

# **A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelvei**

**A hatályos európai irányelv (Eudralex Volume IV) fordítása**

**3. verzió**

**2008. július 1.**

**„Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről” című 44/2005. (X. 19.) EüM rendelethez**



**ORSZÁGOS GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZET**

## TARTALOMJEGYZÉK

	Előszó
1. Fejezet	Minőségirányítás
2. Fejezet	Személyzet
3. Fejezet	Helyiségek és berendezések
4. Fejezet	Dokumentáció
5. Fejezet	Gyártás
6. Fejezet	Minőség-ellenőrzés
7. Fejezet	Szerződésen alapuló gyártás és analízis (bérmunka)
8. Fejezet	Panaszok és forgalomból való kivonás
9. Fejezet	Önellenőrzés
1. melléklet	Steril gyógyszerkészítmények gyártása
2. melléklet	Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása
3. melléklet	Radioaktív gyógyszerek gyártása
4. melléklet	Állatgyógyászati gyógyszerek gyártása
5. melléklet	Állatgyógyászati immunológiai gyógyszerek gyártása
6. melléklet	Orvosi gázok gyártása
7. melléklet	Növényi eredetű gyógyszerek gyártása
8. melléklet	Kiindulási anyagok és csomagolóanyagok mintavételezése
9. melléklet	Folyadékok, krémek és kenőcsök gyártása
10. melléklet	Inhalálásra szánt, szabályozott adagolású nagynyomású aeroszolok gyártása
11. melléklet	Számítógépes rendszerek
12. melléklet	Ionizáló sugárzás alkalmazása a gyógyszergyártásban
13. melléklet	Vizsgálati készítmények gyártása
14. melléklet	Emberi vérből vagy emberi plazmából származó gyógyszerek gyártása
15. melléklet	Kvalifikálás és validálás
16. melléklet	Meghatalmazott személy (Qualified Person = QP.) által kiadott bizonylat és gyártási tétel felszabadítás
17. melléklet	Parametrikus felszabadítás
18. melléklet	Gyógyszerhatóanyag gyártása
19. melléklet	Referencia minták, ellenminták
20. melléklet	Minőségügyi kockázatkezelés irányítás (Quality Risk Management = QRM)

## ELŐSZÓ

### **Az Országos Gyógyszerészeti Intézet közleménye a gyógyszerek és vizsgálati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló közösségi útmutató közzétételéről**

Az egészségügyi miniszternek az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről szóló 44/2005. (X. 19.) EüM rendeletének 2. § (2) bekezdése alapján a helyes gyógyszergyártási gyakorlat (Good Manufacturing Practice, GMP) alapelveinek és speciális szabályainak magyar nyelvű **3. verziója** az alábbiakban kihirdetésre kerül.

Főbb változtatások a 2. verzióhoz képest:

- **1 sz. mellékletben** módosítások történtek (a módosításokat piros színnel emeltük ki)
- **20. sz. melléklet** beillesztése  
Az érvénybe lépés és az előző verzió hatálytalanításának dátuma: 2009.03.01.  
Megjegyzés: A fagyasztva szárított ampullák lezárására vonatkozó rendelkezés 2010.03.01-től alkalmazandó!

Figyelmeztetés: a jelen útmutatóban közzé tett szabályok alkalmazásához az idézett rendelet, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény gyógyszergyártással foglalkozó szabályainak és meghatározásainak maradéktalan figyelembevétele szükséges!

## 1. FEJEZET

### MINŐSÉGIRÁNYÍTÁS

#### Alapelvek

A gyógyszergyártási engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az általa gyártott termékek megfelelőek legyenek arra a célra, amire szánták őket, és hogy a forgalomba hozatali engedély követelményeinek eleget tegyenek. Ezen kívül, ezek a termékek ne veszélyeztessék a betegeket azzal, hogy nem kielégítő a biztonságuk, a minőségük vagy a hatékonyságuk.

A minőséggel összefüggő feladatok megvalósításáért a gyógyszergyártó cég felső vezetése felelős, de szükség van a különböző szinteken és a különböző részlegekben dolgozó személyzetnek, valamint a kiindulási anyagok gyártóinak és a nagykereskedőknek a részvételére és elkötelezettségére is.

A minőséggel kapcsolatos ügyek megbízható megoldására olyan egységesen szervezett és hibátlanul működő minőségbiztosítási rendszerre és minőség-ellenőrzésre van szükség, amelybe a GMP - vagyis a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat - nemzetközi szabályai is beépültek. A dokumentáció mindenre terjedjen ki, és annak hatékonyságát folyamatosan kísérik figyelemmel.

A minőségbiztosítási rendszer minden területén legyen odailő és alkalmas személyzet, legyen elegendő és megfelelő helyiség, berendezés és eszköz.

A gyártási engedély birtokosának és a meghatalmazott személynek ezeken felül is vannak kötelezettségei.

1.1 A minőségbiztosítás (Q.A.), a gyógyszerkészítmények helyes gyártása (GMP) és a minőség-ellenőrzés (Q.C.) alapelvei szoros összefüggésben vannak egymással, és mivel e fogalmak a gyógyszerek gyártásához és ellenőrzéséhez alapvetően fontosak, ezeket részletesen ismertetni kell.

#### **Minőségbiztosítás (Quality Assurance - Q.A.)**

1.2. A minőségbiztosítás széles körű fogalmába beletartozik mindaz, ami önmagában vagy más tényezőkkel együtt befolyásolhatja a termék minőségét. A minőségbiztosítás azon megtervezett és szervezett munkák összessége, amelyek betartásával megvalósítható az, hogy a gyógyszerek minősége megfeleljen a felhasználás céljára. Ezért a minőségbiztosítás magába foglalja a GMP (vagyis a helyes gyógyszergyártás

szabályait), valamint olyan más szempontokat is, amelyek e szabályokban foglaltakon kívül esnek.

A gyógyszerek gyártásával kapcsolatos minőségbiztosítás feladatai:

I. A gyógyszerek tervezésekor és fejlesztésekor figyelembe veszik a GMP és a GLP (Helyes Laboratóriumi Gyakorlat) szabályait.

II. A GMP-t követve világosan meghatározzák az alkalmazott gyártási és ellenőrzési tevékenységet.

III. A vezetők felelősségét tisztázzák.

IV. Intézkednek a gyártásra és a szállításra vonatkozóan, valamint arról, hogy csak megfelelő kiindulási és csomagolóanyagokat lehessen felhasználni.

V. Gondoskodnak róla, hogy a köztitermékek ellenőrzését, az egyéb gyártásközi vizsgálatokat és a validálást elvégezzék.

VI. Biztosítják, hogy a készterméket a pontosan leírt eljárás szerint szabályosan gyártsák és ellenőrizzék.

VII. Nem engedhetik meg, hogy eladják vagy kiszállítsák a gyógyszereket azelőtt, mielőtt a meghatalmazott személy (Q.P.) igazolta volna, hogy minden gyártástételt a forgalomba hozatali engedélyben rögzített követelmények és a többi ide vonatkozó szabály betartásával gyártottak, ellenőriztek és szabadítottak föl.

VIII. Intézkedésekkel biztosítják, hogy úgy raktározzák, úgy szállítsák és ezt követően, úgy kezeljék a gyógyszereket, hogy azok az eredeti minőségüket a lejárat idejük végéig, amennyire csak lehetséges, megőrizhessék.

IX. Rendszeres önellenőrzést és/vagy auditot végeznek, amellyel felméri a minőségbiztosítási rendszer hatékonyságát és alkalmasságát.

### **A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat – GMP**

1.3. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) a minőségbiztosításnak az a része, amelynek betartásával elérhető, hogy a termékeket mindenkor olyan minőségi követelmények szerint gyártsák és ellenőrizzék, amelyek alkalmazása biztosítja, hogy ezek a termékek a forgalomba hozatali engedély követelményeinek eleget tegyenek és

megfeleljenek arra a célra, amire szánták.

A GMP követelményei a gyártáson kívül a minőségellenőrzésre is vonatkoznak.

A GMP alapkövetelményei az alábbiak:

I. Minden gyártási eljárást pontosan kell definiálni és a megszerzett tapasztalatok alapján rendszeresen felül kell vizsgálni, továbbá igazolni kell, hogy e szerint gyártva a gyógyszerek folyamatosan eleget tesznek a minőségi követelményeknek és a rájuk vonatkozó előírásoknak.

II. A gyártás kritikus lépéseit és az eljárásban bekövetkező komolyabb változásokat validálni kell.

III. A GMP szabályai értelmében szükség van:

a) megfelelően képzett és elegendő gyakorlattal rendelkező személyzetre,

b) alkalmas helyiségekre és elegendő helyre,

c) célszerű berendezésekre és ellátórendszerekre,

d) hibátlan anyagokra, tartályokra és címkékre,

e) jóváhagyott előírásokra és utasításokra,

f) helyes raktározásra és szállításra.

IV. Az adott körülményekhez pontosan alkalmazkodva világos és félreérthetetlen nyelvezettel kell leírni az előírásokat és az utasításokat.

V. Úgy kell kiképezni a munkában résztvevőket, hogy a feladatukat hibátlanul végezzék.

VI. A gyártás folyamán kézírással vagy kiíró berendezéssel rögzítsék, hogy minden lépést valóban az előírásokat betartva végeznek-e el, valamint, hogy a termékek mennyisége és minősége eleget tett-e a kívánalmaknak. Mindent, ami a szokásostól eltér, fel kell jegyezni, és ki kell vizsgálni.

VII. A gyártásra vonatkozó feljegyzéseket, azokat is, amelyek a kiszállításra vonatkoznak, egybegyűjtve és hozzáférhetően meg kell őrizni, hogy a gyártástételek sorsát visszamenőlegesen is nyomon lehessen követni.

VIII. A termékek minőségi romlásának a veszélye kiszállításkor és a nagykereskedelmi forgalomban minimális legyen.

IX. Dolgozzanak ki olyan visszahívási rendszert, amelynek segítségével a termék

bármelyik gyártástétele azonnal visszaszerezhető a kereskedelemről vagy a fogyasztótól.

X. A már piacra került termékekkel kapcsolatos panaszokat vizsgálják ki, a minőségi hibák okát tárják fel, intézkedjenek a hibás tételek sorsáról, és akadályozzák meg a hiba megismétlődését.

### **Minőség-ellenőrzés (Quality Control - Q.C.)**

1.4 A minőség-ellenőrzés a gyógyszergyártásnak, GMP-nek az a területe, amely a mintavétellel, a minőségi előiratok elkészítésével, a vizsgálatok elvégzésével, ezenkívül a szervezés, a dokumentálás és a felszabadítás ügyével foglalkozik.

Mindezek révén biztosítható az, hogy a szükséges vizsgálatokat kétséget kizáróan elvégezzék, és hogy a minőségük pontos megállapítása nélkül ne lehessen az anyagokat felhasználásra, a termékeket pedig kereskedelmi forgalomba hozatalra felszabadítani.

A minőség-ellenőrzés alapkövetelményei:

I. Megfelelő felszerelés, képzett személyzet és jóváhagyott eljárások a mintavételhez, az ellenőrzéshez, valamint a kiindulási anyagok, a csomagolóanyagok, a köztitermékek, az ömlesztett termékek és a késztermékek vizsgálatához, ezen kívül ahol szükséges, a környezeti feltételek GMP szerinti folyamatos ellenőrzéséhez (monitorozáshoz).

II. Csak a minőség-ellenőrzési egység által jóváhagyott személy veheti a kiindulási és csomagolóanyagok, továbbá a közti-, az ömlesztett és a késztermékek mintáit.

III. A vizsgálati módszereket validálni kell.

IV. Kézzel írt, vagy kiíró berendezéssel rögzített feljegyzések útján igazolni kell, hogy az összes előírt mintavételt, ellenőrzést és vizsgálatot kétséget kizáróan elvégezték.

Bármely eltérést pontosan föl kell jegyezni, és ki kell vizsgálni.

V. Az aktív hatóanyagot tartalmazó késztermékek összetételük szempontjából, valamint minőségüket és mennyiségüket tekintve egyezzenek meg a forgalomba hozatali engedélyben megadott adatokkal, feleljenek meg a tisztasági követelményeknek, legyenek az előírt tartályban, és tévedésmentes legyen a címkéjük.

VI. Az anyagok, a közti-, az ömlesztett és a késztermékek ellenőrzésének és vizsgálatának az eredményét jegyezzék föl, és miután értékelték, pontról pontra vessék össze a minőségi követelményekkel. A termék minősítésébe beletartozik a főbb gyártási dokumentumok átnézése és értékelése, továbbá annak figyelembevétele is, ha a gyártás valamiben eltért az előírástól.

VII. Amíg a meghatalmazott személy nem igazolta, hogy a termék megfelel a forgalomba hozatali engedély előírásainak, addig se forgalomba hozatalra, se kiszállításra ne szabadítsák föl a termék egyetlen gyártástételét sem.

VIII. Tartsanak meg elegendő ellenmintát a kiindulási anyagokból, a termékekből és hacsak nem különlegesen nagy csomagolásról van szó, a végső csomagolásban levő termékből is, hogy ha a későbbiekben szükséges, el tudják végezni a kívánt vizsgálatokat.

#### Termék minőségi felülvizsgálat

1.5 A gyártott gyógyszerek -beleértve a csak exportra készülöket is- minőségét jellemző termék minőségi felülvizsgálatot megfelelő rendszerességgel vagy folyamatosan el kell végezni. Ezáltal igazolni lehet, hogy a gyártási eljárás és az alapanyagokra és végtermékre vonatkozó minőségi előírások megfelelőek, illetve kiemeli a trendeket és az időközben bevezetett termék és technológia fejlesztéseket is.

A felülvizsgálatokat és azok dokumentálását általában évente kell elvégezni, figyelembe véve az előző felülvizsgálatokat is. Legalább a következőket kell tartalmazniuk:

- (i) A gyártásnál használt kiindulási anyagok -beleértve a csomagolóanyagokat – felülvizsgálata, különösen, ha új beszerzési forrásból származnak.
- (ii) A kritikus gyártásközi és végtermék vizsgálati eredmények felülvizsgálata.
- (iii) A nem megfelelő gyártási tételek és a nem-megfelelőségek kivizsgálásának felülvizsgálata.
- (iv) Jelentősebb eltérések, nem megfelelőségek felülvizsgálata kitérve azok kivizsgálására, a bevezetett helyesbítő és megelőző intézkedések eredményességére.
- (v) Az összes változtatás felülvizsgálata, melyet a gyártási folyamatokban és analitikai módszereknél végrehajtottak.
- (vi) A forgalomba-hozatali engedély módosítások



(benyújtott/megadott/visszautasított) felülvizsgálata:, beleértve a harmadik országokét is (csak export).

- (vii) A stabilitásvizsgálati program és a nem várt trendek felülvizsgálata.
- (viii) A minőséggel kapcsolatos összes visszautasítás, panasz, kivonás és az ezekkel kapcsolatos kivizsgálások felülvizsgálata.
- (ix) Bármely más gyártási folyamat, vagy berendezés alkalmasságával kapcsolatos javító intézkedés felülvizsgálata.
- (x) Új forgalombahozatali engedély, vagy a forgalombahozatali engedély módosítás esetén a forgalmazást követő kötelezettségek teljesítésének felülvizsgálata.
- (xi) A jelentősebb eszközök berendezések, ellátó rendszerek pl. légtechnikai rendszer (HVAC), víz, gáz stb. kvalifikációs státuszának felülvizsgálata.
- (xii) A fentiekkel kapcsolatos műszaki szerződések érvényességének felülvizsgálata.

A gyártónak és a forgalombahozatali engedély jogosultjának (ha nem ugyanaz) értékelnie kell ezen felülvizsgálat eredményét, és fel kell mérnie, hogy van-e szükség javító, vagy megelőző intézkedésekre, illetve revalidálásra. A javító intézkedések okát dokumentálni kell. A javító és megelőző intézkedéseket időbeosztás szerint hatékony módon kell végrehajtani. A fenti tevékenységet előírás alapján kell végezni, hatékonyságát pedig az önellenőrzések során ellenőrizni. Ha szakmailag igazolható, a minőségi felülvizsgálat elkészíthető készítmény típus szerint is. Például szilárd gyógyszerformák, folyékony gyógyszerformák, steril készítmények.

Amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja nem a gyógyszergyártó, a felek között megfelelő szerződésben kell rögzíteni a termék minőségi felülvizsgálattal kapcsolatos felelősségeket, kötelelességeket. A Meghatalmazott Személynek - aki a végső felszabadításért és a bizonylat kiadásáért felel - a forgalombahozatali engedély jogosultjával együtt biztosítani kell, hogy a minőségi felülvizsgálatot időben és pontosan elvégezzék.

