitliliğini arttırmasına, kozmetik ürünlerin içeriğini zenginleştirmek istemesiyle sonuçlanmıştır. Böylelikle tüketici bu ürünleri satın alırken içeriğini çok iyi bir şekilde araştırmalıdır. Böylelikle kalitesiz kozmetik ürünler rahat bir şekilde ayırt edilebilirken bir ürüne de hak ettiği kadar fazla bedel ödenmemiş olur.

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm radyoterapi ve kemoterapi alan kanser hastaları için CTFA (The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), American Cancer Society ve National Cosmetology Association işbirliği ile yürütülen "Look good.....Feel Better" (iyi görün...iyi hisset) çok kapsamlı bir program olmakla beraber iyi görünüme dikkat çekmektedir [4].

2.3.Kozmetolojinin Kelime Anlamı

İnsan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut

kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatları veya maddeleri inceleyen ve geliştiren bilim dalı kozmetoloji olarak adlandırılır [3-5].

2.4. Kozmetiklerin Sınıflandırması

Kozmetik ürünler uygulama bölgesine, ürünün yapısına, kullanım amacına göre sınıflandırılabilirler.

1. Uygulama bölgesine göre kozmetikler;

- İnsan vücudunun dış kısmına uygulananlar
- Deriye uygulananlar
- Saç, kıl ve tırnaklara uygulananlar
- Dış genital organlara uygulananlar
- Dişler ve ağız boşluğuna uygulananlar

2. Kullanım amacına göre kozmetikler;

- Temizleyiciler
- Nemlendirici ve yumuşatıcılar
- Besleyiciler
- Kırışıklık gidericiler
- Leke gidericiler
- Bronzluk vericiler
- Güneşten koruyucular
- Bebek kozmetikleri

3. Yapısına göre kozmetikler;

- Çözeltiler
- Süspansiyonlar
- Emülsiyonlar
- Kremler
- Patlar
- Jeller
- Tozlar

Kozmetik ürünlerde güvenilirlik, etkinlik ve kaliteli olmak zorunluluktur. Ek olarak tüketici istekleri de dikkate alınmalıdır [9].

2.5. Ülkemizde Kozmetik Sektörünün Durumu

Kozmetik piyasası günümüzde yaklaşık 250 milyar dolar olmakla beraber bu rakam ülkemizde yalnızca 2 milyar dolar civarındadır. Türkiye'deki kozmetik pazarının %20'si yerli markalardan oluşmaktadır. Avrupa'da ve Türkiye'deki kişi başına düşen kozmetik harcamasına da bakacak olursak Avrupa'da bu rakam 150 dolar iken Türkiye'de 30 dolardır. Ancak Türkiye'deki genç nüfusun fazlalığı ve giderek artması kozmetik harcamalarının da bununla orantılı şekilde artacağı yönündedir [4].

Kozmetik sektöründe 1995'ten günümüze gelinen noktadaki gelişmeler ve bu sektördeki deneyimler hızlı bir şekilde artmıştır. Şu an kozmetik sektöründe faaliyette bulunan firmaların sayısı 1300 adet in üzerindedir. Bunlar küçük ölçekli firmalar, büyük ölçekli olan firmalar ve modern ve teknolojik tesisler içerisinde üretim yapan yabancı sermayeye sahip, yerli ve yabancı ortaklıkları olan firmalardır [10].

2.6. Türkiye'de Kozmetik Üretimi

Ülkemizde 2005 yılında 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ve Yönetmeliği yürürlüğe girinceye kadar yerli üretimde izin almak, belgelendirmek gibi sıkıntılar sebebiyle birçok yabancı firma ülkemizdeki üretime ara vererek ürünlerini ya ithal etme ya da ambalajlama yoluna gitmişlerdir. AB ile uyum amaçlı yeni mevzuatta Türkiye bir nevi üretim üssü haline getirilip bu sektörün yerli üretime de olumlu bir katkısı olacağı beklenilmektedir [10].

Kozmetik sektöründe, birçok firma faaliyet göstermektedir. Çok uluslu olan bu firmaların çoğu, Türkiye'de üretim ve pazarlama işlemlerini yürütmektedirler. Ayrıca kozmetik sektöründeki birçok yabancı yatırımcı, lisans sözleşmeleri ve ortak girişimlerle üretim yapmaktadırlar. Türkiye'de gün geçtikçe ekonomik atılımlar gerçekleşmektedir. Bu gelişmelere bağlı olarak kozmetik ve kişisel bakım sektörü de büyümektedir. Bu büyüme ortalama her yıl ortalama %10 düzeyindedir. İşte bu pazardaki doğal ve organik kozmetik ürünler ve kişisel bakım ürünlerinin payı ise yaklaşık olarak %5 olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de pazarlanan ürünlerin ise yalnızca %10'u ülkemiz menşelidir.

Kozmetik ürünler, mevzuatları gereği piyasaya bildirim yapılarak verilmektedir. Kozmetik üretimi konusunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) da Türkiye'de kozmetik sektöründe faaliyet gösteren firma sayısını yakından takip edebilmektedir [11].

Kozmetik ürünlerde ve kişisel bakım ürünlerinde pazardaki en geniş bölüme sahip ürün grubu ise saç bakım ürünleridir. Saç bakım ürünlerinin de yaklaşık olarak %59'unu şampuanlar oluşturmaktadır.

Başlıca üretilen kozmetik ve bakım ürünleri şunlardır:

- Tıraş ürünleri,
- Tüy dökücü ürünler,
- Banyo ve duş ürünleri
- El sabunları,
- Dudak ve göz makyaj malzemeleri,
- Deodorantlar ve ter önleyici ürünler,
- Parfümler,
- Kolonyalar
- Bebek bakım ürünleri

Türkiye’de özellikle son yıllarda bu sektörde üretimi olan bazı kozmetikler de piyasaya sunulmaktadır. Bunlar; doğal içerikli sabunlar, şampuanlar, diğer saç bakım ürünleri, saç boyaları, cilt bakım ürünleri, vücut bakım ürünleri ve diğer doğal kozmetiklerdir. Kozmetik ürünleri üreten firmalardan bazıları doğal içerikli ürünler de üretmektedirler. Bu kozmetik ürünlerden özellikle doğal içerikli sabun ve şampuan üretimi, Türkiye çapında birçok küçük ölçekli firma tarafından gerçekleştirilmektedir. Ayrıca defne ve zeytinyağından yapılmış olan sabunlar da dünyaca ünlü sabunlardan bazılarıdır ve bu sabunların çok büyük bir yüzdesi ülkemizde üretilmektedir.

Bu sektörde yaklaşık 170.000 ürünün iç pazar dağıtımı yapılmaktadır. Bu ürünlerin de sadece 46.000’i yerlidir. Sağlık Bakanlığının elektronik bildirim sistemine kayıtlı olan 3250 firma vardır. Bu firmalarda da 14.000 kişiye istihdam sağlanmıştır. Genel olarak bakılınca pazarda büyük firmaların yanı sıra orta ve küçük ölçekli firmaların da varlığı söz konusudur. Büyük firmaların yanı sıra orta ve küçük ölçekli olan firmalar da organik ve doğal katkılı ürünler üretmektedir. Endüstri kalite bakımından bakılınca Türkiye’deki kozmetik ürünler ve kişisel bakım ürünleri endüstrisi dünya standartlarına uygun üretim yapmaya başlamıştır. Üretim yapan birçok firmanın ISO 9000 Kalite Sistem Sertifikası ve ISO 14001 sertifikası bulunmaktadır. Ülkemizde bu sektörde üretim yapan üreticiler özellikle çevre konusunda uluslararası olan yenilikçi gelişmeleri takip etmektedirler. Ülkemizde 30 Mart 2005’te Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Kozmetik Kanunu AB (Avrupa Birliği) Kozmetik Direktifi (76/768/EEC) ile de uyumlaştırılmıştır. Buna ek olarak Sağlık Bakanlığı tarafından 2013 yılının temmuz ayında AB de yürürlüğe girmiş olan 1223/2009 sayılı yeni Avrupa Birliği kozmetik tüzüğü için de uyumlaştırma çalışmaları mevcuttur. Kozmetik üretim yerleri için bazı zorunlu şartlar uygulanmalıdır. Bunlar;

- ISO 22716 standardı
- CPNP (Avrupa Birliği Komisyonu Bildirim Portalı) sistemi (özellikle AB ülkelerine kozmetik ürün ihracı yapan ülkeler için)

11/07/2013 tarihinde yürürlüğe girmiş olan, 30/11/2010 tarihinde kabul edilen AB'nin 1223/2009 sayılı kozmetik tüzüğü, REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) mevzuatından etkilenen mevzuat arasında yer almaktadır ve buna göre, birçok kozmetik ürün kimyasal karışım olarak kabul edilmektedir. REACH regülasyonuna göre karışımdaki kimyasalların yılda bir tonu geçmesi durumunda AKA'ya kayıt ettirilmeleri gerekmektedir.

Kimyasal maddelerin sınıflandırılması, etiketlenmesi ve paketlenmesine yönelik CLP (Classification, Labelling and Packing -Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama-)mevzuatına göre kozmetik ürünleri oluşturan işlenmemiş ürünlerin CLP'ye göre işlem görmesi gerekmektedir. Ayrıca bitmiş kozmetik ürünler CLP'den muaftır. 1223/2009 sayılı Kozmetik mevzuatında REACH ve CLP mevzuatı kapsamında da kısıtlamaya, etiketlemeye ve sınıflandırmaya yönelik değişiklikler yer almaktadır [12].

2.7. Kozmetik Ürünlerde Araştırma-Geliştirme

Üretim süreçlerinde araştırma-geliştirme (Ar-Ge) büyük önem arz etmektedir. Teknolojinin gelişimi ile beraber Ar-Ge çalışmaları da gün geçtikçe gelişmektedir. Bilgisayar destekli uygulamaların gelişmesi ile üretim süresi kısaltılarak kalite ve verimi arttırılacağı açıktır. Bunun yanı sıra maliyetler ise düşecektir. Böylelikle bilgisayarlı ürün üretimi ve uygulamaları yaygınlaşacaktır. Bu yüzden Ar-Ge bir ürünün üretimi sırasında gün geçtikçe daha da önemli hale gelmektedir [13, 14].

2.8. Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları

Kozmetik iyi üretim uygulamaları kılavuzu kozmetik ürünlerin üretim yerlerinde insan sağlığına herhangi bir zarar vermeyecek bir biçimde kaliteli ve güvenli üretilmesini sağlanması için üretim yerlerinde GMP'ye ait usul ve esaslarla üretim yeri denetlemelerine ilişkin standartları belirlemek amacıyla hazırlanmış bir kılavuz olup genel itibari ile esasları şu şekildedir:

- Personel
 - Genel hususlar
 - Organizasyon şeması
 - Eğitim
 - Kişisel hijyen
- Tesisler
 - Genel hususlar

- Alanlar
- Havalandırma sistemi
- Su sistemi
- Aydınlatma
- Duvarlar, zemin, tavan ve pencereler
- Borular, giderler ve kanallar
- Ekipman
 - Genel hususlar
 - Ekipman kurulum, tasarım ve bakımı
 - Kalibrasyon
- Temizlik ve Sanitizasyon
 - Tesis ve ekipman temizliği
 - Haşere ile mücadele
- Depolama
- Atık Yönetimi ve Yangın Önlemleri
- Üretim
 - Genel hususlar
 - Ham maddeler ve ambalaj malzemeleri
 - Üretim işlemleri
 - Bitmiş ürün
- Kalite Kontrol
 - Genel hususlar
 - Numune alma
 - Test etme
 - Raf numunelerinin saklanması
- Kalite Güvence Sistemi
 - Genel hususlar
 - Dökümantasyon
- Fason Hizmet
- Şikayetler ve Geri Çekme
 - Şikayetler
 - Geri çekme
- İç Denetim
 - Genel hususlar

Bu esasları detaylı olarak inceleyecek olursak;

Personel:

Üretici olan firma kendi sorumluluklarını yerine getirebilmek ve iyi kaliteli ve etkin bir ürün ortaya koyabilmek adına üretimde çeşitlilik için sağlam bir kurumsal yapı oluşturulmalıdır. Üretici firma kendi faaliyet alanlarına göre belirli sayıda deneyimli ve kalifiyeli eleman bulundurmalıdır.

Çalışan tüm personeller GMP kuralları hakkında yeterli bilgi birikimine sahip olmalı ve iş bölümü yapıldıktan sonra tüm personeller kendi sorumluluklarını bilerek çalışmalıdırlar. Hatta en başında veya ileride ihtiyaca bağlı olarak eğitim almalıdırlar. Ayrıca bir personele ürün kalitesini riske sokacak kadar sorumluluk verilmemelidir.

Tüm personellerin görevleri tanımlanmış olmakla birlikte üretim ve kalite kontrol faaliyetleri asla aynı kişilerce yürütülmemelidir. Hatta bu bölümler birbirinden bağımsız olmalıdır.

GMP ile ilgili teorik ve pratik eğitim almış personelin eğitim etkinliği, periyodik olarak değerlendirilmelidir. Görev alanlarına göre görevlendirilmiş personeller ve ürün kalitesine etki eden tüm personeller eğitimlere tabi tutulmalıdır. Firma çalışanlarının eğitim ihtiyaçları belirlenmeli ve bu doğrultuda eğitimler düzenlenmelidir. Firma ziyaretçileri ve eğitimsiz olan personeller üretim ve kalite kontrol sahalarına alınmamalıdırlar. Ancak zaruri bir durum varlığında; kısa bir eğitim verilmeli veya eğitilmiş biri ile eşlik edilmelidir.

Personellerin uymak zorunda olduğu kişisel hijyen ile ilgili prosedürler veya yapılacaklar listesi bulunmalı ve düzenli aralıklarla yapılan eğitimle bu talimatlara personelin uyması sağlanmalıdır. Ayrıca elemanlar firmalarda işe başlamalarından önce veya başladıktan hemen sonra sağlık kontrolünden geçmeleri sağlanmalıdır. Daha sonrasında bu kontroller rutin bir şekilde tekrarlanmalı ve bu sağlık kontrollerinin kayıtları saklanmalıdır. Buna bağlı olarak bulaşıcı hastalığı olan ve açık yarası olan personelin durumu yöneticilere hemen bildirilerek buna yönelik olarak tedbirler alınmalıdır. Personeller için üretim ve kalite kontrol alanlarına girilmeden önce özel soyunma odaları olmalıdır. Ayrıca o alanlara girişte koruyucu kıyafet ile girilmelidir. Üretim, kalite kontrol ve depo alanlarında herhangi bir yiyecek ve içecek ile girilmesi veya bunları tüketilmesinin yasak olduğu tüm personellere açık ve net bir şekilde iletilmelidir. Tüm personele işlemlerle ilgili hijyen eğitimi verilmeli ve işlemlerle ilgili talimatlar uygun alanlara asılmalıdır. Ayrıca ziyaretçiler ve bakım/onarım için kalite kontrol üretim ve depo alanlarına girmek zorunda olan personeller uygun kıyafetlerle bu alanlara girmeli hijyen prosedürlerine uymaları sağlanmalıdır.

Tesisler:

Firmalar faaliyetlerin gerçekleştirileceği binaları faaliyetlerine göre planlayarak inşa etmelidir. Tesis, materyal ve ürünlerin birbirleriyle karışmasını önleyecek şekilde

tasarlanmalıdır. Böylece ürün kalitesinin korunması sağlanmalıdır. Binalara yetkisi olmayan kişilerce binaya giriş yasaklanmalı ve girişi önleyecek önlemler alınmalıdır. Özellikle üretim alanları, depolama alanları ve kalite kontrol alanlarına bu alanlarda görevli olmayan personellerce kullanımı engellenmelidir.

Tesisler içindeki malzeme personel akışını engellemeyecek şekilde ve herhangi bir karışıklığı engelleyecek şekilde bir düzen olmalıdır. Ayrıca tesisi içindeki bölümler yani üretim, kalite kontrol alanları ve sevkiyat yapılan alanlar diğer alanlardan ayrı bir şekilde bulunmalıdır. Hatta bu alanlar şu şekilde sıralanabilir:

- Mal kabul ve sevkiyat alanları
- Depolama alanları
- Üretim alanları
- Kalite kontrol alanları
- Yardımcı alanlar

Tesis içerisindeki havalandırma sistemi ürünün kontaminasyonunu önleyecek ve çapraz bulaşmadan koruyacak şekilde tasarlanmalıdır. Kozmetik ürünlerin üretim alanında ürünlerin özelliğine uygun bir şekilde bir havalandırma sistemi tesis edilmelidir. Bu havalandırma sistemi bir veya iki kademeli filtreden oluşmalı ve emiş ve üfleme sağlayacak bir niteliğe sahip olmalıdır. Her ürünün özelliğine göre ise gerekli tedbirler alınmalıdır.

Tesis içindeki su sistemi çok önemlidir. Su borularının akış yönleri ve içerikleri uygun olan işaretlerle belirlenmeli ayrıca tanımlamaları yapılmalıdır. Üretimde su kullanılacaksa bu suyun mikrobiyolojik ve kimyasal kalitesi düzenli olarak test edilmelidir. Düzenli olarak ölçülen bu kalite yazılı prosedürler içerisinde izlenmeli, kaydedilmelidir. Bu kayıtlarda saptamalar raporlanmalı ve saptama varsa düzeltilerek giderilmelidir. Su önemli bir ham maddedir. Bu yüzden su üretim araçları, su sistemleri bitmiş ürün için bunun uygunluğunu garanti sağlayacak şekilde su temin etmelidir. Suyun depolanmasında ve taşınmasında kullanılan veya kullanılacak alet ve ekipmanlar belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Ayrıca bu alet ve ekipmanların bakımları da düzenli bir şekilde yapılmalıdır. Hatta suya uygulanacak işlemler (deiyonizasyon, filtrasyon, distilasyon gibi) üretilen ürünün ihtiyacına göre gerçekleştirilmelidir. Ayrıca su sisteminde kullanılacak ekipman ve aletler su kalitesini etkilememelidir.

Üretim alanındaki aydınlatma yeterli seviyede olmalıdır. Aydınlatma için kullanılan lambalar kırılma ihtimaline karşı tasarlanmalı ve kolay temizlenebilir olmalıdır.

Üretim tesisinde zemin, tavan, duvar, pencereler bakım onarım ve temizliğe uygun bir şekilde tasarlanmalıdır. Ürün kalitesini etkileyecek şekilde güneş ışığı içeri girmeyecek şekilde olmalı veya bunun için gerekli tedbirler alınarak yardımcı alanlar dahil olmak üzere depo ve üretim alanlarında pencereler dışarıya açılmayacak şekilde tasarlanmalıdır.

Üretim tesisindeki borular, giderler ve kanallar kolay temizlenebilir şekilde olmalıdır. Giderler ve kanallarda düzenli olarak temizlik ve dezenfeksiyon işlemi yapılmalıdır. Ayrıca giderler ve kanallarda geri akışı önleyecek düzenekler bulunmalıdır. Boruların akış yönleri belirlenmeli ve içeriği açıkça belirtilmelidir.

Ekipman:

Tesis içerisinde çapraz bulaşmayı, tozu, kiri ve birikimini genel itibari ile ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü faktör önlenecek şekilde ekipman yerleşimi ve tasarımı yapılmalıdır. Hatta temizlik ve bakım işlemleri de rahat bir şekilde yapılabilmelidir.

Tesiste kullanılacak ekipmanların bakımı kontrolü belirli aralıklarla yapılmalı ve kolay temizlenebilir şekilde tasarım ve yerleşimi yapılmalıdır. Ayrıca ekipmanlar kullanım amacına uygun olarak tasarlanmalı, hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde bir yerleşim planı uygulanmalıdır. Üretim ekipmanlarının üretimde kullanılacak maddelerin hiçbiri ile etkileşime girmeyecek şekilde maddelerden yapılmış olması, bulunduğu ortama yabancı maddeler açığa çıkarmaması ve maddelerle etkileşen özelliğe sahip olmaması gerekmektedir. Ekipman temizliği düzenli olarak yapılmalı ve ekipmanlar kuru bir şekilde saklanmalıdır. Ekipmanların kullanımını ve durumunu göstermek için uygun etiketlemeler yapılmalıdır. Bozuk, arızalı ve kullanımda olmayan ekipmanlar üretim ve kalite kontrol alanından uzaklaştırılmalıdır. Ayrıca ekipmanların bakım ve onarım işlemleri de düzenli olarak yapılmalıdır.

Üretim ve kontrol işlemlerinde kullanılan alet ve ekipmanlar yetkili kuruluşlarca düzenli bir biçimde kalibre ve kontrol edilerek kaydedilmelidir. Bu kayıtlar düzenli olarak saklanmalıdır. Kalibre edilen ekipmanların üzerine yapılan kalibrasyon tarihi ve bir sonraki yapılacak olan kalibrasyon tarihini gösterecek şekilde etiketleme yapılmış olması gerekmektedir. Ayrıca kalibrasyonu yapılmayan veya kalibrasyon sonucu uygun olmayan ekipmanlar uygun işaretleme ile hizmet dışı bırakılmalıdır.

Temizlik ve Sanitizasyon:

Tesis ve ekipmanlar temizliğe ve ihtiyaç dahilinde sanitizasyona uygun bir şekilde yerleştirilmelidir. Yıkama sanitizasyon malzemeleri bulaşma olmayacak şekilde seçilmelidir. Yapılan sanitizasyon ve temizlik kayıtları saklanmalıdır. Ayrıca sanitizasyon ve temizlik belirli bir prosedüre göre yapılmalıdır.

Tesislerde haşerelere karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Tesisin içerisinde, dışında açılabilir olan tüm kapı ve pencere önlerinde, gerekli görülen tüm alanlarda haşere ile mücadele ekipmanı yerleşimi sağlanmalıdır. Bu ekipmanların çalışabilirliği sürekli olarak kontrol edilmelidir. Haşerelerle mücadele ile ilgili belirli kurallar ve talimatlar hazırlanmalı, bunların kontrolleri yapılarak kayıtları tutulmalıdır.

Depolama:

Bu alanlarda genellikle ham maddeleri, ambalaj malzemeleri ve bitmiş ürünler için karantina alanları, ret alanları ve kabul alanlarını içeren bir şekilde tasarım yapılmalıdır. Bu alanlarda ürün, materyal ve ekipman yerleşimi kir ve tozun birikimini önleyecek bir biçimde olmalıdır. Depolama alanları kolay temizlenebilir olmalı, bulaşma ve çapraz bulaşma riskini önleyecek bir biçimde tasarlanmalıdır. Depolama alanlarında ısı nem takibi ve kontrolü yapılmalıdır. Depolama alanlarında ısı nem takip ölçüm cihazı bulundurulmalı, yapılan takipler kayıt edilmeli ve bulunan cihazların düzenli olarak kalibrasyonları yapılmalıdır. Depolama alanlarında ürünler; güneş ışığına maruz kalmamalı ve bu alanlarda dışarıya açılabilen pencere mevcut olmamalıdır. Depolama alanlarındaki ret alanları giriş çıkışın engellenmiş olduğu kilitli alanlar olarak tasarımı yapılmalıdır. Depolama alanlarında stok kontrol sistemi bulunmalıdır. Stok çevirimi de buna göre yapılmalıdır. Depolama alanlarında güvenlik tam olarak sağlansın diye düzenli bir şekilde stok kontrolü yapılmalıdır ve uygunsuz olan durumlarda hemen inceleme başlatılmalıdır. Depolama alanlarını etkilemeyecek şekilde mal kabul ve sevkiyat alanları ayrılmış olmalıdır. Basılı ambalaj materyallerine özen gösterilmelidir. Basılı ambalaj materyalleri yetkisiz kişilerce girişi engellenmiş olan güvenliği sağlanmış yerlerde muhafaza edilmelidirler. Parlayıcı, yanıcı, yakıcı, patlayıcı ham madde veya yardımcı maddelerin üretimde kullanılması durumunda ortamın güvenliği sağlanmış olmalıdır. Bu şekilde muhafaza edilirken uygun saklama koşulları oluşturularak risk önlenmelidir.

Atık Yönetimi ve Yangın Önlemleri:

Atıklar tesisin her alanında ve her bölümünde ortaya çıkabilir. Bu yüzden atıkların doğru bir şekilde tanımlanması gereklidir. Atıklar ayrı atıklar için ayrılmış olan yerlerde muhafaza edilmelidirler. Atıkların toplanması, depolanması ve nakliyesi gibi işlemlerde; işlemler esnasında olabilecek bir çapraz bulaşmayı engelleyecek biçimde yazılı olarak hazırlanmış olan kurallara ve talimatlara göre yapılıp mevzuat kurallarına göre imhası gerçekleştirilmelidir. Atıklar atık maddelere uygun olarak taşınabilecekleri kaplarda etiketlenmiş halde taşınım atılabilmektedirler.

Tesisin genelinde olabilecek yangın kazalarına karşı önlemler alınmalıdır. Tesiste büyüklüğüyle orantılı bir biçimde yangın söndürme malzemeleri bulunmalı ve bunların doğru şekilde yerleşimi yapılıp tesiste bulunmalıdır. Yangın söndürme malzemelerinin son kullanma tarihi düzenli olarak kontrol edilmeli ve bu malzemelerin bakımları düzenli olarak yapılmalıdır. Miadı geçmiş olanların kullanımı engellenmeli ve bunların kayıtları tutulmalıdır.

Üretim:

Üretimde amaç; iyi üretim uygulamaların prensiplerini esas alarak istenilen kalitede ürün elde edebilmektir. Net bir biçimde belirlenmiş olan üretim işlemleri; yazılı prosedürler doğrultusunda yapılmalı, üretilecek her bir ürünün üretim için akış şeması oluşturulmalı ve bu

paralelde üretim yapılmalıdır. Kozmetik ürünlerin üretimi yeterli sayıda personel ve yeterli seviyede eğitimi almış personel ile gerçekleştirilmelidir. Önemli üretim aşamalarında çift personel kontrolü yapılmalıdır. Ayrıca çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla kozmetik preparatların üretildikleri alanlarda kozmetik olmayan ürün üretimi gerçekleştirilmemelidir.

