

TIBBİ GAZLARIN İMALATI

Tıbbi gazların üretimi, normalde ilaç firmaları tarafından gerçekleştirilmeyen, ihtisaslaşmış bir endüstriyel proses olduğundan, bu gazların imalatçıları, ilaç endüstrisini yöneten hukuki düzenlemelerden her zaman bilgi sahibi olmayabilirler. Ancak, tıbbi gazlar, birer farmasötik ürün olarak sınıflandırılırlar ve bu gazların imalatı, aşağıda detaylandırılmış olan kurallara ve GMP 'ye uygun olmalıdır.

Personel

1. Serilerin serbest bırakılmasından sorumlu olan yetkili kişi, pratik deneyimi de dahil olmak üzere, tıbbi gazların üretimi ve kontrolü hakkında geniş bilgi sahibi olmalıdır. Tüm personel, tıbbi gazlara ilişkin GMP kurallarını bilmeli ve gaz halindeki farmasötik ürünlerin hasta üzerindeki potansiyel tehlikeleri ve kritik önemi olan hususlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Tesisler ve Ekipman

2. Tıbbi gazların imalatı genel olarak kapalı ekipman içerisinde yürütülür.Dolayısıyla ürünün çevre ile bulaşması en az düzeydedir. Ancak diğer gazlar ile çapraz bulaşma riski vardır.
3. Tesisler içerisinde karışma riskini önlemek amacıyla imalat, dolum ve test işlemleri için yeterli alan sağlanmalıdır. Düzenli çalışmayı teşvik etmek için tesisler temiz ve tertipli olmalıdır.
4. Dolum alanları yeterli büyüklükte ve aşağıda sıralanan hususların sağlanabilmesine olanak verecek düzenli bir yerleşim planına sahip olmalıdır:

- a) Farklı gazlar ve farklı tüp (silindir) büyüklükleri için işaretlenerek ayrılmış alanlar.
- b) Boş ve dolu tüpleri birbirinden kesin ve açıkça tanımlanabilir şekilde ayıracak bölümler.
- c) Tüpün, üretimin hangi safhasında olduğunun açık ve seçik olarak belirtilmesi (örneğin "Dolumu Bekliyor", "Dolu", "Test Edilmeyi Bekliyor", "Piyasaya Verilebilir" gibi). Bu çeşitli seviyedeki ayrımlara ulaşabilmek için, kullanılacak metod tüm operasyonun yaygınlığı, karmaşıklığı ve tabiatı ile bağlıdır. Ancak işaretlenmiş taban alanları, bölmeler, engeller, etiketler ve işaretler uygun şekilde kullanılmalıdır.

5. Doğru gazın doğru tüpe doldurulduğundan emin olmak gerekir. Değişik gazları taşıyan boru hatları arasında hiçbir bağlantı olmamalıdır ve çıkış ağzları (Manifolddlar) üzerinde sadece o çıkış ağzı ile ilişkili gaz veya gaz karışımına ait tüpün valfine uyan dolum bağlantısı takılmış olmalıdır. Böylece yanlış tüpler çıkış ağzına bağlanamaz (manifoldlerin ve tüp valf bağlantılarının kullanımı, ulusal veya uluslararası kurallara bağlı olabilir).

6. Bakım ve onarım işlemleri tıbbi gazın kalitesi için herhangi bir tehlike arz etmemelidir

7. Tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazlardan ayrılmış bir alanda doldurulmalıdır ve bu alanlar arasında tüp değişimi yapılmamalıdır.

8. Tıbbi olmayan gazın kalitesi en azından tıbbi gazın kalitesine eşit olmak ve gaz tüpleri bu kılavuzda yeraian özel koşullara uygun olarak hazırlanmak şartıyla, tıbbi olmayan gazların tıbbi gaz türleriyle aynı hat üzerinde aynı zamanda fakat farklı alanlarda doldurulması kabul edilebilir. Tıbbi olmayan gazlar için ayrılmış dolum alanında, bulaşmayı önlemek amacıyla hat üzerine yerleştirilmiş geri-dönüş önleme valfi mevcut olmalıdır.

9. Tıbbi gaz tüplerinin teknik özellikleri uygun olmalıdır. Silindir çıkışları "tahrif edilemez" mühürlerle teçhiz edilmelidir.

10. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazların, tıbbi olan gazların kalitesine eşit olması koşuluyla, aynı tankerlerle sevk edilebilir.

Üretim ve Kalite Kontrol

11. Gaz üretimi, kalite ve safsızlık düzeyleri açısından sürekli izlenmelidir.

12. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazların ana saklama kaplarından diğer yerlere tüm nakil işlemleri, bulaşmayı önlemeye yönelik olarak tasarlanmış olan yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

13. Daha önce gönderilmiş aynı gazı ihtiva eden bulk saklama tanklarına yeni gaz sevkiyatları ilave edilebilir. Bu durumda, aşağıdakilerden biri uygulanır:

- Son teslimatın ilavesinden önce, teslimattan örnek alınarak test edilmeli ve olumlu sonuç alınmalıdır; veya,
- Eğer bitmiş ürün tek bir gazdan oluşuyorsa, yeni teslimat bulk depolama tankına eklendikten sonra, karıştırılmış sevkiyatlardan bir örnek alınmalıdır veya dolum hattının dolumdan önce bu karıştırılmış sevkiyatlardan oluşan gaz ile temizlenmesi şartıyla, doldurulan silindirden örnek alınabilir.
- Eğer bitmiş ürün, birçok gazın karışımı ise, her bir komponent ayrı ayrı test edilmelidir.