## **2. Fejezet**

### **SZEMÉLYZET**

#### **Elvek**

A gyógyszerek hibátlan gyártása, valamint a jó minőségbiztosítási rendszer létrehozása és működtetése az emberek megbízhatóságán alapszik.

A gyártó felelős azért, hogy a személyzet a feladatok végrehajtásához kellően képzett legyen. Minden egyes személy számára tegyék világossá, hogy ő miért felelős, és ezt írják le.

A személyzet minden tagjának ismernie kell a GMP elveiből az ő munkájára vonatkozó részeket. Mindenki részesüljön kezdeti és fenntartó oktatásban, amelybe tartozzanak bele a helyi követelményeknek megfelelő higiénés rendszabályok is.

#### **Általános szempontok**

2.1. A gyártó elegendő számú, kellően képzett és megfelelő gyakorlattal rendelkező személyzetet alkalmazzon. Egy személy feladatköre ne érje el azt a mértéket, amely már a minőség rovására mehet.

2.2. A gyártó készítsen táblázatot (organogramot) a gyár szervezeti felépítéséről. A felelős beosztásban levő emberek feladatait rögzítsék munkaköri leírásban, akiknek legyen megfelelő jogkörük ahhoz, hogy a feladataikat végrehajthassák. Ezeknek a vezetőknek legyen olyan kijelölt helyettesük, akinek a képzettsége megfelelő. A szabályos gyógyszergyártás elveit megvalósító emberek feladatkörében ne legyenek szükségtelen átfedések vagy kihagyások.

#### **Kulcsemberek**

2.3. A kulcsemberek közé tartozik a termelés vezetője, a minőség-ellenőrzés vezetője. A termékek felszabadítása annak a meghatalmazott személynek (Qualified Person) a feladata, akinek erre a feladatkörre szóló megbízatást a hatóság adja. A kulcspozícióban dolgozó személyeket teljes munkaidőben kell foglalkoztatni. A termelés, valamint a minőségbiztosítás (és/vagy minőség-ellenőrzés) vezetője egymástól független személy legyen. Amennyiben szükséges a bonyolult szervezeteknél a 2.5., 2.6. és 2.7. pontban meghatározott feladat delegálható.

2.4. A meghatalmazott személy (Qualified Person) feladatait külön jogszabály állapítja meg.

2.5. A termelés vezetője általában az alábbiakért felelős:

I. Biztosítani kell, hogy megfelelő előírás alapján gyártsák és raktározzák a termékeket, és így azoknak a minősége megfeleljen a követelményeknek.

II. Jóvá kell hagynia a gyártással kapcsolatos előírásokat, és biztosítani kell, hogy azokat szigorúan betartsák.

III. Meg kell követelnie, hogy mielőtt a gyártási lapokat átküldik a minőség-ellenőrzési részlegre, egy kijelölt személy azokat értékelje és írja alá.

IV. Ellenőriznie kell a részlegének, a helyiségeknek és a berendezéseknek a karbantartását.

V. Biztosítani kell, hogy a szükséges validálást elvégezzék.

VI. Lehetővé kell tennie, hogy a vezetése alatt álló részleg személyzete megkapja a helyi követelményeknek megfelelő kezdeti és rendszeres oktatást.

2.6. A minőség-ellenőrzési részleg vezetője általában az alábbiakért felelős:

I. Aszerint, hogy milyenek, el kell fogadnia, vagy vissza kell utasítania a kiindulási anyagokat és a csomagolóanyagokat, valamint a közti-, az ömlesztett és a végtermékeket.

II. Értékelnie kell a gyártási lapokat.

III. Biztosítani kell, hogy minden szükséges vizsgálatot elvégezzenek.

IV. Jóvá kell hagynia a minőségi előiratokat, a mintavételi utasítást, a vizsgálati módszereket és minden egyéb minőség-ellenőrzési eljárást.

V. Jóvá kell hagynia annak a szakembernek a személyét, aki a szerződéses analízist végzi, és annak munkáját folyamatosan nyomon kell követnie.

VI. Ellenőriznie kell a részlegének, a helyiségeknek és a berendezéseknek a karbantartását.

VII. El kell érnie, hogy a laboratóriumban folyó tevékenységet kellőképpen validálják.

VIII. Lehetővé kell tennie, hogy a vezetése alatt álló részleg személyzete megkapja a helyi követelményeknek megfelelő kezdeti és rendszeres oktatást.

A minőség-ellenőrzéssel kapcsolatos további feladatok összefoglalása a 6. fejezetben található.

2.7. A termelés és a minőségbiztosítás vezetőinek vannak olyan egymás között megosztott vagy egymással összefüggő feladatai, amelyek a minőséggel szoros kapcsolatban vannak. Ezek a feladatok a nemzeti előírások figyelembevételével az alábbiak lehetnek:

- a gyártási előiratok és más dokumentumok jóváhagyása, beleértve a javításukat is,
- a gyártás környezetének folyamatos figyelése és ellenőrzése,
- a gyártási higiéné,
- a folyamat validálás,
- az oktatás,
- az anyagok szállítóinak jóváhagyása és folyamatos ellenőrzése,
- az anyagok és a termékek raktározási feltételeinek a megállapítása és ellenőrzése,
- a dokumentumok megőrzése,
- folyamatos nyomon követése annak, hogy a GMP-nek, vagyis a helyes gyógyszergyártás szabályai teljesülnek-e,
- ellenőrzés végzése (audit) és a hibák kivizsgálása, továbbá mintavételezés azért, hogy megállapíthassák, melyek azok a tényezők, amelyek a termékek minőségét befolyásolhatják.

### **Oktatás**

2.8. A gyártónak biztosítania kell, hogy a személyzet minden olyan tagja, aki a munkáját a gyártótérben vagy az ellenőrző laboratóriumban végzi (a technikusok, a karbantartók és a takarító személyzet), valamint mindazok, akiknek a munkája a termék minőségét befolyásolhatja, oktatásban részesüljenek.

2.9. Az újonnan belépő személyzet a gyógyszergyártás elveit és gyakorlatát magába foglaló GMP alapoktatáson kívül kapjon megfelelő képzést az általa végzendő munkára vonatkozóan is. Az oktatás legyen rendszeres, és annak gyakorlati hatékonyságát időről időre mérjék föl. Álljon rendelkezésre oktatási program, amit az adott körülményeknek megfelelően vagy a termelés vezetője vagy a minőség-ellenőrzés vezetője írjon alá. Az oktatás elvégzését igazoló dokumentumokat őrizték meg.

2.10. Különleges oktatásban részesüljenek azok a személyek, akik olyan helyen dolgoznak, ahol a termékek szennyeződése vagy szennyező hatása veszélyt jelenthet (például tiszta területeken vagy ott, ahol biológiailag aktív, toxikus, fertőző vagy allergizáló anyaggal dolgoznak).

2.11. Ne engedjenek a gyártótérbe vagy a minőség-ellenőrzés területére látogatókat vagy olyan személyeket, akik nincsenek kiképezve az ott folyó feladatra. Ha ez valamiért elkerülhetetlen, úgy előre világosítsák fel őket, különösen a személyi higiéniával és a védőöltözetek hordásával kapcsolatban. Ezeket a személyeket szigorúan tartsák szemmel.

2.12. Az oktatás folyamán tárgyalják meg alaposan a minőségbiztosítás lényegét és mindazokat a szabályokat, amelyek elősegítik annak megértését és végrehajtását.

### **Személyi higiéné**

2.13. Készítsenek minden részletre kiterjedő higiénés programot, és azt a gyár különböző részeiben a helyi követelményeknek megfelelően módosítsák. A higiénés programba foglaljanak bele minden olyan tevékenységet, amely a személyzet egészségével, a gyakorlati higiéniájával és az öltözködésével összefügg.

Miután a személyzet minden olyan tagja, aki a gyártó vagy minőség-ellenőrző területen dolgozik, ezeket a tevékenységeket megértette, szigorúan tartsa is be az előírásokat.

A higiénés program elkészítése és annak részletes megvitatása az oktatás folyamán a vezetőség feladata.

2.14. Ha hatályos munka-egészségügyi jogszabályok másként nem rendelkeznek, minden újonnan belépő dolgozót vizsgáljon meg az orvos. A gyártó kötelessége, hogy legyenek olyan utasítások, amelyek betartása által biztosítható, hogy őt is tájékoztassák egészségügyi adatok védelméről szóló külön jogszabályban foglaltakra figyelemmel a fontosabb egészségügyi problémákról. A munka jellege és a hatályos munka-egészségügyi jogszabályok határozzák meg, hogy a belépéskor végzett első orvosi vizsgálat után milyen időközönként kell azt ismételni.

2.15. Amennyire ez a gyakorlatban elérhető, a legmesszebbmenőig biztosítani kell, hogy a gyógyszerkészítmények gyártásával foglalkozó személyeknek ne legyen fertőző betegsége, és ne legyen nyílt seb a fedetlen bőrfelületükön.

2.16. Mindazok, akik a gyártótérbe lépnek, viseljenek az ott folyó munka jellegének megfelelő védőöltözetet.

2.17. A gyártóterületen és a raktárakban tilos az élelmiszer-fogyasztás, a dohányzás, valamint az ételek, az italok és a dohányzás kellékeinek a tárolása. A gyártóterületen és minden más területen, ahol a termék károsodhat, tiltandó minden olyan magatartás, amely veszélyezteti a higiéniát.

2.18. Se a terméket, se a gépnek azt a részét, amelyik a termékkel közvetlenül találkozik, ne érintse meg kézzel a gép kezelője.

2.19. Tanítsák meg a személyzetet a kézmosó eszközök (helyes) használatára.

2.20. A speciális termékek, mint például a steril termékek előállításával kapcsolatos különleges előírások a kiegészítő részben találhatóak.

### 3. Fejezet

## HELYISÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

### Alapelvek

A helyiségek és a berendezések helyét úgy kell kiválasztani, megtervezni, felépíteni, működtetni és karbantartani, hogy azok feleljenek meg az épített környezet alakításáról és védelméről, valamint az Országos Településrendezési és Építési Követelményekről szóló külön jogszabályokban foglaltaknak és az ott végzett műveleteknek. A szerkezetük, a belső elrendezésük olyan legyen, hogy a bennük végzett munkával kapcsolatos tévedések valószínűsége a lehető legkisebb legyen, tehát a keresztzennyeződések, a por- és piszokképződés, vagyis mindaz, ami a termék minőségét károsan befolyásolhatja, elkerülhetővé váljon.

### Általános szempontok

3.1. A helyiségek úgy illeszkedjenek a környezetükbe, hogy használat közben a szabályok betartása mellett védelmet nyújtsanak a gyártáshoz, és ezáltal a lehető legkisebbre csökkentsék az anyagok és a termékek szennyeződésének a veszélye.

3.2. A helyiségeket gondosan tartsák rendben, és biztosítsák, hogy a javító és karbantartó műveletek ne veszélyeztessék a termékek minőségét. A tisztítást, és ahol szükséges a fertőtlenítést, írásban lefektetett részletes utasítás szerint végezzék.

3.3. A világítás, a hőmérséklet, a nedvességtartalom és a légcseré legyen megfelelő, tehát a gyártás és raktározás folyamán se közvetlenül, se közvetetten ne károsítsák a termékek minőségét, és ne befolyásolják a berendezések helyes működését.

3.4. A helyiségeket úgy kell megtervezni és berendezni, hogy a rovarok és más állatok bejutását a lehető legjobban megakadályozzák.

3.5. Intézkedni kell, hogy a gyártás, a raktározás és a minőség-ellenőrzés helyiségeibe illetéktelen személyek ne juthassanak be, és olyanok, akik nem ott dolgoznak, ne mehessenek át rajtuk.

### Gyártóterület

3.6. A keresztzennyeződések okozta komoly egészségkárosodások csökkentése érdekében azoknak a gyógyszerkészítményeknek a gyártására, amelyek erősen szenzibilizáló hatásúak (például penicillin) vagy például élő mikroorganizmusokkal termelt biológiai készítmények, csak az adott célra használatos zárt berendezéseket

(facilities) szabad alkalmazni.

Továbbá ne gyártsanak ugyanabban a berendezésben bizonyos antibiotikum-, hormon-, citosztatikum- és erős hatású hatóanyag-tartalmú termékeket, valamint nem gyógyszereket. Kivételes esetekben azonban, amikor ezeket a termékeket kampányszerűen gyártják, ugyanazt a készüléket más gyógyszer gyártására is használhatják úgy, ha különleges óvintézkedéseket tesznek, és az egész folyamatot validálják.

Olyan mérgező anyagokat azonban, mint amilyenek a gyomirtó- és rovarirtószer, nem gyárthatnak olyan helyiségben, amit gyógyszergyártásra használnak.

3.7. A helyiségek egymáshoz kapcsolódási sorrendjét úgy tervezzék meg, hogy az kövesse a termék gyártási műveleteinek a logikus rendjét, és hogy a megkövetelt tisztasági szintet el tudják érni bennük.

3.8. A munkatér és a gyártásközi raktározási terület akkor tekinthető jónak, ha a berendezések és az anyagok rendezetten és logikusan helyezhetők el bennük úgy, hogy a különböző gyógyszerek vagy az azokat alkotó anyagok összekeveredésének a veszélye a lehető legkisebb, ha a keresztzennyeződés elkerülhető, és ha kiküszöbölhető az, hogy a gyártás vagy az ellenőrzés folyamatából egy lépés kimaradjon, illetve, hogy a megtett lépés hibás legyen.

3.9. Azokon a helyeken, ahol a kiindulási anyagok, az elsődleges csomagolóanyagok, a köztitermékek vagy az ömlesztett termékek a környezettel érintkeznek, a helyiség belső fala, padozata és mennyezete legyen sima, repedésmentes, jól illeszkedő és ne váljanak le róla részecskék, ugyanakkor jól és hatékonyan lehessen tisztítani, vagy ha szükséges fertőtleníteni mindezeket.

3.10. A csőhálózatot, a villanykapcsolókat és a világítótesteket, a szellőző berendezéseket és minden más szolgáltató rendszert úgy tervezzék meg, és úgy helyezzenek el, hogy ne alakuljanak ki nehezen tisztítható zugok. Ha csak lehetséges, a karbantartást a gyártótéren kívül oldják meg.

3.11. A vízelvezető csatornák megfelelő méretűek legyenek, és a csatornaszemeknek legyen bűzelzáró csapdájuk. Kerülni kell a nyitott csatornák betelepítését, ha mégis szükséges, ne legyen mély, hogy könnyen lehessen tisztítani és fertőtleníteni.

3.12. A gyártótérben a légcseré legyen hatékony, ezt mérjék légáramlás-ellenőrző berendezéssel, amihez kapcsolódjon hőmérsékletmérés is, és ha szükséges, a levegő



páratartalmának és a légszűrő hatékonyságának a mérése is. A légcseré mértéke az ott készült termékek és a helyiségben végzett műveletek számára, valamint a külső környezet szempontjából egyaránt legyen alkalmas.

3.13. A kiindulási anyagokat olyan elkülönített helyiségben mérjék le, amelyet kimondottan erre a célra terveztek.

3.14. Porképződés esetén (például mintavételkor, méréskor, keveréskor, gyártási műveleteknél vagy száraz termékek csomagolása esetén) tegyék meg azokat az óvintézkedéseket, amelyekkel elkerülhető a keresztzennyeződés és megkönnyíthető a takarítás.

3.15. A gyógyszerkészítmények csomagoló helyiségeit úgy tervezzék meg, és úgy alakítsák ki, hogy a keveredést és a keresztzennyeződést elkerülhessék.

3.16. A gyártóterületet jól világítsák meg, különösen ott, ahol a folyamatot vizuálisan kell ellenőrizni.

3.17. A gyártásközi ellenőrzés akkor végezhető a gyártóterületen belül, ha az nem veszélyezteti a termelést.

### **Raktárterület**

3.18. A raktározási terület befogadóképessége akkora legyen, hogy a különböző típusú anyagok és termékek (így a kiindulási és csomagolóanyagok, közti-, ömlesztett és késztermékek, a zárolt, a felszabadított, a visszautasított, a visszaszállított vagy visszahívott termékek) rendezett tárolására elegendő legyen.

3.19. A raktárakat úgy tervezzék meg, és úgy építsék fel, hogy biztosítani tudják bennük a jó raktározás feltételeit. A raktárak elsősorban tiszták és szárazak legyenek, a hőmérsékletük pedig az elfogadható határértékek között legyen.