Ham madde ve ambalaj malzemeleri yalnızca onaylanmış olan tedarikçilerden alınmalı ve gerekli kabul özelliklerini karşılayıp karşılamadığına dair kanıtlayıcı belgeler bu malzemeler temin edilirken bulundurulmalıdır. Her teslimatta ambalaj materyallerinin hatasız ve hasarsız olmasına, teslimat fişi ile uygunluğuna, bütünlüğün, etiketi arasındaki doğruluğa, bulaşmanın var olup olmadığına dikkat edilerek teslim alınmalı ve bunların kaydı tutulmalıdır. Ham maddelerin temin edilmesinden sonra kalite kontrol onayı verilmesi gerekmektedir. Ham maddelere kalite kontrol onayı verilinceye dek depolama bölgesinde bulunan karantina bölgesinde bekletilmelidir. Ham maddeler kalite kontrol onayını aldıktan sonra üretime uygun hale gelmiş olurlar. Ham maddelerin teslimatı esnasında birçok seri varlığı mevcutsa her bir seriden bir örnek alınarak bu örnekler tanımlanabilmektedirler. Ham maddelerin etiketleri üzerinde ticari ve kimyasal adlarını, son kullanım tarihleri ya da yeniden test edilme tarihlerini, saklama koşullarını ve durumunu (kabul, ret veya karantina bölgesinde bulunacağını) içermelidir. Ancak tamamen bilgisayar sistemi kullanılan bir depolama sisteminde bu bilgiler ham maddelerin üzerindeki etiketlerde yer almayabilir. Bütün ham maddeler kendi özelliklerine göre uygun bir şekilde depolanmalıdır. Özellikle çapraz bulaşma ve bulaşma olmamasına özen gösterilmelidir. Eğer özel depolanma şartları mevcutsa bu şartlara uygun bir şekilde depolanmalıdır. Ham maddeler raf ve palet sistemine uyularak depolanmalıdır. Depolanma alanlarındaki yer ile duvar teması kesilmelidir. Ham maddelerin dış ortamla ilişkisi kesilmelidir. Depolandıkları alanlarda ısı ve nem ölçüm cihazı bulunmalı bunların kontrolleri düzenli olarak yapılmalı ve bunların kayıtları tutulmalıdır. Kullanılacak tüm materyallerin kontrolleri yapılmalıdır. Bozuk veya uygunsuz olduğu tespit edilen materyaller için iade işlemi uygulanmalı ve bu işlem kayıt altına alınmalıdır. Üretimde kullanılacak olan iç ambalajlarda da ham maddelerle aynı işlemler uygulanmalıdır. Basılı ambalaj malzemelerinin olduğu yerler yetkili olmayan kişilerce girilemeyen uygun ve güvenlik şartları olan yerlerde muhafaza edilmelidir. Kesilmiş etiketler veyahut diğer basılı materyallerin saklanması, taşınması esnasında birbiriyle karışması önlenmelidir. Tartım işlemi de üretim alanında gerçekleştirilmelidir. Eğer bu mümkün değilse tartım alanları da üretim alanları ile aynı şekilde tesis edilmelidir. Ham maddelerin tartımı belirli kişilerce yazılı prosedür ve kurallarına uygun bir şekilde yapılmalıdır. Tartımı yapılan ham maddeler temiz ve doğru etiketlenmiş kaplara alınmalıdır. Hatta bu işlem çok önemli bir işlem olduğundan çift kontrol yapılmalı ve işlem kayıt altına alınmalıdır.

Bütün üretim işlemleri yazılı olan prosedürlere uygun olarak yürütülmeli ve bu işlemlerin kaydı yapılmalıdır. Ayrıca yine önemli işlemlerde çift kontrol zorunlu tutulmalıdır.

Üretim sisteminde havalandırma sistemi alanın büyüklüğüne uygun olarak kurulmalıdır. Ürünlerin özellikleri göz önüne alınarak ortam sıcaklık ve nem şartları tanımlanmalı ve buna göre kayıtları kaydedilmelidir.

Üretime başlamadan önce üretimin dokümantasyonunun hazır halde olması gerekmektedir. Hazır olan dokümantasyona göre işlemler sırasıyla gerçekleştirilir. Kalite kontrol tarafınca onaylanmış ham maddeler üretim alanına alınarak üretimde kullanılacak olan malzeme ve materyaller hazırlanır. Önceki üretimden kalan artık ürün veya atık olmadığına emin olunduktan sonra bu işlem kayıt altına alınır. Üretimde kullanılacak olan tüm ham maddeler tek tek tartılır, farklı kaplara konarak etiketlenir ve üretim akışını takip edecek biçimde üretim ekipmanına dahil edilir. İnproses kontroller yazılı prosedürler doğrultusunda yapılarak kayıt altına alınmalıdır. İnproses kontroller esnasında kabul kriterlerine uymayan durum varlığında prosedüre uygun bir biçimde kayıt altına alınmalıdır ve hatta gerekli olması durumunda üretime ara verilmelidir. Uygunsuzluk durumunda bu durum incelenip araştırılarak nasıl giderileceği belirlenmelidir. Üretim işlemi sonlandığında oluşan dökme ürün (bulk ürün) ambalajlama işleminden önce ağzı kapatılarak ayrı kaplarda saklanıp etiketlenmelidir. Üretim alanlarında ekipmanları ve ambalajlama hatları uygun biçimde etiketlenmelidir. Etiketleme işlemi esnasında ürün adı ve seri numarası yazılır. Ambalajlama işlemlerinde (primer ve sekonder ambalajlama) ise; materyaller ve ortamın temiz olmasına dikkat edilerek çapraz bulaşma veya bulaşmayı önleyecek önlemler alınmalıdır. Ambalajın genel görüntüsü, bütünlüğü, ambalajlamada doğru ürün kullanıldığına kontrolü, ambalaj üzerindeki baskının kontrolü kayıt edilmelidir.

Bitmiş Ürün:

Bitmiş ürünler kalite kontrol birimi tarafından serbest kalıncaya kadar karantina alanında bırakılmalıdır. Bitmiş ürünler için kalite kontrol tarafından her parti/seri/lotu onayının sonrasında bitmiş ürünlerin olduğu depoya alınarak ürünün stabilite değerlerine de bağlı olarak uygun olan sıcaklık ve nem şartlarında sevkiyata hazır bir biçimde bekletilip bunların kaydı tutulmalıdır. Depolama sisteminde de raf ve palet sistemine uygun bir biçimde yer-zemin arası temas engellenerek ürün yerleşimi yapılmalıdır. Analizi kalite kontrol birimi tarafından yapılmış olan ve uygunsuz görülen ürünler uygun bir biçimde etiketlenmelidir. Bu ürünler giriş ve çıkışın kısıtlanmış olana ret bölümüne alınarak orada muhafaza edilmelidir. Ürünlerin imhasına karar verirse uygun prosedüre göre bertaraf edilmelidir ve bu işlemin de kaydı tutulmalıdır. Reddedilen ürünlerin yeniden işlenmesi gibi bir durum çok istisnai bir durum olmalıdır ve bu işleme izin verilebilmesi için bazı şartlar vardır. Bunlar; bitmiş ürün kalitesi etiketlenmemiş olmalı, bitmiş ürün spesifikasyonlarına uyulmalı, bu işlemlerle ilgili riskler değerlendirilmiş olmalıdır. Ancak bu şartlardan sonra onaylı belirli bir prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Yeniden işleme alınması durumunda ise her aşamada kayıt tutulur.

Kalite Kontrol:

Kalite kontrol numunelerin alınması, spesifikasyonlar, test etme, dökümantasyonlar, serbest bırakma mevzuatları ve işlemleri ile alakalıdır. Kalite kontrol sadece laboratuvar işlemleri ile sınırlı olmayıp ürün kalitesi ile ilgili her kararın alınmasında rol oynar. Kalite kontrol birimi ürün ve malzeme kalitesinin gerekli kriterleri sağladığını kanıtlamalıdır. Üretim yapılan her yerde kalite kontrol birimi oluşturulmalı ve bu birim diğer birimlerden ve bölümlerden bağımsız olmalıdır. Bu birimin sorumlusu da yeterli nitelik ve tecrübeye sahip bir kişi olmalıdır. Kalite kontrol sorumlusu ham madde, ambalaj malzemesi, ara ürün ve bitmiş ürünlere ait ret ve kabul onaylarının verilmesini sağlamaktadır. Kalite kontrol laboratuvarları ise personeli ve ekipmanı ile tesiste yapılan üretim işlemleriyle alakalı tüm kontrol analizlerini yapabilecek kapasite ve yeterlilik seviyesinde olmalıdır.

Numune Alma:

Numune alma işlemlerinde numuneler alınırken önceden belirlenmiş olan onaylı ve yazılı prosedürlere uyularak gerçekleştirilmelidir. Numune alma işlemi ham maddelerden, ara ürünlerden, bitmiş ürünlerden, ambalaj malzemelerinden alınabilir. Numune alma için belirli prosedürler mevcuttur. Numunenin alınma yöntemi, kullanılacak olan aletler, alınacak olan numunenin miktarı, numune kabının tanımlanması, numunenin saklama koşulları, numunenin alınması esnasında kullanılan aletlerin kullanımı ve bu aletlerin nasıl temizleneceğine dair talimatları içerecek biçimde yazılı bir prosedür hazırlanıp uygulanmalıdır. Alınan numunelerin alındıkları materyallerin ya da ürünün tüm serisinin özelliklerini taşımaları gerekmektedir. Numunelerin alındığı numune kaplarının üzerinde ise; kabın içeriğini, numunenin alındığı parti/seri/lot numarasını, numunenin alındığı tarihi ve numunenin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.

Test Etmek:

Kalite kontrol laboratuvarlarında başlangıç maddeleri ambalaj materyalleri oluşan ara ürünler ve bitmiş ürünlerin uygunluğunun kontrolü önceden belirlenmiş mevzuata göre uygun yöntemlerle analiz edilerek ve kayıtları tutularak yapılır.

Laboratuvardaki reaktifler, çözeltiler, örnek standartların yazılı olduğu prosedürlere göre hazırlanmalıdır. Bunlar düzenli olarak sıcaklığın ve nem ölçümünün yapılmış olduğu alanlarda muhafaza edilmelidir. Hazırlanan çözeltilerin ve reaktiflerin üzerlerine ise; içerikleri, bunların hazırlanma tarihi, hazırlayan kişinin adının ve imzasının bulunmuş olduğu etiketler yapıştırılmalıdır.

Raf Numunelerin Saklanması:

Bitmiş olan her bir ürün için her parti/seri/lotundan ambalajlanmış olan bir numune muhafaza edilmelidir. Bitmiş ürünler ambalajın üzerindeki son kullanım tarihinden en az bir yıl sonrasına kadar bitmiş ürün saklama koşullarına uygun depolarda saklanmalıdır. Başlangıç

maddelerinden alınmış olan numunelerde ise ürünün serbest bırakılma tarihinden itibaren en az iki yıl süre ile depolarda muhafaza edilmelidir.

Kalite Güvence Sistemi:

Kozmetik ürünlerin üretiminde kalite güvence sistemi oluşturulmalıdır. Oluşturulan bu kalite güvence sisteminin amacı; üretilen kozmetik ürünlerin belirtilen kullanımlar uygunluğunun değerlendirilmesi ve istenilen kalite ve güvenilirlik seviyesinde üretilip üretilmediklerini anlamaktır. Kalite güvence sistemi bir ürünün kalitesini etkileyebilen bütün unsurları kapsar. Bunlar; kalifiyeli personel, üretime uygun olan ve donanımlı tesis, doğru ekipmanların varlığı, dokümantasyon ve kalite kontroldür. Kalite güvence sistemi iyi üretim uygulamaları prensipleri ile desteklenmekte olup bu prensipleri de içermektedir.

Dökümantasyon:

Dökümantasyon kalite güvence sisteminin çok önemli bir kısmını oluşturur. İyi imalat uygulamalarının kurallarına uygun olarak çalışmanın bir şartı olarak da görülür. Bu sistemde amaç; ürün kalitesi üzerinde etkili olan tüm hareketleri tanımlamak, kontrol etmek, izlemek ve kaydetmek olmalıdır. Dökümanların hiçbirinde hata olmamalı ve tüm dökümanlar yazılı olmalıdır. Tesiste kullanılacak tüm doküman tipleri açıklanarak dikkatlice hazırlanmalı, tasarlanmalı ve incelenmelidir. Ayrıca tüm dökümanlar kontrol edilerek gerekli yerlere dağıtımı sağlanmalıdır. Bütün bunlarla beraber bir dökümantasyon sistemi de kurulmalıdır. Hazırlanmış olan her doküman yürürlüğe girmeden önce yetkili olan personelce tarih atılarak onaylanmalıdır. Doküman tipleri spesifikasyonlar, prosedürler (Standart Operasyon Prosedürleri-SOP), talimatlar, raporlar, kayıtlar, protokoller ve sözleşmeler şeklinde olabilir. Kozmetik ürünler üretilirken tüm prosedürler hazırlanmalı (üretim ve kalite kontrol süreçlerindeki tüm faaliyetler için), hazırlanan bu prosedürler düzenli olarak kontrol edilmeli ve güncel olmalıdır. Bu faaliyetleri gerçekleştirecek personellere de gerekli eğitim verilmeli ve bunların kayıtları tutulmalıdır. Kayıt işlemleri her bir faaliyetin gerçekleştiği ve en önemli zamanlarda düzenli olarak tutulmalıdır. Verilerin manuel girişi söz konusu ise; verilerin okunaklı düzenli ve silinmeyecek şekilde kayıtları tutulmalıdır. Bir dökümanda bir değişiklik yapıldığı takdirde yapılan değişiklikler yazılmalı ve tarih belirtilerek imzalanmalıdır. Ayrıca değişiklik nedeni de kaydedilmelidir. Dökümanlar elektronik ortamda ya da yazılı olarak arşiv edilmelidir. Bu dökümanlara erişim yalnızca yönetim tarafından belirlenen kişilerin kontrolünde olmalıdır. Doküman bütünlüğünü sağlamak için de gerekli önlemler alınmalıdır. Seri kayıtları ise serinin son kullanım tarihinden sonraki en az bir yıl saklanmalıdır. Ayrıca elektronik kayıtların yedeklerinin de bulundurulması gerekmektedir. Tesiste yürütülen bazı işler ve işlemler için yazılı prosedür ve talimatlar bulundurulmalı, ulaşılan sonuçlar ile ilgili kayıtlar tutulmalıdır. Bunlar;

- Üretim ve seri numaralarının kontrolü, kalite kontrolü,

- Tedarikçilerden malın kabulü, kabul edilen malın depolaması, dağıtımı, sevkiyat işlemleri,
- Üretim süreci, ekipmanların ve tüm sistemlerin validasyonu ve kalifikasyonu,
- Personellere verilecek olan eğitimler, personellerin hijyen ve sağlık kontrolleri,
- Ekipmanların montaj ve kalibrasyonu,
- Ekipmanların bakımı, onarımı, temizlik ve sanitizasyonu,
- Tüm firmada haşerelerle mücadele,
- Ürünlerle ilgili şikayetler ve buna bağlı olarak geri çekme durumu,
- İade ve imha durumları,
- Değişikliklerin kontrolünün sağlanması ve sapmalarla ilgili incelemeler,
- İç denetimin yapılması ve herhangi bir hata durumunda düzeltici ve önleyici faaliyetlerin sunulması, uygulanması
- Tedarikçilerin onaylama süreci,
- Fason hizmetler.

Fason Hizmet:

Yapılacak olan her fason işlem için önceden belirlenmiş olan kabul kriterleri için yeterli hizmeti sağlayacak olan yazılı bir sözleşme yapılmalıdır. Bu sözleşmede sorumluluklar net bir biçimde belirlenmelidir. Yapılan sözleşmede her iki taraf tarih atarak imzalamalı ve birer nüshasını saklamalıdır. Sözleşme süresinin bitmesi durumunda da bu hizmete devam edilmesi halinde sözleşme güncellenerek yürürlüğe konulmalıdır.

Şikayetler ve Geri Çekme:

Yapılan tüm şikayetler ürün kalitesiyle alakalı tüm başvurular yazılı olan prosedürlere göre incelenip ürünlerin ihtiyaç görüldüğü takdirde piyasadan hızlı ve etkili bir şekilde geri çekilmesini sağlayacak bir sistematik inşa edilmelidir. Şikayetlerle ilgili yapılacak olan işlemler ve alınacak önlemlerle alakalı yetkili ve donanımlı bir personel görevlendirilerek her şikayet ve incelemelerden teknik eleman da haberdar edilmelidir. Tüm şikayet ve başvurular için yazılı prosedür bulundurularak bu prosedürlere göre ürün hatasına ait olan her şikayet asıl detaylarla kayıt altına alınmalı ve incelenmelidir. Kalite kontrol sorumlusu da tüm bu incelemelere katılmalıdır. Herhangi bir şikayet sonucunda alınmış olana tüm kararlar ve önlemler kaydedilmelidir. Ayrıca ilgili seri numaraları ile bağlantı sağlanmalıdır. Şikayetlerin değerlendirilmesi sonucunda tüketicide sağlık problemi yaratabilecek ya da tüketicinin güvenliğini etkileyebilecek ürünler için kurum derhal bilgilendirilip bu konuyla alakalı işlemlerin yürütülmesi için kurum ile beraber çalışılmalıdır.

Geri çekme işlemlerinde ise; yürütme ve koordinasyonu sağlayabilecek kalifiyeli bir personel görevlendirilmelidir. Gerektiği takdirde geri çekme işlemlerinde destek personel ekibi de sağlanmalıdır. Teknik elemanlar da geri çekme işleminden sorumludurlar. Geri çekme

işleminde güncel ve yazılı bir prosedür tesiste bulundurulmakla birlikte işlemler buna uygun olarak yapılır. Ürünlerin dağıtım kanalları geri çekme işlemi için çok önemlidir. Dağıtım kanallarının kayıtları geri ekme işleminden sorumlu kişilerce erişilebilir olmalı ve kanallar hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalıdır. Geri çekme işlemi yapılacak olan ürünlerde ürünün durumunu açıkça belli edecek şekilde uygun bir etiketleme yapılarak üretime karışması engellemeli ve uygulanacak işlem karar verilene dek ayrı bir alanda muhafaza edilmelidir. Geri çekme işleminin bütün aşamalarında geri çekme işlemi uygulanan ürünlere ait parti/seri/lot numarasını kapsayacak bir biçimde kayıt işlemi yapılmalıdır. Bir ürün geri çekilmişse dağıtımı yapılan miktar ile geri çekilen miktar arasındaki fark hesabı yapılarak bir rapor hazırlanmalıdır ve bu işlemin etkinliği düzenli olarak kontrol edilmelidir.

İç Denetim:

İç denetimde amaç; iyi üretim uygulamalarına yeterli uyumun gösterilip gösterilmediğinin takibini yapmak, zaruri durumlarda durumu düzeltici veya durumlar için önleyici faaliyetler yapılmasını önermektir. Bu işlem firma tarafından görevlendirilmiş olan yetkili kişilerce yapılabilmektedir. Denetimler yılda iki defa gerçekleştirilirken bu denetimler kalite kontrol, üretim, kalite güvence gibi faaliyetleri içermektedir. Denetim sonucundaki bütün durumlar rapor olarak kaydedilmelidir. Denetimler esnasında herhangi bir olumsuzluk durumunda bu durumlara istinaden düzeltici ve önleyici faaliyetler yapılmalı ve bunlar kayda alınarak takip edilmelidir [15].

2.9. Kozmetik Preparatların Üretimi

İlaçlar piyasaya sunulmadan önce birçok süreçten geçmektedirler. Bu süreçler uzun yıllar sürmekte olup ilaçlar pahalı faz çalışmalarından geçtikten sonra da bu ilaçların etkinliklerini ve güvenilirliklerini kanıtlamaları gerekmektedir. Ancak bu aşamaları geçtikten sonra FDA'den onay alabilmeleri mümkündür.

Kozmetik ürünlerin üretiminde ise tıbbi uygulamalar (botoks vb.) dışında kalanlar için FDA onayının alınması gerekliliği olmaması nedeniyle böyle bir süreç mevcut değildir. Böylelikle kozmetik ürünlerin piyasaya sürülmesi çok daha kolay ve ucuzdur. Bilimsel bilgilerle dayalı olan çift kör plasebo kontrollü çalışmaları da bu sektörün büyüklüğüne rağmen yetersizdir. Kozmetik ürünlere olan ihtiyaç arttıkça kozmetik ürünlerle ilgili yeni yasal düzenlemeler yapılma ihtiyacı da doğmuştur. Yeni kozmetik yasası 30 Mart 2005 tarihinde resmi gazetede yayımlanmıştır [3, 4]. Kanunun amacı; üretilen kozmetik ürünlerin topluma daha güvenli etkili ve kaliteli bir biçimde sunulmasını sağlamak ve piyasaya arz edilmeden bildirimlerini sağlamak, piyasada gözetim ve denetimlerinin yapılmasını sağlamak, üretim yerlerin denetimi konularındaki esasları belirlemektir [4, 8].

Kozmetik preparatların üretimi Sağlık Bakanlığı'na bildirilerek yapılmalıdır. Bakanlığa yapılan bildirim sonrasında üretim tesisinde herhangi bir değişiklik yapılmaksızın teknik personel ve hizmetin doğru olarak gerçekleştirilmesini sağlayan nitelikli personel çalışmalıdır. Kozmetik ürünlerin güvenlik bilgileri de Sağlık Bakanlığı Zehir Araştırma Merkezi'ne bildirilmeli ve buna göre önlem alınmalıdır.

Kozmetik ürünler önerilen şekilde üretici firma tarafından etiketlenmesi yapılmalı ve kullanım açıklamaları doğru bir şekilde belirtilmelidir. Böylece ürünler doğru uygulandığında insan sağlığına zarar vermemelidir.

İçerik olarak; içeriğinde hiç bulunmaması gereken veyahut belirli limitlerde bulunması gereken kozmetik ürünler belirttikleri limit dışına çıkılmadan piyasada bulunabilirler.

Kozmetik ürünlerin yönetmelik kurallarına uygun bir şekilde ambalaj bilgileri ve etiket bilgilerini içermesi gerekmektedir. Üretim tesisleri de Sağlık Bakanlığı'nca belirlenen esaslara uygun olarak tasarlanmalıdır.

Bu durumların aksi halinde ceza ve tedbirler alınır. Bunlar ya idari para cezaları ya ürünlerin piyasadan toplanması ya da güvenli hale getirilmesinin imkansız olduğu durumlarda risklerine göre tamamen veya kısmen imha edilmesidir [3].

Kozmetik olarak sınıflandırılan ürünlere uygulanan yönetmelikler vardır. Bunların ortak özellikleri;

1. Ürünün güvenliğinden üreticinin sorumlu tutulması, ürünün denetiminin pazarda resmi otoritelerin sorumluluğu altında bulunması, pazara ürünün sunulmasından önce gerekli yerlerden izin alınması (ki bu çoğu ülkede zorunlu değildir.),
2. Satış kanallarının kısıtlanmadan eczane ve marketlerde satılabilmesi,
3. Ürün güvenliğini temel alması, (ancak ürünün etkinliğinin güvenliği üzerinde durulmamaktadır.),
4. Kozmetik iyi üretim uygulamaları (GMP-Good Manufacturing Practice-) genellikle üreticiler tarafından gönüllü bir uygulama olarak benimsenmiş ve kozmetik ürünler için özel olarak hazırlanmış olmasıdır [5].

2.10. Kozmetik Maddeler Üretilirken Etkin Madde ve Bitmiş Ürünlerdeki Stabilite Testleri

Bir kozmetik madde üretimi yapılırken bazı stres testleri ve stabilite testleri yapılmalıdır. Kozmetik madde üretiminde kullanılacak olan etkin madde ve bitmiş ürün üzerinde stabilite testleri için Sağlık Bakanlığı 2017 yılında 'Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz' adlı bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzun genel

amacı; ruhsat başvurusu için etkin madde ve bitmiş ürünler için stabilite test ihtiyaçlarını belirlemektir. Burada spesifik olan bilimsel faktörler ve malzemelerin özellikleri nedeniyle pratikte ortaya çıkabilecek herhangi bir olumsuzlukta esneklik payı oluşturabilmektir.

Genel olarak bakıldığında stabilite testlerinin amacı; bir etkin maddenin veya bitmiş bir ürünün kalitesinin çeşitli çevresel faktörlerce zaman içerisinde nasıl değiştiğini verilerle ortaya koymak, etkin maddeler için tekrar test edilme süresini ve tavsiye edilen saklama koşullarını saptamaktır.

Bir ruhsat başvurusunda bitmiş olan bir ürünün içermiş olduğu etkin madde uzun süreli, hızlandırılmış, ara ürün (bu gerekli olan durumlarda sunulmalı) stabilite testlerinin verilerinin sunulması gerekmektedir.

Ara ürün stabilite testi; 30°C'de ve %65 bağıl nemde yürütülen stabilite çalışmalarıdır. Bu testler uzun süreli stabilite çalışmalarında 25°C'de yapılan etkin madde ve bitmiş ürün için kimyasal bozunma ve fiziksel değişiklik oranlarını bir miktar artırmak için tasarlanmıştır.

Hızlandırılmış stabilite testleri; bu testler resmi stabilite testlerinin bir parçası olmakla birlikte aşırılaştırılmış olan saklama koşullarında etkin madde ya da bitmiş ürünün fiziksel değişim veya kimyasal bozunma oranlarını artırmak için yapılır.

Stres testleri; etkin maddeler için etkin maddenin gerçek stabilitesini ortaya çıkarmak için hızlandırılmış testlerden daha zorlu koşullarda yapılan testlerdir. Bitmiş üründe yapılan stres testlerinde ise zorlu koşulların bitmiş ürüne olan etkisini değerlendirmek için yapılır.

Stabilite testlerinde genel olarak etkin madde için görünüşe, miktar tayinine ve bozunma ürünlerine göre değerlendirme yapılmalı, eğer başka değişikliğe duyarlılık söz konusu ise diğer özellikler de test edilmelidir. Üretim yerinde monografa uygun etkin madde üretildiğine dair CEP yani Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası gerekmektedir. Etkin maddenin tekrar test süresi CEP 'te belirtilmişse stabilite verilerine gerek duyulmazken, tekrar test süresi CEP'te belirtilmezse etkin madde stabilitesinin verileri belirtilmelidir.

Etkin maddelerde yapılan stres testleri kullanılacak olan analitik yöntemlerin uygunluğunun belirlenmesine, bozunma ürünlerinin bulunmasını sağlanmasına ve bu bozunma yollarının molekül stabilitesinin belirlenmesine kolaylık sağlar. Uzun süreli olarak yapılan stabilite testleri ve hızlandırılmış stabilite testlerinin sonucunda bozunma ürünleri oluşmadığı takdirde stres testine ihtiyaç duyulmayabilir. Stres testleri tek etken madde serisi üzerinde gerçekleştirilir. Bunlar; sıcaklık, nem, alkalilik, asitlik, oksidasyon ve fotolizin etkin madde üzerindeki etkisini içeren testler olmalıdır. Ayrıca etkin maddenin bir çözelti veya süspansiyon içerisindeyken ve geniş aralıktaki pH değerinde hidrolize karşı duyarlılığı da değerlendirilmelidir.