14. Tıbbi gaz çıkış ağzları (Manifold), sadece bir tek gaz veya belirlenen bir gazlar karışımı için uyumlu ve ayrılmış olmalıdır.

15. Dolum ekipmanının ve boru tesisatının temizliği ve gaz geçirme işlemleri, yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve dolum hattının kullanımına izin verilmeden önce, hat içerisinde temizlik maddeleri veya diğer bulaştırıcıların kalıp kalmadığı kontrol edilmelidir.

16. Yeni tüpler ve herhangi bir basınç testinden sonra kullanıma geri dönen tüplerin içi, gözle kontrole tabi tutulmalıdır.

17. Dolum öncesi kontroller aşağıdaki hususları içermelidir:

- Her bir valf ve tüp çöküntü, kaynak yanığı ve diğer hasarlar ile sıvı yağ ve gres yağı mevcudiyeti açısından, dışından gözle muayene edilmelidir.
- Her bir tüp veya kriyojenik kaplara ait valf bağlantısı, kap içerisinde bulunan tıbbi gaz için uygun tipte olup olmadığı açısından kontrol edilmelidir.
- Hidrostatik testin gerektiği şekilde yapılıp yapılmadığı kontrol edilmelidir. Her tüp yapılan en son hidrostatik testin tarihini gösteren şekildoklanmalıdır.
- Her bir tüpün renk kodu ve etiketi kontrol edilmelidir.

18. Tekrar dolum için geri dönmüş tüpler aşağıdaki gibi hazırlanmalıdır:

Tüp içinde kalabilen bir gaz artığı her kaptan uçurulmalıdır. Kabin boşaltılması, gazlama (kısmı basınçlandırma ve sonra uçurma) veya vakumlama (en az 25 inch civa seviyesine kadar örneğin mutlak basınç 150 milibardan aşağı olacak noktaya kadar) ile yapılmalıdır. Alternatif olarak her bir tüp için bakiye gazın tüm analizi yapılabilir. Gazı dışa uçururken, silindiri ters çevirerek herhangi bir likit bulaştırıcısının da dışarıya atılmasına yardımcı olunmalıdır.

19. Tüpler, doldurulduğunda emin olmak üzere uygulanabilir metodlar ile kontrol edilmelidir.

20. Çok-tüplü bir manifold üzerinden tüplere tek bir tıbbi gazın doldurulduğu durumlarda, manifold üzerindeki tüplerin her değiştirilmesinde tüplerden biri alınarak, her manifold dolununun tanımlama ve saflık testi yapılmalıdır.
21. Tek bir tıbbi tüplere tek tek doldurulduğu durumlarda, kesintisiz olarak gerçekleşen her dolum sürecinden en az bir tüp alınarak tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır. Aynı personel, aynı ekipman ve aynı seriye ait bulk gaz ile bir vardiyada yapılan dolum, "kesintisiz dolum süresine" örnek olarak verilebilir.

22. İki farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde, her tüp, gazlardan birinin tanımı ve miktarı açısından test edilmeli ve her bir manifold dolumundan en az bir tüpte, karışımı oluşturan diğer gazın tanımı için test edilmelidir.

23. Üç farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde her tüp, gazlardan ikisinin tanımı ve miktar tayini için test edilmeli ve her manifold dolumundan en az bir tüp de karışımı oluşturan üçüncü gazın tanımı için test edilmelidir.

Gazların dolumdan önce, hatta (inline) karıştırıldığı (nitrozoksit/oksijen karışımı gibi) hallerde dolumu yapılan gaz karışımının sürekli olarak analizi gereklidir.

24. Bir tüpe birden çok gaz dolduruluyorsa, dolum prosesi gazların her tüpte doğru olarak karıştığından ve tamamen homojen olduklarından mutlaka emin olunmasını sağlamalıdır.
25. Her dolmuş tüp, sızıntı (kaçak) açısından uygulanabilir bir metod kullanılarak test edilmelidir (valf çevresine sızıntı belirleyici bir çözelti uygulanması gibi).

26. Kullanıcıya sunulmak üzere kriyojenik kaplara sıvılaştırılmış kriyojenik gaz doldurulduğu hallerde, her kapta tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır.

27. Dolum yapan firmanın tanklarından alınan örneğe ait analiz sertifikası vermesi şartıyla müşteri tarafından muhafaza edilen kriyojenik kaplara, hareketli bir teslimat tankından yerinde dolum yapılması halinde örnek alınması gerekmez.
28. Herhangi bir başka şekil belirtilmemişse örnek saklanmasına gerek yoktur.

Etiketleme

29. Her tüp (silindir) etiketlenmeli ve renkle kodlandırılmalıdır. Seri numarası ayrı bir etikette olabilir.

Depolama ve Serbest Bırakma

30. Tüm tüpler, dolumdan sonra yetkili kişi tarafından serbest bırakılıncaya kadar karantinada tutulmalıdır.

31. Gaz tüpleri bir muhafaza altında ve aşırı sıcaklıklardan korunarak depolanmalıdır.Depo alanları temiz, kuru, iyi havalandırılan ve yanıcı/parlayıcı maddeler bulunmayan alanlar olmalıdır.
32. Depo düzenlemesi; farklı gazların, dolu ve boş tüplerin birbirlerinden ayrılmasına olanak sağlamalı ve stok dönüşümüne imkan verecek şekilde olmalıdır.