Ha különleges raktározási körülményekre van szükség (például hőmérséklet vagy nedvesség szempontjából), akkor ezeket a körülményeket valósítsák meg, mérjék és folyamatosan kísérik figyelemmel.

3.20. Az anyagok fogadására és a termékek kiadására szolgáló csarnokok nyújtsanak védelmet az időjárás viszontagságai ellen. Az anyagok fogadására szolgáló területeket úgy tervezzék meg, és úgy alakítsák ki, hogy itt, ha szükséges, meg lehessen tisztítani a beérkező anyagok tartályait mielőtt a végleges helyükre kerülnének.

3.21. Ha a karantént elkülönített tárolással valósítják meg, akkor ezeket a területeket jól

felismerhetően jelöljék meg, és csak az arra feljogosított személyek léphessenek be ide. Ha a fizikai elkülönítés helyett más módszert alkalmaznak, az ugyanolyan biztonságot nyújtson, mint az előbbi.

3.22. A kiindulási anyagok megmintázására különítsenek el mintavevő helyet. Ha a mintát a raktározási területen veszik, azt úgy vegyék, hogy az anyag ne szennyeződjék, vagy ne következhesen be keresztszennyeződés.

3.23. Elkülönített helyen kell raktározni a visszautasított, a visszahívott és a visszaküldött anyagokat vagy termékeket.

3.24. Az erős hatású anyagokat vagy termékeket biztonságos és őrzött helyen tartsák.

3.25. A szöveggel ellátott gyógyszer-csomagolóanyagok azonosságát kritikusan vizsgálják meg, és különleges figyelmet fordítsanak azok biztonságos és őrzött tárolására.

### **A minőség-ellenőrzés területei**

3.26. A minőség-ellenőrző laboratóriumokat különítsék el a gyártóterülettől. Ez különösen akkor fontos, ha biológiai és mikrobiológiai eredetű vagy radioizotóp anyagok ellenőrzését végzik. Az ilyen laboratóriumokat egymástól is el kell választani.

3.27. Az ellenőrző laboratóriumokat úgy tervezzék meg, hogy alkalmasak legyenek a bennük végzett munkára. Álljon rendelkezésre elegendő nagyságú terület ahhoz, hogy el tudják kerülni a keveredéseket és a keresztszennyeződést. A minták és az iratok számára legyen elegendő raktározási hely.

3.28. Az érzékeny műszereket elkülönített helyiségben kell tárolni, hogy a rezgéstől, az elektromos interferenciától és a pára kedvezőtlen hatásaitól megvédjék.

3.29. Speciális előírásokat kell betartani azokban a laboratóriumokban, ahol biológiai, radioaktív vagy egyéb különleges anyagok mintáit kezelik.

### **Kapcsolódó területek**

3.30. A pihenő- és étkezőhelyiségeket válasszák el a többi területtől.

3.31. A ruhaváltásra és a tisztálkodásra szolgáló helyiségeket, valamint a WC-t könnyen lehessen megközelíteni, és a méretük legyen arányban a használóik számával. A WC-k ne nyíljanak közvetlenül a gyártó- vagy raktározási területről.

3.32. A karbantartók műhelye, amennyire csak lehet, különüljön el a gyártótértől. Ha a gyártóhelyen alkatrészeket vagy eszközöket tárolnak, akkor azokat külön helyiségben

vagy zárható szekrényben tartsák, és csak az adott helyen használják.

3.33. Az állatházakat jól válasszák el a többi területtől. Legyen külön légellátásuk és az állatok megközelítésére külön bejáratuk.

### **Berendezések**

3.34. A gyártóberendezéseket úgy tervezzék, úgy helyezték el, és a karbantartásukat úgy végezzék, hogy az megfeleljen arra a célra, amire eredetileg szánták.

3.35. A berendezések javítása és karbantartása ne veszélyeztesse a termékek minőségét.

3.36. A gyártóberendezéseket könnyen és alaposan lehessen tisztítani. A tisztításukat részletes előírás alapján végezzék, majd ezt követően csak tiszta és száraz helyen tárolják.

3.37. Olyan mosogató- és takarító berendezéseket használjanak, amelyek használat közben nem szennyeznek.

3.38. A berendezések összeszerelését úgy végezzék, hogy közben a szennyeződés vagy a tévedés lehetőségét kizárják.

3.39. A gyártóberendezések ne legyenek káros hatással a termékekre. A készülékeknek a termékkel közvetlenül érintkező részei ne lépjenek a termékkel reakcióba, ne adjanak le magukból, vagy ne vegyenek föl a termékből részecskéket olyan mértékben, hogy ettől a termék minősége romlana és ezáltal veszély fenyegetné.

3.40. Legyen elegendő számú és kellő pontosságú mérleg a gyártó és az ellenőrző munkához.

3.41. A mérő-, a súlymérő-, a kijelző- és az ellenőrző berendezéseket előre megadott időnként megfelelő módszerekkel kalibrálni és ellenőrizni kell. Azokat a feljegyzéseket, amelyek ezekről az ellenőrzésekről készültek meg kell őrizni.

3.42. A rögzített vezetékek tartalmát, a folyás irányát és a csatlakoztatás helyét félreérthetetlen módon kell jelezni.

3.43. A desztillált-, az ionmentesített-, vagy ahol másfajta vízvezetékek vannak, ott azokat is olyan írásos utasítás szerint fertőtlenítsék, amely megadja, hogy hogyan kell csökkenteni a mikrobiológiai szennyezés mértékét, és hogyan kell elvégezni a méréseket.

3.44. A hibás készülékeket - ha lehet - távolítsák el a gyártás vagy a minőség-

ellenőrzés helyéről, vagy legalábbis jól láthatóan jelöljék, hogy hibásak.

## 4. Fejezet

### DOKUMENTÁCIÓ

#### Alapelvek

A jó dokumentáció a minőségbiztosítás lényeges eleme. A világosan megfogalmazott és leírt dokumentumok segítségével elkerülhetők a szóbeli közlésekből származó hibák, és a gyártástétel története nyomon követhető.

A minőségi előiratokban, a gyártási előiratokban, az utasításokban, a műveleti leírásokban, a gyártási és vizsgálati dokumentumokban nem fordulhatnak elő hibák.

Kiemelkedően fontos, hogy a dokumentumokat olvashatóan kell kitölteni.

#### Általános szempontok

4.1. A minőségi előiratokban pontosan és részletesen kell leírni azokat a követelményeket, amelyeket a termékeknek, valamint a termékek gyártásához használt és a termékek gyártása közben nyert anyagoknak ki kell elégíteniük. Ezek az előiratok képezik a minőségi értékelés alapját.

A gyógyszergyártási előiratokban, a műveleti és csomagolási utasításokban minden felhasználandó kiindulási és csomagolóanyagot fel kell sorolni, és minden műveleti és csomagolási tevékenységet le kell írni.

A szabványműveleti előiratokban (SZME) utasítás formájában kell leírni, hogy bizonyos műveleteket hogyan kell végrehajtani, ilyen műveletek például a tisztítás, a ruhafelvétel, a környezet-ellenőrzés, a mintavétel, a vizsgálatok elvégzése és a berendezések működtetése.

Az elvégzett munka dokumentálása (gyártási és vizsgálati dokumentumok) tegye lehetővé a termékek minden egyes tételénél a történetük nyomon követését, beleértve a kiszállítást is, és minden olyan fontos körülményt, ami a végtermék minőségét befolyásolhatja.

4.2. A dokumentumok megszerkesztésére, kidolgozására, felülvizsgálatára és szétosztására nagy gondot fordítsanak. A dokumentumok legyenek összhangban a gyártási és a forgalomba hozatali engedély idevágó részeivel.

4.3. A dokumentumokat csak az ezzel megbízott személyek hagyhatják jóvá, láthatják el dátummal és írhatják alá.

4.4. A dokumentumok tartalma félreérthetetlen legyen. A címüket, a típusukat és a

céljukat világosan kell feltüntetni. Az alakjuk szabványosított és könnyen áttekinthető legyen. A másolatok is tiszták és olvashatók legyenek. Az eredeti dokumentumokról készített munkapéldányokban nem lehetnek másolásból eredő hibák.

4.5. A dokumentumokat vizsgálják felül rendszeres időnként azért, hogy mindig naprakészek legyenek. Kezelésükre olyan rendszert alakítsanak ki, amely lehetetlenné teszi, hogy a gondatlan ügyintézésből kifolyólag elavult példányokat használjanak.

4.6. Hacsak a dokumentum jellege meg nem kívánja, ne kézzel írják azokat. Ha viszont az adatokat kézzel kell beírni, akkor azokat tiszta, olvasható és kitörölhetetlen betűkkel írják be, és legyen ehhez elegendő hely.

4.7. Ha egy dokumentumban az adatokat megváltoztatják, (minden esetben) írják alá és dátumozzák, de a változtatással ne tegyék olvashatatlanná az eredeti adatot. Ahol lehet, a változtatás okát is jelezzék.

4.8. A gyártási és vizsgálati dokumentumokat akkor készítsék, amikor a műveleteket végzik, hogy ily módon a kész dokumentum alapján a gyógyszer gyártásának minden fontos lépése nyomon követhető legyen. Ezeket az adatokat legalább egy évvel a gyógyszer lejáratí idején túl meg kell őrizni.

4.9. Az adatokat elektronikus adatfeldolgozó rendszerrel, fényképezéssel vagy más megbízható módszerrel lehet rögzíteni, azonban annak a módszernek, amit használnak, adják meg a részletes leírását, és igazolják az adatok pontosságát.

Ha a dokumentumokat elektronikus adatfeldolgozó módszerrel rögzítik, akkor csak az ezzel megbízott személynek legyen lehetősége a számítógépbe vitt adatokhoz hozzáférni vagy azokat módosítani, és minden változtatásról és törlésről feljegyzést kell vezetni. Az adatokhoz csak jelszóval vagy más megfelelő módszer segítségével lehessen hozzájutni, a kritikus adatok bevitelének helyességét pedig független eljárással ellenőrizték.

Az elektronikusan tárolt gyártási lapokról mágnesszalagra, mikrofilmre, papírra vagy egyéb adathordozóra vitt biztonsági másolatot (back up) kell készíteni.

Különösen fontos, hogy a termék felszabadítása előtt a meghatalmazott személy (Q.P.) könnyen hozzáférhessen az adatokhoz.

## A szükséges dokumentumok

### Minőségi előiratok

4.10 Készítsék el a kiindulási és a csomagolóanyagok, valamint a késztermékek dátummal ellátott és megfelelően jóváhagyott minőségi előiratát. Ahol szükséges, ott a köztitermékekre és az ömlesztett termékekre is kell ilyen készíteni.

#### 4.11. A kiindulási és csomagolóanyagok minőségi előiratai

A kiindulási anyagok, valamint az elsődleges és a nyomtatott csomagolóanyagok minőségi előiratai attól függően, hogy az adott anyagra mi vonatkozik, foglalják magukba az alábbiakat:

a) az anyag leírását, amelybe beletartozik:

- a hivatalos név és utalás a gyáron belül használt szabványra,
- ha van rá vonatkozó gyógyszerkönyvi cikkely, akkor utalás arra,
- a jóváhagyott szállítók és ha lehet,
- a termék eredeti gyártója,
- a nyomtatott anyagok mintapéldánya;

b) a mintavételre és a vizsgálatra vonatkozó utasítást vagy utalást az elvégzés módjára;

c) a minőségi és mennyiségi követelményeket az elfogadhatósági határértékekkel;

d) a raktározási feltételeket és a tárolással kapcsolatos óvintézkedéseket;

e) azt a maximális raktározási időtartamot, amelynek leteltekor újra meg kell vizsgálni az anyagot.

#### 4.12. A köztitermékek és az ömlesztett termékek minőségi előirata

Abban az esetben, ha a köztitermékeket vagy az ömlesztett termékeket vásárolják vagy eladják, vagy a köztitermékek vizsgálatok nyert adatokat a késztermék minősítéséhez felhasználják, úgy ezekre a termékekre is, hasonlóan a kiindulási anyagokhoz és a késztermékekhez, készítsenek minőségi előiratot.

#### 4.13. A késztermékek minőségi előiratai

A késztermékek minőségi előirata foglalja magába:

a) a termék hivatalos nevét, és ahol van ilyen, hivatkozást a szabványokra (beleértve a gyógyszerkönyveket vagy más hatóságilag jóváhagyott előiratokat is),

- b) az összetételt vagy utalást az összetételre,
- c) a gyógyszerforma és a végső csomagolás részletes leírását,
- d) a mintavételre és a vizsgálatra vonatkozó utasítást vagy utalást az elvégzés módjára,
- e) a minőségi és a mennyiségi követelményeket az elfogadhatósági határértékekkel együtt,
- f) a raktározási feltételeket, és ahol kell, a tárolással kapcsolatos óvintézkedéseket,
- g) az eltarthatósági időt.

### **A gyógyszergyártási előirat és a műveleti utasítások**

Minden terméknek a gyakorlatban előforduló minden nagyságú gyártástételre készítsenek szabályszerűen jóváhagyott gyógyszergyártási előiratot és műveleti utasítást. Ez a két dokumentum sok esetben egybeolvad.

4.14. A gyógyszergyártási előiratnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a) a termék nevét és hivatkozást a termék minőségi előírását tartalmazó szabványgyűjteményre,
- b) a gyógyszerforma leírását, a termék hatáserősségét és a gyártástétel méretét,
- c) minden felhasználandó kiindulási anyag felsorolását és mindegyiknek a mennyiségét. Az anyagok neve a hivatalosan elfogadott név legyen, de tüntessék föl az egyedi védett nevét is. Azok az anyagok is szerepeljenek a gyógyszergyártási előiratban, amelyek a gyártás folyamán eltűnnek,
- d) a várható végső kihozatalt, annak elfogadhatósági határértékeivel együtt, és ahol van ilyen, a főbb köztitermék várható kihozatalát is adják meg.

4.15. A műveleti utasítások foglalják magukba:

- a) a folyamat helyének és a folyamathoz használt berendezéseknek az ismertetését,
- b) a kritikus berendezések előkészítéséhez alkalmazott módszereket vagy utalást rájuk (például tisztítás, összeszerelés, kalibrálás, sterilizálás stb.),
- c) a gyártási lépésekre vonatkozó részletes utasításokat (például az anyagok azonosítása és előkezelése, az anyagok hozzáadásának a sorrendje, a keverési idő, a hőmérséklet stb.),
- d) utasításokat a gyártásközi ellenőrzések elvégzésére és a mérési eredmények



elfogadható határértékeit,

e) adott esetben az ömlesztett termékekre vonatkozó követelményeket, beleértve a tartályt, a címkézést, és ha szükséges, a raktározás speciális módját is,

f) és minden óvintézkedést, amit az adott esetben figyelembe kell venni.

### **Csomagolási utasítás**

4.16. Készítsenek minden termék minden méretű és minden típusú csomagjára vonatkozóan szabályszerűen jóváhagyott csomagolási utasítást. Ezek foglalják magukba az alábbiakat (vagy hivatkozzanak rájuk):

a) a termék nevét,

b) a gyógyszerforma leírását és ahol kell, a hatásereőséget,

c) a csomagolási méretet, amelyet a végleges tartályban levő termék számával, súlyával vagy térfogatával adjanak meg,

d) a standard gyártástételhez szükséges csomagolóanyagok teljes felsorolását, beleértve a mennyiségüket, méretüket, típusukat, valamint minden csomagolóanyag minőségi szabványát vagy hivatkozást a minőségi előírataikra,

e) ahol csak lehet, a fontosabb nyomtatott csomagolóanyagok egy-egy példányát vagy másolatát, úgy hogy a mintapéldányokon meg legyen jelölve a termék gyártási számának és a lejárat idejének a feltüntetésére szolgáló hely,

f) a figyelembe veendő speciális óvintézkedéseket, beleértve a terület és a berendezések gondos átvizsgálását is, hogy a csomagolósor a gyártás megkezdése előtt biztosan tiszta legyen,

g) a csomagolási műveletek leírását, beleértve minden fontosabb melléktevékenységet is és a használatba kerülő berendezéseket,

h) a gyártásközi ellenőrzés részleteit, kitérve a mintavételi utasításra és az eredmények elfogadhatósági határára is.

### **Gyártási lapok**

4.17. Minden gyártásra kerülő gyártástételről vezessenek gyártási lapot. Ezek a lapok a jóváhagyott, érvényes gyártási előíratoknak és műveleti utasításoknak a fontosabb részein alapuljanak. Amikor az ilyen lapok készítésének a módját megtervezik, ügyeljenek arra, hogy a másolási hibák elkerülhetők legyenek. A lapon legyen rajta az

éppen gyártott tétel száma.