Bir etkin maddenin stres testi yapılıp yapılmayacağına şu şekilde karar verilebilir:

- Resmi farmakopede etkin madde geçiyorsa ve bu gereklilikleri sağlıyorsa stres testine gerek duyulmaz.
- Resmi farmakopelerde ve hiçbir bilimsel literatürde bir veri yoksa stres testi yapılmak zorundadır.
- Resmi farmakopelerde mevcut veri yoksa ancak literatürde bozunma yollarını destekleyici literatür bilgilerinin sunulması kabul edilebilir bir durumdur.

Bitmiş ürünlerde ise stabilite çalışmaları etkin madde ve dozaj şekillerinin özelliklerine göre planlanmalıdır. Bitmiş ürünler için saklamaya bağlı değişiklikler ve resmi olan stabilite çalışmalarında test edilecek olan özelliklerin seçimleriyle alakalı sebepler belirtilmelidir. Eğer birden fazla etkin madde üretim yeri varsa her üretim yeri için etkin madde ve bitmiş ürüne ait stabilite verileri temin edilmelidir. Eğer birden fazla bitmiş ürün üretim yeri mevcutsa üretim yerlerinden bitmiş ürünlere ait olan stabilite verileri temin edilmelidir.

Bitmiş ürünlerde ruhsat başvurusu sırasında piyasaya sunulacak olan bitmiş ürün ile aynı formülasyon, dozaj şekli, kap kapak sistemi ve üretim yerine ait serilerle ilgili stabilite çalışmalarından elde edilen bilgiler sunulmalıdır.

Farmasötik formlarının kısa ürün bilgisi içerisinde aşağıda belirtilen Tablo 2.1.'deki koşullar altında saklanması gerekmektedir.

Tablo 2.1. Farmasötik formlarının kısa ürün bilgisi içinde saklanması gereken koşullar [16]

Stabilite test koşulları	Gerekli ifadeler ve gerekli olan durumlardaki özel talimatlar
25°C / % 60 Bağıl Nem (uzun süreli stabilite) 40°C/%75 Bağıl Nem (hızlandırılmış stabilite)	Oda sıcaklığında muhafaza edilmelidir (25°C'nin altında) Buzdolabına konulmamalıdır ve dondurulmamalıdır.
30°C / % 65 Bağıl Nem (uzun süreli stabilite) 40°C / % 75 Bağıl Nem (hızlandırılmış stabilite)	Oda sıcaklığında muhafaza edilmelidir (30°C'nin altında) Buzdolabına konulmamalıdır ve dondurulmamalıdır.
5°C ± 3°C (uzun süreli stabilite) 25°C / % 60 Bağıl Nem (hızlandırılmış stabilite)	Buzdolabında muhafaza edilmelidir Soğuk zincir olarak nakliye edilmelidir. Dondurulmamalıdır.
0°C'nin altında	Dondurucuda muhafaza edilmelidir ve soğuk zincir olarak muhafaza edilmelidir.

Saklama koşulları sırasında ambalaj üzerine aşağıdaki uyarı ifadeleri eklenmelidir. Saklamada dikkat edilmesi gereken özellikler ve ek talimatlar şunlardır:

- Neme duyarlılık mevcuttur - Ambalajı sıkıca kapatılmış şekilde muhafaza ediniz.
- Neme duyarlılık mevcuttur - Orijinal ambalajında muhafaza ediniz.
- Işığa duyarlılık durumu mevcuttur - Orijinal ambalajında muhafaza ediniz.
- Işığa duyarlılık durumu mevcuttur - Ürünü karton ambalajı içinde muhafaza edilmelidir. (Şişe, blister gibi primer ambalaj belirtilmelidir.)

Ürünün kullanım süresi boyunca saklanması esnasında değişebilecek aşağıdaki özellikler de test edilmelidir:

- Fiziksel olarak yapılacak test parametreleri: Renk, berraklık, partiküler madde, partikül boyutu
- Kimyasal olarak yapılacak test parametreleri: Etkin madde miktarı, antimikrobiyal koruyucu miktarı, antioksidan miktarı, safsızlık miktarı, pH
- Mikrobiyal olarak yapılacak test parametreleri: Mikrobiyal kalite, sterilite [16].

2.11. Kozmetik Maddelerde Güvenlilik

Kozmetik maddelerin güvenliliğinin sağlanabilmesi değerlendirilmesinin yapılabilmesi için kozmetik üreticilerine yol göstermek için TİTCK kozmetik ürünlerde güvenlilik değerlendirilmesine ilişkin bir kılavuz yayınlamıştır. Güvenlilik değerlendirmesi; bir kozmetik ürünün ürün bileşenlerinin toksikolojik karakteri kimyasal yapısı ve maruz kalma seviyeleri ürünü kullanıma sunulduğu hedef kitlesinin veyahut ürünün uygulanacağı bölgenin belirgin maruziyet özellikleri göz önüne alınarak kozmetik yönetmeliğinin 12. Maddesi gereğince bitmiş üründe yapılan değerlendirme raporudur [17].

Kozmetik Ürün Güvenlilik Bilgileri

Kozmetik ürün güvenlilik raporu iki kısımdan oluşur:

1. Kısım A
2. Kısım B

Kısım A: Kozmetik Ürün Güvenlilik Değerlendirmesi

Bu kısımda bir kozmetik ürünün güvenli olduğunun kanıtlanması için gerekli bilgiler yer almalıdır. Bu bilgiler varlığında güvenlilik değerlendirme sorumlusuna, bir kozmetik ürünün tanımlanmış tehlikelerine bağlı olmak üzere, insan sağlığına oluşturabileceği riskin tanımlanması ve miktarının belirlenmesine olanak verilmelidir. Güvenlilik değerlendirme sorumlusu bir kozmetik ürünün tipine bağlı olmak kaydıyla bazı bilgilerin varlığının gerekliliğine karar verebilir. Ancak böyle durumlarda da Kısım A'da spesifik bilgilerin yokluğu güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından net bir şekilde bir gerekçelendirilmelidir ve bu

durum Kısım B'de tartışma kısmında tekrar gerekçelendirilerek gerekçelendirmenin doğruluğu desteklenmelidir.

Kısım A'da istenilen bilgiler güvenilir kaynaklardan alınmış olmalıdır. Kozmetik ürünlerin güvenilirlik raporunda tedarikçilerden alınmış olan bilgiler bilimsel makaleler, ürünün içermiş olduğu maddelerle ilgili çalışma sonuçları, ürünün kendisi ile ilgili çalışma sonuçları, ürüne benzer formülasyonlar için ulaşılabilir kaynaklar, bilgisayar modellemeleri gibi bilgilerin varlığı ile ürünün uygunluğu belirtilmelidir.

Kısım A'da bazı başlıklar bulunmaktadır. Bunlar şu şekilde ifade edilebilir; kozmetik ürünün kalitatif ve kantitatif bileşimi, fiziksel özellikleri, kimyasal özellikleri ve stabilitesi, mikrobiyolojik kalite (bitmiş ürün ve kullanılan maddeler için), kullanılan maddeler ve karışımların saflığı, kalıntıların varlığı hakkında bilgi, ambalaj materyali hakkında bilgi, normal ve doğru olarak kullanımın öngörülebilir olması, formülasyon içerisinde bulunan maddelere ve kozmetik ürüne maruziyet, ürünün toksikolojik olarak profili, istenmeyen yan etkiler ve ciddi ters etkiler, beklenmeyen etkiler ve kozmetik ürün bilgisi.

Kısım B: Kozmetik Ürün Güvenlilik Değerlendirmesi

Değerlendirme sonucunda Kısım B'de etiketlenmiş olan uyarılar, kullanım talimatları, kozmetik ürünlerin güvenilirlik değerlendirme, maddelerin ve karışımların güvenilirlik değerlendirmeleri (gerekçelendirmeler), güvenilirlik değerlendirme sorumlusunun referans mektubu ve son onayı bulunur [17].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kozmetik ürünlerde kullanılan bitkisel ham madde ve bileşenler için kalite ve kontrol parametreleri kılavuzunda belirtildiği üzere bitkisel ham madde veya bileşenlerde sahip olunması gereken bazı özellikleri saptamaya yönelik bazı kriterler mevcuttur. Bu kriterler şu şekilde kılavuzda belirtilmiştir:

- Kaliteyle ilgili kabul kriterleri hata veya değişimde nasıl yol izleneceğine dair konuların önceden belirlenmiş olması gerekmektedir.
- Bitmiş ürün kalitesi ve ham madde kalitesinde de bu kriterlere uygunluk değerlendirilmelidir.
- Kullanılan her ham maddenin ve her bileşenin parti numarası ile birlikte analiz sertifikaları temin edilerek bu analiz sertifikalarının uygunluğu sıklıkla kontrol edilmelidir.

Ham madde veya bileşenlerin etiketinde bazı bilgiler yer almalıdır. Ham madde ve bileşenlerin etiketinde bileşenin veya ham maddenin adı yer almalı, tedarikçi tarafından verilen kod numarası, teslim alış tarihi, sayısı ve tedarikçinin adı belirtilmelidir.

Bitkisel ham madde veya bileşenlerde kalite uygunluğu için kalite kriterleri ile ilgili çalışmalar yapılabilir. Bunlar; renk, koku, tat gibi fiziksel özelliklerin kontrolünün yapıldığı organoleptik kontroller, bitkisel ham madde kullanımında veya elde edilen bitkiye ait olan

botanik kontroller (bitkinin köküne, bilimsel olarak doğru tanımlanmış olması, fiziksel makroskobik, mikroskobik incelemeler), çözünürlük, nem miktar ve kül miktar tayini, ekstrakte edilen miktar tayini, floresans analizi, şişme indisi, köpürme indisi, yabancı madde, uçucu madde miktar tayini, uçucu yağların kokusu, tadı, alkoldeki çözünme oranları, uçucu yağlarda uçurma artığı gibi fiziksel kontroller, kimyasal kontroller (kalitatif ve kantitatif analizler, ağır metal aranması, tanen miktarının belirlenmesi, uçucu yağlarda ester aranması gibi), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, gaz kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, ultraviyole (UV)-görünür bölge spektrometresi gibi kromatografik ve spektroskopik yöntemler, mikrobiyal kontaminasyonun incelendiği biyolojik kontroller yapılmaktadır.

Esans ve parfümlerin kalite kontrol analizinde bunların bileşenlerine uygun olarak bazı testler yapılabilir. Bunlar; organoleptik testler (referans koku ile karşılaştırma), fiziksel testler (görünüş, yoğunluk, kaynama noktası, donma noktası, erime noktası, çözünürlük gibi), kimyasal testler (ester ve asit indisi, aldehit ve keton varlığının tayini), analitik ve spektroskopik metotlar (gaz kromatografisi, kütle spektrometresi, ultraviyole ve kızılötesi absorpsiyon spektrofotometresi, ince tabaka kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi gibi).

Spesifikasyon bilgilerinin ham madde teminini gerçekleştirenlerce verilmiş olan bilgilerle desteklenmiş ve doğrulanmış olması sağlanmalıdır. Sonuçlara göre ham maddelerin kullanılıp kullanılmayacağına karar verilir [18].

Kozmetik ürünlerde kalite kontrol ve kalite güvencesi; kozmetik sektöründe kozmetik ürün elde edilirken kullanılan üretim ve ham madde maliyeti çok yüksektir. Bunun sonucunda elde edilen ürünün kalitesinin de yüksek olması beklenmektedir.

Kozmetik firmalar kalitesini bazı etmenlere göre belirler. Bunlar;

- Firmanın büyüklüğü
- Üretimin çeşitliliği
- Üretim alanları
- Kullanılan alet, cihaz ve ekipmanlar
- Kalifiyeli personel varlığı elde var olan kaynaklardır.

Her kuruluşun hedef, ürün ve hizmet sebebiyle farklı kalite sistemleri bulunmaktadır. Kalite sistemleri ise üretici firma tarafından üretilen ürünün kalite standartlarını istenilen seviyeye getirebilmek için organizasyon yapısı, sorumluluklar, yöntem, işlem ve kaynakların bütünü ile oluşur. Eğer kalite yönetimi sistemli ve düzenli bir biçimde olursa sistem hem her alanda ve aşamada kalite sürekliliği oluşturur hem problemlere çözüm yolu sunabilir hem de kalite hedeflerinin daha da iyileştirilmesini sağlar [3].

2.12. Food and Drug Administration (FDA) Yeni Yaklaşımlara Bakış Açıları

2005 yılında kimya üretim kontrolü (CMC) nün sağlamış olduğu bilgiler yeni ilaç üretimi için başvuru yerlerinde tasarımı kalitenin (QbD) başvurularını ispatlamıştır. QbD süreç boyunca anlaşılması gerektirir. Süreci anlayabilmek için bir hedef ya da nesne gerçek süreç başlamadan önce tanımlanır. Tasarım alanı ve gerçek zamanlı risk değerlendirme salınımı ürünün piyasaya sürülmesi için QbD'nin yaptırımlarını kapsayan diğer parametrelerdir. Yapılan uluslararası uyum konferansında (ICH-International Conference on Harmonization-), Q8 kılavuzu farmasötiksel gelişimi, Q9 kılavuzu risk değerlendirme analizini ve Q10 kılavuzu farmasötik kalite sistemini yani ürün kalitesini gösteren gereklilikleri içermektedir. FDA, PAT ile geliştirilmiş farmasötiksel üretim ve kalite garantisi için bir çalışma alanı sağlamanın önemli bir yere sahip olduğunu belirtmektedir.

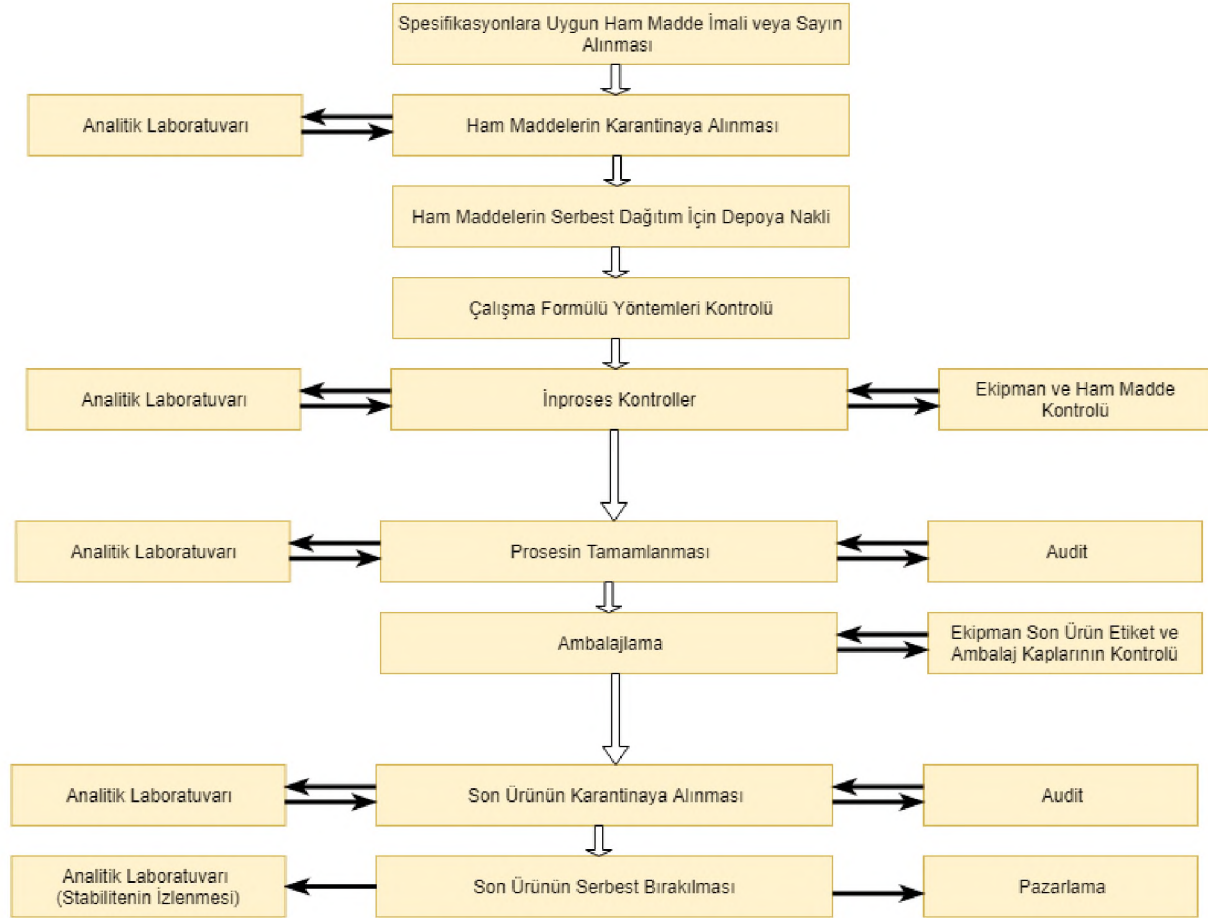
QbD önemli bir oranda Q8 ve Q9 kılavuzlarının uygulanması için yardımda bulunmaktadır. FDA'nın, QbD hakkındaki görüşü ise; QbD ürün tasarım süreci ve yaklaşımı için sistematik bir yaklaşım olduğudur. Bu kavram 2004 yılında FDA tarafından kabul görmüş olup detaylandırılmış tanımı ise 21. yy içinde farmasötiksel cGMP ve risk temelli yaklaşım içerisinde verilmiştir. Özetlemek gerekirse;

- Ürünün kalitesi ve performansı tasarlanan verimli üretim süreci tarafından garantiye alınabilir.
- Ürünün ve sürecin şartnamesi süreç faktörlerinin ürün performansına etkisinin bilimsel anlamına dayandırılmıştır.
- Mevzuatın riske dayalı yaklaşımları, ürünün kalite ve performansı için süreçle alakalı bilimsel kontrol ve bilimsel olarak anlama içindir
- Mevzuatın politikalarıyla ve ölçüleriyle alakalı olarak gerçek zamanlı bilimsel bilgi birikimini karşılamak için geliştirilmiştir.
- Kalite garantisi sürekli bir süreçtir [16].

2.12.1. Kalite Güvencesi

Kalite güvencesi üretilen bir ürünün doğru şekilde üretilmesi yani doğru dozaj şeklinde olması, kontamine olmaması, bozulmamış ya da süresinin geçmemiş olması, doğru bir şekilde ambalajlanmış ve etiketlenmiş olması, ambalajın kontaminasyonlara ve bozulmalara karşı koruyucu olabilmesi gibi birçok unsuru içerisinde bulunduran bir kavramdır. Kısacası ürünün bir ürünün kalitesi ürünün etkinliği ve güvenilirliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen unsurların tamamıdır. Kalite güvencesi sistemi yapısı Çapan 1995'e göre kalite yönetimi; kalite güvencesi, GMP ve kalite kontrolünden oluşur [19, 20]. Kalite güvencesi üretim öncesi, üretim

sırası ve üretim sonrası olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilir, örnek bir kalite güvence sistemi Şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. Kalite güvencesi sistemi [19]

2.12.2. GMP

GMP, kalite güvencesinin bir parçasıdır. GMP; Ar-Ge, formülasyon, personel eğitimi, depolama, dağıtım ve dökümantasyonların tümünü içerir. GMP, üretilen ürünün kalite standartlarına uyup uymadığının ruhsat dosyasındaki bilgilere göre üretilip üretilmediğinin kontrolünü güvence altına alır. GMP'nin belirli kuralları mevcuttur. Bunları kısaca şu şekilde sıralayabiliriz; işe başlamadan önce talimatların doğru ve yazılı olduğundan emin olmak, talimatlara her zaman uymak, doğru ve temiz ekipman kullanımından emin olmak, kontaminasyon ve karışma riskine karşı önlemler almak, etiketleme ve ambalajlama hatalarına karşı her zaman dikkatli olmak, her zaman temiz düzenli ve dikkatli çalışmak, yanlış uygulamaların varlığına karşı dikkatli olmak ve varlığında bunu ilgililere bildirmek, yapılan tüm işlemler için doğru anlaşılır düzenli kayıtlar tutmak [19].

Aslında genel olarak bakıldığında GMP endüstride hijyenik için genel bilgileri içermekle birlikte mikrobiyolojik kalite kontrol, ham madde ve ambalaj materyalleri, personel ile ilgili yönetmelikleri de kapsamaktadır. Kalitenin istenilen seviyede sağlanabilmesi açısından üretim yeri, üretimde kullanılan yöntemler, laboratuvar kontrolleri, etiketleme, personel ve ürün şikayetleri ürünlerle ilgili tutulan kayıtlar ve bunların değerlendirilmesi gibi maddeler de bu uygulamada geçmektedir [5, 21].

2.12.3. Kalite Kontrol

GMP'nin bir parçası olan kalite kontrol etkinliklerini diğer bölümlerden ayrı olarak sürdürür. Kalite kontrol laboratuvarları dozaj şekillerinin test edilmesine yardımcı olacak şekilde tasarlanıp uygun ekipman ve malzeme ile donatılmalıdır. Kalite kontrol laboratuvarları genel olarak kimyasal ve mikrobiyolojik kontrol laboratuvarlarından oluşur. Bu laboratuvarlar da kendi içlerinde GLP (Good Laboratory Practice-İyi Laboratuvar Uygulamaları-) doğrultusunda ve belirli konuları içerecek şekilde organize olabilirler. Örneğin; örnekleme, spesifikasyon (başlangıç maddesi, ara ürün, bitmiş ürün), test yöntemleri, dökümantasyon ve tüm ekipmanların kalifikasyon ve validasyonlarının yapılması [19] buna örnek olarak verilebilir.

2.13. Farmasötik Ürünlerde Tasarımla Kalite

2.13.1. Tasarımla Kalite Tanımı

Tasarımla kalite [Quality by Design (QbD)], ICH Q8 kılavuzunda da tanımlandığı üzere; 'önceden tanımlanmış amaçlarla başlayıp, ürün ve sürecin sağlam bilim ve kalite risk yönetimine temel alındığı ürün ve üretim işleminin iyi bir biçimde anlaşılmasını vurgulayan sistematik bir ürün geliştirme yaklaşımıdır' [2, 22].

Tasarımla kalite "kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi" veya "üretim işleminin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kalitesinin sağlanması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak üretim işlemi ile formülasyonu tasarlama ve geliştirme" anlamına da gelmektedir [23-25].

QbD'yi açıklamadan önce farmasötik kalite tanımını kısaca incelemek gerekir. Farmasötik kalite yani ilaç kalitesi 2004 yılında FDA direktörü Janet Woodcock tarafından yapılan tanıma göre şu şekildedir: 'Kontamine olmamış, etiketinde belirtildiği şekilde hastaya tekrarlanabilir bir şekilde öngörülen terapötik etkinin sağlanması' dır [20, 22, 23]. QbD son yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu yani FDA tarafından ve ilaç endüstrisinde üzerinde önemle durulan bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca orijinal ve jenerik ilaç

endüstrisinde de uygulanmaya başlanmıştır [20]. FDA üretim şartlarında ürünün beklenen kaliteyi sağlaması için belirli zorunluluklar getirmiştir. Bunun sebebi ise geleneksel üretimde ürünün kalitesini etkileyen parametrelerin iyi anlaşılmasıdır [25, 26].

Tasarımla kalite ayrıca şunları içermektedir:

1. Hedef Bitmiş Ürün Profili (Target Product Profile, TPP)
2. Kritik Kalite Özelliği (Critical Quality Attribute, CQA)
3. Tasarım Alanı
4. Kontrol Stratejisi

2.13.2. Kalite Yaklaşımı ve Unsurları

FDA çok fazla yapılan testin üretilen ürünün kalitesini iyileştirmeyeceğini ve farmasötik kalitenin bağlı olduğu bazı parametrelerin olduğunu belirtmiştir. Bunu da aşağıdaki formül ile tanımlamıştır [26]:

Farmasötik kalite = f (etkin madde, yardımcı madde, üretim, ambalajlama) [24]

Kalite, kalitenin ürün içerisinde inşa edilerek artırılması ile ilgilidir. QbD ise formülasyon ve üretimdeki süreç içerisindeki değişkenlerin ürün kalitesini nasıl etki ettiğini inceler.

ICH üç ana başlık altına çalışmalar yapmakta olup; Kalite (Quality), Güvenlilik (Safety) ve Etkinlik (Efficacy) konularında kılavuzlar yayımlamıştır. Bunların dışında tüm disiplinleri kapsamakla birlikte multidisipliner çalışmaları da içeren çalışmalar mevcuttur [27].

Temmuz 2003'te ICH'te ruhsatlandırma kurumlarının faaliyetlerinde kalite sistemleri yaklaşımlarını oluşturma çabalarını uyumlaştırmak için ICH hedefiyle ilgili ortak vizyon ifadesi taslağı şu şekilde belirlenmiştir: "Ürünün yaşam döngüsü boyunca uygulanabilir, kalite risk yönetimi ve bilime entegre bir yaklaşımı vurgulayan, uyumlaştırılmış bir farmasötik kalite sistemi geliştirmek" [27].

ICH kılavuzları ISO 9001 ve ISO 9004 içerisindeki unsurlara dayanan farmasötik kaliteyi geliştirmeyi amaçlayan ve destekleyen kılavuzlardır.

Q8(R2) ilaç geliştirme kılavuzuna göre; ilaç geliştirmenin genel amacı, kalite ile ürün tasarlamak ve devamlı olarak bu ürünün üretim sürecinin ve ürünün istenilen performansını ortaya koymaktır.

Farmasötik ilaç gelişim çalışmaları ve üretim deneyimleri sayesinde elde edilen bilgi, tasarımı alanı, özelleştirme ve üretim kontrollerini destekleyerek bilimsel bir yaklaşımla anlamayı sağlar.

Farmasötik ilaç gelişim çalışmaları sayesinde sağlanmış olan bilgi, çoğunlukla kalite risk yönetimi için bir temel oluşturmaktadır. Burada kaliteyi tanımak ve anlamak çok önemlidir;

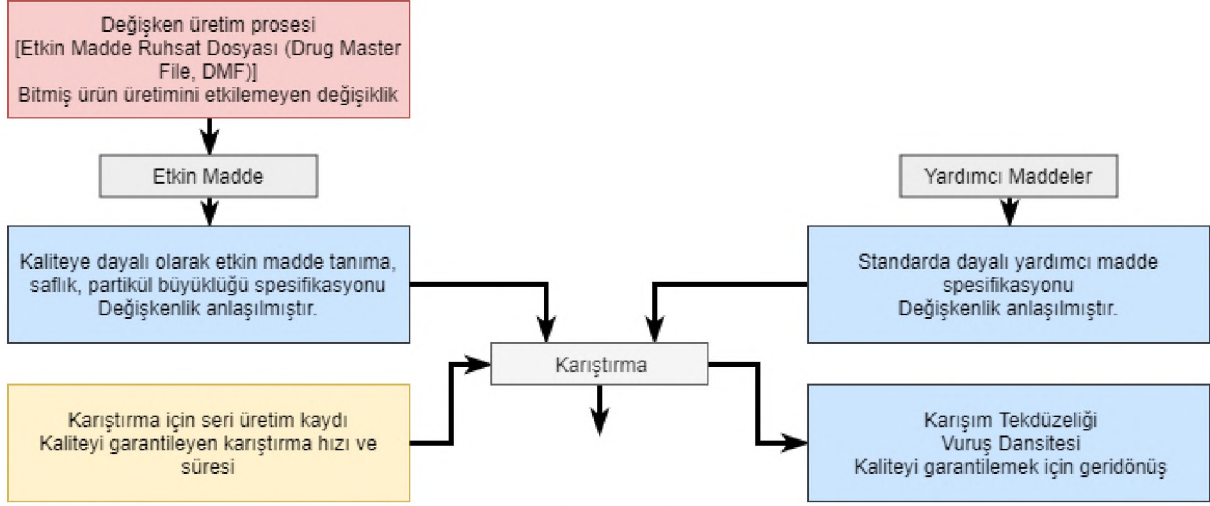
çünkü kalite ürünler ile test edilemez. Aslında kalite tasarımla inşa edilmelidir. Gelişmeler ve ilaçların miadının belirlenmesi esnasında, yapım aşamasında ve üretim sürecindeki değişimlere ekstra bilgi kazanmak ve tasarı alanı oluşumu için bir fırsat olarak bakılmalıdır. Benzer olarak beklenmedik sonuçlar veren deneyler sayesinde elde edilen bilgi birikimi faydalı bilgiler olabilir [27].

Tasarı alanı; ürünün kalitesini garantileyen ve garantileyecek olan parametrelerin çok boyutlu olan etkileşimi ve kombinasyonu ile oluşan alandır [23].

Farmasötik ilaç gelişim bölümü bilgiyi tanımlamalıdır. Bu tanımlanan bilgi ilaç dozajını da ortaya çıkarır. İlacın dozajı seçilir. Bu dozaj, yapılış formülü teklif edilen ve istenilen kullanım için uygun bir dozajdır. Bu bölüm yeterli bilgiler içermelidir. Çünkü bu bilgilerin her parçası ürünün gelişimini ve üretim sürecinin anlaşılmasını sağlar. Düşük dozda ilaç malzemelerinin, ara ürünlerin kapalı içerik sisteminin üretim sürecinin bu açıdan kaliteli ürün oluşumu için çok önemli bir değere sahiptir. Bunlar keşfedilerek saptanmalı ve kontrol stratejileri açıklanmalıdır. Yeni olarak formüle edilmiş ve üretim parametreleri genel olarak büyüklük değerlendirmesi ile açıklanmalıdır. Büyüklük değerlendirmesi üretim parametreleri ve ürün veya ilacın karakteristik özelliklerin çeşitlerinin ilaç veya ürün kalitesinde büyük etkisi olan bir değerlendirme olarak nitelendirilebilir [27].

Farmasötik ürünlerde QbD, ürün ve süreç kontrolü üzerinde durur. Farmasötik geliştirme bilimsel riske dayalı, sistematik, bütünsel bir yaklaşım olup önceden belirlenmiş olan amaçlara sahiptir [20, 28]. QbD'ye göre, seriler spesifikasyonlarına karşı test edilmezler. Çünkü süreç anlayışı veya süreç kontrolünde, seriler gerçek zamanlı olarak analiz edildikleri için gerçek zaman serbest bırakmasına izin veren spesifikasyon karşılayacağına dair yeterli kanıt sağlar. Bu kavram bitmiş ürünün kalitesini garantilemek için kullanılırken üretim tutarlılığı ve kontrolü için kullanılmaz [23].

Kontrol stratejisinde başlangıç maddesi kontrolleri sürekli kaliteyi garantilerken, süreç kontrolleri ve sürecin izlenmesi tekli veya çoklu grup operasyonları çevresindeki tasarım alanı ve bitmiş ürün spesifikasyonlarını içerir. Bir örnek verilecek olursa, kontrol stratejisinde kullanılan ham madde özellikleri etkin madde özellikleri süreç parametrelerinin çalışma aralıklarını süreç içerisinde yapılacak olan kontrolleri ve kabul kriterlerini içerebilmektedir. Her bir sürecin bir kontrol stratejisi vardır. QbD temelli kontrol stratejisi örneği, Şekil 2.3'te gösterildiği gibidir [23, 28].



Şekil 2.3. QbD temelli kontrol stratejisi örneği [23, 26]

2.13.3. Ürünün Farmasötik Gelişimi

2.13.3.1. Geleneksel Yaklaşımda Formülasyon Geliştirme

Geleneksel olan stratejide, ürünün ilk olarak geliştirme aşamalarında formülasyon tasarlanırken üretim işlemleri, elde edilecek ürünün kalitesinin değişmemesi açısından önceden belirlenir. Böylelikle istenen özelliklerin varlığı ile bitmiş ürün kalitesi bitmiş ürün testleriyle ölçülmektedir [25].

2.13.3.2. Geleneksel Yaklaşımla QbD Yaklaşımın Karşılaştırılması

Tasarımla kalite yaklaşımı geleneksel yaklaşımla karşılaştırıldığında tasarımı kalite, formülasyon ve üretim işlemlerinin daha iyi bir şekilde anlaşılmasını ve bunların oluşan ürünün kalitesi özelliklerine etkilerinin daha iyi kavranmasını sağlamaktadır. Bunlara ek formülasyon işlemlerinde ve üretim işlemlerinin ürün kalitesi güvenliğine ve ürünün etkinliğine nasıl bir etkisinin olduğunun anlaşılmasına yardımcı olmaktadır [25, 29].

Tasarımla kalitenin amacının ürünün yaşam döngüsü süresince güncel olan son bilgilerle birlikte farmasötik teknolojilerin ve mühendislik ilkelerinin doğru ve efektif olarak kullanılması olduğu görülmektedir. Ruhsatlandırma süreci boyunca bu durum daha fazla esneklik ve kolaylık sağlamaktadır. QbD yaklaşımı ile uygulanan işlemler ve ürün tasarımı, bitmiş ürün testlerinin rolünü azaltarak ürün tasarımı esnasında kaliteyi sağlamaktadır [25].

QbD üretilen ürünün başlangıcından yani tasarımı ürün oluşuncaya dek ürün ve üretim değişkenleriyle formülasyonun değişkenlerini kontrol etmek ve bu değişkenleri iyi bir biçimde anlamak için uygulanabilen sistemsel bir yaklaşımdır.

QbD, sistematik bir yaklaşım olmakla birlikte işlem tasarımı ve geliştirilmesi aşamasında, ürün, üretim ve süreç değişkenleri ile formülasyon değişkenlerini kontrol etmek ve bu değişkenleri tam olarak anlamak için uygulanabilir. QbD, 2006 yılında yapılan güncelleme ile Uluslararası Uyum Komisyonu [International Harmonization Commission (ICH)] Q8 Kılavuzu (Farmasötik Gelişim Kılavuzu), Q9 Kılavuzu (Kalite Risk Yönetimi Kılavuzu) ve Q10 Kılavuzu (Farmasötik Kalite Sistemi Kılavuzu) rehberlerinin içine eklenmiştir [6].

QbD yaklaşımı ile analitik yöntemlerin ilaç formülasyonlarının geliştirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler ve deneysel tasarım yöntemlerinin uygulanmasına dayanmasıyla işlem tasarım aralığı belirlenir. Böylece matematiksel tabanlı işlem geliştirme süreci başlar. Sürekli iyileştirmeye birlikte son tasarım aralığının oluşumu sağlanmaktadır [30].

QbD ile farmasötik ürün geliştirmede amaç; önceden belirlenmiş olan ürün kalitesini garantiye almaktır. Bunun için de formülasyon ve üretim yöntemleri sürekli olarak geliştirilmeli ve önceden tasarlanmalıdır. Bu yaklaşım sistematik bir yaklaşımdır [6].

QbD, kritik sürecin ve ürünün özelliklerinin bilimsel olarak daha iyi kavranmasını kapsar. Ayrıca geliştirme aşamasında da bilimsel anlayışın sınırlarıyla desteklenmiş kontroller, testler tasarlayan ve ürünün yaşam süresi boyunca elde edinilen bilgiyi devamlı iyileştirme amacıyla kullanan sistematik bir yaklaşımdır. QbD yaklaşımı ile oluşturulması istenilen ürünün performansı ve klinik performansın oluşturulabilmesi için çok sağlam formülasyon ve üretim işlemleri tasarlanabilir. Hatta FDA ve Avrupa İlaç Kurumu [European Medicines Agency (EMA)] ilaç geliştirme aşamalarında QbD ile yaklaşımını kullanmaları için teşvik etmektedir. Ayrıca bu yaklaşımın kullanımı ile ilgili kurallar ICH Q8, Q9 ve Q10 kılavuzlarında genel hatlarıyla ele alınmıştır.

QbD yaklaşımı ile ilaç üretiminde gerekli olan işlem kontrollerinin yapılmasıyla FDA'nın var olan istekleri karşılanmaktadır. İşlem aralığı ve tasarım aralığının belirlenmiş olması hem analitik yöntemlerin hem de ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için var olan istatistiksel yöntemlerin ve deneysel tasarım yöntemlerinin rahat bir biçimde uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Görünürde birçok yararı olmasına rağmen endüstri sektöründe QbD tam olarak kabul görmemiştir. ICH Q8, Q9, Q10 kılavuzlarının ötesinde ruhsat dosyalarında otoritelerin ne kadar esneklik sunacağı belirgin değildir [29].

Proses analitik teknolojisi (PAT) FDA'nın tanımına göre "nihai ürün kalitesi hedefiyle kritik kalite ve performans değişkenleri, ham maddelerin, işlenmiş maddelerin, ürünün ve üretim işlemlerinin zamanında değerlendirilmesi ile üretimin tasarlanması, analiz edilmesi ve kontrolüne yardımcı olarak Mevcut İyi Üretim Uygulaması [Current Good Manufacturing Practice (cGMP)] ile uyumlu bir sistem" olarak tanımlanmıştır [25, 31]. PAT, üretim ortamındaki işlemlerde kullanılmak üzere üretim ekipmanları ile bir bütün şeklindedir. PAT otomatik analiz sistemini içerir ve bu sistem süreç esnasında, süreç boyunca ve sürecin sonunda çıkan tüm

bilgilerin anlık olarak üretilmesi, analiz edilmesi, görüntülenmesi, iletilmesi gibi özelliklere sahiptir.

Böylelikle tam olarak anlaşılmış olan süreç anlayışı ile ürün spesifikasyonlarının geliştirilmesi için de bilimsel ana hatları ile de kavranmış olur. Bu şekilde üretim işleminin daha verimli, daha tutarlı ve daha sağlam olması beklenmektedir. PAT süreç özelliklerinin belirlenmesi ve sürecin kontrol edilmesini sağlarken bu hedeflerin yerine getirilmesi açısından önü açık olan bir teknolojidir [6].

Kalite risk yönetimi, farmasötik kaliteye etki eder ve ürünün veya kullanılacak ham maddenin tüm yaşam döngüsü boyunca gerçekleşen geliştirme, üretim, dağıtım, kontrol ve gözden geçirme gibi farklı durumları kapsayan geniş bir sistemdir. ICH Q9 kılavuzu da kalite risk yönetimini kapsayan uluslararası bir kılavuz olmakla beraber farmasötik kalitenin farklı alanlarda uygulanabilen kalite risk yönetim araçları için örnekler ve prensipler bulundurmaktadır [22].

Kalite risk yönetimi, kısacası riskin değerlendirilmesi, risk kontrolü, risk ile ilgili iletişim ve gözden geçirme işlemlerinde ürünün yaşam döngüsü boyunca gerçekleştirir ve bunu sistematik bir biçimde yapar [32].

Kalite risk yönetiminin kolaylaştırmak için bazı uygulamalar denenmiştir. Bunlar; sapma, şikayet, ürün kusurları ve diğer olumsuzlukların risk analizinin kolaylaştırılması ve desteklenmesi açısından gözlemlerin, güncel ve diğer deneysel ya da deneysel verilerin denenmiş olduğu uygulamalardır. Bunlar risk yönetimini verileri organize ederek yapılandıran ve karar verenlere kolaylık sağlayabilen tekniklerdir. Risk değerlendirme tekniklerinden bazıları şunlardır:

- Neden-Sonuç Diyagramı (Ishikawa Diyagramı) veya Balıkkılçığı Diyagramı
- Hata Türü ve Etkileri Analizi [Failure Modes and Effects Analysis (FMEA)]
- Hata Türü ve Etkileri Kritiklik Analizi [Failure Modes and Effects Critically Analysis (FMECA)]
- Tehlike ve Çalışabilirlik Analizi [Hazard and Operability Analysis (HAZOP)]
- Ön Tehlike Analizi [Preliminary Hazard Analysis (PHA)]
- Hata Ağacı Analizi [Fault Tree Analysis (FTA)]
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları [Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)]

Proseslere ilişkin iyileştirme ve çözüm bulma konusunda da Ar-Ge ve ruhsatlandırma departmanları tarafından belirlenen bazı sınırlar mevcuttur. Bu sınırlar çerçevesinde prosesin geliştirilmesi de üretim departmanının sorumluluğundadır. Herhangi bir problem oluşması durumunda ise problemi araştırma araçları olarak aşağıdakiler kullanılabilir.

- **Akış Grafikleri (Flowcharts):** Süreç parametreleri, aktiflik ve çıktılarını oluştukları sırayla gösteren süreç akışının grafiksel olarak gösterilmiş halidir.

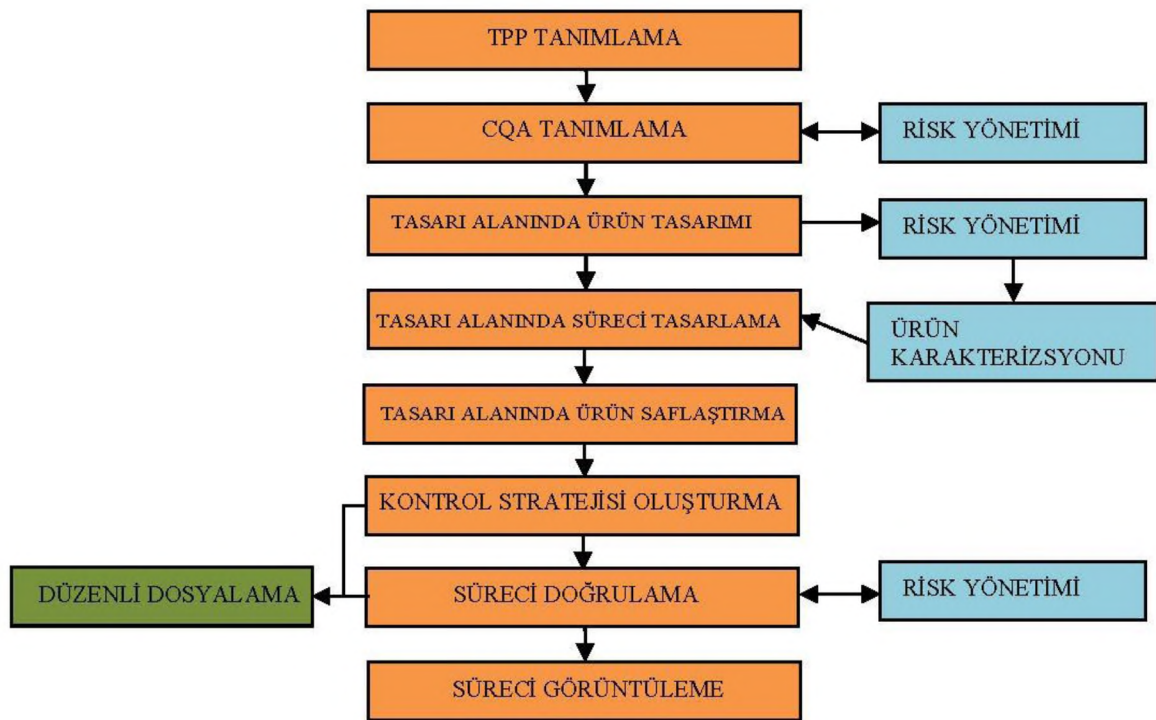
- **Ishikawa veya Neden ve Etki Diyagramı [Cause and Effect (Fishbone) Diagram]:** Neden ve etkilerin birbiriyle olan ilişkilerinin gösterilmesine ayrıca organize edilmesine yardımcı olan araçlardan biridir. Balık kılıcı görünümüne sahip olan ağaç şeklinde bir diyagramdır.
- **Kalite İşlev Yayılımı (Quality Function Deployment, QFD):** Süreç verilerinin elde edilmesini sağlamak ve bu verileri paylaşmak, süreç parametrelerini (girdiler) ve özelliklerini (çıktılar) tanımlamak için kullanılabilir.
- **Başarısızlık Yöntemleri ve Etki Analizi (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA):** Başarısızlıkları önlemek amacıyla riskin önceden tanımlanması, tahmininin sağlanması, öncelik verilmesi ve değerlendirmesi açısından yapısal olan bir yaklaşım sağlamaktadır. Ayrıca yeni ürünlerde süreç veya metot tasarımlarında kullanılabilirken süreç değişkenliğinde oluşabilecek riskleri azaltmak için de kullanılabilen bir yaklaşımdır.
- **Kepner-Tregoe (KT):** Durumsal, problem, karar ve fırsat gibi dört rasyonel sürecin gelişimini sağlayan bir araçtır. Bu araç, takımın durumu tam olarak anlayabilmesi ve gerekli duruma karar vermesine yardımcı olur.
- **Pareto Grafiği (Pareto Chart):** Grafikselsel bir yoldur. Oluşma sıklığının ölçülen veya sayılan kategoriye karşı grafiklendiği verileri özetleyerek gösterir. Birkaç belirgin nedeni resimli olarak ayırmak için ve en çok ilgili olan veya ilk olarak işaretlenmesi gereken alanları tanımlamak için kullanılabilir.
- **Deney Tasarımı (Design of Experiments, DOE):** Bilginin tam olarak ve etkili bir şekilde anlaşılmasını sağlayan deneyleri planlama stratejisi olan deney tasarımı, süreç parametrelerini çalışmak ve işlem özelliklerine etkilerini belirlemek için deneysel çalışmaların istatistiksel modelini kullanır. Bu deneylerin sonuçları işlemi standardize etmek ve geliştirmek, süreç ürünü spesifikasyonları içinde üretilebilirliğinin tahmini için kullanılabilir.
- **Regresyon (Regression)/ Korelasyon Analizi (Correlation Analysis)/ ANOVA:** Birden fazla değişken arasında ilişkinin gücünü inceleyen matematiksel bir yaklaşımdır. Bu yöntem ve modeller genellikle kök nedeni belirlemede, spesifikasyon oluşturmada ve standardizasyonunda faydalı olan bir yöntemdir.
- **Dağılım Diyagramları (Scatter Diagrams):** İki değişkenin bilgilerinin bileşiminin gösterimidir. Grafikte çizginin eğimi değişkenler arasındaki korelasyon gücünü belirtmektedir [22, 25, 33].

Literatür bilgisinden yararlanılarak, jenerik bir ilaçta QbD'nin nasıl gerçekleştirileceği kabaca şu şekildedir;

- ✓ İlaça ait kullanım etkinlik ve güvenlik

- ✓ Kantitatif olan TPQP i belirleme
- ✓ Bilgi alanı ile oluşmuş olan formülasyon ve süreci tasarlama (formülasyonda kullanılacak maddelerle ilgili bilgi toplanarak risk değerlendirmesi ve üretim sürecinin tanımlanması)
- ✓ CMA'ları ve CPP'leri belirleme
- ✓ Kontrol stratejisi kurma (bitmiş ürün testleri, tasarım alanı, süreç kontrolü ve monitörler)
- ✓ İzleme ve prosesi güncelleme [23, 26]

Eğer bu maddeler uygulanabilirse sürekli kalite sağlanabilir. Farmasötik ürün için QbD aşamaları da Şekil 2.4'te gösterildiği gibidir.



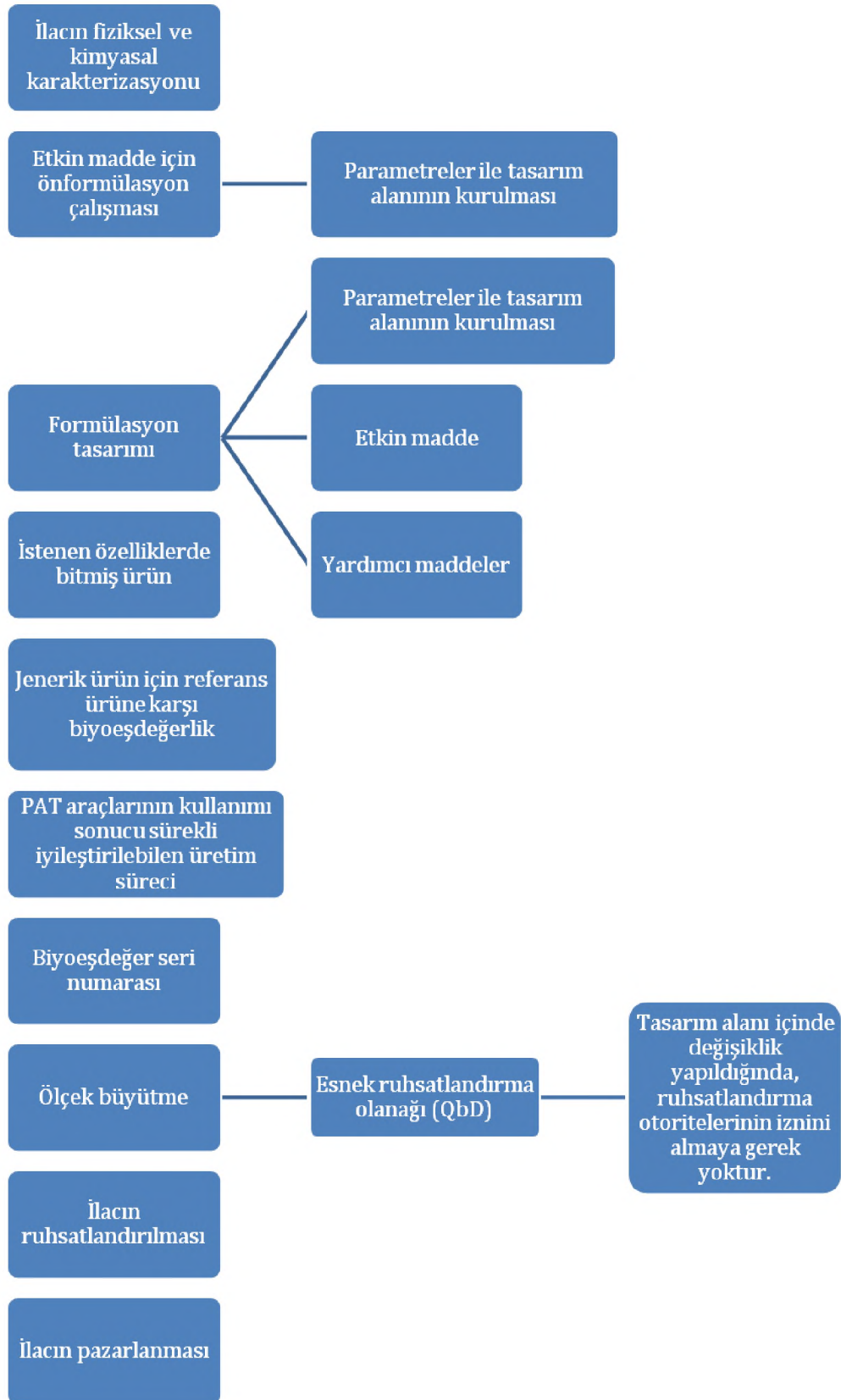
Şekil 2.4. Farmasötik ürün için QbD aşamaları [29]

QbD'de kullanılan yöntemler şunlardır:

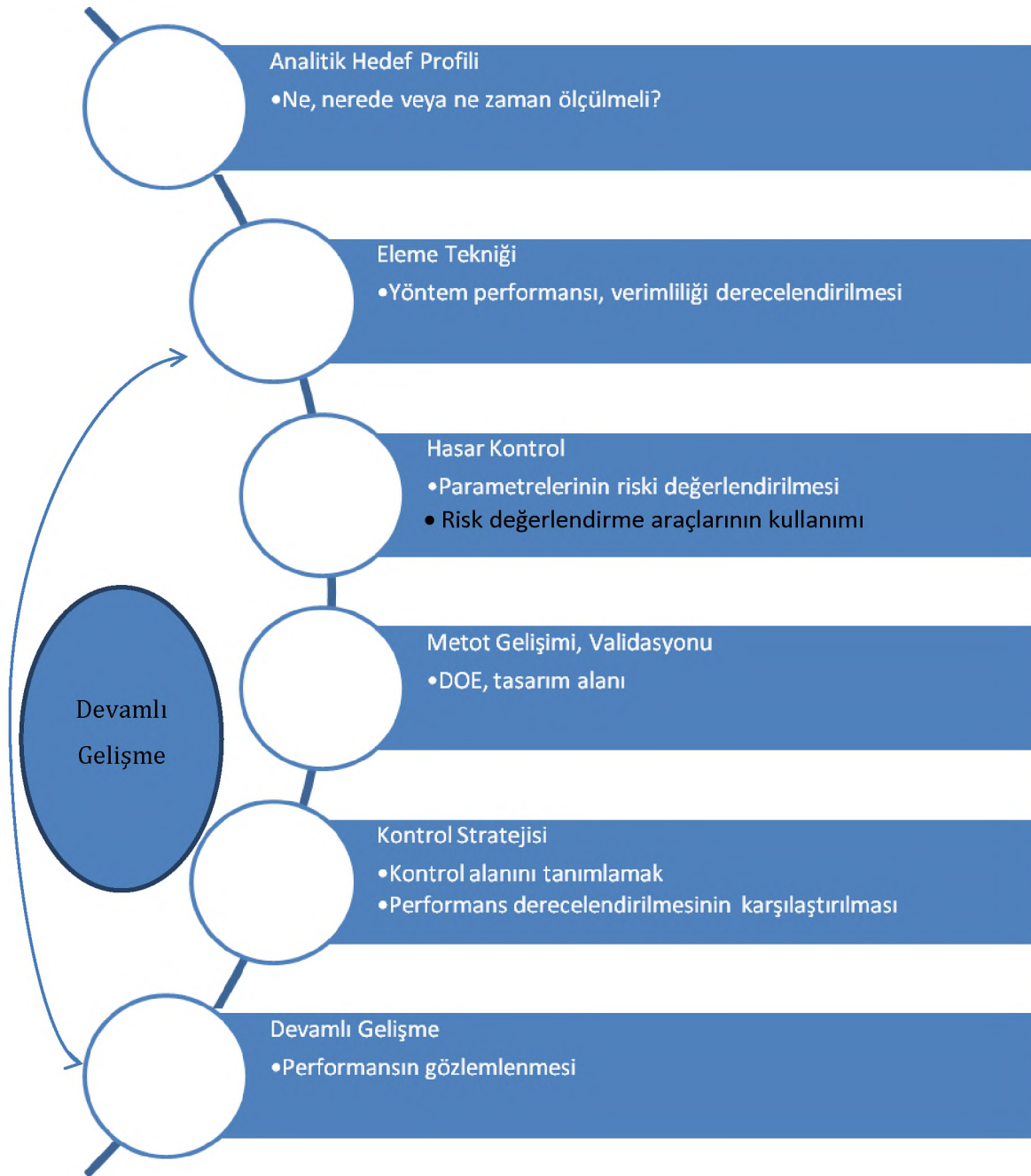
- Deney tasarımı (Design of Experiments, DOE),
- Risk değerlendirmesi
- Proses Analitik Teknoloji (Process Analytical Technology, PAT)

QbD, orijinal ve jenerik ürün için farklıdır. Jenerik ürün için QbD, tam tanımlanmış olarak orijinal ürünün gelişimine paralel yürümektedir [16].