Mielőtt bármilyen műveletet megkezdnek, igazolják a gyártási lapon, hogy a berendezés vagy a munkahely tiszta és használatra kész, vagyis bizonyosan eltávolítottak a berendezésről, illetve a munkahelyekről minden olyan, az előző gyártásból származó anyagot, terméket és dokumentumot, amely a következő műveletekhez nem kell.

Az alábbi adatokat mindig akkor kell följegyezni, amikor az egyes műveleteket végzik, és ha készen vannak velük, annak a személynek az egyetértésével kell dátumozni és aláírni, aki felelős volt az elvégzésükért:

- a) a termék nevét,
- b) a gyártás megkezdésének, a főbb lépéseinek és a gyártás befejezésének a dátumát és időpontját,
- c) a gyártás minden lépéséért felelős személy nevét,
- d) a gyártás jelentősebb lépéseit végző dolgozók kézjegyét, és ahol szükséges (mint például súlymérés), az őket ellenőrző személy kézjegyét,
- e) az adott esetben lemért minden kiindulási anyag gyártási vagy analitikai ellenőrző számát és a mennyiségét (beleértve az esetleg hozzámért átszámozott vagy átdolgozott tételekből származó anyagok számát és mennyiségét is),
- f) minden fontos gyártási műveletet vagy eseményt és a hozzájuk használt nagyobb berendezéseket,
- g) a gyártás közben végzett ellenőrzéseket és az(ok)nak a kézjegyét, aki(k) végezté(k), valamint a kapott eredményt,
- h) a gyártás egyes lépéseinél és a befejezéskor nyert termék mennyiségét (kihozatalt),
- i) a gyógyszergyártási előirattól vagy a műveleti utasítástól való eltérésre utaló különleges problémák részletes feltüntetését az engedélyt adó személy aláírásával.

### **Csomagolási lapok**

4.18. Minden gyártástételről vagy minden csomagolási műveletbe bevont résztételről csomagolási lapot kell vezetni. Ezek a lapok az érvényes csomagolási utasítás fő részein alapuljanak. Amikor az ilyen lapok készítésének a módját megtervezik, ügyeljenek arra, hogy a másolási hibák elkerülhetőek legyenek. A lapon tüntessék föl az éppen csomagolt ömlesztett termék gyártási számát és mennyiségét, valamint a

késztermék gyártási számát és várható mennyiségét.

Mielőtt bármilyen csomagolási műveletet megkezdene, igazolja a csomagolási lapon, hogy a berendezés és a munkahely tiszta és használatra kész, hogy bizonyosan eltávolították a berendezésről, illetve a munkahelyekről minden olyan, az előző gyártásból származó anyagot, terméket és dokumentumot, amely a következő művelethez nem kell.

Az alábbi adatokat a csomagolás folyamán mindig akkor kell följegyezni, amikor végzik az egyes műveleteket, és amikor készen vannak velük, az adatokat annak (azoknak) a személy(ek)nek az egyetértésével kell dátumozni és aláírni, aki(k) felelős(ek) volt(ak) az elvégzésükért.

A csomagolási lapon tüntessék föl:

- a) a termék nevét,
- b) a csomagolási művelet dátumát vagy dátumait és időpontját vagy időpontjait,
- c) a csomagolási művelet elvégzéséért felelős személy nevét,
- d) azoknak a kézjegyét, akik a fontosabb lépéseket végezték,
- e) annak az ellenőrzésnek az igazolását, amely azt bizonyítja, hogy amit fölhasználtak, az azonos, és amit elvégeztek, az megfelel a csomagolási utasításba foglaltaknak, beleértve a folyamat közben végzett ellenőrzések eredményeit is,
- f) az elvégzett csomagolási művelet részleteit, feltüntetve a munkába vont berendezéseket és csomagolóanyagokat is,
- g) ahol lehetséges, ott a felhasznált csomagolóanyagok mintapéldányait, hozzájuk kapcsolva a gyártási számoknak (kódoknak), a lejáratidőnek és egyéb rábélyegzett adatoknak a mintáit is,
- h) a csomagolási utasítástól való eltérésre utaló különleges problémák részletes feltüntetését az engedélyt adó személy aláírásával,
- i) minden kiadott, felhasznált, megsemmisített vagy a raktárba visszautalt nyomtatott csomagolóanyag és ömlesztett termék mennyiségét, hivatkozási számát vagy azonosító adatait, valamint az elkészült termék mennyiségét azért, hogy bizonyítani lehessen az egyezést.

## Műveleti leírások és az elvégzett műveletek dokumentálása

### Az anyagátvétel

4.19. Készítsenek műveleti leírást minden egyes kiindulási anyag, valamint elsődleges és nyomtatott csomagolóanyag szállítmányának az átvételére vonatkozóan, és az átvételüket dokumentálják.

4.20. Az átvételről készült dokumentumok foglalják magukba:

- a) a szállítási jegyzéken szereplő anyag nevét és tartályait,
- b) az anyagnak a gyáron belül használt nevét vagy kódját, ha azok különböznek az a) pontban leírtaktól,
- c) az átvétel idejét,
- d) a szállító, s ha lehetséges, a gyártó nevét is,
- e) a gyártó által adott gyártási vagy hivatkozási számot,
- f) a teljes mennyiséget és az átvett tartályok számát,
- g) az átvétel után adott azonosítási számot,
- h) minden fontos megjegyzést (például a tartályok állapotát).

4.21. Készítsenek az anyagok sajátosságainak megfelelő műveleti előírást a kiindulási anyagok, a csomagolóanyagok és az egyéb vásárolt anyagok belső használatú címkézésére, karanténba tételére és raktározására vonatkozóan.

### A mintavétel

4.22. A mintavételezéshez készítsenek mintavételi utasítást, amelyben tüntessék föl, hogy kik azok a személyek, akiket megbíztak a mintavétellel, milyen mintavételi módszereket és eszközöket használhatnak, mekkora legyen a minta mennyisége, és melyek azok az óvintézkedések, amelyek megtételével elkerülhető az anyagok szennyeződése vagy a minőségük romlása.

### A minták vizsgálata

4.23. Készítsenek műveleti előírást az anyagok és a különböző gyártási fázisban levő termékek vizsgálatára, leírva a használandó módszereket és a szükséges felszereléseket. A vizsgálatok elvégzését dokumentálni kell (lásd 6. fejezet 6.17. pont).

## Egyéb

4.24. Írásban fektessék le az anyagok (kiindulási és csomagolóanyagok), valamint a termékek felszabadításának és visszautasításának a műveletét, különös tekintettel a késztermékek kereskedelmi forgalomba jutásához szükséges felszabadításra, amit csak erre a célra kijelölt és meghatalmazott személy végezhet.

4.25. Őrizték meg a termékek minden egyes gyártástételének kiszállítására vonatkozó dokumentumokat, hogy ezzel szükség esetén megkönnyítsék a gyártástételek visszahívását (lásd 8. fejezet).

4.26. Készítsenek műveleti előírást (SZME-t) az alább felsorolt tevékenységekhez, és dokumentumokat a velük kapcsolatos munkáról vagy a kialakított véleményről:

- validálás,
- a berendezések összeszerelése és kalibrálása,
- karbantartás, takarítás és fertőtlenítés,
- a személyzettel kapcsolatos ügyek, például oktatás, ruhaváltás, higiéné,
- környezet-ellenőrzés,
- rovarirtás,
- panaszok,
- forgalomból való kivonások,
- visszaküldések.

4.27. Készítsenek műveleti előírást a nagyobb gyártó- és vizsgálóberendezések tisztítására.

4.28. A nagy és fontos szerepet játszó berendezésekhez vezessenek gépkönyvet, amelyben fel kell tüntetni, ha bármit validáltak, kalibráltak, vagy ha karbantartási munkát végeztek, és be kell ide írni minden tisztító vagy javító munkát is. Mindezek mellett meg kell nevezni azt a személyt, aki a munkát végezte, a munkavégzés dátumának a feltüntetésével.

4.29. A termékek gyártásához szükséges nagy és fontos szerepet játszó berendezések vagy gyártóterületek használatáról a használat időrendjében feljegyzést kell vezetni.

## 5. Fejezet

### GYÁRTÁS

#### Alapelvek

A gyártási tevékenységet, az előállítandó termék megfelelő minőségének biztosítása érdekében, a GMP-t követve a gyógyszergyártási és forgalomba hozatali engedéllyel összhangban világosan megfogalmazott műveleti előírások szerint kell végezni.

#### Általános szempontok

5.1. A gyártást és annak felügyeletét csak az arra illetékes személyeknek szabad végezniük.

5.2. Az anyagokkal és termékekkel kapcsolatos mindenfajta tevékenység, így azok átvétele, karanténba tétele (zárolása), mintavétele, raktározása, címkézése, összemérése, gyártási folyamatba vitele, csomagolása és kiszállítása legyen az előírásokkal és utasításokkal összhangban, ezenkívül, amit csak lehet, dokumentáljanak.

5.3. Minden beérkező anyagot ellenőrizzenek, és bizonyosodjanak meg arról, hogy a küldemény megfelel annak az anyagnak, amit megrendeltek. A tartályokat, ha szükséges tisztítsák meg, és lássák el az előírt adatokkal.

5.4. A tartályok megsérülését vagy bármilyen más problémát, ami az anyag minőségét hátrányosan befolyásolhatja, vizsgálják ki, dokumentálják és jelentsék a minőség-ellenőrző részlegnek.

5.5. A beérkező anyagokat közvetlenül átvételük után, a késztermékeket pedig amint elkészültek fizikai vagy adminisztratív karanténba kell tenni, és mindaddig ott kell tartani, amíg az anyagokat felhasználásra, a termékeket pedig kiszállításra fel nem szabadítják.

5.6. A vásárolt közttermékeket és ömlesztett termékeket beérkezésükkor úgy kezeljék, mintha kiindulási anyagok lennének.

5.7. Minden anyagot és terméket a stabilitásának megfelelő körülmények között úgy kell raktározni, ahogy azt a gyártója előírta. A raktározás módja rendezett legyen, hogy a gyártási tételek elkülönítését és a raktározott anyagok időrend szerinti felhasználását lehetővé tegye.

5.8. A felhasznált mennyiségek és a kihozatal egyezésének ellenőrzésével segítsék elő,

hogy ezek az értékek mindig az elfogadhatósági határon belül legyenek.

5.9. Ne gyártsanak különböző termékeket egyidejűleg vagy váltakozva ugyanabban a helyiségben, kivéve, ha a keveredésnek és a keresztszennyeződésnek a veszélye ki van zárva.

5.10. Az anyagokat és a termékeket a gyártás minden lépésénél védjék a mikrobiológiai vagy az egyéb szennyeződésektől.

5.11. Ha száraz anyagokkal vagy termékekkel folyik a munka, tegyenek meg minden óvintézkedést, hogy a por képződését és szétszóródását megelőzzék. Ezt különösen az erős hatású és az allergizáló anyagok kezelésénél vegyék szigorúan figyelembe.

5.12. A gyártás folyamán minden anyagot, minden ömlesztett termék tartályát, az összes nagyobb berendezést, és ahol külön adott célra szolgáló helyiségek vannak, ott azokat is lássák el címkével vagy azonosítsák más módszerrel. Ezeket tüntessék fel a munkálatban levő anyag vagy termék nevét, a hatáserősségét (ha létezik különböző) és a gyártási számát. Ahol megvalósítható, ott az éppen folyó gyártási lépést is jelezzék.

5.13. A tartályokon, a berendezéseken vagy a helyiségeken levő feliratok világosak, félreérthetetlenek és egy-egy cégnél egységes formájúak legyenek. Hasznos továbbá, ha az anyag státuszának a jelölésére (például karanténban van, elfogadták, visszautasították, tiszta stb.) különböző színű címkéket használnak.

5.14. Ellenőrizték, hogy a csőhálózat vagy a berendezéseknek azok a részei, amelyekben egyes termékeket egyik helyről a másikra szállítanak, szabályosan illeszkednek-e.

5.15. Amennyire csak lehetséges, tartsák be az utasításokat és a műveleti előírásokat. Ha gyártáskor mégis előfordulna eltérés, az csak az illetékes személy írásbeli jóváhagyásával és a minőség-ellenőrző részleg bevonásával történjék.

5.16. A gyártóhelyiségekbe csak olyan személyeknek szabad belépniük, akiknek erre engedélyük van.

5.17. A gyógyszerek készítésére szolgáló területeken és a gyógyszerek előállításához használt eszközökkel csak gyógyszereket gyártsanak, más terméket ne.

#### **A termékek keresztszennyeződésének megakadályozása**

5.18. El kell kerülni, hogy a kiindulási anyagok vagy a termékek más anyagokkal vagy más termékekkel szennyeződjenek. A véletlen keresztszennyeződések a gyártási

folyamatokban részt vevő anyagokból szabálytalanul felszabaduló poroktól, gázoktól, gőzöktől, porlasztott anyagoktól és organizmusoktól, valamint a készülékekben összegyűlt maradékokból és a dolgozók ruhájából eredhetnek.

A keresztszennyeződés veszélyének a mértéke függ a szennyező hatás és a szennyeződő termék típusától. Legveszélyesebb szennyező hatást az erősen allergizáló anyagok, a biológiai készítmények, az élő organizmusok, egyes hormonok és citosztatikumok, valamint bizonyos erős hatású anyagok váltanak ki. A keresztszennyeződések szempontjából legérzékenyebb készítmények az injekciók, valamint a nagy dózisban és hosszú időn át szedett gyógyszerek.

5.19. A keresztszennyeződések megelőzését megfelelő műszaki és szervezési szabályok alkalmazásával el kell kerülni, például:

a) a penicillineket, az élő vakcinákat, az élő baktérium készítményeket és néhány más biológiai terméket elkülönített helyen, míg más termékeket időben elválasztva, megfelelő tisztítás után, kampányszerűen kell gyártani,

b) megfelelő légszilipet és légelszívást kell alkalmazni,

c) csökkenteni kell a kezeletlen vagy rosszul kezelt levegő visszaforgatásával járó keresztszennyezés veszélyét,

d) azokon a területeken belül, ahol a keresztszennyeződés veszélye különösen nagy, védőruhát kell használni,

e) csak jól ismert hatású tisztító és fertőtlenítő eljárásokat alkalmazzanak, mivel a keresztszennyeződések gyakran a berendezések nem kellő hatékonyságú tisztítása okozza,

f) zárt rendszerű gyártást alkalmazzanak,

g) végezzenek vizsgálatokat a maradékanyagok kimutatására, és jelöljék táblával a berendezés tisztasági állapotát.

5.20. Rendszeres időnként meghatározott módon ellenőrizték, hogy a keresztszennyeződések megelőzésére tett intézkedések elég hatékonyak-e.

### **Validálás**

5.21. A GMP elveinek a betartását tegyék hatékonyabbá azzal, hogy előre leírt eljárások szerint validálást is végeznek. Ezek eredményeit és a következtetéseket dokumentálni kell.



5.22. Ha a készítményt új összetétellel vagy új módszerrel gyártják, akkor igazolni (validálni) kell, hogy az a mindennapi gyakorlatban is megfelelő. Egy adott folyamat esetén a végleges anyagokat és berendezéseket használva kell igazolni, hogy a keletkezett termék minősége a kívánalmaknak folyamatosan eleget tesz.

5.23. Ha a gyártási folyamat jelentősen megváltozik (ilyen ok, például új berendezések vagy más anyagok alkalmazása) - és ez a termék minőségét vagy a folyamat reprodukálhatóságát befolyásolhatja - validálni kell.

5.24. A folyamatokat és az eljárásokat rendszeres időnként újra kell validálni (revalidálás), hogy ezáltal továbbra is biztosítható legyen a kitűzött cél elérése.

### **Kiindulási anyagok**

5.25. A kiindulási anyagok vásárlása igen fontos tevékenység, amelyhez olyan munkatársakra van szükség, akik alaposan és részletesen ismerik a szállítókat.

5.26. A kiindulási anyagokat csak a vásárlandó anyag minőségi előírásait megadva, ismert és jóváhagyott szállítóktól szerezzék be, és amennyiben lehet, közvetlenül a gyártótól vásároljanak. Hasznos, ha a gyógyszergyártó által megkívánt minőségi előírásokat egyeztetik a kiindulási anyagok gyártójával és szállítójával, valamint ha a kiindulási anyag gyártásának és ellenőrzésének minden szempontját, beleértve az anyagkezelés, a címkézés és a csomagolás követelményeit, sőt a kifogástevés és a visszautasítás módját is, rögzítik.