QbD yaklaşımı kullanarak jenerik ürün geliştirme süreci Şekil 2.5. ile gösterilirken, Şekil 2.6.'da QbD yaklaşımı ile analitik metot gelişimi gösterilmiştir.



Şekil 2.5. QbD yaklaşımı kullanarak jenerik ürün geliştirme süreci [23]



Şekil 2.6. QbD yaklaşımı ile analitik metot gelişimi [16]

2.13.3.2.1. Endüstride Kullanılan Mevcut Stratejinin Özellikleri

- Mevcut olan verilerle ampirik yaklaşım söz konusudur.
- Klinik bağlantı yani güvenlik ve etkinlik her zaman güvence altına alınmaz.
- Sınırlı bilgilerin varlığı ve ürün geliştirme sistemli yaklaşımın eksikliği nedeniyle spesifikasyon belirlenmesi için görüşmeler yapılmalıdır.
- Belirlenen spesifikasyonlar ürünün gerçek ürün kalitesini yansıtmayabilir. Hatta bazen bazı durumlar farklı sonuçlara sebep olabilir. Örneğin; belirli durumlarda ürünlerin pazar sıkıntısı, geri çekme veya karantina altına alınabilmesi durumları veya uygunsuzluk ve bunu takip eden durumlar söz konusudur.
- Araştırmalar genel itibari ile geliştirme amaçlı ise belirli zamanlarda tek değişkene bağlı olarak yapılır.
- Sürekli iyileştirme için ruhsatlandırma engeli bulunmaktadır.
- Sürekli olan kimya, üretim ve denetimleri inceleme döngüsünün varlığının durumu söz konusudur.
- Üretim işlemleri değişikliğe uygun olmayan sabit veya dondurulmuş işlemlerdir.
- Üretim sürecinin validasyonu öncelikle ilk tam ölçekli serilere dayanmaktadır. Bu sürecin standardizasyonu ve tekrarlanabilirliğine odaklanma durumu mevcuttur.
- İstatistiksel süreç kontrol ünitesi yönteminin kullanımı sınırlıdır.
- Ürün spesifikasyonları birincil kontrol yolu olmakla birlikte ruhsat aşamasında mevcut serilerin bilgilerine dayanır.
- Test etme ve teftiş ile kontrol stratejisi mevcuttur.
- Ürün kalitesi yaşam döngüsü yönetimi, problemlere ve limit dışı durumlara reaktiftir. Kısacası problem çözüme veya problemi düzeltme gibi eylemler için, onay sonrası değişiklikler gerçekleştirilebilir.
- Kök neden analizi:
 - Çoğu durumlarda kök neden analizi bilinmemektedir.
 - Ürünle ilgili gözlenen değişkenliğin anlaşılabilmesi
 - Formülasyon bileşeni
 - Üretim süreci
 - Operatör
 - Ölçüm sistemi değişkenliği
 - Analitik yöntemler
 - Çözünme testi cihazı
 - Az miktarda olan veya hiç olmayan anlayışla ilaç geliştirme çabası
 - Ham madde özellikleri

- Formülasyon bileşen özelliklerinin üretim sürecine olan etkisi
- Üretimin bitmiş ürün CQA'larına etkisi
- Formülasyon bileşenlerinin CMA'ları ve bitmiş ürün CQA'ları arasındaki nedensel bağlantısı
- Ürün kalitesi ile ilişkili riskler
- Çevrimdışı süreç kontrol analizi (offline)
- Devam/son kararları için birincil inproses testler [34]

2.13.3.2.2. QbD Stratejisinin Özellikleri

QbD stratejisinin özellikleri aşağıdaki gibidir:

- Giren maddelerin özellikleri ve süreç parametrelerinin bitmiş ürün CQA'ları ile ilişkili şekilde sistemli olarak anlaşılması gerekmektedir
- Klinik bağlantı her zaman güvence altındadır.
- Tasarım alanı oluşturulmalıdır.
- Onaylı bir tasarım alanının her zaman gerçek ürün kalitesini yansıtmalıdır
- Ürün ve süreci anlamak için yapılan çok değişkenli deneyler gerçekleştirilmelidir.
- Sürekli iyileştirilmeye dayalı ruhsatlandırma varlığı ve tasarım alanı içinde izin verilen süreç anlayışının olması gerekmektedir.
- Tekrarlanmayan kimya, üretim ve denetimleri inceleme döngüsü ve riske dayalı spesifikasyonlar gerçekleştirilmektedir.
- Üretim sürecinin esnek, geniş bir aralığı kapsamı ve değişikliklere izin verebilmesi söz konusudur.
- Üretim sürecinin validasyonu ve sürekli verifikasyonu için yaşam döngüsü yaklaşımı geçerlidir.
- İstatistiksel proses kontrol ünitesi yönteminin kullanımı baskındır.
- Üretim sürecinin kontrol stratejisine ve sağlamlığına odaklanma sağlanmalıdır.
- Ürün spesifikasyonları bütünsel kalite sistemi özetinin bir parçası olması, ürün spesifikasyonları ile ilgili destek veren veriler ile istenilen ürünün performansına dayanması gerçekleştirilmelidir.
- Riske dayalı kontrol stratejisinin varlığı, gerçek zaman serbest bırakma ihtimalli kontrol stratejisi, çevrimiçi (online) olarak test etme, analiz ile tasarlanma, kontrol stratejisi olmalıdır.
- Önleyici eylemler ile ürün kalitesi yaşam döngüsünün yönetimi gerçekleştirilmelidir.
- Farmasötik geliştirmede PAT araçlarından yararlanılması sağlanmalıdır.

- Süreç işlemlerinin izlenmesi ve onay sonrası sürekli iyileştirme için desteklenmesi gerçekleştirilmelidir.
- Uygun ileri ve geriye dönük kontrol ile inproses yani süreç içerisinde kontrolde PAT araçlarından yararlanmalıdır [34].

Gelenekselleşmiş yöntem ile QbD yaklaşımının karşılaştırılması Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2.Gelenekselleşmiş yöntem ile QbD yaklaşımının karşılaştırılması [27]

Açı/ Taraf	Minimal yaklaşımlar	Geliştirilmiş
Etraflı geniş farmasötik gelişme	Genel anlamda bilimsel Geliştirilmiş araştırma genelde tek bir değişkenle yürütülür.	CQA ile üretilen ürünün süreç parametrelerini ve materyal özelliklerini algılayan sistematik, mekanik bir sistem. PAT araçlarının kullanımı Çeşitli deneylerle ürünü ve süreci anlamak Tasarı alanının kuruluşu
Üretim süreci	Düzeltilme Anlamli ilk veriler ve bu veriler tam ölçeklendirmeye dayandırılır. Optimizasyon ve yeniden üretime odaklanır.	Tasarım alanı içerisinde ayarlanabilir. Hayat döngüsü yaklaşımı, geçerlilik ve sürekli doğrulanabilme Kontrol stratejisine ve sağlamlığa dayanır. İstatiksel süreç kontrol metotları kullanılır.
Süreç kontrolleri	Süreç testinde ilk olarak karara gidilmesi esastır. Offline analizler	PAT araçları uygun geri besleme ve geri bildirim kontrolleri ile birlikte değerlendirilir. Süreç operasyonları devamlı gelişme ve sonrası desteğe yönlendirilir ve takip edilir.
Ürün talimatları	Kontrolün ilk anlamı Kayıt zamanında mümkün olan veriye dayandırılır.	Kalite kontrol stratejisinin tüm parçaları Ürünün performansı ile destekleyici verilerine dayandırılır.
Kontrol stratejisi	İlaç kalitesi; başlangıçta ara ürünler (süreç içerisinde olan maddeler) tarafından kontrol edilir.	Ürün kalitesi, iyi anlaşılmiş ürün ve süreç için riske dayalı kontrol stratejisi tarafından garantiye alınır. Kalite kontrolleri üretim yönüne doğru gerçek zamanlı salınım testi ya da azaltılmış son ürün testi ile birlikte değiştirilir.
Yaşam süresi yönetimi	Tepkimeye duyarlı; örneğin problem çözücü ve düzeltici faaliyetler	Önleyici eylem Devamlı gelişmeye olanak sağlanır

2.14. Proses Analitik Teknoloji (Process Analytical Technology, PAT)

PAT, ham madde ve süreç içerisindeki maddelerin, işlemlerin, kritik kalite ve performans özelliklerini, süreç içerisinde eşzamanlı ölçümler yaparak, tasarlayan, analiz eden ve üretimi kontrol eden sistematik ve kontrollü bir sistemdir [23, 35, 36].

FDA'nın tanımına göre PAT, 'Üretim sırasında kritik parametrelerin gerçek zamanlı ölçümleriyle üretimi tasarlamak, analiz ve kontrol etmek; ham madde, işlem sırasında kullanılan maddeler ve işlemin performans özelliklerini saptamak için geliştirilmiş ve amacı bitmiş ürünün kaliteli şekilde oluşmasını sağlamak olan bir sistemdir' [22].

PAT endüstriyel eczacılık ilaç endüstrisi süreç analitik kimya üretim bilimini ruhsatlandırma gelişmelerini kapsayan bir sistemdir.

Tam anlamıyla bileşenlerin süreçle nasıl alakalı olduğunu ve etkin son ürüne kadar nasıl etkilediğini anlamaya dayandırılmıştır.

Ham madde özelliklerinin hem fiziksel hem de kimyasal açıdan PAT sayesinde kontrol edilir.

PAT üretimin gelişimine izin veren bir teknolojidir. Zaman kaybı olmadan ürünün örneklenip analiz edilmesini sağlar. Gerçek zamanlı bilgi için kullanılmakta olup süreci azaltmaktadır.

2.14.1. PAT Kavramı ve Kılavuzların Harmonizasyonu

ICH Q8, Q9, Q10 kılavuzları ile cGMP uygulamasıyla başlamış ve daha sonra da kalite konusu ile ortaya konulmuş olan QbD ve PAT yaklaşımı kaliteye yeni bir bakış açısı olmuştur.

ICH kılavuzlarına göre, farmasötik gelişim, üretim, kalite güvence kavramlarında kalite sistemleri yaklaşımlarının uygulanması gibi modern kalite yönetim teknikleri kullanılmaya başlanmıştır.

Bu kılavuzların birlikte kullanımında, endüstri ve otoritenin (değerlendiriciler, denetleyiciler) önemli olan konulara odaklanarak, risk tabanlı yaklaşımların uygulanmasını desteklemek ve bilgi paylaşımına fayda sağlamaları amaçlanmıştır.

Bu, aşağıda belirtilen yenilikleri sağlamıştır:

- Üretim prosesi problemlerinin azalması, ürünlerin daha iyi tasarlanması,
- Ruhsat onayı sonrası varyasyonların azaltılması,
- Ruhsatlandırma onayı olmaksızın değişiklik yapabilme imkanı,
- Mevcut otorite ile endüstri arasındaki iletişimin gelişmesi, bilgi paylaşımı durumu,
- İnceleme değerlendirmelerinin kolaylaştırılması ve daha kısa sürede onaylanması,

- Etkin ve yardımcı madde özelliklerinin ürünün üretim süreci dahilinde ürüne nasıl etkileri olduğunun daha iyi anlaşılması, prosese dair anlayışın sağlanması,
- Kalite kontrol testlerinin azalarak üretim maliyetlerinin de azalması durumu
- Risk temelli yaklaşımların da uygulanmasıyla, daha iyi bir iş modelinin oluşturulması.

ICH'ın kalite konusundaki diğer kılavuzlarına bakıldığında bunların hepsinin zorunluluk ve uyum gerektiren kılavuzlar olduğu görülmektedir. Ancak yeni kalite kılavuzlarının kullanılması isteğe bağlı olmakla birlikte herhangi bir yaptırımları söz konusu değildir.

ICH Q8, Q9 ve Q10'un birlikte nasıl uygulandığına bakılacak olursak; ICH Q8 daha çok geliştirme aşamasında, ICH Q10 ise son aşamalarda uygulandığı görülmektedir. Ancak bunlar arasında kesinlikle bir ayırım bulunmamaktadır. Her aşamada birbirleri ile ilişkilendirilerek kullanılabilirler [27, 32, 33, 37].

2.14.1.1. ICH Q9 Kılavuzu

İlaç üretim süreçlerinde, risk analizleri, kullanılan materyal özellikleri, proses süreçleri ve ürün Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ile işlevsel ilişkilerini inceleyen bu kılavuz; üretim süreçleri içerisinde etkin madde, imalat prosesi, yardımcı maddeler, kritik kontrol adımları, tasarım alanları ayrı biçimlerde değerlendirilerek bu süreçlerin başlangıcı imalat prosesinin belirlenmesi ile olur.

Başvuru işlemlerinden sonra, kritik adımlar ve ara maddelerin kontrolü oluşturulan proses çerçevesinde yürütülerek doküman, kalite risk yönetim sürecini tarif eden ve risk değerlendirilmesindeki terminoloji ve kullanılan araçları anlatan risk yönetim modelinin temel kurallarını ortaya koyar. Kalite risk yönetimi kılavuzu oluşturulmasında ki amaç endüstri ve otorite yetkilileri arasında iletişimi sağlayarak ortak bir anlayış geliştirmek ve bu ortak amaca ulaşmak için iletişim ve şeffaflığı teşvik etmektir.

ICH Q9 kılavuzundaki amaç; hastaya yönelik potansiyel olan veya oluşabilecek olan risklerin yönetiminin bilime dayanarak yapılmasıdır. Ürün, proses ve tesisi kapsayan riskler ile kalite sisteminin dayanıklılığını etkileyen riskler değerlendirilerek bu riskler için azaltma kontrolleri yapılmaktadır. Ayrıca endüstri ile otoriteler arasında görüş birliğinin ürün kalitesini etkileyen parametrelere dayanan spesifikasyonların ve risklere ait ortak bir anlayışın oluşturulması için sağlamaktır. Sistem ürünün tüm yaşam döngüsünü kapsayan uygulamalardan bahseder.

Kılavuz yayınlanmadan önce riskler hakkında bilgiler mevcutken sonrasında kalite riskleri konusunda nasıl bir karar verileceği, iletişimin nasıl sağlanacağı veya bir değerlendirme yapılacağı bu kılavuzla birlikte belirli bir sistematığe oturmuştur [32, 33].

2.14.1.2. ICH Q10 Kılavuzu

Farmasotik kalite sistemi olarak da adlandırılabilen bu kılavuz uluslararası standartlar organizasyonu (ISO) kavramlarına dayanmaktadır. Kalite sisteminin de kapsamlı bir modelini anlatmakla beraber ve GMP yönetmeliklerini de içermektedir. ICH Q10'un üretim tesisleri için yürürlükte olan bu kılavuzun içeriğinin büyük bir kısmı şu anda bölgesel GMP gereklilikleri olarak kullanılmaktadır. ICH Q10 kılavuzunda bölgesel GMP gereklilikleri, ICH Q7 ve ISO kalite sistemini içermektedir. Bu şekilde ICH Q10 kılavuzu bölgesel gereklilikler arasında bir bağlantı olarak işlev görür. Bu kılavuz biyoteknolojik ve biyolojik ürünlerde dahi ürünlerin yaşam döngüsü boyunca tüm basamaklarında kullanılabilen bir kılavuzdur.

ICH 2008 verilerine göre aşağıda teknik faaliyetler sıralanmıştır:

- Farmasotik Gelişim
- Ham madde ve formülasyon gelişimi
- Proses ve metot geliştirme
- Malzemelerin, ekipmanın tedariği
- Üretim
- Depolama, Dağıtım
- Numuneler ve belgelerin saklanması [33, 37]

2.14.3. PAT Endüstri Rehberi

Geleneksel ilaç üretiminde ilacın kalite kontrolü bitmiş ürünlerde parti (batch/lot) düzeyinde laboratuvar testleri ile sağlanmaktadır. Bu yaklaşım geleneksel olması sebebiyle uzun süredir ilaç sanayinde kullanılmaktadır. PAT kılavuzunun ortaya çıkması ile formülasyon ve proses gelişimi ve kontrolleri için yenilikçi bir yaklaşım gündeme gelmiştir.

PAT kılavuzu aşağıda belirtilen iki bileşenden oluşmaktadır;

- Yenilikçiliği Destekleyen Bilimsel Prensipler ve Gereçler
- Yenilik ile Uyum Sağlayacak Yasal Düzenlemeler

Bu kılavuzun amacı; üretim teknolojileri kullanımı ile otoriteler arasında işbirlikçi bir sistem sağlamaktır. Bu kılavuzla beraber farmasötik üretim bilim ve mühendislik prensiplerinin daha da geliştirilerek uygulanması sağlanır. PAT kılavuzunun GMP ile uyumlu olması ayrıca bilime dayalı sistem yaklaşımını desteklemektedir [33, 35].

2.14.4. PAT Amaçları

Son yıllardaki ilaç kalite sistemi ile tutarlı olan bu sistemin amacı üretim sürecini anlamak ve kontrol etmektir. Kalite mevcut yaklaşımda son ürün oluşumuna kadar test edilmez ancak ürün dizaynı ve üretimini test edilmelidir.

Risk yönetimi ve kalite sistemlerinin uygulamalarının en güncel yöntemi ilaç üretimi ile birlikte ürün kalitesini de sürdürebilmektir.

PAT;

- Ürün kalitesi ve performansını artırmayı sağlamaya yönelik etkili ve verimli bir üretim süreci
- Ürün ve süreç spesifikasyonları süreç faktörleri ve mekanik olarak ürünün nasıl formüle edildiği ve ürün performans etkileyişi
- Sürekli gerçek zamanlı kalite güvencesi
- Mevzuatla ilgili tutumlar ve prosedürler mevcut çoğu bilginin üzerinde bir alan sağlatılması
- Risk temelli mevzuat
- Süreç kontrol stratejilerinin kapasitesi ya zayıf kalitede ürün oluşumuna engel olmak ya da zayıf kalitede oluşacak ürünün üretim risklerini azaltmak

Formülasyonun nasıl yapılacağına anlaşıldığı bilimsel aşamada ve üretim süreç faktörleri ürün kalite ve performansını etkilemektedir [38].

2.14.4. PAT Araçları

İlaç üretimi gelişmeleri ve kaliteyi güvence altına alan risk yönetimli kullanılabilir bilimsel yeni birçok araç mevcuttur. Bu araçlar kullanılan sistem ile süreç içindeki gelişmelerde riski azaltma stratejisi ve bilgiyi rahatça öğrenebilmeyi sağlar. PAT sistemi içinde bu araçlar şu şekilde kategorize edilir:

1. Süreç içerisinde öğrenilen çeşitli bilgiler ve analiz araçları
2. Modern süreç analizleri veya süreç analitik kimya araçları
3. Süreç ve sürecin sonunda bulguları kaydetmek ve kontrol araçları

Bunları kısaca açıklamak gerekirse;

1. Süreç içerisinde öğrenilen çeşitli bilgiler ve analiz araçları; ilaç üretim süreçleri fiziksel kimyasal ve biyolojik faktörlerin var olduğu kompleks ve multifaktöriyel bir sistemdir. Bu sistemde belirlenecek stratejiler çok önemlidir. Çok fazla farklı gelişim stratejileri mevcuttur. Bu sistemler için optimal formülasyon ve süreç durumları tespit edilmiştir. Elde edilen bilgilere göre bu gelişim programlarının amacı; ürün ve süreç dizaynının temelini

oluşturmaktır. Bazı üreticiler çok çeşitli matematiksel yaklaşımlar istatistiksel dizayn deneyleri gibi yüzey tepki metotları süreç simülasyonları ve tasarım tanıma aletleri ile ilgili bilgi sistemlerini kullanırlar.

2. Modern süreç analizleri veya süreç analitik kimya araçları; modern süreç analiz araçları daha az yanlış ölçüm yapmayı sağlarken üretimdeki materyallerin hem fiziksel hem de kimyasal özellikleri ile bağlantılı bilgilerin de anlaşılmasına yardımcı olur. Bu ölçümlerin sonucuna şu şekilde ulaşılabilir:

- Offline laboratuvarında (hat dışı yani uzak)
- Atline üretim alanında, üretim esnasında kapalı bir üretim süreci (hat üzeri, hat dışı-yankın: hattan ayrılır ve geri dönemez)
- Online ölçüm sistemi ile örnek materyalin üretim yönünü değiştirerek üretim sistemini tekrar sürecin ilk adımına geri dönüş süreci (hat üzerinde yani hattan ayrılır ancak hatta geri döner)
- Inline akış sürecinin dağıtılabileceği ve ölçümlerin gerçek zamanlı yapılmasına olanak sağlamada (hat içerisinde yani hattan ayrılmaz)
- Girişimsiz

Son zamanlarda çoğu inovasyonlarda üretim esnasında uygulanabilir kalite güvencesi gerçek zamanlı ölçümlerle yapılır.

Bunlar sensör teknolojilerinin evrimini göstermekle beraber PAT'ın beş dönemini göstermektedir. PAT'ın amacı; monitörizasyon, kontrol ve optimizasyon için bir süreç hakkında nitel ve nicel bilgiyi sağlamaktır.

Bu teknolojiye sıklıkla online uygulama kullanılmaktadır.

3. Süreç ve sürecin sonunda bulguları kaydetmek ve kontrol araçları [38].

2.14.5. PAT Yararları

PAT yararları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Üretimdeki maliyetin azaltılması
- İstenilen kaliteye ulaşılmadığında anında müdahale edilebilir olması
- Daha iyi ve daha stabil ürünler oluşması [38]

2.14.6. Geri Dönüslü Kontrol

PAT uygulaması kontrol stratejisinin bir parçası olabilecek bir yaklaşımdır [41]. ICH Q8(R)'e göre, PAT'ın uygulama alanlarından biri de prosesin tasarım alanı içinde kaldığını garantilemektir [39].

2.14.7. Literatürde Bahsi Geçen PAT'ın Uygulanabileceği Analitik Metotlar ve Araçlar

2.14.7.1. Yakın İnfrared ve Yakın İnfrared Mikroskobu

Parçacık boyutu toz haline getirilmiş madde ve karıştırılmış granülasyon, fiziksel olarak yapıyı etkilediğinden parçacık akışı, sıkıştırılabilirlik ve tablet sertliği için önemlidir. Gözlemlenen parçacık boyutu ve üretim sürecinin kontrolü ürünün yaşam döngüsü ve işlem evresinin kısa olmasını sağlar. Yayımlanan literatür bilgilerine göre NIR ve NIR yöntemleri düzenli işlevsel parçacığı, taneciği, sıvıyı ve materyalin boyutunu keşfetmekte kullanılmaktadır. Bu yöntemler geliştirilip güncellenerek online, offline, ve inline analiz metotları oluşturulmuştur. Oluşturulan bu metotlar olumlu anlamda eski metotlar ile karşılaştırılmaktadır. Clark offline NIR mikroskobunu parçacığın fiziksel dağılımını, tanecikteki kümelenmiş yapıyı, bileşenlerin boyutunu ve granülasyon içeriğini belirlemek için kullanmıştır. Hatta Clark yapısını şöyle özetlemiştir: 'NIR mikroskobu parçacık şeklini, dağılımını ve küme boyutunu kimyasal bileşenleri açısından belirlemek için faydalı bir araçtır.' [38].

2.14.7.2. Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi, sinyal yoğunluğu ve API (Active Pharmaceutical Ingredients-Aktif Farmasötik İçerik) yoğunluğu arasındaki ilişki sayesinde farmasötik ürünün nicel analizi için uygun bir spektroskopik yöntemidir. Bu yöntemde sinyallerin yansımalarıyla içerik analizi yapılmaktadır. Raman spektroskopisi tanımlama, sıkıştırmada, ufaltmada, ilaç pelletlerinin aktif içeriklerinin granülasyonu ve içeriğinin sıklığını bulmak için geliştirilmiş bir yöntemdir. Offline ve atline analizlerin raman spektroskopisinde kullanımı sınırlama durumunun dışında aktif etken madde içeriğinin belirlenmesinde kullanılan bir metot olarak kullanılmıştır [38].

2.14.7.3. CCD (Charged-Coupled Device-Şarj Bağlantılı Cihaz) Kamera

Wotan ve ark. parçacık boyutunu görüntü araçları sayesinde değerlendirmiştir. Görüntü aracı; net olmayan mantıksal kontrol sistemi, kontrollü granülasyon gelişimi ve granülasyon kesicisinin kombinasyonudur. Granülasyon kesicinin görevi gereksiz parçacıkların birikimini önlemektir. Bu sistemin doğru ve güvenilir olarak parçacık üretim ve durumu kontrol edebilme gücü vardır. Lateen ve ark. Akışkan yatak granülasyon sürecinde parçacık büyüklüğünün gelişimi için CCD kameradaki bulduğu bulgulara göre değerlendirmeler yapmıştır.

2.14.7.4. X-Işınları Kırınım Cihazı

Online uygulamanın kullanıldığı alanlardan biri olan X-Işınları toz kümesinin kırınımı flufenamik asitin değişim sürecinin gözlemlenmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Online süreç analizi flufenamik asitin polimorfik değişimini gözlemlenmede başarılı olmuştur. Bu ilerlemenin sonucunda ise X-ışınları toz kümesi kırınımı online süreç analizinde kullanılabileceği ve granülleşme işleminin bitişi gibi parametreler ve granülleşme sürecini gözlemlenmek için kullanılabileceği iddia edilmektedir [38].

2.14.7.5. FT-IR Proses Analizi

Proses yani süreç analizleri API sentezi için geliştirilmiştir. Watson ve ark. inline FT-IR proses analizini buspiron hidrosilasyonu 6-hidroksilbuspirona dönüştürmek için geliştirmişlerdir. Watson ve ark. göre inline FT-IR süreç analizinin kullanımının sentez sürecinin kontrol ve gözlemi için olduğunu göstermişlerdir. Çünkü bu süreç içerisinde API kalitesi garantiye alınıp tekrar üretimin miktarını da tahmini yapılabilmektedir. Lin ve ark. FT-IR ile ATR aracı birleştirilerek gerçek zamanlı gözlemin farmasötik değişim sürecinin gerçek olabileceğini kanıtlamışlardır. Bu klasik yani geleneksel yöntemlerle ve araçlarla yapılması mümkün olmayan bir işlemdir. FT-IR ATR birleşimi mono ve di tuzların gerçek zamanlı sentez bitiş noktalarının arasındaki farkı belirleyebilmektedir.

Bu analizin genel olarak verimin gelişimine katkı sağlayacağı bildirilmektedir [38, 40, 41].

2.14.7.6. Işık Kaynaklı Floresans (LIF: Light-Induced Fluorescence)

LIF teknolojisi içerisinde ilaç formülü olan floresan materyal için seçicidir. LIF dalga genişliği yayılımını ölçer ve bunu da dalga genişliğinin aktifliği sonucu yapar. LIF teknolojisi yıkıcı bir teknoloji değildir. PAT aracı tozların kinetik karışımı, homojen karışımı ve tabletin aktif bileşen içeriğinin analizi içindir. Lai ve Cooney'e göre LIF yüksek ihtimalle farmasötik endüstride faydalı olacağını düşünmektedir. Çünkü 200 adet floresans yapılı içerikten %60'ı aktif içerik olarak bulunmaktadır. Karışımdaki online LIF analizinin faydaları; anlık örnekler sayesinde gerçek zamanlı kinetik yaklaşım sonuçları ve hatalarda azalmadır [38].

2.15. Tasarımla Kalite Yaklaşımı ve PAT Uygulanmasındaki Zorluklar

Tasarımla kalite oldukça sistematik bir yaklaşım olmakla beraber yeni bazı uygulamalar da içermektedir. Ancak tasarımla kalite ve PAT uygulanırken bazı zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bunlar;

- ✓ Kuruluşların geleneksel üretime daha sıcak bakması
- ✓ Tasarımla kalite ve PAT uygulamalarının uzun vadede yaratacağı avantajların, ticari yararların ve üstünlüklerin öngörülememesi
- ✓ Kuruluşların onay sürelerinin uzaması düşünülmesi ve ortaya daha fazla problem çıkacağı düşünülmesi sebebiyle resmi otoriteye bilgi vermek istememesi
- ✓ Bu yaklaşımlar kullanıldığında yeni olmaları sebebiyle ruhsatlandırma için bilgi eksikliği bulunması ve ayrıca personellerin, denetçilerin bu yeni anlayışla ilgili eğitime gereksinim duymaları
- ✓ Yeni bir sistem olmasından kaynaklı bilgi rehber ve kaynakların yetersizliği
- ✓ Farklı departmanların (Ar-Ge, kalite kontrol, kalite güvence, üretim, ruhsatlandırma gibi) ve disiplinlerin entegrasyonuna ihtiyaç duyulması
- ✓ Özellikle PAT araçları için gelişmiş, pahalı son teknolojiye uygun şekilde ekipman ve teknolojilere ihtiyaç duyulması
- ✓ Kavramın anlaşılmasından kaynaklı sık kontrol yapılacağı düşünülmesi böylelikle sürenin uzayacağı ve maliyetin artacağı kanısı

Sonuçta bu kadar olumsuz yargı ve zorluklara rağmen tasarımla kalite ve PAT ilaç sektörü ve kozmetik sektöründe kullanılmaya başlandığı FDA kaynakları ile desteklenmektedir. Bu kaynağa göre tasarımla kalite yaklaşımıyla ruhsat başvurusu yapan firmalarda artış gözlemlendiği gözlenmiştir. Böylelikle rehber ve kaynaklar da artmaktadır. Tasarımla kalite ile üretilen ürünlerde ürün kalitesinin artmış olduğu gözlenmiştir. Bu da ürün kalitesi ve risk yönetiminin iyileşmiş olması açısından kuruluşların, resmi sağlık otoriteleri ve hastalar tarafından üstünlüğe dönüşebileceği gerçeğini bizlere göstermektedir [42, 43].

2.15.1. QbD Avantajları

- Hasta/müşteri güvenliliğine ve ürünün verimliliğine odaklanır.
- Ürün üretim sürecinin ve metotlarının bilimsel olarak anlamı tamamlanır.
- QbD ürün tasarımı ve süreç ilerlemesini gerektirir.
- Risk değerlendirilmesine dayandırılır.
- Hayati kalite özellikleri tanımlanır ve onların son ürünün kalitesindeki etkisi analiz edilir.

- QbD çalışan ve doğru metot ya da süreç teklif eder.
- İş hayatındaki faydaları da QbD'nin kabullenilmesini destekler [16].

2.15.2. QbD'nin Uygulanmasındaki Zorluklar

PAT ve QbD üzerinde etkili olmak için araçlardan faydalanmak ve parametreler için de veri birikimine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca QbD-PAT uygulamaları için gerekli ekipmanın var olması bir zorunluktur. Bu açıdan QbD'nin nerede kullanılması gerektiği ile ilgili bir karışıklık söz konusu olabilmektedir. FDA Faz 2 aşamasında kullanılmasını önermektedir. Ancak kullanılmasının bu aşamada gerekliliği tartışılabilir. Çünkü gelişim seviyesi Faz 2 aşamasında zirvededir. Bunu yerine tasarım alanı geliştirilebilir. Karşılaşılan zorluklar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Alışlagelenin dışında yapılması gerekenlerin isteksizliğe neden olması
- Yapılması gereken ilave işlem ve prosedürlerin olması
- Uygulama için teknoloji eksikliğinin var olması
- Çoklu seriler halinde analizlerin gerçekleştirime zorunluluğu
- FDA aracılığıyla QbD'nin tutarsızlığı FDA'nın QbD'yi tutarlı biçimde ele almamış oluşu ve kayıtlarda bulunmaması
- Endüstri için somut bir rehberin olmaması
- Kuralları koyanlar QbD başvurularını halletmeye hazır olmama ihtimalleri
- Uluslararası mevzuat yapılarındaki eksiklikler [16]

2.15.3. Tasarımla Kalitenin (Quality by Design, QbD) Bazı Uygulamaları

QbD çözünme testinde, hem ürünün aktif gücünü anlamak hem de giren parametreleri veya süreçteki değişikliklerin etkisini ölçmek için önemli bir araç haline gelmiştir. Klinik açıdan kalitenin bir göstergesi olarak mevcut biyodeşerlik kılavuzları ve biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (Biopharmaceutics Classification System, BCS), in vitro çözünme testi kullanımı için platform oluştururlar ve fizyolojik temelli emilim modelleme yaklaşımı da son zamanlarda bilim insanlarının ilgisini çekmiştir. Bu durum klinik formülasyon geliştirmede ve daha sonraki geliştirme aşamasında başarısızlık riskini aza indirmek için etkin madde özelliklerinin değerlendirilmesinde, in vivo-in vitro korelasyon (In Vivo-In Vitro Correlation, IVIVC) oluşturulmasında ve biyomuafiyet savunmasına yardımcı olmak için uygulanmıştır [23, 44-51].

Ayrıca literatür incelendiğinde tasarımla kalite yaklaşımı ve yapay sinir ağı modellemesi ile ilgili yapılmış çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak tasarımla kalitenin ilaç uygulamasında geleneksel yöntemle göre nasıl bir sonuç vereceği incelenmektedir [25].

Lan Zhang ve Shirui Mao QbD' nin gerçekleştirdikleri başka bir literatür çalışmasında ise ilaç uygulamalarında ve geliştirilmesinde QbD'nin rolü incelenmiştir [52].

FDA son yıllarda özellikle biyolojik ilaçların üretim işlemleri için daha fazla kontrole ihtiyaç olduğunu fark etmiştir. Buna yönelik ilaç üretiminin modernizasyonu ve ürün kalitesinin geliştirilmesi için girişim başlatmıştır. Biyofarmasötik alanda da QbD çoğunlukla etkin madde üretim prosesleri üzerine odaklanmıştır [53]. Steril ürünlerin üretim proseslerinin tasarım ve kontrolü sterilite gereklilikleri açısından QbD ve PAT için açık bir hedef haline gelmiştir [54]. QbD yaklaşımı ve mevcut yaklaşım arasında derin farklılıkların varlığı belirgindir [34].

2.15.3.1. Literatürde QbD Uygulamaları

2.15.3.1.1. Kromatografi Tekniği İçin QbD Uygulamaları

Safsızlığın Belirlenmesinde

Li ve ark. 2003 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada farmasötiklerde safsızlığın belirlenmesi amacıyla çok faktörlü deney optimizasyonu yöntemini kullanmışlardır. Bu amaçla Plackett-Burman deneysel tasarımından faydalanmışlardır. Bu yöntemle yapılması gereken deney sayısı azalarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini göstermişlerdir [55].

Peter ve ark. (2010) vankomisin içerisindeki safsızlıkların ayrımı için özel bir yazılım ile UHPLC yöntemindeki tasarım denemelerindeki yaklaşımı QbD ile kullanarak vermişlerdir. Geleneksel yaklaşım olan HPLC eğitim metodlarının bu safsızlıkların 13'ünü ayıracak kapasitesi vardır. QbD yaklaşımı kullanılarak 2-pm ACQUITY UHPLC Column kullanılarak 26 safsızlık ayırma işlemi yapılabilmektedir [56].

Kromatografi İçin Kullanılan Kolonların Görüntüsü

Ye ve ark. [57] gerçekleştirdikleri çalışmada piyasada bulunan ve ayırt edici özellikleri farklılık gösteren yedi adet ters faz kromatografi kolonunun farklı pH değerlerinde gösterdikleri stabilite performanslarını deneysel tasarım ile tayin ettiklerini bildirmişlerdir. Bu metod QbD metodunun gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Bu sayede QbD ile UHPLC kullanımı sonucu son zamanlarda daha iyi ve yüksek verimle ayırım yapan kolonlar keşfedilmiştir [58].

HPLC Metodunun İlaç ve Maddeler İçin Gelişimi

Monks ve ark. HPLC yöntemini QbD prensipleri ile birleşimin uygulanması yaklaşımı ile ilgili çalışmaları bulunmaktadır. HPLC için önemli olan farklı parametrelerin ve değişkenlerin optimizasyonu için bilgisayar programları kullanarak yöntem optimizasyonu gerçekleştirmişlerdir.

David ve ark.(2012) protamin sülfat için analitik metodun optimizasyon ve gelişimi açısından QbD yapıları üzerinde çalışmışlardır. Buna bağlı olarak doğru yöntemi geliştirmişlerdir. Box-Behnken deneysel tasarımı kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Kapiller Elektroforez

Lin ve ark. [60] deneysel tasarım ve kapiller elektroforezi üzerinde kozmetik alanında kullanılan hidroksinon, kojik asit ve arbutinin eş zamanlı analizlerini gerçekleştirebilmek için çalışmışlar gerçekleştirmişlerdir. İstatiksel parametreler optimizasyon yöntemi için kullanılmıştır.

Stabilite Çalışmaları

Karmarkar ve ark. [61] ilaçların içerdikleri koruyucu kimyasal maddeler; bu maddelerin indirgenmiş durumları ve oksidasyonları, piyasadaki diğer koruyucu kimyasal maddelerden iyi olmalıdır. Ayrıca bu koruyucu kimyasal maddelerin indirgenme ürünleri çözücü içinde çözünebilirliktir. Optimizasyon işlemi DOE yaklaşımını içeren AE™ uygulaması kullanılarak yapılmıştır. İlerlemeye ve gelişime dayalı olan QbD tasarım alanı; yönetim alanındaki tüm metotlar için metotların performanslarına özel olarak metotların karakteristik yapısı, sınırları ve kullanılan metodun doğru sonuç vermesiyle metodu destekler.

UHPLC İçerisinde Metot Gelişimi

Fekete ve ark. [62] ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi doğru sonucu yüksek ihtimalle öngören ve ultra yüksek performansla zaman açısından da harcanan süreyi azaltabilen, bilgisayar destekli simülasyonlarının UHPLC uygulamaları için uygun, faydalı bir tasarı alanı olduğunu kanıtlayan ve bu tasarı alanı ile bu kromatografi tekniği geliştirilmiştir.

2.15.3.1.2. Diğer Kromatografi Teknikleri

LC-MS Kromatografisinde Gelişimi

Turpin ve ark. [63], sıvı kromatografisinin gelişim metoduna yaklaşım olarak QbD'yi örnek vermektedir. Yayımlanmış olduğu makale ise üç parçadan oluşmaktadır. Bunlar; deneysel alan, bilgi alanı, tasarım alanıdır. Kolonun görüntülenmesi deneyi için bakıldığında, tedavi

verileri tahmini sağlamlık metodunun miktarı açısından kolon görüntülerine son yaklaşımı ve ilerlemeleri içermektedir. Parametreler ayırtırmaya olan etkilerine göre iki tipe ayrılmaktadır. Bunlardan birincisi; kolon görüntülemenin ayırtırmaya etkisi, pH değeri, organik çözücü çeşitleri, eğim zaman ve kontrolüdür. İkincisi ise; etkili hava akışı, eğim durumu, sıcaklık ve iyon çifti etkisidir.

Biyoanalitik Yöntemde Gelişimi

Torrealday ve ark. [64] floresans tepkisi üzerinde etkisi olan kromatografi üzerinde etkisi olan kromatografinin optimizasyonları için deneysel tasarımı alanında kullanılan ve telmisartan içerisindeki ürün miktarını bulmak için HPLC floresans biyoanalitik yöntemini geliştirilmiştir. Çalışılan değişkenlerden hangisinin geri dönüş üzerinde etkisi olduğunu ve merkezi karma tasarım çıkarımı yapabilecek hedef tepki için tasarım alanı ve optimal koşullarda tepki yüzeyinden alınabilip değerlendirilebilmesi için oluşturulan tasarım alanı olarak iki tasarımın kombinasyonuna başvurulmuştur.

Çözünme Çalışmalarında Gelişimi

Milenkovic ve ark. [65] çözünme örneklerindeki sağlamlığı kanıtlayabilmek için bu deneysel alanda çözünme örneklerinin içerisindeki digoksin sıklığını belirleyebilmek amacıyla HPLC metodunu QbD ile geliştirmişlerdir. Küçük değişiklikler sonucu asetonyril içerisindeki etkisi taşınabilir fazın akış oranını, kolon sıcaklığını digoksinin doygunluk oranının karakteristik yapısı arasındaki kolon genişliği tam yapı için kullanılabildiği bulunmuştur. Sunulan HPLC metoduna digoksinin kalite ve sabitlik testinde başvurulmuştur [65]. Huang ve ark. [66] çeşitli metotlar ile ivmelendirilmiş sabitlik üzerine tablet çözünmesi için QbD üzerinde çalışmışlardır. QbD; çalışma alanlarıyla ilgili yayımlanmış makaledeki ilaca ve sürecin ilerlemesine yardımcı olan kolayca entegre edilebilen bir yaklaşımdır.

2.15.3.1.3. Spektroskopik Ölçümler ve Yöntemler

Kompleks Spektroskopik Verilerin Elimine Edilmesinde

Chen ve ark. [67] nin çalışmalarında PAT bazı spektroskopik konuların gerçek zamanlı kontrol sürecinin amacını kavrayabilmek için üretimdeki bazı zorluklara odaklanmıştır. Bu amaca ulaşabilmek için ham ve karmaşık spektroskopik verilerin daha yalın, anlaşılabilir bir dile çevrilmesinde PAT'ta kullanılan bilgisayar ve yazılımların kullanılabileceği dile getirilmektedir. Böylelikle PAT ilaç ve biyoteknoloji şirketleri tarafından artık daha fazla bilinip benimsenmiştir. Ayrıca süreç kontrol sisteminin sağlamlığı ve kontrol stratejisinin tamamının

geliştirilebilmeye açık olması gelecek vaat eden bir sistem olarak tarif edilebilmesini sağlamaktadır.

Kütle Spektroskopisi

Wu ve Vogt [68] in görüşlerine göre kütle spektroskopisindeki ileri düzey gelişmeler, gaz fazı için ilaç ve biyolojik bileşenlerin kiral analizlerinin gerçekleştirilmesinde gelecek vaat eden bir tasarım alanına sahip QbD'ye dayandırılarak geliştirilebilir. MS tekniğindeki kiralize analiz zorluklarının barındırılması açıklanarak QbD ile bu zorluklar azaltılabilir.

Yakın İnfrared

Morton [69] QbD yaklaşımını yakın infraredi içine alarak ilaç üretimi hakkında yeniden bir görüş ile ele almıştır. Krause [70] QbD'yi yeniden yakın infrared ile birleştirerek ele almıştır ve analitik metotların analitik metotlar ile QbD'nin prensplerinin temelini bir ilişkisi olduğunu ifade etmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

Tez çalışması kapsamında farklı firmalar ile iletişime geçilerek, doğrudan ziyaret yolu ile firmalara gidilmiştir. Buna bağlı olarak elde edilen bilgiler firma künyelerinde belirtilmiştir. Buna göre, ilk olarak 12.12.2018 tarihinde İzmir’de bulunan fabrikaya ziyaret gerçekleştirilmiş olup, firma künyesi Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (A Firması)

<i>Firmanın Kuruluş Tarihi:</i>	2000
<i>Firmanın Ürettiği Ürün Portföyü Ve Ürün Skalası:</i>	400’e yakın ürün. Vücut bakım, saç bakım ürünleri, cilt bakım ürünleri, güneş ürünleri, duş jelleri, sabun, şampuan gibi kozmetikler
<i>Firmanın Üretim Fabrikasının Bulunduğu Yer:</i>	İzmir-Kemalpaşa
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Yarı otomasyon
<i>Firmada Yapılan Kontroller:</i>	İnproses kontrol, koku, renk, pH, viskozite, turbidimetri (bulanıklık), stabilite, yoğunluk, saflık (HPLC ile) analizleri.
<i>Firmada Kalite Güvencesi Varlığı:</i>	Kalite güvence belgelerinin, ISO 9001:2008, ISO 22716:2007, ISO 22000:2005, ISO 9001:2015 sertifikalarının varlığı.
<i>Firmanın Üretim İçin Kullandığı Yöntem:</i>	Geleneksel
<i>Firmanın PAT İçin Görüşleri (PAT Bilinirliği):</i>	Bilinmiyor
<i>Firmada Var Olan Departmanlar:</i>	Kalite kontrol ve Ar-Ge laboratuvarı, analiz, ürün geliştirme, kalite ve mikrobiyoloji çalışmaları
<i>Firmada Çalışan Personel Sayısı:</i>	30
<i>Firmanın GMP Uygunluğu:</i>	GMP’ye uygun üretim mevcut
<i>Firmada Varolan Cihazlar ve Yapılan Validasyonlar:</i>	Viskozimetre, pH metre, santrifüj, manyetik karıştırıcı, ısıtıcı, mikropipet, HPLC. HPLC validasyonunun düzenli aralıklarla gerçekleştirilmesi.
<i>Firmada Uygulanan Mevzuatlar:</i>	GMP, ISO 9001
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Fason, kendi üretimi

İzmir Kemalpaşa’da bulunan yaklaşık 20 yıllık olan bu kozmetik firmasında 30 kişi ile doğal içerikli kozmetik ürünlerin üretimi fason üretim ve aynı zamanda kendi üretimi yapılmaktadır. Firmada kalite kontrol ve AR-GE laboratuvarı, analiz, ürün geliştirme, kalite ve mikrobiyoloji çalışmalarının yapıldığı departmanlar bulunmaktadır. Firma GMP standartlarına uygun olarak üretim yapmakta olup ISO 9001 sertifikalarını almış bir firmadır.

Firma GMP standartlarına uygun bir üretim yapmakta olup Ar-Ge konusunda da üniversite-sanayii işbirliği ile yenilikçi bir yol izlemektedir. Firma üretimde kullanacağı ham maddeler ve oluşan ürünler fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak kontrol edilmektedir. Test sonucuna göre ham maddeler uygun görülürse ham madde alanına girmektedir. Ham

maddelerin analiz sertifikası varlığında bile ham maddeler fiziksel ve kimyasal olarak analiz edilmektedir. Laboratuvar ortamında bu maddelerle üretim yapıp bir prototip ürün oluşturulmakta ve bu prototip fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik teste tabi tutulmaktadır. Fiziksel ve kimyasal olarak koku, renk, pH, viskozite, turbidimetri (bulanıklık), stabilite, yoğunluk, safsızlık (HPLC ile) analizleri yapılırken, raf ömrü testleri de uygulanmaktadır.

PAT bilinirliği mevcut olmamakla birlikte aslında HPLC ile QbD çok rahat bir biçimde kombine halde kullanılabilir. HPLC’de önemli olan parametrelerin varlığı(sabit faz, ısı, çözücünün pH değeri gibi) ve bunların optimizasyon zorluğu aslında PAT ve PAT araçlarını zorunlu hale getirmiştir. Bu işlemlerin manuel olarak yapılması hem maliyetli olabilmekte hem de zaman açısından uzun sürebilmektedir. QbD alanı içerisinde olan PAT literatürde de belirtildiği gibi birçok çalışma sonucu doğru yöntem bulunarak yapılmalıdır. Buradaki maddeler için de doğru yöntem geliştirilmeli ve buna göre üretim yapılmalıdır. Aslında parametreler QbD çalışma alanı içerisinde değerlendirilmektedir. Bu işlem de bilgisayar modellenmiş uygulama ve kolon verilerine göre yapılmaktadır. Bu yüzden HPLC PAT için kullanılabilir çok kolay bir araçtır. HPLC de kullanılan kolon seçimi, deney optimizasyonları, tasarım alanları, risk değerlendirmeleri içeren kontrol stratejileri ile QbD teknolojileri kullanılarak sürekli gelişime katkı sağlanabilir. Ayrıca bir PAT aracı olabilen FT-IR iki ürünün aynı olup olmadığını belirlemede, fonksiyonel grupların belirlenmesinde rahatlıkla kullanılabilir olduğundan özellikle istenilen ürünü elde etmede, reaksiyonların takibi ve ham madde kalitesinin sağlanmasında QbD’ye uygun bir araçtır.

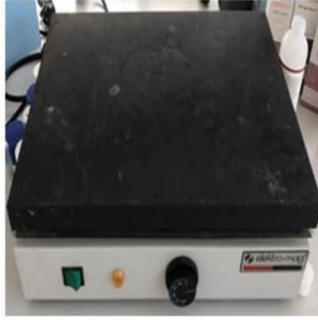
A Firmasında kalite kontrol departmanında bulunan HPLC cihazı safsızlık ve ayırma yöntemi olarak, santrifüj cihazı karışımların yerçekimi ve yoğunluk farkının etkisiyle çökme prensibine göre ayıran bir cihaz olarak, ısıtıcı, maddeleri veya karışımları ısıtmak için, pH metre karışımların veya maddelerin pH değerini ölçmek amacıyla, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı genellikle sıvıları ısıtarak karıştırmak için, karıştırıcı ısıtma olmadan maddelerin karışımı amacıyla, etüv sterilizasyon ve kurutma amacıyla, otoklav buharlı sterilizasyon amacıyla, turbidimetre suyun bulanıklığını ölçmek amacıyla, viskozimetre karışımların veya maddelerin akışkanlığını ölçmek için, vortex solüsyonun girdap oluşturarak daha iyi karışması amacıyla kullanılmaktadır (Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.)