5.27. Ellenőrizték minden szállítmány esetén a csomagoknak és a lezárásuknak az épségét, valamint azt, hogy a szállított anyagok címkéje egyezik-e a szállítási jegyzékkel.

5.28. Ha egy anyag szállításakor különböző gyártási számú tételek érkeznek, minden gyártási tételt külön kell megmintázni, vizsgálni és minősíteni.

5.29. Amikor a kiindulási anyagok a helyükre kerülnek, szabályosan legyenek felcímkézve (lásd 5.13. pont), és a címkéken legalább az alábbiak szerepeljenek:

- a termék hivatalos neve, és ha van, akkor a gyáron belül használt kódja is,
- az átvételkor adott azonosítási szám,
- ahol szükséges, ott az anyag státusza (például karantén, vizsgálat alatt, felszabadított, visszautasított stb.),
- ha kell, a lejáratidő vagy az a dátum, ami után újvizsgálat szükséges.

Ha a raktározási rendszert teljesen számítógéppel irányítják, akkor nem szükséges a fenti adatokat olvasható formában a címkére írni.

5.30. Dolgozzanak ki alkalmas módszert vagy szabályt, aminek a segítségével a kiindulási anyagok minden egyes tartályát el tudják látni a tartalmukra vonatkozó azonosító jelzéssel (lásd 6. fejezet 6.16. pont).

5.31. Csak olyan kiindulási anyagokat használjanak, amelyeket a minőség-ellenőrző részleg felszabadított, és amelyek a lejáratidőn belül vannak.

5.32. A kiindulási anyagokat csak az ezzel a feladattal megbízott személyek mérhetik ki, betartva az írott utasításokat, mert csak így biztosítható, hogy a tiszta és helyesen címkézett tartályokba kétséget kizáróan mindig a megfelelő anyag előírt súly- vagy térfogatmennyiségét mérik be.

5.33. Az eredeti méréstől függetlenül is ellenőrizni kell minden lemért anyag azonosságát és a súlyát vagy a térfogatát, az ellenőrzés ténye pedig dokumentálandó.

5.34. Az egyes gyártástételek készítéséhez lemért anyagokat tartsák együtt és szembetűnő módon jelöljék, hogy mi az.

### **A köztitermékekkel és az ömlesztett termékekkel folytatott műveletek**

5.35. Mielőtt egy gyártási tevékenységbe belekezdenek, a munkaterületet és a berendezéseket tisztítsák meg minden olyan kiindulási anyagtól, terméktől, termékmaradványtól vagy dokumentumtól, amely az éppen folyó tevékenységhez nem kell.

5.36. A köztitermékeket és az ömlesztett termékeket a sajátjaiknak megfelelő körülmények között kell tárolni.

5.37. A kritikus folyamatokat validálni kell (lásd Validálás - 5.21., 5.24.).

5.38. Minden szükséges gyártásközi és környezet-ellenőrző vizsgálatot végezzenek el, és a megtörténtét dokumentálják.

5.39. Ha a várt kitermeléshez képest bármilyen eltérést észlelnek, azt dokumentálni kell, és az okát vizsgálják ki.

### **Csomagolóanyagok**

5.40. Az elsődleges és a nyomtatott csomagolóanyagok vásárlását, kezelését és ellenőrzését a kiindulási anyagokra vonatkozó előírások szerint végezzék.

5.41. Megkülönböztetett figyelemmel bánjanak a nyomtatott anyagokkal. Ezeket nagyon biztonságos helyen kell tárolni, és oda más, mint a kijelölt személy ne léphessen be. A vágott címkéket és más könnyen szétszóródó nyomtatott anyagokat elkülönített zárt dobozokban kell tárolni vagy szállítani, hogy a keveredésüket elkerülhessék. A csomagolóanyagokat a jóváhagyott műveleti előírások betartásával csak olyan személy adhatja ki felhasználásra, akit ezzel a feladattal megbíztak. A kiadás műveletét dokumentálni kell.

5.42. A nyomtatott és az elsődleges csomagolóanyagok minden egyes szállítmányának vagy gyártási tételének adjanak azonosító számot vagy az azonosítást lehetővé tevő jelzést.

5.43. A lejárt vagy már érvénytelen elsődleges és nyomtatott csomagolóanyagokat semmisítsék meg, és ennek megtörténtét dokumentálják.

### **Csomagolási műveletek**

5.44. A csomagolási műveletek programjának kialakításakor különös figyelmet kell szentelni a keresztszennyeződések, a keveredések és a cserék elkerülésére. Ne csomagoljanak egymás szomszédságában különböző termékeket, csak ha fizikailag jól elkülöníthetők.

5.45. Mielőtt megkezdik a csomagolási munkát, tisztítsák meg a munkaterületet, a csomagolósort, a szignáló gépeket és a többi berendezést. Mindazokat a korábban használt termékeket, anyagokat és dokumentumokat, amelyek az induló művelethez nem szükségesek, távolítsák el. A csomagolósor letisztítását egy erre a célra szolgáló ellenőrző lap (check list) pontjai szerint végezzék.

5.46. Kézi csomagolásnál minden egyes csomagolóhelynél, gépi csomagolásnál a csomagolósoron tüntessék föl az éppen munkában levő termék nevét és gyártási számát.

5.47. Amikor a csomagolandó termékeket és a csomagolóanyagokat a csomagolóüzembe szállítják, ellenőrizni kell a mennyiségüket, az azonosságukat, és azt, hogy megfelelnek-e a csomagolási utasításban leírtaknak.

5.48. A töltésre előkészített tartályok tiszták legyenek. Figyeljenek arra, hogy a szennyező üvegszilánkokat és fémrészecskéket eltávolítsák belőlük.

5.49. A töltést és a tartálylezárást, amilyen hamar csak lehet, kövesse a címkézés. Ha nem így van, megfelelő műveletekkel kell biztosítani, hogy ne következhesen be

keveredés vagy téves címkézés.

5.50. A csomagolással együtt vagy attól függetlenül, ellenőrizni és dokumentálni kell, hogy minden előírt szignálási műveletet (például a kódszám felvitelét, a lejáratidő rányomását stb.) helyesen végezték-e el.

5.51. Különösen ügyeljenek akkor, ha vágott címkéket használnak, vagy ha a bélyegzést nem a gyártósoron végzik. A keveredések elkerülése érdekében a vágott címkék helyett előnyösebb tekercsek használata.

5.52. Az elektronikus kódleolvasók, a címkeszámlálók és a hasonló berendezések pontos működtetését ellenőrizni kell (kvalifikálás).

5.53. A nyomtatott és a domborított információs csomagolóanyagok legyenek jól megkülönböztethetőek, ne fakuljanak és ne legyenek letörölhetőek.

5.54. Ha a terméket csomagolás közben a gyártósoron ellenőrzik, kísérik figyelemmel az alábbiakat:

- a) a csomagok külső sajátságait,
- b) érintetlenek-e a csomagok,
- c) valóban az előírt terméket és csomagolóanyagot használják-e,
- d) helyesen végezték-e minden szignálást,
- e) helyesen működnek-e a gyártósor ellenőrző berendezései.

A csomagolósorról elvett mintákat nem szabad visszahelyezni.

5.55. Azokat a termékeket, amelyekkel valami szokatlan történt, csak az ezzel megbízott személyzet speciális ellenőrzése és oknyomozása után szabad visszaengedni a gyártási folyamatba. Ezt a műveletet részletesen kell dokumentálni.

5.56. Amennyiben az ömlesztett termékek és a csomagolóanyagok mennyiségének vagy az elkészült termékek számának egyeztetésekor nyilvánvaló vagy szokatlan eltéréseket figyelnek meg, ki kell vizsgálni az okát, és figyelembe kell venni a felszabadítás előtt.

5.57. A csomagolási műveletek befejezése után semmisítsék meg a gyártási számmal ellátott, de fel nem használt csomagolóanyagokat, és ezt dokumentálják. Akkor is előírás szerint járjanak el, ha nem számozott nyomtatott csomagolóanyagokat küldenek vissza a raktárba.

### **Késztermékek**

5.58. A késztermékeket a végső felszabadításukig a gyártó által előírt körülmények között tárolva tartásuk karanténban.

5.59. A késztermékek és azok kereskedelmi forgalomba hozatalához szükséges dokumentumok értékelésének módja a 6. fejezetben (Minőség-ellenőrzés) található.

5.60. Miután felszabadították a készterméket, a gyártó által megadott körülmények között mint felhasználható raktári készletet tárolják.

### **Visszautasított, egyesített és visszaküldött anyagok**

5.61. A visszautasított (nem megfelelő) anyagokat és termékeket jól láthatóan jelöljék meg, és egy erre szolgáló területen elkülönítetten tárolják. Ezeket vagy küldjék vissza a szállítónak, vagy semmisítsék meg, vagy ha lehetséges, dolgozzák át.

Ezeknek a műveleteknek az elvégzését az ezzel megbízott személy hagyja jóvá, és készítsen róla feljegyzést.

5.62. A visszautasított (nem megfelelő) terméket csak kivételes esetben dolgozzák át. Ezt a veszélyek mérlegelése után csak akkor szabad engedélyezni, ha a késztermék minőségét nem befolyásolja, és így az a minőségi előírásoknak megfelelő lesz, valamint, ha mindezt egy előre megadott és jóváhagyott eljárás alapján tudják elvégezni.

Az átdolgozásokról készüljön dokumentum.

5.63. Egy termék korábban gyártott és a minőségi előírásoknak megfelelő teljes gyártástételét vagy a tétel egy részét csak abban az esetben egyesíthetik ugyanazon termék másik gyártástételével a gyártási folyamat egy adott lépésénél, ha arra a meghatalmazott személy előre engedélyt adott. Ezt az egyesítési műveletet a benne rejlő veszélyek (mint például a lejáratási idő esetleges megváltozásának) mérlegelése után, előre leírt eljárás szerint végezzék. Az egyesítés műveletét dokumentálni kell.

5.64. A minőségbiztosításért felelős meghatalmazott személynek kell eldönteni azt, hogy az átdolgozott vagy az egyesített készterméket alá kell-e vetni kiegészítő vizsgálatoknak.

5.65. A gyógyszergyártó ellenőrzése alapján felszabadított, a piacról mégis visszaküldött termékeket semmisítsék meg, kivéve, ha a minőségük kétséget kizáróan jó. Ez esetben a minőségbiztosításért felelős meghatalmazott személy szakértő

elemzése után dönthetnek arról, hogy előre leírt műveleti utasítások alapján átcímkezik vagy kicsomagolás után, ömlesztett formában egy későbbi gyártástétellel egyesítik-e.

Az engedélyezés szempontjánál vegyék figyelembe a termék természetét, minden szükséges eltartási feltételt, a termék állapotát és mindazt, ami eddig vele történt, valamint a kiszállítás óta eltelt időt. Ha a termék minőségével kapcsolatban bármilyen kétség merülne föl, ne engedélyezzék az újra eladást vagy az újra felhasználást, legföljebb a hatóanyag visszanyerését alapvető kémiai eljárással. Bármilyen műveletet hajtanak is végre, azt megfelelően dokumentálni kell.

## 6. Fejezet

### MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

#### Elvek

A minőség-ellenőrzés a mintavétellel, a minőségi előírásokkal és az ellenőrző vizsgálatok elvégzésével foglalkozik. Feladata ezen kívül a szervezés, a dokumentálás és a felszabadítás művelete, amelyek segítségével biztosítani lehet, hogy a szükséges és lényeges vizsgálatokat mindenkor elvégezzék és mindaddig ne kerülhessenek az anyagok felhasználásra, a termékek pedig kereskedelmi forgalomba, amíg a minőségüket biztosan jónak nem tartják.

A minőség-ellenőrzés nem ér véget a laboratóriumi műveletekkel, bele kell tartoznia minden olyan döntésnek is, amely a termék minőségére vonatkozik.

A minőség-ellenőrzés jó működésének feltétele, hogy független legyen a gyártástól (lásd az 1. fejezetet is).

#### Általános szempontok

6.1. Mindazoknak, akik gyógyszergyártási engedélyt kaptak, legyen minőség-ellenőrző részlegük. Ez minden más részlegtől függetlenül működjön, és megfelelő végzettségű, kellő tapasztalattal rendelkező személy vezesse, akihez egy, esetleg több laboratórium irányítása tartozik. Ahhoz, hogy a minőség-ellenőrzés hatékony és megbízható legyen, megfelelő pénzforrásra van szükség.

6.2. A minőség-ellenőrzés vezetőjének fő kötelességei a 2. fejezetben vannak leírva. A minőség-ellenőrzési részleg egészének azonban az ott leírtakon kívül is vannak feladatai. Úgymint a minőség-ellenőrzési módszerek kidolgozása, validálása és végrehajtása, az anyagok és a termékek ellenmintáinak az őrzése, annak biztosítása, hogy az anyagok és termékek tartályait helyesen címkézzék, a termékek stabilitásának nyomon követése, részvétel a termékek minőségével kapcsolatos panaszok kivizsgálásában stb. Mindezeket a tevékenységeket előre elkészített írásos utasítás alapján végezzék el és mindent, amit lehet, dokumentáljanak.

6.3. A késztermék minősítésébe tartozzon bele minden fontos tényező - így a gyártási feltételek, a gyártásközi vizsgálatok eredménye, a gyártás és a csomagolás dokumentumainak átvizsgálása, annak megállapítása, hogy a késztermékre vonatkozó minőségi előírások teljesültek-e, és mindezekeken felül még a végleges csomagolás ellenőrzése is.

6.4. A minőség-ellenőrzés embereinek mintavételezés céljából és a szükséges vizsgálatok elvégzése miatt be kell lépniük a gyártási területre.

### **A minőség-ellenőrző laboratóriumok szabályos működése**

6.5. A minőség-ellenőrző laboratóriumok helyiségei és berendezései tegyenek eleget azoknak az általános és speciális követelményeknek, amelyek a 3. fejezetben a minőség-ellenőrzés területére vonatkoznak.

6.6. Legyen a laboratóriumok személyzete, a helyiségei és a berendezés alkalmas arra a feladatra, amit a gyártási műveletek természete és a különböző termékek megkívánnak.

Bizonyos esetekben elfogadható, hogy a vizsgálatokat a 7. fejezetben leírt "Szerződéses analízis" elvei szerint külső laboratóriumokban végezzék, de ezt tüntessék fel a vizsgálati lapokon.

### **Dokumentáció**

6.7. A laboratóriumi dokumentáció kövesse a 4. fejezetben leírt elveket. Az ott leírt dokumentálási tevékenységnek jelentős része a minőség-ellenőrzésre vonatkozik, és ezek közül az alábbiak a minőség-ellenőrzési részlegnél legyenek megtalálhatók:

- minőségi előiratok,
- mintavételi eljárások,
- vizsgálati módszerek, és az elvégzett vizsgálatok dokumentumai (beleértve a vizsgálati lapokat és/vagy a laboratóriumi jegyzőkönyveket),
- az analitikai összefoglaló jelentései és/vagy a bizonylatok,
- ahol szükség van rá, ott a környezet-ellenőrzés adatai,
- ahol kell, ott a vizsgálati módszerek validálását igazoló dokumentumok,
- az eszközök kalibrálásához és a berendezések karbantartásához szükséges eljárások leírása és az azok elvégzését igazoló dokumentumok.

6.8. A gyártási lapokhoz kapcsolódó analitikai vizsgálatok dokumentumait a gyártástétel lejáratát követő 1 évig, de legalább a gyártási tétel felszabadítását követő 5 évig meg kell őrizni.

6.9. Egyes adatokat, mint például az analitikai vizsgálatok eredményeit, a kihozatalt és a környezet-ellenőrzés eredményeit stb., elemezni kell, hogy az esetleges változások



irányát megállapíthassák (trendanalízis).

6.10. A gyártási lap részét képező adatokon kívül olyan eredeti feljegyzéseket is meg kell őrizni, mint a laboratóriumi jegyzőkönyvek és/vagy adatlapok, hogy szükség esetén könnyen hozzáférhetőek legyenek.

### **Mintavétel**

6.11. A mintavételt jóváhagyott írásos utasítás alapján kell végezni. Az utasításban legyen leírva:

- a mintához szükséges tartály típusa és állapota,
- minden óvintézkedés, különösen amiket steril és veszélyes anyagok mintázásánál kell figyelembe venni,
- az eltartási feltételek,
- a mintavevő eszköz tisztítására és eltartására vonatkozó utasítások.

6.12. A vizsgálati minták jellemezzék jól az anyagnak vagy a terméknek azt a gyártástételét, amelyből származnak. A folyamatok legfontosabb részeinek (így például a kezdő és befejező lépésnek) a folytonos figyelésére a vizsgálati mintákon kívül más minták is vehetők.