(A)



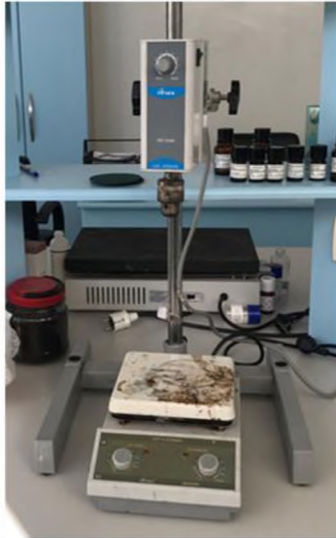
(B)



(C)



(D)

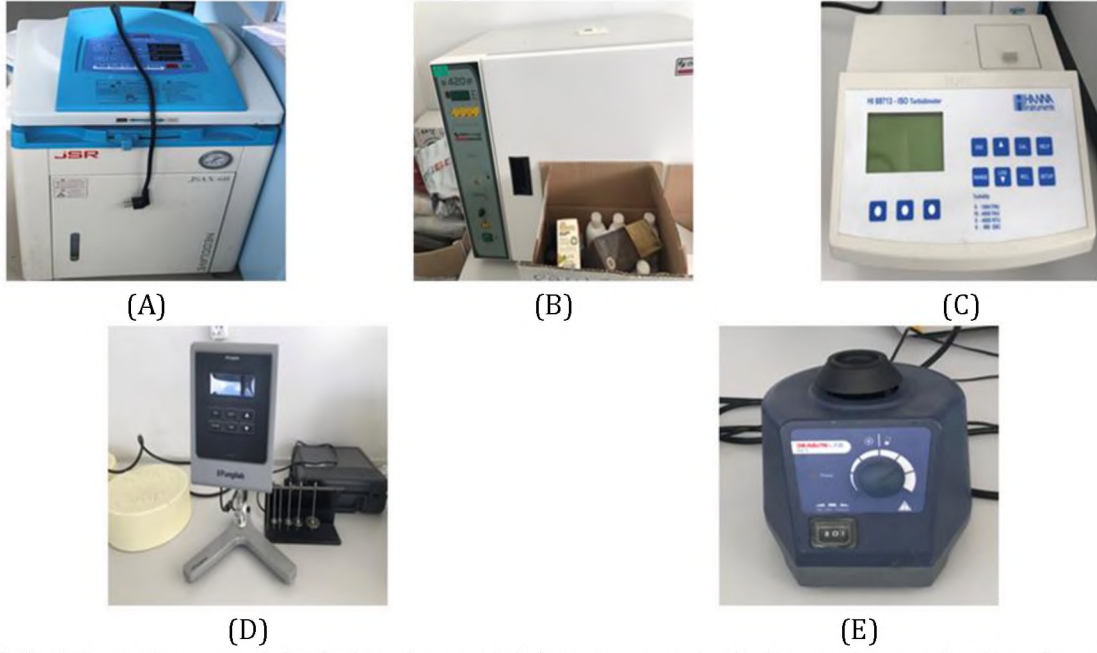


(E)



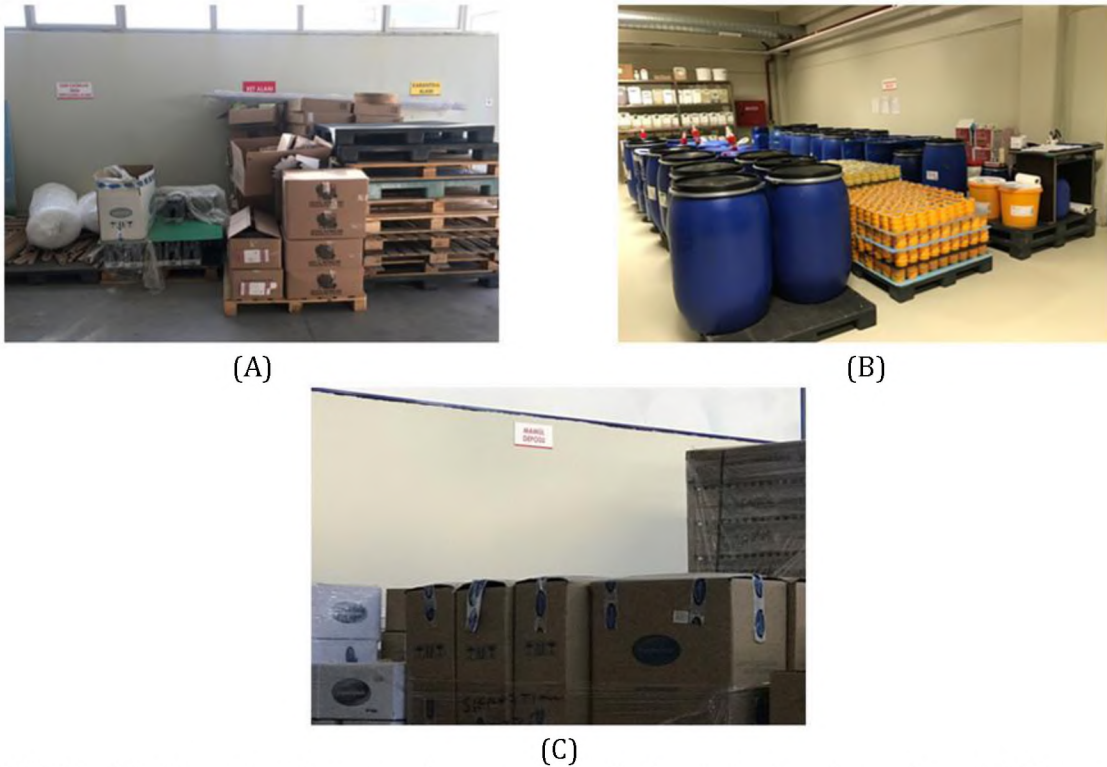
(F)

Şekil 3.1. A firmasında ki kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar (A) HPLC Cihazı, (B) Santrifüj Cihazı, (C) Isıtıcı, (D) pH metre, (E) Isıtlı Manyetik Karıştırıcı, (F) Karıştırıcı



Şekil 3.2. A firmasındaki kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar devam (A) Otoklav, (B) Etüv, (C) Turbidimetre, (D) Viskozimetre, (E) Vortex

Kozmetik üretim birimleri; ham madde depo alanı, üretim alanı, paketlenme alanı, sabun üretim alanı ve alkollü üretim alanı olmak üzere beş ayrı kısımdan oluşmaktadır ve firmadaki yer ve tavanlar epoksi ile kaplanmış olup üretim materyalleri kromdur. Alan içerisinde çekilen fotoğraflar Şekil 3.3.'te gösterildiği gibidir:



Şekil 3.3. (A) Karantina alanı, ret alanı ve geri çağırılan ürün depolama alanı, (B) Ham madde depolama alanı, (C) Mamül deposu

Firmada ham maddeler analiz sertifikasıyla birlikte alınmasına rağmen ham maddelerin fiziksel, kimyasal olarak kontrol ediliyor olması üretim açısından olumlu bir özelliktir. Ancak inproses kontrol üretim sonunda oluşabilecek herhangi bir olumsuzluk sonucunda serinin imha edilmesi demektir. Üretilen ürünler kalite kontrol testlerinden geçirilir. Bir terslik yaşanması halinde bu tersliği düzeltme çabasına girilir. Terslik düzeltilemeyecek seviyede ise imha edilir. PAT teknolojisi ile üretilen ürünler terslik tespiti olduğu anda (ki bu üretim esnasında da fark edilebilir) müdahale gerçekleştirilerek terslik düzeltip üretime kalındığı yerden devam edilir. PAT teknolojisi pahalı bir teknolojidir ancak uzun vadede karlı bir teknolojidir.

İkinci olarak Ankara Ulus'ta bulunan firma ile 29/04/2019 tarihinde görüşme gerçekleştirilmiş olup, firma künyesi Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3. 2. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (B Firması)

<i>Firmanın Kuruluş Tarihi:</i>	2000
<i>Firmanın Ürettiği Ürün Portföyü Ve Ürün Skalası:</i>	Parfüm, deodorant, vücut bakım, saç bakım ürünleri, güneş ürünleri, duş jeli, şampuan gibi renkli kozmetikler ve diş macunları hariç bütün kozmetikler
<i>Firmanın Üretim Fabrikasının Bulunduğu Yer:</i>	Ankara-Ulus
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Yarı otomasyon
<i>Firmada Yapılan Kontroller:</i>	İnproses kontrol
<i>Firmada Kalite Güvencesi Varlığı:</i>	Kalite güvence belgelerinin, ISO 22716:2013 sertifikası, GMP belgesi varlığı.
<i>Firmanın Üretim İçin Kullandığı Yöntem:</i>	Geleneksel
<i>Firmanın PAT İçin Görüşleri (PAT Bilinirliği):</i>	Bilinmiyor
<i>Firmada Var Olan Departmanlar:</i>	Ar-Ge kalite kontrol, üretim, kalite güvence, ruhsatlandırma
<i>Firmada Çalışan Personel Sayısı:</i>	30
<i>Firmanın GMP Uygunluğu:</i>	GMP'ye uygun üretim mevcut
<i>Firmada Varolan Cihazlar ve Yapılan Validasyonlar:</i>	Viskozimetre, pH metre, santrifüj, manyetik karıştırıcı, ısıtıcı, mikropipet, gaz kromatografisi cihazı (GC). GC validasyonu için başka firmalardan destek alınması.
<i>Firmada Uygulanan Mevzuatlar:</i>	GMP, Sağlık Bakanlığı, TİTCK
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Fason, kendi üretimi

Ankara Ulus'ta bulunan 20 yıllık olan bu kozmetik firmasında 30 kişi ile renkli kozmetikler ve diş macunu hariç tüm kozmetik ürünlerin üretimi fason üretim ve aynı zamanda kendi üretimi yapılmaktadır. Firmada Ar-Ge kalite kontrol, üretim, kalite güvencesi, ruhsatlandırma olarak dört ana departman bulunmaktadır. Firma GMP standartlarına uygun

olarak üretim yapmakta olup Sağlık Bakanlığı'nın mevzuatına da uygunluk gösterip ürün bildirimini yapan bir firmadır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından da altı ayda bir denetlenmektedirler.

Firmanın inproses analiz ile son kalite kontrolünü yapmasıyla birlikte geleneksel bir yöntemle üretimi gerçekleştirmesi sebebiyle firma üretilen üründe bir hata veya bir olumsuzluk çıktığı takdirde serinin olduğu gibi imha edilmesi kaçınılmaz bir gerçektir. Bu da maddi kayıpların fazlasıyla yaşanacağını bize göstermektedir. Ayrıca ham maddelerin firma tarafından Avrupa Standartlarına uygun, kalite belgeleri mevcut olan analiz sertifikalı olarak üretici firmadan alınmaktadır. Ham madde kontrolünün yapılmamış olarak üretim gerçekleştirilmesi de üretimin ne kadar verimli olacağı sorusunu akıllara getirmektedir. Firmada başından beri gelenekselleşmiş olan GC ile uçucu yağ ve esans analizi yapılmakta olup GC cihazının da validasyonu belirli aralıklarla başka firmaların desteği ile gerçekleştirilmektedir. Ancak üretim sırasında formülasyonda ham madde ekleme veya çıkarma gibi bir değişiklik yapılmak istendiği takdirde bunun için GC cihazının validasyonu tekrar yapılmalıdır. Sadece inproses analiz yapılması bir sıkıntı yaşanması durumunda tüm üretim gerçekleştirildikten sonra bunun fark edilmesi demektir.

PAT ile üretimde, üretim esnasında bir sıkıntı veya problem oluştuğunda hem anında müdahale edilebilir hem de formülasyonda bir değişiklik yapılmak istenirse üretim esnasında bu gerçekleştirilebilir. Örneğin; firmada var olan GC cihazı MS ile birleştirilerek üretimde kaliteyi artırılabilir. GC-MS özellikle kiral analizlerdeki zorluklarda kullanım açısından iyi bir PAT aracıdır. Yüksek sıcaklıktaki gerçekleşen bu analizlerde hem safsızlık analizi hem de miktar tayini rahatlıkla yapılabilirken etken maddenin değişimi, bozunması, geçimliliğinin tespiti gibi durumlar QbD ve PAT ile kolaylaştırılabilir. Bir PAT aracı olan NIR ve FT-IR ile de kalitatif ve kantitatif analizler rahatlıkla yapılabilir. Örneğin; üretimde ne kadar madde üretileceğini FT-IR ile PAT aracı kullanılarak öngörülebilir (Lin ve ark.) [41] Böylelikle üretimde kalite, verim düzeyi artarken uzun vadede maddi anlamda kayıp da en aza indirgenir.

Üçüncü olarak İstanbul Ümraniye’de bulunan firmaya 01/07/2019 tarihinde ziyaret gerçekleştirilmiş olup, firma künyesi Tablo 3.3.’te verilmiştir.

Tablo 3. 3. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (C Firması)

<i>Firmanın Kuruluş Tarihi:</i>	2018
<i>Firmanın Ürettiği Ürün Portföyü Ve Ürün Skalası:</i>	Vücut bakım ürünleri, temizleyiciler ve tonik, kişisel hijyen ürünleri, erkek saç ürünleri, erkek tıraş ürünleri, el-ayak bakım ürünleri, renkli kozmetikler, saç bakım ürünleri, kişisel bakım ürünleri.
<i>Firmanın Üretim Fabrikasının Bulunduğu Yer:</i>	İstanbul-Ümraniye
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Yarı otomasyon
<i>Firmada Yapılan Kontroller:</i>	İnproses kontrol
<i>Firmada Kalite Güvencesi Varlığı:</i>	Kalite güvence belgelerinin, ISO 22716:2013 sertifikası, GMP belgesi varlığı.
<i>Firmanın Üretim İçin Kullandığı Yöntem:</i>	Geleneksel ancak SAP (sistem, uygulamalar, ürünler) sistemi ve kalite yönetimi uygulanmak istenmektedir.
<i>Firmanın PAT İçin Görüşleri (PAT Bilinirliği):</i>	Bilinirliği az
<i>Firmada Var Olan Departmanlar:</i>	Kalite kontrol laboratuvarı, üretim laboratuvarı, Ar-Ge laboratuvarı, mikrobiyoloji laboratuvarı, ambalaj laboratuvarı, depo alanı, deiyonize su alanı.
<i>Firmada Çalışan Personel Sayısı:</i>	20
<i>Firmanın GMP Uygunluğu:</i>	GMP belgesi 2 ay içerisinde onaylanacak.
<i>Firmada Varolan Cihazlar ve Yapılan Validasyonlar:</i>	FT-IR, toz imalat mikseri, titrelek elek, mikronizer, toz baskı makinası, santrifüj, tüp kapatma makinası, homojenizatör, texture analizer, nem tayin cihazı, refraktometre, viskozimetre. Kalibrasyon için başka firmalardan ve cihazlarından alındıkları yerden destek alınmaktadır.
<i>Firmada Uygulanan Mevzuatlar:</i>	GMP, Sağlık Bakanlığı
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Fason, kendi üretimi

Firma İstanbul Ümraniye’de bulunun ve yaklaşık bir yıldır kozmetik sektöründe bulunan bir firmadır. Firma renkli kozmetikler, antiaging ürünler, kişisel bakım ürünleri, hijyen ürünleri, tıraş ürünleri gibi kozmetik ürünlerin üretimini yapmaktadır. Daha çok renkli kozmetik ürünlerinin üretimini yapan bu firma kalite kontrol laboratuvarı, Ar-Ge laboratuvarı, üretim alanı, depo alanı gibi birçok departmandan oluşmaktadır. Firma hem fason üretim yapmakta hem de kendi üretimini yapmaktadır. Firmada ham maddeler sertifikalarıyla birlikte alınmakta olup kontrolleri yapılmaktadır. Daha sonra inproses analizlerle kalite kontrol yapılmaktadır. Geleneksel yöntemi benimsemiş olan bu firmada herhangi bir hata sırasında veya üretimde

yapılmak istenen bir değişiklik sırasında müdahale edilememektedir. GMP kontrolünü geçmiş ve yaklaşık iki ay sonra GMP uygunluğu belgesi çıkacak olan bu firma kalite yönetimi ve SAP (sistem, uygulamalar, ürünler) adlı sistem uygulanmak istenmektedir. Firmanın PAT ve QbD'ye bakış açıları olumsuz olmamakla birlikte firmadaki PAT bilinirliği azdır. Aslında bu firmada üretilen kozmetik ürünler için PAT araçları kullanılmaya çok uygundur. NIR, raman spektrokopisi, LIF (ışık kaynaklı floresans), X-Ray kırınım cihazı, FT-IR gibi PAT araçları; kalitatif analiz, kantitatif analiz, granülleşmenin tam olarak sağlanması, ufaltma işlemleri, sıkıştırılabilirlik için çok uygun araçlardır. Örneğin, X-Ray kırınım cihazı molekülün kristal yapısını kontrol eden bir cihazdır ve böylelikle örneğe ait olmayan farklı bir pik görüldüğü takdirde bozunma ve/veya geçimsizlik varlığından bahsedilebilir. Proses devam ederken eş zamanlı alınan örneklerden X ışınları kırınım desenlerine bakılarak prosesin devamlılığı ile ilgili anlık ve doğru bilgiye erişilebilir. Bu sayede PAT kullanılarak eş zamanlı geri bildirim sağlanmış olur. Firma PAT yaklaşımındaki bu araçları kullanarak kaliteyi üst seviyeye çıkarıp hata oranını en aza indirgeyerek piyasaya güvenli kaliteli ürünler sunabilir.

Dördüncü olarak İstanbul Sancaktepe’de bulunan firmaya 01/07/2019 tarihinde ziyaret gerçekleştirilmiş olup, firma künyesi Tablo 3.4.’te verilmiştir.

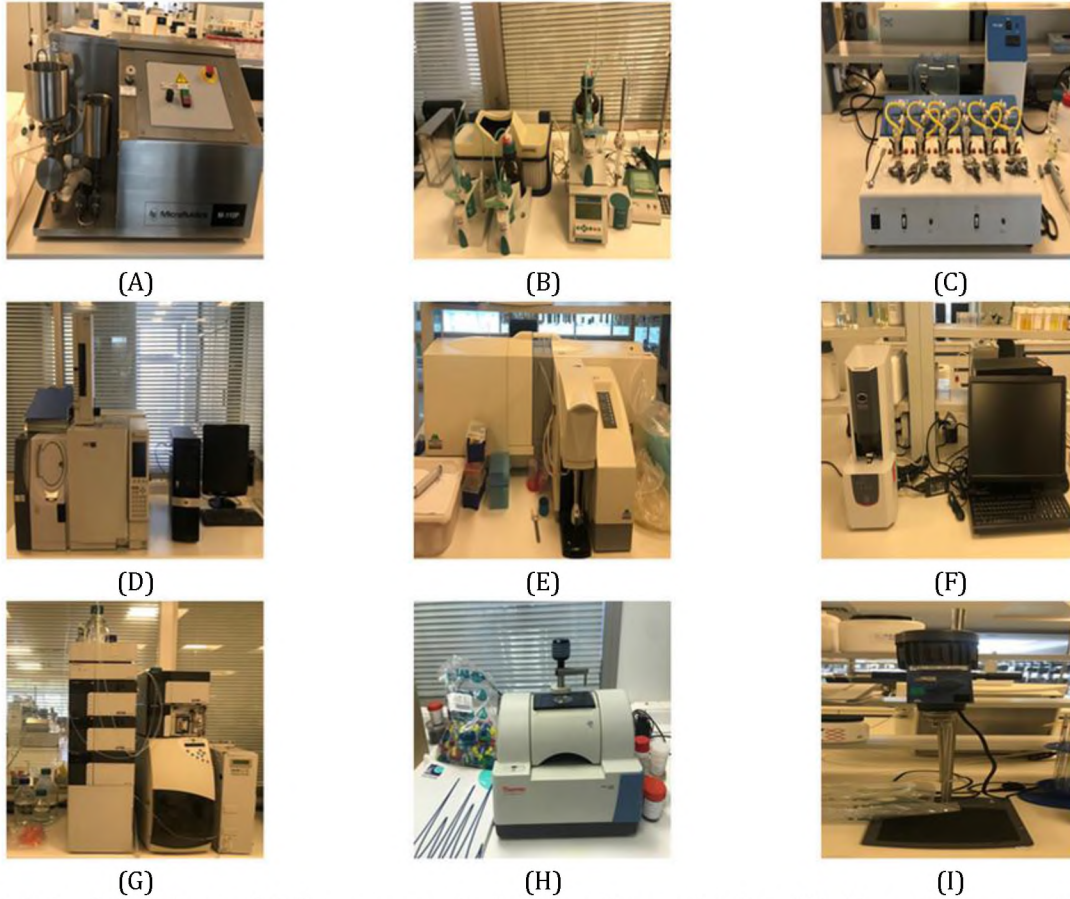
Tablo 3. 4. Ziyaret sonucu elde edilen firma künyesi (D Firması)

<i>Firmanın Kuruluş Tarihi:</i>	2002
<i>Firmanın Ürettiği Ürün Portföyü Ve Ürün Skalası:</i>	Şampuanlar, tüy dökücü kremler, saç için serumlar, çocuklar için şampuanlar ve kremler
<i>Firmanın Üretim Fabrikasının Bulunduğu Yer:</i>	İstanbul-Sancaktepe
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Yarı otomasyon
<i>Firmada Yapılan Kontroller:</i>	Fiziksel, mikrobiyolojik, kimyasal, kalite kontrol, primer ambalaj, sekonder ambalaj, bitmiş ürün kontrolü, ham maddelerin ve üretimde kullanılacak olan ürünlerin kontrolleri, stabilite testleri, stres testleri, inproses kontroller
<i>Firmada Kalite Güvencesi Varlığı:</i>	Kalite güvence belgelerinin, ISO 22716:2013 sertifikası, GMP belgesi varlığı(SGS onaylı ve Sağlık Bakanlığı onaylı).
<i>Firmanın Üretim İçin Kullandığı Yöntem:</i>	Geleneksel aynı zamanda SAP sistemi varlığı.
<i>Firmanın PAT İçin Görüşleri (PAT Bilinirliği):</i>	Biliniyor
<i>Firmada Var Olan Departmanlar:</i>	Kalite kontrol laboratuvarı, üretim laboratuvarı, Ar-Ge laboratuvarı, mikrobiyoloji laboratuvarı, ambalaj laboratuvarı, depo alanı, planlama, deiyonize su alanı.
<i>Firmada Çalışan Personel Sayısı:</i>	170
<i>Firmanın GMP Uygunluğu:</i>	GMP’ye uygun üretim mevcut
<i>Firmada Varolan Cihazlar ve Yapılan Validasyonlar:</i>	FT-IR cihazı, ion analizler, spektrofotometre, lazer difraksiyon partikül boyutu analiz cihazı, transdermal difüzyon hücre sistemleri, homojenizatör, UV-VIS spektrofotometresi, HPLC, UHPLC, GC, otoklav, karıştırıcı, HPLC-MS-MS, GC-MS, real time PCR. Kalibrasyon için başka firmalardan ve cihazlarından alındıkları yerden destek alınmaktadır.
<i>Firmada Uygulanan Mevzuatlar:</i>	GMP, Sağlık Bakanlığı, TİTCK
<i>Firmanın Üretim Şekli:</i>	Fason, kendi üretimi

Firmada yapılan gezi sırasında kalite kontrol laboratuvarında bulunan cihazlar Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 ile gösterilirken firmada bulunan departmanlar ise Şekil 3.6 ile gösterilmiştir. Kalite kontrol laboratuvarında bulunan HPLC’de safsızlık tespiti ve ham maddenin kontrolü sağlanırken hareketli fazı etkileyen birçok parametreler mevcuttur ve bu etkenlerin optimizasyonunu kolaylıkla sağlayabilmek için PAT araçları kullanılabilir. Örneğin; firmada bulunan FT-IR cihazı PAT ile birleştirilerek girişte yapılan kalite kontroller daha hızlı gerçekleştirilebilir. Ayrıca üretim esnasında da bu cihazla ham madde kontrolleri, diğer ürünlerin kontrolü de rahatça istenildiği zaman veya düzenli olarak yapılabilir. FT-IR ile gerçek zamanlı analizler gerçekleştirilerek kozmetiğin üretim sürecinde meydana gelen kimyasal

reaksiyonlar ve/veya ürünlerin fonksiyonel gruplarının varlığının tespitinde kullanılır bu sayede PAT'ın önemli durumlarından biri olan kontrol stratejisi gerçekleşmiş olur.

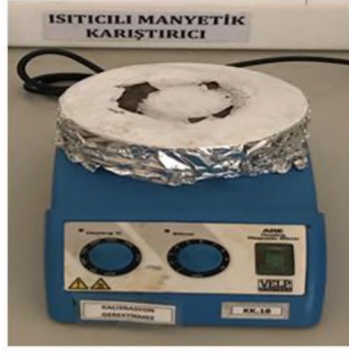
D firmasında kalite kontrol laboratuvarlarında bulunan spektrofotometre cihazı çözeltilerin içindeki madde miktarının bulunması amacıyla, homojenizatör karışımların homojen hale gelebilmesi amacıyla, gaz kromatografisi yüksek sıcaklıklara dayanıklı olan uçucu yağların saflık ve ayırma işlemleri için, UHPLC ve HPLC cihazları yüksek basınç altında sıvılardaki safsızlıkların belirlenmesi ve ayırma işlemleri için, FT-IR cihazı yapı analizlerini belirlemek, iki bileşiğin aynı olup olmadığının belirlenmesi, bileşiğin yapısındaki fonksiyonel grup analizlerini belirlemek için, UV-VIS spektrofotometresi ışın demetini yansıtarak çözeltideki moleküller ve komplekslerin belirlenmesinde, viskozimetre karışımların akışkanlığını ölçmede, dansimetre yoğunluk ve kıvam ölçmede, otoklav buharlı sterilizasyonda, ısıtıcı manyetik karıştırıcı ısı ile homojen karışım istenildiğinde, santrifüj karışımları yoğunluklarına göre ayırmak için kullanılır.



Şekil 3.4. Kalite kontrol laboratuvarında bulunan bazı cihazlar (A) Homojenizatör, (B) İyon Analizer, (C) Transdermal Difüzyon Hücre Sistemleri, (D) GC, (E): Lazer Difraksiyon, (F) UV-VIS Spektrofotometresi, (G) HPLC ve UHPLC Cihazları, (H) FT-IR Spektroskopisi, (I) Karıştırıcı



(A)



(B)



(C)



(D)



(E)



(F)

Şekil 3.5. Üretim katında bulunan kalite kontrol laboratuvarındaki bazı cihazlar (A) Dansimetre, (B) Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı, (C) Otoklav, (D) pH metre, (E) Viskozimetre, (F) Santrifüj



Şekil 3.6. (A) Yarı Mamül Bekleme Alanı, (B) Malzeme Bekleme Alanı, (C) Bitmiş Ürün Bekleme Alanı, (D) Asıl Bitmiş Ürün Bekleme Alanı, (E) Cam Atık Bekletme Noktası, (F) Atık Bekletme Alanı

Firma 2002 senesinde kurulmuş olup 170 kişi ile çalışmaktadır. Firmada genellikle şampuanlar, saç serümları, çocuklar için şampuan ve kremler, tüy dökücü kremler gibi kozmetik ürünler üretilmektedir. Firmada Sağlık Bakanlığı'na bağlı bir firmadır ve Sağlık Bakanlığı denetimlerini yılda en az bir kez düzenli olarak yaşamaktadır. Ayrıca GMP için de düzenli olarak yılda bir kez denetlenmektedir. Firma gelen ham maddeler geldiği zaman girişi kontrolü yapılmaktadır. Daha sonra ham maddeler sertifikalarıyla birlikte temin edildikten sonra firma tarafından da kalite kontrol testi yapılır. Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak kontrol edilen bu ham maddeler uygunluğa göre stoklara alınıp daha sonra üretime alınır. SAP sistemi yani sistemler, uygulamalar ve ürünlerin kısaltması ile adlandırılan bu sistemin varlığı ile ham maddelere mail yolu ile iş emri açtırılır. Firmada ham maddeler kalite kontrol bölümünde numaralandırılır ve daha sonra tartım bölümüne alınarak üretim işlemi yapılır. Firmada çalışan insanların uygunluğu, kişi sayısının yeterliliği, eğitilmiş oluşu önemli olduğundan bu hususlara dikkat edilerek her bölümde inproses bir hat oluşturulur. Kalite kontrol ekibi de mevcut yaklaşımlarla kontrolleri yapılmaktadır. Firma ayrıca SGS adlı laboratuvar test şirketinden de destek almaktadır. Üretilen ürünlerde hata sapma bildirimleri yapılmaktadır ve hatanın neden kaynaklandığını anlamak için analiz yapılmaktadır. Ürün karantinaya alınarak ürün ret olmaktadır.

Firmada PAT bilinmekte ancak maddi kaygılar sebebiyle bu yaklaşıma sıcak bakılmamaktadır. Ancak firmada bulunana ve PAT'a uygun olan cihazların varlığı ile aslında bu teknolojinin çok rahat bir biçimde uygulanabileceği açıkça görülmektedir. Çünkü bu teknoloji sistematik ve tam otomasyon sistemi olduğundan rahatça üretim yapılırken kalite kontrol veya üretim sırasında istenilen analiz yapılabilir. Örneğin; firmada bulunan FT-IR cihazı PAT teknolojisi ile birleştirilerek girişte yapılan kalite kontrolleri daha hızlı gerçekleştirilebilir. Ayrıca üretim esnasında da bu cihazla ham madde kontrolleri, diğer ürünlerin kontrolü de rahatça istenildiği zaman veya düzenli olarak yapılabilir. Firmada bulunan HPLC, UHPLC, GC-MS, UV-VIS Spektrofotometresi cihazları da kalite tasarımı için uygun cihazlar olup PAT'a rahatça entegre edilebilen araçlardır. Kalitatif ve kantitatif analizlerin hızlı gerçekleşmesine olanak sağlayarak üretimi verimli hale getirirler.

Mevcut yaklaşımla bu işlemler yapılmak istendiğinde ise zaman kaybı yaşanırken hata ihtimali PAT'a göre daha yüksek olur. Çünkü ne kadar istenirse de departmanlar aynı firma içerisinde bulunmasına rağmen birbirleriyle aynı katta bulunmamaktadır. Bulunsa bile üretim departmanı ve kalite kontrol departmanı birbirlerine uzak kalmaktadır. Herhangi bir üretim işlemi esnasında alınan numunenin kontrolü demek alınan numunenin kalite kontrol laboratuvarına götürülüp kontrol edilmesi demektir. İhtiyaç duyulması halinde fiziksel, mikrobiyolojik ve kimyasal kontrollerin de yapılması üretimde önemlidir. Bunun için de PAT gibi teknolojilerle üretilen ürünün verimi ve ürün kalitesi artırılabilir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

A firması ile kozmetik sektöründe renkli kozmetikler hariç neredeyse tüm kozmetik ürünleri üretmekte olup geleneksel yöntemi tamamıyla benimsemiş GMP kurallarıyla üretim yapan bir firmadır. Firmaya PAT ile ilgili görüşleri sorulduğunda bilinirliğe sahip olmadıkları görülmüştür. Bu durum PAT araçlarını kullanarak üretim yapmalarına engel değildir. Firmada var olan HPLC cihazı ile PAT birleştirilip QbD ve PAT içeren bir üretim gerçekleştirilebilir.

B firması da kozmetik ürünlerden vücut bakım ürünleri, cilt bakım ürünleri gibi ürünlerin üretimini yapmaktadırlar. Bu firma da geleneksel yöntemle GMP kurallarına uygun üretim yapmaktadır. PAT ile ilgili bilinirlik sorulduğunda bu firma bilginin mevcut olmadığı görülmektedir. Ancak firmada bulunan GC cihazı ile PAT birleştirilerek QbD içeren ve PAT aracı olarak kullanılabilen bir araçla kalite üretim gerçekleştirilebilir.

C firması renkli kozmetik ve kişisel bakım ürünleri üretebilen bir kozmetik firmasıdır. Firma geleneksel üretimle üretim yapmaktadır. Bu firmaya PAT bilinirliği sorulduğunda az da olsa mevcut olduğu görülmüştür. Firmada bulunan ve PAT aracı olarak kullanılabilen cihazlarla PAT uygulanabilir.

D firmasında şampuan, kişisel bakım ürünleri gibi kozmetik ürünler üretilmektedir. Bu ürünler geleneksel yöntem kullanılarak GMP kurallarına uygun olarak üretilmektedir. D firmasına PAT ile ilgili bilinirlik sorulduğunda bilinirliğin var olduğu görülmektedir. Firmada bulunan ve PAT aracı olarak kullanılabilen birçok cihazın varlığı (FT-IR, UHPLC, HPLC, MS gibi) PAT'ın rahatlıkla uygulanabileceği bir firma olduğu görülmektedir.

PAT kullanımı kozmetik sektöründe uygulaması kolay bir teknolojidir. Aslında ülkemizde bu teknolojinin kozmetik ve ilaç sektöründe uygulanması ülkemizi ekonomik açıdan dünyada bir marka haline getirebilir. Uzun vadede maddi açıdan fayda sağlayan bu teknoloji sonucunda ortaya kaliteli, verimli ve hata oranı en aza indirgenmiş ürünler üretilir. Böylece Türkiye'de üretilen kozmetik ürünlerde ve ilaç ürünlerinin verimliliğinde, kalitesinde artış gözlenir.

PAT kullanımı farmasötik endüstriye büyük katkılar sağlayacaktır. Üretilen ürünün kalite artışı ile uzman ve faydalı bir biçimde üretim ayrıca finansal değerde anlam artışı sağlamaktadır. PAT üretim parametrelerinin fiziksel ve kimyasal olarak anlayarak ayrıca sıralı materyalleri özelleştirerek sıralı materyaller hakkında bize daha iyi bilgi verir. Bu bahsedilenlerin hepsinin bitmiş ürün kalitesinde etkisi vardır. Tüm bu sonuçların daha sağlıklı bir süreçteki kombinasyonu daha iyi ürün, daha iyi süreç kontrolü ve zamanda ciddi bir tasarruf sağlar. Zamandan tasarruf diğer bir değişle organizasyon için eşsiz bir marka görüntüsü sağlar.

QbD ile ilaç gelişimi formları (PAT gibi) analitik metotlar ve biyofarmasötikler gibi farmasötiksel üretim süreçleri alanında önem kazanmaktadır. QbD'nin benimsenmesindeki

temel sebep ise mevzuatın gereklilikleridir. Farmasötiksel endüstrinin uyumlu bir mevzuata ihtiyacı vardır. Bu yüzden satış için onaylanmış ürün alınmalıdır. Fakat QbD yaklaşımı temel ihtiyaç olan verimli fiyat prosedürleri ile kaliteli ürün verir.

Tasarımla kalite hem ilaç endüstrisi hem de düzenleyici ve denetleyici sağlık otoriteleri tarafından benimsenen ve destek gören bir yaklaşımdır. FDA kaynaklarına göre tasarımıla kalite yaklaşımının kullanıldığı ruhsat başvurusu sayısı hızla artmaktadır ve bununla birlikte kaynaklar da artmakta ve rehber çalışmaları hızlanmaktadır.

Tasarımla kalitenin anlaşılması ve uygulanması, ilaç ürünlerinin kalitesini arttırmakta ve ilaç endüstrisinin denetimini modernize etmektedir. Tasarımla kalite yaklaşımının kullanılması sonucunda işlem ve ürün bilgisinin artması ile ürün kalitesinin ve risk yönetiminin iyileşmesi hem ilaç üreticileri, hem resmi sağlık otoriteleri, hem de hastalar için birçok üstünlük sağlamaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Firma ziyaretleri sonucunda ülkemizde bulunan kozmetik firmalarında PAT bilinirliği yeterli düzeyde olmadığı sonucuna varılmıştır. QbD ilaç endüstrisinde de çok yeni bir alan olmakla birlikte önemi yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Kısa vadede ekonomik maliyeti arttıracığı düşünülse de uzun vadede maddi kazanç sağlayacağı açıktır. QbD ve PAT aslında kaliteli üretim için çok önemlidir. PAT kozmetik sektöründe de değeri gün geçtikçe anlaşılacak benimsenecek bir teknolojidir. Ancak ruhsatlandırma süreçlerindeki bilgi yetersizliği, kalifiyeli personel yetersizliği, maddi kaygılar, geleneksel yöntemdeki deneyimlerin burada yetersiz kalması gibi sıkıntılardan ve zorluklardan kaynaklı PAT bilinen firmalarda da uygulanamamaktadır.

Gerçekleştirilmiş firma ziyaretlerinde A ve B firmalarında PAT bilinirliği mevcut değilken C firmasında az bilinmekte ve D firmasında da bilinmektedir. A ve B firmalarında bilinmemesi aslında teknolojinin çok yeni olduğunun açıkça göstermektedir. C firmasında bilinirliğinin az olması bu teknolojiye ve tasarımla kalite anlayışına uzak olmadıklarını göstermektedir. Çünkü firma tasarımı kaliteyi sistemlerine entegre etmek istediklerini en azından bunun için bilgi düzeylerini geliştirmek için destek almak istediklerini belirtmişlerdir. Ancak burada da yönetimin maddi kaygıları yine ön plandadır. D firması bu teknolojiyi tam olarak biliyor olmasına rağmen maddi kaygıların varlığı, ruhsatlandırma süreçlerinin nasıl işleyeceğinin bilinmemesi, kalifiye personelin olmaması, PAT araçlarının ve bu teknolojinin maliyetli oluşu gibi sebeplerden dolayı bu yaklaşıma sıcak bakamamaktadır.

Tasarımla kalite yaklaşımında PAT araçlarının kullanımının varlığı süreç içerisinde aslında kalitenin de orantılı bir biçimde artırdığını göstermektedir. İlaç endüstrisinde yaygınlaşmaya başlayan ve kılavuzlara bile entegre edilmeye başlanan PAT kozmetik sektöründe de kullanılmaya başlanmıştır. Ancak literatürlere ve yapılan firma gezilerine göre ülkemizde bu teknoloji kozmetik sektöründe uygulamaya tam anlamıyla henüz geçilmemiştir. Firmalara yapılan ziyaretler sonucunda görülen şu ki PAT bilinirliği büyük oranda mevcut değildir. Ancak teknolojinin hızlı bir biçimde ilerlemesi, bilgisayar modelli sistemlerin kullanımı, FDA gibi kurumların ve bazı otoritelerin bu teknolojiyi destekliyor oluşu hızlı bir şekilde yaygınlaşmasına sağlayacaktır. Firmaların yıllardır geleneksel yaklaşımla ürünlerini üretiyor olması ve PAT uygulamaları ve araçlarının entegrasyonunun zor olması, pahalı olması ve bununla ilgili ruhsat bilgilerinin yetersiz olması gibi sebepler PAT'ın uygulanabilirliğini engellemektedir. PAT'ın pahalı analitik yöntemler gerektirmesi, maddi açıdan bakıldığı zaman kısa vadede kayıp gibi görünse de uzun vadede fayda sağlayacaktır. Çünkü geleneksel yaklaşımla üretilmiş olan bir üründe ortaya çıkan problemler ancak ürün oluştuğunda müdahale edilebilirken, PAT varlığında ürünlerin üretimi esnasında bile numune alımı, kontrolü ve sürekli takibi

yapıldığından gerçek zamanlı ölçümler gerçekleştirilebilmektedir. Böylece hata yapma riski minimuma indirilerek, hem daha kaliteli ürün elde edilmiş olur hem de olası bir hata durumunda oluşan tüm seri bertaraf edilmemiş olur. Böylelikle maddi zararlar uzun vadede önemli bir şekilde azaltılabilir.

Aslında proseste PAT kullanılırsa sürekli olarak üretimde kontrol sağlanabilir böylelikle çıkabilecek herhangi bir hata sona ulaşmadan tespit edilip düzeltilebilir. PAT kullanımı ile gerçek zamanlı yani eş zamanlı kontroller çok rahat bir şekilde gerçekleştirilebilir. Kullanılmadığı takdirde ise maddi kayıplar oluşur.

PAT şu an Türkiye'deki çoğu kozmetik firma tarafından bilinmemektedir. PAT'ın bilindiği firmalarda ise çok seri bir üretim olmadığı takdirde buna ihtiyaç duyulmadığı aslında geleneksel yöntemle de işlemlerin rahatça gerçekleştirdikleri, yönetimlerin daha çok maddi kaygıları sebebiyle bu teknolojiye sıcak bakamadıkları açıkça görülmüştür. Ancak Türkiye'de bazı ilaç firmalarının bu teknolojiye sıcak baktıkları ve bunun için gerekli girişimleri yapmaya başladıkları bilinmektedir. Aslında bu bile Türkiye'de PAT bilinirliğinin hem ilaç sektöründe hem de kozmetik sektöründe artacağına olumlu bir göstergesidir.

Genel olarak bakıldığında; PAT'ın ne kadar yeni bir teknoloji olduğunu ve yaygınlaşması gerektiğini bilinmektedir. Ancak kaliteli ürün üretimi için entegrasyonun gerekliliğinin üst düzey kozmetik firmaları veya ilaç firmaları ya da kuruluşlar tarafından belirtilmesi ile yaygınlaşması kaçınılmaz olacaktır. Özellikle ülkemizde ruhsat kurumlarının, kozmetik ve ilaç firmalarının destekleriyle PAT yaygınlaşması sağlanabilir ve ileriye yönelik önemli adımlar atılabilir.

Sonuç olarak; elde edilen veriler kozmetik endüstrisinde PAT bilinirliğinin ve uygulamalarının yeterli düzeyde olmadığı yönündedir. Halbuki ürün kalitesini ve verimini olumlu yönde iyileştirecek PAT uygulamaları uzun vadede kozmetik endüstrisi için önemli kazanımlar sağlayacaktır. Ayrıca insanların çok uzun süre kozmetikleri kullanması ve daha çok dışa bağımlı oluşumuz kozmetik maddelerin üretiminde de ham madde üretiminden son kullanıcıya kadar geçen bütün basamaklarda kaliteden ödün verilmeyecek şekilde bilimsel ve mühendisliğe dayalı risk temelli bir yaklaşımla gerçekleştirilmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- [1]. FDA. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>. (15.07.2019).
- [2]. Aksu, N. B., Ramipril Tablet Üretim İşleminde Yenilikçi Farmasötik Üretim Uygulamaları, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2010.
- [3]. Resmi Gazete. Kozmetik Kanunu. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/03/20050330-1.htm>. (01.01.2019).
- [4]. Çomoglu, T., Kozmetikler. *Marmara Pharmaceutcal Journal*, **2012**. 1, (16), 1-8.
- [5]. Yazan, Y., *Kozmetik bilimi kitabı*. 2. baskı., Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2010; p 416.
- [6]. Qiu, Y., Zhang, G., *Development of Modified-Release Solid Oral Dosage Forms*, in *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 2009. p. 501-517.
- [7]. Sooke, A. Kleopatra güzellik anlayışımızı nasıl etkiledi? ; https://www.bbc.com/turkce/haberler/2016/02/160204_vert_cul_misir_guzellik. (15.07.2019).
- [8]. Kahrıman, L., Uğur, A., *Türkiye'nin Kozmetik Sektör Tarihi*. 1. baskı., Cosmıng Laboratuvar Bilgi Yönetim Eğitim Danışmanlık İzmir, 2014; p 96.
- [9]. Türk Eczacılar Birliği. Kozmetik Ürünler. http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/ilac_disi/2.pdf. (15.07.2019).
- [10]. TOBB, *Türkiye Kozmetik Ve Temizlik Sanayii Ürünleri Sektör Raporu*. 1. baskı., TOBB: Ankara, 2008; p 280.
- [11]. TOBB, *Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Türkiye Kozmetik ve Temizlik Ürünleri Sanayi Meclisi*. 1. baskı., TOBB: Ankara, 2018; p 90.
- [12]. Ekonomi Bakanlığı. Kozmetik Sektörü. <https://ticaret.gov.tr/data/5b87000813b8761450e18d7b/Kozmetik.pdfs>. (15.07.2019).
- [13]. Güven, K. C., *İlaç Endüstrisi Teknolojisi*. 1. baskı., Hüsnütabiat Matbaası: İstanbul, 1979; p 180.
- [14]. Koenig, J., Does process excellence handcuff drug development? *Drug Discovery Today*, **2011**. 16, (9-10), 377-381.
- [15]. Sağlık Bakanlığı. Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzu. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/90bT8er1.pdf>. (15.05.2018).
- [16]. Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., and Arote, R., Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, **2017**. 10, S3412-S3425.
- [17]. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 2.0. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/yolYF281.pdf>. (15.05.2019).
- [18]. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkisel Ham madde ve Bileşenler İçin Kalite ve Kontrol Parametreleri Kılavuzu. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/VcBndL22.pdf>. (15.05.2019).
- [19]. Zırh Gürsoy, A., *Farmasötik Teknoloji*. 2. baskı., Kontrollü Salım Sistemleri Derneği: İstanbul, 2012; p 498.
- [20]. Çapan, Y., İlaç Endüstrisinde Kalite Güvencesi Sistemi ve ISO 9000 Standartları. *Posyon*, **1995**. 4, (2-3), 44-48.
- [21]. Resmi Gazete. Kozmetik Yönetmeliği. [https://kms.kaysis.gov.tr/\(X\(1\)S\(whiy5p51non1cmbyd40uusmw\)\)/Home/Goster/36494](https://kms.kaysis.gov.tr/(X(1)S(whiy5p51non1cmbyd40uusmw))/Home/Goster/36494). (10.05.2018).
- [22]. Suna, S., PAT (Process Analytical Technolgy) Uygulamaları, Yüksek Lisans, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2015.
- [23]. Yüce, M., Çapan, Y., Farmasötik Tasarımla Kalite: Tasarımla Kalite Yaklaşımı ve Unsurları. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, **2010**. 39, (4), 369-390.

- [24]. FDA. Guidance for industry, quality system approach to pharmaceutical CGMP regulations. <https://www.fda.gov/media/71023/download>. (10.05.2018).
- [25]. Demir, Ö., Aksu, B., and Özsoy, Y., The Importance of Quality by Design Approach and Artificial Neural Network Modelling in R&D Studies: Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences*, **2015**. 4, (1), 17-36.
- [26]. Lionberger, R. A., Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., and Yu, L. X., Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, **2008**. 10, (2), 268-276.
- [27]. ICH. Pharmaceutical Development. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. (10.05.2018).
- [28]. Garcia, T., Cook, G., and Nosal, R., PQLI Key Topics - Criticality, Design Space, and Control Strategy. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **2008**. 3, (2), 60-68.
- [29]. Roy, S., Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*, **2012**. 3, (2), 100-108.
- [30]. Dobry, D. E., Settell, D. M., Baumann, J. M., Ray, R. J., Graham, L. J., and Beyerinck, R. A., A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **2009**. 4, (3), 133-142.
- [31]. FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—a Risk-Based Approach Final Report. <https://www.fda.gov/media/77391/download>. (10.05.2018).
- [32]. ICH. Quality Risk Management. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. (10.05.2018).
- [33]. Aksu, B., *İlaçta Kalite Tasarımı (QbD) ve İlgili Yasal Düzenlemeler*. Neta Matbaacılık: İstanbul, 2013; p 210.
- [34]. Varu, R. K., Khanna, A., Opportunities and challenges to implementing Quality by Design approach in generic drug development. *Journal of Generic Medicines*, **2009**. 7, (1), 60-73.
- [35]. FDA. PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. <https://www.fda.gov/media/71012/download>. (10.05.2019).
- [36]. European Medicines Agency. Human medicines-presubmission guidance: Questions and answers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>. (10.05.2019).
- [37]. ICH. Pharmaceutical Quality System. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. (10.05.2019).
- [38]. Mali, A. S., JAGTAP, M., Karekar, P., and Maruška, A., A brief review on process analytical technology (PAT). *Int J Curr Pharm Res*, **2016**. 8, (1), 10-15.
- [39]. Guideline, D. C. *Pharmaceutical Development Annex to Q8*. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Geneva, Switzerland. 2007.1
- [40]. Kirsch, J. D., Drennen, J. K., Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **1995**. 13, (10), 1273-1281.
- [41]. Lim, K. C., Hashim, M. A., and Gupta, B. S., *Monte Carlo Simulation of the Crystal Size Distribution with Attrition Effects in a Mixed Suspension Crystallizer*, in *Mixing and Crystallization*. 2000. p. 317-328.
- [42]. Kushner, J., Langdon, B. A., Hiller, J. I., and Carlson, G. T., Examining the Impact of Excipient Material Property Variation on Drug Product Quality Attributes: A Quality-By-Design Study for a Roller Compacted, Immediate Release Tablet. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**. 100, (6), 2222-2239.
- [43]. Mhatre, R., Rathore, A. S., *Quality by Design: An Overview of the Basic Concepts*, in *Quality by Design for Biopharmaceuticals*. 2009. p. 1-8.
- [44]. Dickinson, P. A., Lee, W. W., Stott, P. W., Townsend, A. I., Smart, J. P., Ghahramani, P., Hammett, T., Billett, L., Behn, S., Gibb, R. C., and Abrahamsson, B., Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design. *The AAPS Journal*, **2008**. 10, (2), 380-390.

- [45]. Dannenfels, R.-M., He, H., Joshi, Y., Bateman, S., and Serajuddin, A. T. M., Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2004**. 93, (5), 1165-1175.
- [46]. Kuentz, M., Nick, S., Parrott, N., and Röthlisberger, D., A strategy for preclinical formulation development using GastroPlus™ as pharmacokinetic simulation tool and a statistical screening design applied to a dog study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**. 27, (1), 91-99.
- [47]. Kesisoglou, F., Wu, Y., Understanding the Effect of API Properties on Bioavailability Through Absorption Modeling. *The AAPS Journal*, **2008**. 10, (4), 516-525.
- [48]. Okumu, A., DiMasio, M., and Löbenberg, R., Dynamic Dissolution Testing To Establish In Vitro/In Vivo Correlations for Montelukast Sodium, a Poorly Soluble Drug. *Pharmaceutical Research*, **2008**. 25, (12), 2778-2785.
- [49]. Wei, H., Löbenberg, R., Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**. 29, (1), 45-52.
- [50]. Jantravid, E., Prakongpan, S., Amidon, G. L., and Dressman, J. B., Feasibility of Biowaiver Extension to Biopharmaceutics Classification System Class III Drug Products. *Clinical Pharmacokinetics*, **2006**. 45, (4), 385-399.
- [51]. Kortejärvi, H., Urtili, A., and Yliperttula, M., Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: The effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2007**. 30, (2), 155-166.
- [52]. Zhang, L., Mao, S., Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2017**. 12, (1), 1-8.
- [53]. Martin-Moe, S., Lim, F. J., Wong, R. L., Sreedhara, A., Sundaram, J., and Sane, S. U., A new roadmap for biopharmaceutical drug product development: Integrating development, validation, and quality by design. *Journal of pharmaceutical sciences*, **2011**. 100, (8), 3031-3043.
- [54]. Riley, B. S., Li, X., Quality by Design and Process Analytical Technology for Sterile Products—Where Are We Now? *AAPS PharmSciTech*, **2010**. 12, (1), 114-118.
- [55]. Li, W., Rasmussen, H. T., Strategy for developing and optimizing liquid chromatography methods in pharmaceutical development using computer-assisted screening and Plackett–Burman experimental design. *Journal of Chromatography A*, **2003**. 1016, (2), 165-180.
- [56]. Kaminski, L., Degenhardt, M., Ermer, J., Feußner, C., Höwer-Fritzen, H., Link, P., Renger, B., Tegtmeier, M., and Wätzig, H., Efficient and economic HPLC performance qualification. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2010**. 51, (3), 557-564.
- [57]. Ye, C., Terfloth, G., Li, Y., and Kord, A., A systematic stability evaluation of analytical RP-HPLC columns. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2009**. 50, (3), 426-431.
- [58]. Kormány, R., Molnár, I., and Rieger, H.-J., Exploring better column selectivity choices in ultra-high performance liquid chromatography using Quality by Design principles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2013**. 80, 79-88.
- [59]. Monks, K. E., Rieger, H. J., and Molnár, I., Expanding the term “Design Space” in high performance liquid chromatography (I). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2011**. 56, (5), 874-879.
- [60]. Lin, Y.-H., Yang, Y.-H., and Wu, S.-M., Experimental design and capillary electrophoresis for simultaneous analysis of arbutin, kojic acid and hydroquinone in cosmetics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**. 44, (1), 279-282.
- [61]. Karmarkar, S., Garber, R., Genchanok, Y., George, S., Yang, X., and Hammond, R., Quality by Design (QbD) Based Development of a Stability Indicating HPLC Method for Drug and Impurities. *Journal of Chromatographic Science*, **2011**. 49, (6), 439-446.
- [62]. Fekete, S., Fekete, J., Molnár, I., and Ganzler, K., Rapid high performance liquid chromatography method development with high prediction accuracy, using 5cm long

- narrow bore columns packed with sub-2 μ m particles and Design Space computer modeling. *Journal of Chromatography A*, **2009**. 1216, (45), 7816-7823.
- [63]. Turpin, J., Lukulay, P. H., A. Verseput, R., Swartz, M., and Knill, I., *A quality-by-design methodology for rapid LC method development, part II*. 2009; p 48-61.
- [64]. Torrealday, N., González, L., Alonso, R. M., Jiménez, R. M., and Ortiz Lastra, E., Experimental design approach for the optimisation of a HPLC-fluorimetric method for the quantitation of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2003**. 32, (4-5), 847-857.
- [65]. Milenkovic, M., Marinkovic, V., Sibinovic, P., Palic, R., and Milenovic, D., An HPLC method for the determination of digoxin in dissolution samples. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **2010**. 75, (11), 1583-1594.
- [66]. Huang, J., Goolcharran, C., and Ghosh, K., A Quality by Design approach to investigate tablet dissolution shift upon accelerated stability by multivariate methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2011**. 78, (1), 141-150.
- [67]. Chen, Z., Lovett, D., and Morris, J., Process analytical technologies and real time process control a review of some spectroscopic issues and challenges. *Journal of Process Control*, **2011**. 21, (10), 1467-1482.
- [68]. Wu, L., Vogt, F. G., A review of recent advances in mass spectrometric methods for gas-phase chiral analysis of pharmaceutical and biological compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2012**. 69, 133-147.
- [69]. Morton, M., NIR-A Quality-by-Design (QbD) Approach to Quantitative Near-Infrared Continuous Pharmaceutical Manufacturing. *American Pharmaceutical Review*, **2011**. 14, (6), 106.
- [70]. Krause, S. O., QbD for Analytical Methods. *Biopharm International*, **2009**. 22, (2), 58-58.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Merve KAYAPINAR

Doğum Tarihi : 03.09.1991

E-mail : kayapinarmerve@gmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Mersin Üniversitesi	2010-2015
Yüksek Lisans	Eczacılık	Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	2016-devam ediyor

Görevler :

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Eczacı	Mervem Eczanesi	2018-devam ediyor

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

Kayapınar, C., **Kayapınar, M.**, Özden Şahin, Ş. (2017), ""Kimya Laboratuvarı Alan Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğrencilerinde ARE (Ari Esteraz) Düzeyinin İncelenmesi", 3. Uluslararası Akdeniz Eczacılık Kongresi (Poster sunum).