6.13. A minták edényeire tegyenek címkéket, amiken tüntessék föl a gyártási számot, a mintázás idejét és azt a tartályt, amelyből a mintát vették.

6.14. A késztermékek minden egyes gyártástételéből vett vizsgálati mintát a termék lejáratí idejét követően legalább egy évig tartsák meg. A késztermékeket a végleges csomagolásukban az előírt körülmények között kell tárolni. Ha a stabilitásuk megengedi, akkor a kiindulási anyagok mintáit (kivéve az oldószereket, a gázokat, a vizet) legalább két évig őrizték meg. A vizsgálati minták mennyisége legyen legalább egyszeri teljes újra vizsgálathoz elegendő.

### **Vizsgálat**

6.15. A vizsgálati módszereket validálni kell. A forgalomba hozatali engedélyben is szereplő vizsgálatokat az ott jóváhagyott módszerek szerint végezzék.

6.16. A kapott eredményeket dokumentálni és azt, hogy ezek nincsenek-e ellentmondásban egymással, ellenőrizni kell. Minden számítást kritikusan vizsgáljanak felül.

6.17. Az elvégzett vizsgálatokat jegyezzék föl, és az így elkészült dokumentumok foglalják magukba legalább az alábbiakat:

- a) az anyag vagy a termék nevét, és ha jellemző, a gyógyszer formáját,
- b) a gyártási számot, és ahol lehet, a gyártót és/vagy a szállítót,
- c) utalást a főbb minőségi jellemzőkre és a vizsgálati módszerekre,
- d) a vizsgálat eredményét, mellékelve a megfigyeléseket és a számításokat is, és utalást arra, ha a vizsgálatról bizonylat készült,
- e) a vizsgálat időpontját,
- f) a vizsgálatot végző személy kézjegyét,
- g) ha kell, annak a személynek a kézjegyét, aki a vizsgálatok és a számítások helyességét igazolta,
- h) a felszabadítás vagy a visszautasítás tényét, esetleg az anyag sorsára vonatkozó más döntést, és a döntéssel megbízott személy dátummal ellátott aláírását.

6.18. Minden gyártásközi ellenőrzést - még azokat is, amelyeket a gyártó személyzet a gyártási területen végez -, a minőség-ellenőrzési részleg által előírt módszer szerint végezzenek, az eredményeket pedig jegyezzék föl.

6.19. Megkülönböztetett figyelmet fordítsanak a térfogatmérő edények pontosságára, a laboratóriumi reagensek és oldatok, a referenciaanyagok és a táptalajok minőségére. Ezeket írott utasítás szerint készítsék.

6.20. Azokat a laboratóriumi reagenseket, amelyeket hosszú időn át használnak, lássák el a készítés dátumával és a készítőjük aláírásával.

Az instabil reagensek és táptalajok címkéjén tüntessék föl a lejáratit időt és az előírt eltartási körülményeket, a mérőoldatoknál pedig a faktorozás legutóbbi dátumát és az érvényes faktort.

6.21. Amennyiben szükséges, mint például a vizsgálatokhoz használt reagensek és referencia standardok esetében, tüntessék föl a tartályokon az anyag átvételének az időpontját is, és tartsák be a használatukra és az eltartásukra vonatkozó utasításokat. Esetenként egyes reagenseket az átvételük után vagy a felhasználásuk előtt azonosítani kell, vagy egyéb vizsgálatnak kell alávetni.

6.22. Ha egyes komponensek, anyagok vagy termékek vizsgálatához állatokra van

szükség, akkor a vizsgálatok megkezdése előtt tartsák az állatokat karanténban. Az állatokat úgy tartsák és ellenőrzik, hogy biztosan alkalmasak legyenek arra a célra, amire fel akarják használni őket. Azonosítsák az állatokat és a velük kapcsolatos dokumentumokat őrzik meg, hogy így visszamenőlegesen is nyomon követhetők legyenek a vizsgálatok.

### **Termék követő stabilitási program**

6.23 A forgalomba hozatalt követően a gyógyszerek stabilitását megfelelő program szerint folyamatosan monitorozni kell. Ez alapján bármely, forgalomban lévő csomagolási egység formulálására visszavezethető stabilitási probléma kimutatható (pl. a szennyeződés szintjének változása, kioldódási profil)

6.24 A folyamatos stabilitási program célja, hogy a terméket a lejárat ideje (shelf life) végéig monitorozzák, és megállapítsák, hogy az előírt tárolási körülmények között a termék megfelel, illetve meg fog felelni a minőségi követelményeknek.

6.25 A gyógyszereket általában a törzskönyvben engedélyezett csomagolási formában vizsgálják, de meg kell fontolni az ömlesztett (bulk) termék vizsgálatának programba vételét is. Például, ha a félkész terméket a csomagolás előtt hosszabb ideig tárolják, és/vagy szállítják, a csomagolt termék stabilitására gyakorolt hatást megfelelő környezeti viszonyok között értékelni és tanulmányozni kell. Ezenkívül figyelembe kell venni az olyan félig kész termékeket (intermedierek) is, melyek tárolása, felhasználása hosszabb időt vesz igénybe. A felújított termékek stabilitás vizsgálata a fejlesztés alatt történik, így a termék követő stabilitási vizsgálatukat nem kell elvégezni. Ennek ellenére, szükség esetén a felújított terméket is lehet monitorozni.

6.26 A folyamatos stabilitási programról írásbeli protokollt kell készíteni a 4. Fejezet irányelveit követve. Az eredményeket jelentésben kell összefoglalni. A folyamatos stabilitási programban használt berendezéseket (többek között a stabilitás-vizsgálati kamrákat) a 3. Fejezet és a 14. Kiegészítő Szabály elvei szerint kell kvalifikálni és karbantartani.

6.27 A folyamatos stabilitási program protokollját ki kell terjeszteni a lejárat idő (shelf life) végéig, és többek között tartalmaznia kell a következő paramétereket:

- a gyártási tételek számát hatáserősségenként, illetve ha szükséges, gyártási tétel nagyság szerint,
- a vonatkozó fizikai, kémiai, mikrobiológiai és biológiai vizsgálati módszereket,

- az elfogadási követelményeket,
- a vizsgálati módszerekre vonatkozó hivatkozásokat,
- A csomagolási egységek zárási módjának leírását.
- A vizsgálati időközöket (időpontokat).
- A tárolási körülmények leírását (a termék címkéjén szereplő tárolási körülményeknek megfelelő, hosszú időtartamú vizsgálatokra vonatkozó ICH<sup>1</sup> szabványt kell alkalmazni).
- Minden lényeges információt arra vonatkozóan, hogy mi módon kezelték, tárolták a mintát a stabilitási kamrából való kivétel és a mérés között.
- Egyéb, a termékre jellemző paramétereket.

6.28 A termék követő stabilitási program protokollja különbözhet a törzskönyvi beadványban szereplő hosszú lejáratú stabilitási vizsgálatok protokolljától abban az esetben, ha ezt a termék követő stabilitási program protokolljában indokolják és dokumentálják.

6.29 A gyártási tételek száma és a vizsgálatok gyakorisága alapján elegendő adatnak kell rendelkezésre állnia a trendanalízishez. Ha nincs indokolva az ettől való eltérés, készítményenként, minden hatáserősségből és minden elsődleges csomagolási egységből (ha indokolt) évente legalább egy gyártási tételt be kell állítani a stabilitás vizsgálati programba (kivéve, ha nincs gyártás az év folyamán). Azon készítmények esetén, melyeknél a folyamatos stabilitás monitorozáshoz általános esetben állatkísérleteket végeznek, és nincs lehetőség egyéb, validált vizsgálati eljárást alkalmazni, a vizsgálatok gyakoriságának megállapításához kockázat-haszon elemzés eredményét is figyelembe lehet venni. Amennyiben a protokollban tudományosan alátudják támasztani, különböző csökkentett mintavételi tervek, mátrixok (ICH Bracketing and matrixing design) is alkalmazhatók.

6.30 Bizonyos esetekben további gyártási tételeket is be kell bevonnii a termékkövető stabilitási programba. Például ha a gyártási vagy a csomagolási eljárásban jelentős változtatás, vagy eltérés történt. Bármely átdolgozási, visszadolgozási, vagy visszanyerési folyamatnál meg kell gondolni, hogy elvégezzék a termékkövető stabilitási

---

<sup>1</sup> ICH = International Conference on Harmonization

vizsgálatokat.

6.31 A termék követő stabilitási vizsgálatok eredményeit ismertetni kell a kulcsemberekkel, legfőképp a Meghatalmazott Személlyel. Ha a stabilitási vizsgálatokat nem a félkész- vagy késztermék gyártóhelyén végzik, a termékkövető stabilitási vizsgálatokra vonatkozóan a feleknek írásos szerződést kell kötniük. A folyamatos stabilitásvizsgálatok eredményeinek a gyártóhelyen rendelkezésre kell állniuk, abból a célból, hogy hatósági ellenőrzés alkalmával azokat be tudják mutatni.

6.32 A nem megfelelő vizsgálati eredményeket (out of specification), vagy a trendektől való jelentős eltéréseket ki kell vizsgálni. A bizonyítottan nem megfelelő eredményt, vagy jelentősen negatív trendet jelenteni kell a megfelelő hatóságnak. Amennyiben a forgalomban levő gyártási tétel minősége károsodást szenvedett, a 8. Fejezet előírásai alapján kell eljárni és meg kell konzultálni az illetékes hatósággal.

6.33 A vizsgálati adatokról készült összefoglalást, beleértve a program lefolytatása közben keletkezett előzetes következtetéseket is, le kell írni és naprakészen kell tartani. Ezt az összefoglalást rendszeresen felül kell vizsgálni.

## 7. Fejezet

### SZERZŐDÉSEN ALAPULÓ GYÁRTÁS ÉS ANALÍZIS (BÉRMUNKA)

#### Elvek

A szerződésen alapuló gyártás és analízis feltételeit pontosan meg kell határozni. A szerződő feleknek a megkötött szerződés feltételeit illetően egyet kell érteniük, és a feltételek betartását ellenőrizni kell, hogy elkerülhetőek legyenek az olyan félreértések, amelyek a munkának és ezáltal a terméknek is a nem megfelelő minőségét okozhatják. A megkötött szerződést a megbízó és a megbízott írásban fektesse le.

A szerződésben világosan írják le minden résztvevő kötelességét, és tisztázzák, hogy a meghatalmazott személynek - felelőssége teljes tudatában - miképpen kell felszabadítania kereskedelmi forgalomba hozatalra a termék minden egyes gyártástételét.

#### Általános szempontok

7.1. A szerződésen alapuló gyártásra vagy analízisre és az ezekkel kapcsolatos technikai körülményekre vonatkozó rendelkezéseket írásba kell foglalni.

7.2. A szerződésen alapuló gyártással és analízissel kapcsolatos bármilyen intézkedés, beleértve a technikai vagy egyéb körülményekben tervezett változtatásokat is, csak a termék forgalomba hozatali engedélyének megfelelően történhet.

#### A megbízó (bérmunkaadó)

7.3. A megbízó egyrészt annak megállapításáért felelős, hogy a szükséges munkák jó elvégzése érdekében milyen hatáskört ad a megbízottnak, másrészt azért, hogy a szerződéssel a jelen szabályokban leírtak megvalósulását elősegítse.

7.4. A megbízónak a megbízottat mindazokkal az információkkal el kell látnia, amelyek a forgalomba hozatali engedély és más törvényes előírások alapján a szerződésbe foglalt munkák pontos elvégzéséhez szükségesek. A megbízó felelős azért, hogy a megbízott teljes tudatában legyen a termékkel vagy a munkával kapcsolatos minden olyan problémának, amely az épületeit, a berendezéseit és a személyzetét vagy más anyagokat és más termékeket veszélyeztethet.

7.5. A megbízónak kell biztosítania, hogy minden, a megbízott által készített hozzá szállított anyag megfeleljen a megállapodásban rögzített minőségi előírásoknak, illetve, hogy az elkészített termék felszabadítását egy meghatalmazott személy végezze.

### **A megbízott (bérmunkavállaló)**

7.6. A megbízottnak megfelelő helyiséggel, berendezéssel, ismeretanyaggal, tapasztalattal és alkalmas személyzettel kell rendelkeznie ahhoz, hogy jól el tudja végezni a megbízó által adott munkát. Szerződéses munka végzésére csak az vállalkozhat, akinek van saját gyógyszergyártási engedélye.

7.7. A megbízott ügyeljen arra, hogy csak olyan terméket vagy anyagot szállítsanak hozzá, ami megfelel arra a célra, amire szánták.

7.8. A megbízott harmadik félnek csak akkor adhat át olyan munkát, amivel eredetileg őt bízták meg, ha a megbízó a megbízott és a harmadik fél közötti szerződést előzetesen értékelte és jóváhagyta. A megbízott és a harmadik fél közötti megállapodásban biztosítani kell, hogy a gyártással vagy az analízissel kapcsolatosan épp úgy bocsássanak minden információt a harmadik fél rendelkezésére, mint ahogy az eredeti szerződés alapján a megbízó a megbízott részére átadta.

7.9. A megbízott kerüljön minden olyan tevékenységet, amely a megbízó számára gyártott vagy vizsgált termék minőségére károsan hatna.

### **A szerződés**

7.10. A megbízó és a megbízott között olyan szerződés készüljön, amely részletezi mindkét fél felelősségét a termék gyártásával vagy vizsgálatával kapcsolatban. A szerződés szakmai vonatkozásainak rendelkezéseinél célszerű igénybe venni olyan alkalmas személyt, aki kellően jártas a gyógyszer-technológia, az analízis és a szabályos gyógyszergyártás, vagyis a GMP területén. A gyógyszergyártásra és az analízisre vonatkozó minden megállapodásnak összhangban kell lennie a forgalomba hozatali engedéllyel, és jóvá kell hagynia mind a két szerződő félnek.

7.11. A szerződésben rendelkezni kell arról, hogy a meghatalmazott személynek milyen módon kell a terméket a kereskedelmi forgalom számára felszabadítania, biztosítva, hogy minden elkészült és ellenőrzött gyártástétel a forgalomba hozatali engedélynek megfelelően.

7.12. A szerződésben világosan meg kell nevezni, hogy ki felelős az anyagok beszerzéséért, azok vizsgálatáért és felszabadításáért, gyártásba vételéért és minőség-ellenőrzéséért (beleértve a gyártásközi ellenőrzést is), valamint a mintavételért és az analízisért. Szerződésen alapuló analízis esetén rögzítsék a szerződésben, hogy van-e joga a megbízottnak mintát venni a gyártónál.

7.13. A gyártásra, az analízisre és a kiszállításra vonatkozó dokumentumokat, valamint a vizsgálati mintákat a megbízónak kell őriznie, vagy számára bármikor hozzáférhetővé kell tenni. Hiba gyanúja vagy panasz esetén a termék minőségének megállapítására vonatkozó minden dokumentum legyen elérhető, az ezt követő teendőket pedig a megbízó visszahívási előírásában fektesse le.

7.14. A szerződésben rendelkezni kell arról, hogy a megbízó ellenőrizheti a gyártási körülményeket a megbízottnál.

7.15. Szerződésen alapuló analízis esetén hozzák a megbízott tudomására, hogy a megbízó felettes hatóságának joga van ellenőrzést tartani a megbízottnál.



## 8. Fejezet

### PANASZOK ÉS FORGALOMBÓL VALÓ KIVONÁS

#### Elvek

Minden panaszt vagy azokat az információkat, amelyek egy termék esetleges hibáival foglalkoznak, írásban lefektetett eljárás szerint, gondosan vizsgálják ki. Minden eshetőségre felkészülve kell megtervezni azt a rendszert, amelynek segítségével a már forgalomba került termékeket ismert vagy vélt hibájuk miatt szükség esetén azonnal és hatékonyan vissza lehessen hívni.

#### Panaszok

8.1. Bízbanak meg egy felelős személyt, aki kellő számú munkatársával együtt a panaszok kivizsgálásával és orvoslásával foglalkozik. Amennyiben ez a személy nem a meghatalmazott személy, a helyettesének tisztában kell lennie bármely panasszal, vizsgálattal vagy visszavonással.

8.2. Fektessék le írásban, hogy mit kell tenni - a visszahívást is beleértve - akkor, ha panasz érkezik egy termék lehetséges hibájával kapcsolatban.

8.3. Minden olyan panaszról, amely a termékek hibájából ered, készítsenek részletes feljegyzést, és a panaszokat alaposan vizsgálják ki. Az ilyen jellegű problémák kivizsgálása a minőségbiztosításért felelős meghatalmazott személy tudtával történjen.

8.4. Ha a termék egyik gyártástételében hibát fedeznek fel vagy hibát gyanítanak, vegyék fontolóra, hogy nem kell-e a további gyártástételeket is bevonni a vizsgálatba, mivel esetleg azok is károsodtak.

Különösen az olyan gyártástételeket kell megvizsgálni, amelyekbe a hibás tételt (vagy egy részét) beledolgozták.

8.5. A panaszok nyomán hozott minden döntést és intézkedést dokumentálni kell, a dokumentumokat pedig hozzá kell kapcsolni az érintett gyártástételek gyártási lapjához.

8.6. A panaszokra vonatkozó feljegyzéseket rendszeresen át kell tanulmányozni, mert lehet, hogy valamilyen figyelmet érdemlő jellegzetes vagy visszatérő hiba derül ki belőlük, ami miatt esetleg a már forgalomba került termékeket vissza kell hívni.

8.7 Különleges figyelmet kell fordítani annak megállapítására, hogy a panasz oka gyógyszerhamisítás volt-e.

8.8. A gyártó köteles értesíteni az illetékes hatóságot feltételezett gyártási hiba, termék

minőségi romlás, feltárt gyógyszerhamisítás, vagy bármely más, a termék minőségét súlyosan érintő probléma esetén.

### **Visszahívás**

8.9. Nevezzék ki azt a személyt, akit a forgalomból való kivonást követő visszahívások végrehajtásával és összehangolásával bíznak meg, és jelöljék ki mellé azokat a munkatársakat is, akik a forgalomból való kivonást követő visszahívással kapcsolatos ügyeket kellő sürgősséggel kezelik. A forgalomból való kivonást követő visszahívásokért felelős személy legyen független a kereskedelmi egységtől. A meghatalmazott személynek akkor is értesülnie kell a visszahívási tevékenységekről, ha azok végrehajtásáért nem ő a felelős.

8.10. Írásban fektessék le a forgalomból való kivonást követő termékvisszahívás megszervezésének módját, ezt rendszeresen vizsgálják felül, és ha kell dolgozzák át, hogy bármilyen visszahívást meg tudjanak szervezni.

8.11. A visszahívási eljárások legyenek alkalmasak arra, hogy azokat bármikor kezdeményezni lehessen.

8.12. Ha egy termék valamilyen feltételezett vagy valódi hibája miatt forgalomból való kivonásra kerül, erről azonnal értesíteni kell mindazon országok illetékes hatóságait, amely országokba a termék eljuthatott.

8.13. A kiszállítást igazoló dokumentumok mindig álljanak a visszahívásért felelős személy rendelkezésére. A dokumentumok nyújtsanak elegendő információt a nagykereskedőkről és azokról, akikkel a gyártó közvetlen szállítási kapcsolatban van (cím, telefon- vagy faxszám, munkaidő, a kiszállított tételek nagysága és gyártási száma), beleértve a gyógyszereket és orvosi minta exportálókat is.

8.14. A visszahívott termékeket jelöljék meg, és mindaddig biztonságos helyen elkülönítetten raktározzák, amíg véglegesen nem döntenek róluk.

8.15. Dokumentálni kell a visszahívási folyamat minden lépését, és a végső jelentésben fel kell tüntetni a kiszállított és a visszakapott termékek mennyiségének az egyenlegét.

8.16. Rendszeresen értékeljék a visszahívásokkal kapcsolatos ügyintézés hatékonyságát.

## 9. Fejezet

### ÖNELLENŐRZÉS

#### Elvek

Önellenőrzést azért kell végezni, hogy nyomon lehessen követni mennyire veszik figyelembe, és milyen mértékben valósulnak meg a GMP elvei, valamint, hogy megállapíthassák milyen javító intézkedésekre van szükség.

9.1. A gyógyszerekkel kapcsolatos személyzeti ügyeket, helyiségeket, berendezéseket, dokumentumokat, gyártást, minőség-ellenőrzést és kiszállítást, valamint a panaszokkal és visszahívásokkal összefüggő ügyintézését és magát az önellenőrzést adott időnként, előre megszerkesztett program szerint felül kell vizsgálni, hogy megállapíthassák, vajon ténylegesen megfelelnek-e a minőségbiztosítás elveinek.

9.2. Az önellenőrzést a gyár kijelölt szakembereinek független módon és részletekbe menően kell végezniük. Hasznos lehet a külső szakemberek bevonásával végzett audit is.

9.3. Minden önellenőrzésről írásos feljegyzést kell vezetni. A jelentésekben tüntessék fel mindazt, amit az önellenőrzés folyamán megfigyeltek, és ahol ez lehetséges, a javító intézkedések megtételére adjanak javaslatot. Dokumentálni kell az önellenőrzéseket követő javító intézkedésekre vonatkozó megállapításokat is.

## 1. melléklet

### Steril gyógyszerkészítmények gyártása

#### Alapelvek

A steril készítmények gyártására speciális követelmények érvényesek annak érdekében, hogy a mikrobiológiai, illetve a részecske- és pirogén szennyeződés veszélye minimális legyen. Sok múlik az érintett személyzet begyakorlottságán, képzettségén és hozzáállásán. A minőségbiztosítás fontossága különösen nagy, és az ilyen típusú gyártásnak szigorúan követnie kell a gondosan megalapozott és validált készítési módszereket és eljárasmódokat. A sterilitással vagy más minőségi szempontokkal kapcsolatban nem szabad kizárólagosan megbízni valamilyen végső sterilizáló eljárásban vagy a késztermék-ellenőrzésben.

Megjegyzés:

Ez a szabály a levegő, a felületek stb. mikrobiológiai és részecsketisztaságára nézve nem ad részletes meghatározási módszereket. Utalásokat tartalmaz más összeállításokra, mint például az EN/ISO szabványok.

**A módosított 1. sz. melléklet érvénybe lépésének és az előző verzió hatálytalanításának dátuma: 2009. március 01.**

**Megjegyzés: A fagyasztva szárított ampullák lezárására vonatkozó rendelkezés 2010. március 01-től alkalmazandó.**

#### Általános szempontok

1. A steril készítményeket olyan tiszta helyiségekben kell gyártani, amelyekbe a személyzet és/vagy a berendezések és anyagok zsilipeken keresztül jutnak be. A tiszta tereket a megfelelő tisztasági fokozatokat kielégítő állapotban kell tartani, és megfelelő hatékonyságú szűrőkön keresztül kell levegővel ellátni.

2. A szerelékek és a készítmény elkészítésének, illetve töltésének a különféle műveleteit a tiszta téren belül, elkülönített helyeken kell elvégezni. A gyártási műveletek két kategóriába sorolhatók: az elsőbe azok tartoznak, amelyeket a gyártás végén

2008. július 1.

sterileznek, a másodikba azok, amelyeket néhány vagy minden fázisban aszeptikusan állítanak elő.

3. A steril készítmények gyártására szolgáló helyiségeket a környezettől megkívt jellemzők szerint osztályozzák. Minden gyártási művelet megkövetel egy bizonyos környezeti tisztasági fokozatot ahhoz, hogy a kezelt anyagok vagy a termék részecske-, illetve mikrobiológiai szennyeződésének a kockázata minimális legyen.

A munkafolyamat alatti feltételek teljesüléséhez ezeket a tereket úgy kell megtervezni, hogy nyugalmi állapotban is elérjenek bizonyos előírt levegő tisztasági fokozatokat. „Nyugalmi” az az állapot, amikor a berendezés teljes, a gépek üzemelnek, de a kezelő személyzet nincs jelen. Munkavégzés alatti az az állapot, amikor az előírt személyzet a berendezésekkel meghatározott módon dolgozik. A munkafolyamatot és a nyugalmi állapotot minden tiszta helyiségre, vagy azok berendezéseire meg kell határozni.

A steril gyógyszerkészítmények gyártásánál négy tisztasági fokozat különböztethető meg:

„A” fokozat: az a terület, ahol a művelet végzése közben legnagyobb a kockázat (például töltési terület, edényzárás, nyitott ampullák és fiolák, aszeptikus csatlakozások létesítése). Általában lamináris légáramlású munkahelyek biztosítanak ilyen állapotokat. A lamináris levegőrendszerek a munkahelynél 0,36-0,54 m/s (ez irányérték) homogén légsebességet kell biztosítani, a termékre nyitott műveletek végzésénél.

A lamináris levegőellátás karbantartását bizonyítani és validálni kell.

Egyirányú levegő áramlást és alacsonyabb légsebesség alkalmazható zárt izolátorokban és kesztyű boxokban (glove boxes).

„B” fokozat: aszeptikus előkészítés és töltés esetén az „A” fokozatú zónához ez a környezeti háttér besorolása.

„C” és „D” fokozat: a steril termékek kevésbé kritikus gyártási fázisainak elvégzésére rendelt tiszta helyiségek.

### Tiszta helyiségek és a légellátó rendszerek osztályozása

4. A tiszta helyiségeket és a légellátó rendszereket az EN ISO 14644-1 szabvánnyal összhangban kell osztályozni. Az osztályozás során világosan meg kell különböztetni a munkavégzés alatti környezeti monitorozást. A lebegő szemcsékre az alábbi táblázat adja meg a fokozatokhoz tartozó, maximálisan megengedett határértékeket:

Fokozat	Maximálisan megengedett részecskeszám/m <sup>3</sup> az adott, illetve a feletti méretben			
	„Nyugalmi” állapotban		Munkavégzés alatti állapotban	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Nem meghatározott	Nem meghatározott

5. Osztályozási célból az „A” tisztasági fokozatú területeken mintahelyenként legalább 1 m<sup>3</sup> térfogatú mintát kell venni. Az „A” tisztasági fokozatban a lebegő részecskék besorolása ISO 4, a  $\geq 5,0$  µm részecskékre előírt határértékkel. A „B” tisztasági fokozatban (nyugalmi állapotban) a lebegő részecskék osztályozása ISO 5 mindkét figyelembe vett részecskeméretnél. A „C” tisztasági fokozatban (mind nyugalmi, mind működési állapotban) ISO 7, illetve ISO 8 a lebegő részecskék osztályozása. A „D” tisztasági fokozatban (nyugalmi állapotban) a lebegő részecskék osztályozása ISO 8. Osztályozási célra az EN ISO 14644-1 szabvány metodikája meghatározza mind a mintavevő helyek minimális számát, mind a legnagyobb figyelembe vett részecskeméret besorolásán alapuló mintaméretet és a gyűjtött adatok értékelési módszerét is.

6. Osztályozási célra a rövid mintacsővel rendelkező hordozható részecske-számlálókat kell alkalmazni a  $\geq 5$  µm méretű részecskéknél a hosszú csövekkel rendelkező mintavevő rendszerekben fellépő nagyobb ülepedési sebessége miatt. Az egyirányú légáramlású rendszerekben izokinetikus mintafejeket kell alkalmazni.

7. A Munkavégzés alatti állapot besorolást a normál és szimulált működés során vagy a legrosszabb eset szimulálására alkalmas táptalajtöltésnél kell demonstrálni.

normál működés, a szimulált működés és a töltés során a „működés közben” elrendezést kell demonstrálni, mivel ezekre a „legrosszabb eset” szimulációját követelik meg. Az EN ISO 14644-2 szabvány a kijelölt tisztasági osztálynak való folyamatos megfelelés demonstrálásának vizsgálatára nyújt információt.

### **Tiszta helyiség és a légellátó rendszer monitorozása**

8. A tiszta helyiségeket és a légellátó rendszereket működés közben rutinszerűen kell monitorozni az előírt kockázatelemzési tanulmány során és a helyiségek és/vagy a légellátó rendszerek osztályozásánál kapott eredmények alapján meghatározott monitorozási pontokon.

9. Az „A” tisztasági fokozatú területeken a részecske-monitorozást a kritikus folyamatok teljes időtartama alatt el kell végezni, beleértve a berendezések szerelését is, kivéve ha igazolást nyert, hogy a folyamatban szereplő szennyezők károsíthatják a részecske-számlálót, vagy veszélyeket idéznek elő, pl. élő szervezetek vagy radiológiai veszélyek. Ezekben az esetekben a berendezés rutin beállítása során végzett műveleteknél a monitorozást a kockázatot megelőzően kell elvégezni. El kell végezni a monitorozást a szimulált folyamatok során is. Az „A” tisztasági fokozatú területet olyan gyakorisággal, illetve alkalmas mintamennyiséggel kell monitorozni, hogy valamennyi beavatkozás, átmeneti események vagy bármilyen rendszerkárosodás rögzíthető legyen, és riasztó jelzés lépjen működésbe riasztási határértékek meghaladásánál. Elfogadható, hogy a  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  részecskék alacsony szintjét nem lehet kimutatni a töltésnél akkor, amikor a töltés folyamatban van, mivel részecskék vagy cseppek keletkezhetnek magából a termékből.

10. Hasonló rendszer használata ajánlott a „B” tisztasági fokozatú területeken is, bár a mintavétel gyakorisága csökkenthető. A részecske-monitorozó rendszer fontosságát a szomszédos „A” és „B” tisztasági fokozatú területek szétválasztási hatékonysága határozza meg. A „B” tisztasági fokozatú területeket olyan gyakorisággal, illetve alkalmas mintamennyiséggel kell monitorozni, hogy a szennyeződési szint valamennyi változása vagy bármilyen rendszerkárosodás rögzíthető legyen, és riasztó jelzés lépjen működésbe a riasztási határértékek meghaladásánál.

11. A lebegő részecskéket monitorozó rendszer állhat önálló részecske-számlálókból; sorrendben elrendezett mintavevő pontok hálózatából, amelyeket elágazás útján kapcsolnak egyetlen részecskeszámlálóhoz; vagy a kettő kombinációjából. A kiválasztott rendszernek alkalmasnak kell lennie a szóban forgó részecskemérethez. Ha külső mintavevő rendszereket használnak, akkor a csővezetékben létrejövő részecske-veszteség figyelembevételével kell a csővezeték hosszát és valamennyi kötés átmérőjét mérlegelni. A monitorozó rendszer kiválasztásánál valamennyi, a gyártási folyamatban alkalmazott anyagból eredő kockázatot számításba kell venni, beleértve például az élő szervezeteket vagy radioaktív gyógyszereket.

12. Az automata rendszerek használatánál a monitorozási célra vett minták méretei általában az alkalmazott rendszer mintavételi sebességétől függenek. Nem szükséges, hogy a minta térfogata ugyanakkora legyen, mint a tiszta helyiségek és a légellátó rendszerek hivatalos besorolásánál alkalmazottaké.

13. Az „A” és „B” tisztasági fokozatokban a  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  részecskék koncentráció-mérőszámának monitorozása különös jelentőséggel bírhat, mivel ez fontos diagnosztikai eszköz a hiba korai kimutatásához. A  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  részecskeszám esetenkénti kimutatása az elektronikus zaj, a szórt fény, koincidencia stb. következtében hibás is lehet. Alacsony részecskeszintek egymást követő vagy gyakori kimutatása azonban a lehetséges szennyeződés indikátorai is lehetnek, amit ki kell vizsgálni. Az ilyen események a HVAC rendszer korai hibáit, a töltőberendezés meghibásodását jelezhetik vagy a készülék beállítása és a rutin gyártás során a nem szakszerű gyakorlatot is diagnosztizálhatják.

14. A „nyugalmi állapot”-ra a táblázatban megadott részecske-határértékeket a művelet befejezése után egy rövid, 15-20 perces „feltisztulási periódus” után (ez irányadó érték) kell elérni, amikor a személyzet nincs jelen.

15. A „C” és „D” tisztasági fokozatú területek munkavégzés alatti monitorozását a minőségi kockázatkezelés irányítás elveivel összhangban kell végezni. A követelmények és a riasztási/beavatkozási határértékek a végzett műveletektől függenek, de a javasolt „feltisztulási periódust” be kell tartani.

16. Egyéb jellemzők, mint a hőmérséklet és nedvességtartalom a terméktől és a



végrehajtott műveletek természetétől függenek. Ezek a paraméterek nem gátolhatják a tisztasági követelményrendszer érvényesülését.

17. Az alábbi táblázatban példák vannak a különböző tisztasági fokozatokban elvégzendő műveletekre (lásd a 28. és 35. pontokat is).

Fokozat	Példák műveletekre a végsterilizált termékeknél (l. 28-30. pontok)
A	Termékek töltése, amikor rendkívüli a kockázat
B	Oldatkészítés, amikor rendkívüli a kockázat
C	Oldatok és szerelvények elkészítése az ezt követő töltésre

Fokozat	Példák aszeptikus preparátumokra (l. 31-35. pontok)
A	Aszeptikus művelet és töltés
B	Szűrendő oldat készítése
C	A szerelvények kezelése mosás után

18. Ahol aszeptikus műveleteket végeznek, ott gyakori ellenőrzés szükséges, például szedimentációs lemezekkel (settle plate), volumetrikus levegő-, illetve felületi mintavétellel, (azaz mintavevő tamponokkal és kontaktlemezekkel). A működés közben alkalmazott mintavételi módszerek a helyiség védelmét nem ronthatják. Az ellenőrzések eredményeit a késztermék felszabadításnál a gyártási lapok áttekintésekor figyelembe kell venni. A felületeket és a személyzetet a kritikus műveletek után ellenőrizni kell. További mikrobiológiai monitorozás is szükséges külső gyártási műveleteknél, pl. a rendszerek validálása, tisztítás és szanitizálás után.

19. A működés közbeni tiszta terek mikrobiológiai ellenőrzéséhez ajánlott határértékek:

Fokozat	Ajánlott határértékek a mikrobiológiai szennyezésre (a)			
	levegőminta CFU/m <sup>3</sup>	ülepítő lemez (átm. 90 mm) CFU/4 óra (b)	kontaktlemez (átmérő 55 mm) CFU/lemez	kesztyűs ujjlenyomat (5 ujj) CFU/kesztyű
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Megjegyzés:

(a) Ezek átlagértékek.

(b) Egyes szedimentációs lemezek 4 óránál kevesebb expozíciós időt is kaphatnak.

20. A részecske- és mikrobiológiai ellenőrzéshez megfelelő riasztási és beavatkozási határértékeket kell megállapítani. Ha ezeket a határértékeket túllépték, szabványműveleti utasítások szerint kell a javításokat elvégezni.

### Izolátor-technológia

21. A közvetlen emberi beavatkozást minimalizáló izolátor technológia alkalmazása jelentősen csökkentheti az aseptikusan gyártott termékek környezeti eredetű mikrobiológiai szennyeződésének kockázatát. Az izolátor-, és átadó-berendezéseknek számos változata létezik. Az izolátort és a háttérkörnyezetet úgy kell megtervezni, hogy a kívánt levegő-minőség a megfelelő fokozatok számára megvalósítható legyen. Az izolátorokat különféle anyagokból készítik, amelyek többé-kevésbé hajlamosak a kilyukadásra vagy a szivárgásra. Az átadó-berendezések skálája az egyajtóstól a kétajtós kivitelén keresztül a teljesen tömített, sterilizőt is magában foglaló kivitelig terjed.

22. Az anyagok bevitele az egységbe, illetve a kivétele onnan, a legjelentősebb szennyezés-források egyike. Az izolátoron belüli terület általában az a hely, ahol a nagykockázatú munka folyik, bár megemlíthető, hogy a lamináris légellátás nem mindig tartható fenn valamennyi ilyen eszköz egész munkaterületen.

23. A háttérkörnyezet számára szükséges levegő tisztaság besorolása az izolátor kialakításától és alkalmazásától függ. A levegő tisztaságnak ellenőrzöttnek és aszeptikus feldolgozáshoz legalább D fokozatúnak kell lennie.

24. Az izolátorok csak megfelelő validálás után alkalmazhatók. A validálásnál az izolátor-technológia minden kritikus tényezőjét számításba kell venni, például a belső és az izolátoron kívüli (háttér) levegő minőségét, az izolátor fertőtlenítését, az anyagbeviteli folyamatot és az izolátor integritását.

25. Az ellenőrzést rutinszerűen kell végezni. Ennek tartalmaznia kell az izolátor és a kesztyű /ujj rendszer gyakori szivárgási tesztjét is.

### **Formázó/töltő /záró technológia**

26. A formázó/töltő /záró egységek, célberendezések azok, amelyekben egyetlen folyamatos művelet során termoplasztikus granulából terméktartályt formáznak, azt töltik, majd lezárják, mindezt egyetlen automata géppel. Az aszeptikus gyártásban használt ilyen gépeket, amelyeket hatásos „A” fokozatú léghuzannyal szereltek fel, legalább „C” fokozatú környezetben lehet felállítani, biztosítva az „A/B” fokozatú öltözet használatát. **A környezetnek nyugalmi állapotban meg kell felelnie az életképes és nem életképes részecskékre vonatkozó határértékeknek, munkavégzés alatt pedig csak az életképes részecskékre vonatkozó határértéknek.** Végsterilizésre kerülő termékek gyártása esetén az ilyen gépeket legalább „D” fokozatú környezetben kell felállítani.

27. A speciális technológia miatt legalább az alábbiaknak kell különleges figyelmet szentelni:

- berendezés kialakítása és kvalifikálása,
- validálása és a helyben tisztítás (cleaning-in-place = CIP), illetve a helyben sterilizálás (sterilisation-in-place = SIP) reprodukálhatósága,
- a háttérkörnyezet, amelybe a berendezést telepítették,
- a kezelők betanítása és ruházata, valamint
- a berendezés kritikus zónájába történő beavatkozások, ideértve bármiféle aszeptikus szerelést, amely a töltést közvetlenül megelőzi.

### Végsterilezett termékek

28. A szerelékek és a legtöbb termék előkészítését a részecske- és mikrobiológiai szennyezés veszélyének csökkentése érdekében a szűréshez és a sterilizációhoz alkalmas, legalább „D” fokozatú környezetben kell végezni. Ahol a mikrobiológiai szennyeződés veszélye rendkívül nagy (például azért, mert a termék a baktériumok növekedését serkenti, vagy a sterilizálás előtt hosszabb ideig kell tárolni, vagy a feldolgozás nem szükségszerűen zárt tartályokban történik), „C” fokozatú környezetben kell az előkészítést végezni.

29. A végsterilezett terméket legalább „C” fokozatú környezetben kell tölteni.

30. Ahol a környezetből származó mikrobiológiai szennyeződés veszélye különösen nagy (például mert a töltési művelet lassú, vagy a terméktartályok szájnyílása nagy, vagy néhány másodpercnél hosszabb ideig vannak nyitva a lezárásig), a töltést „A” fokozatú helyiségben kell végezni, legalább „C” fokozatú háttérrel. Kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók végsterilizálás előtti előkészítését és letöltését általában „C” fokozatú környezetben kell lefolytatni.

### Aszeptikus előkészítés

31. A szerelékeket mosás után legalább „D” fokozatú környezetben kell előkészíteni. Steril kiinduló anyagokat és szerelékeket, hacsak a folyamat későbbi fázisában nem kerülnek sterilizációra vagy mikroorganizmusokat visszatartó szűrésre, „A” fokozatú környezetben, „B” fokozatú háttérrel kell kezelni.

32. A folyamat során sterilre szűrendő oldatokat „C” fokozatú környezetben kell előkészíteni; ha nem szűrik, akkor az anyagok és termékek előkészítését „A” fokozatú környezetben, „B” fokozatú háttérrel kell végezni.

33. Aszeptikusan készített termékek kezeléséhez és letöltéséhez „A” fokozatú környezet és „B” fokozatú háttér szükséges.

34. A lezárás befejezését megelőzően a részlegesen lezárt terméktartályokat (ilyeneket használnak fagyasztva-szárításnál) a teljes lezárás előtt „A” fokozatú környezetben,

„B” fokozatú háttérrel, vagy zárt szállítótálcákon „B” fokozatú környezetben kell szállítani.

35. Steril kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók előkészítését és letöltését „A” fokozatú környezetben, „B” fokozatú háttérrel kell végezni, ha a terméket a környezet hatásától nem védik és letöltés után nem szűrik.

### **Személyzet**

36. A tiszta térben csak a minimálisan szükséges személyzet lehet jelen, ez különösen fontos az aszeptikus gyártási folyamat során. Amennyire lehetséges, a hatósági inspekciónkat és az ellenőrzéseket a tiszta tereken kívül kell lefolytatni.

37. Az ilyen területeken alkalmazott személyzet minden tagja (ideértve a tisztítással és a karbantartással foglalkozókat is) részesüljön rendszeres oktatásban a steril termékek megfelelő gyártásával kapcsolatban. Ez az oktatás magába kell foglalja a higiéniai előírásokat és a mikrobiológia elemeit. Ha szükségessé válik ilyen oktatásban nem részesült külső személyzet (például épület-, vagy berendezés-szerelők) beléptetése, akkor különös figyelmet kell fordítani az irányításukra és felügyeletükre.

38. A személyzet azon tagjai, akiket állati szövetek vagy az éppen folyó gyártási folyamatban használttól eltérő mikroorganizmus-kultúrák feldolgozásánál alkalmaznak, nem léphetnek be a steriltermék területekre csak akkor, ha a szigorú és pontosan meghatározott belépési eljárást végrehajtották.

39. A személyzet magas fokú higiénéje és tisztasága alapvető fontosságú. A steril készítmények gyártásában érintett személyzetet ki kell oktatni arra, hogy minden olyan körülményt jelentsen, ami rendellenes nagyságú, vagy típusú szennyezés kibocsátását okozhatja; kívánatos az ilyen körülményekre irányuló egészségi vizsgálatok rendszeres lefolytatása. Megbízott szakembernek kell döntenie azokról az intézkedésekről, amelyeket a túlzott mikrobiológiai kockázatot jelentő személyekkel kapcsolatban kell hozni.

40. Tiszta terekben karóra, arcfesték és ékszer nem viselhető.

41. Ruhát váltani és mosakodni előírás szerint kell, hogy megakadályozzák a tiszta téri öltözet szennyeződését és a szennyezés bejuttatását a tiszta terekbe.

42. A ruházat kialakítása és minősége meg kell feleljen a folyamatnak és a munkaterület tisztasági osztályának. A ruházatot úgy kell viselni, hogy a szennyeződéstől védje a terméket.

43. Az egyes tisztasági fokozatokhoz szükséges ruházat leírása az alábbiakban következik:

„D” fokozat: a haját és ahol indokolt, a szakállat el kell takarni. Általános védő ruházatot és megfelelő cipőt vagy cipővédőt kell viselni. Megfelelő intézkedésekkel meg kell akadályozni a tiszta téren kívüli szennyezés bejutását.

„C” fokozat: a haját és ahol indokolt, a szakállat és a bajuszt is el kell takarni. Egy vagy kétrészes, nadrágos, csuklónál szorosan záródó és magas nyakú ruhát, megfelelő cipőt vagy cipővédőt kell hordani. A védőruházat gyakorlatilag nem bocsáthat ki magából szálacskákat vagy apró részecskéket.

A/B fokozat: a haj és ahol indokolt, a szakáll és a bajusz sem lóghat ki a kámsza alól, amit az öltözet nyakrészébe kell begyűrti; arcmaszkot kell hordani a cseppecskék kijutását megakadályozandó. Megfelelően sterilizált, de be nem púderezett gumi- vagy műanyag kesztyűt és sterilizált vagy fertőtlenített lábbelit kell viselni. A nadrág szarait a lábbelibe, a ruhaujjat a kesztyűbe kell beletűrti. A védőruházat gyakorlatilag nem bocsáthat ki magából szálakat vagy apró szemcséket, és az emberi testről származó részecskéket sem szabad áteresztenie.

44. Az utcai ruházat nem vihető be a „B” és „C” fokozatú terekbe vezető öltöző helyiségekbe. Az A/B fokozatú terekben minden dolgozó számára tiszta, steril (sterilizált vagy megfelelően fertőtlenített) védőruhát kell biztosítani minden egyes munkamenethez. A kesztyűket a műveletek közben rendszeresen fertőtleníteni kell. A maszkokat és a kesztyűket legalább műszakonként cserélni kell.

45. A tiszta téri ruházatot úgy kell tisztítani és kezelni, hogy ne tapadjanak rá olyan szennyeződések, amelyeket később kibocsáthat. A tisztítási és kezelési műveleteket írásos eljárásmódokat követve kell végezni. Kívánatos, hogy az ilyen ruhákhoz külön mosoda legyen. A ruhák nem megfelelő kezelése rongálja a szálakat és megnövelheti a részecske-kibocsátás veszélyét.

### Helyiségek

46. A tiszta terekben minden szabad felületnek simának, áthatolhatatlannak és folytonosnak kell lennie, hogy a részecskék és mikroorganizmusok megkötése és kibocsátása minimális legyen, és károsodás nélkül bírniuk kell a takarítószeres és a fertőtlenítők ismétlődő alkalmazását.

47. A porlerakódás csökkentése és a tisztítás megkönnyítése érdekében nem lehetnek tisztítatlan zugok és a lehető legkevesebb kiugró párkány, polc, faliszekrény és berendezés lehet. Az ajtókat úgy kell megtervezni, hogy ne legyenek tisztíthatatlan zugok, ezért a tolóajtók sem kívánatosak.

48. Az álmennyezeteket úgy kell szigetelni, hogy a fölöttük lévő térből a szennyeződést megakadályozzák.

49. A csöveket, vezetékeket és más szolgáltatásokat úgy kell telepíteni, hogy ne alakuljanak ki zugok, tömítetlen nyílások és nehezen tisztítható felületek.

50. Aszeptikus gyártásra szolgáló A/B fokozatú terekben tilos mosogató- és csatornalefolyót alkalmazni. Az egyéb terekben a gép vagy a mosogató és a csatornalefolyók között légelzárókat és szifonokat kell beépíteni. Alacsonyabb fokozatú tiszta terekben a padlóösszefolyóknál a visszaáramlást bűzelzárókkal vagy vízzárakkal kell megakadályozni.

51. Az átöltöző helyiségeket légszilipként alakítsák ki, és úgy is használják, hogy biztosítva legyen az átöltözés különböző fázisainak fizikai elkülönítése, és így minimálisra csökkenjen a védőruházat részecskeszennyeződése. Az öltözőket szűrt levegővel kell hatásosan átöblíteni. Az átöltöző utolsó része nyugalmi állapotban ugyanolyan fokozatú kell legyen, mint az a tér, amibe vezet. Néha kívánatos a tiszta terekbe való belépésnél és kilépésnél elkülönített átöltözőket használni. Kézmosókat általában csak az átöltözési folyamat első fázisához kell biztosítani.

52. A légszilip mindkét ajtaját nem szabad egyszerre kinyitni. Reteszelő rendszert vagy vizuális és/vagy hangjelző rendszert kell működtetni a két ajtó egyidejű nyitásának megakadályozása érdekében.

53. Szűrt-levegő s szellőztetéssel túlnyomást és a környező alacsonyabb fokozatú terek felé irányuló légáramlást kell fenntartani a működés minden lehetséges állapotában, valamint biztosítani kell a tér hatékony átöblítését. Különböző fokozatú szomszédos helyiségek között 10-15 pascal nyomáskülönbség legyen (irányértékek). Különös figyelmet kell fordítani a legveszélyesebb terület védelmére, azaz arra a közvetlen környezetre, aminek a termék és a termékkel érintkező letisztított szerelékek ki vannak téve. A levegőszolgáltatásra és a nyomáskülönbségekre vonatkozó különféle ajánlások szükség esetén módosíthatók ott, ahol bizonyos patogén, nagyon mérgező, radioaktív, élő vírusokat vagy baktériumokat tartalmazó anyagokkal, termékekkel kell dolgozni. A létesítmények szennyezés-mentesítése és a tiszta térből távozó levegő kezelése bizonyos műveletek esetén szükségessé válhat.

54. Bizonyítani kell, hogy a légáramlási viszonyok nem jelentenek szennyezési veszélyt, például gondot kell arra fordítani, hogy a légáram biztosan ne szállítson részecskéket a részecske-kibocsátó személytől, művelettől vagy géptől a veszélyeztetett termék zónájába.

55. Gondoskodni kell jelzőrendszerről, amely jelzi a légellátás hibáját. A nyomáskülönbség-érzékelőket azok között a terek között kell felszerelni, ahol fontosak ezek a különbségek. Ezeket a nyomáskülönbségeket rendszeresen fel kell jegyezni, vagy más módon dokumentálni kell.

### **Berendezések**

56. „A” vagy „B” fokozatú tér és alacsonyabb légtisztaságú feldolgozó terület közötti nyíláson szállítószalag csak akkor mehet át, ha a szalagot folyamatosan sterilizik (például egy sterilizáló alagútban).

57. Amennyire csak lehetséges, a berendezéseket, a szerelékeket és mindazt, ami a berendezések ellátására szolgál, úgy kell megtervezni és telepíteni, hogy a gépkezelés, a karbantartás és a javítások a tiszta téren kívül legyenek elvégezhetőek.

Ha sterilizálás szükséges, akkor azt lehetőleg az újra-összeszerelés befejezése után kell elvégezni.

58. Ha a berendezés karbantartását a tiszta helyiségben végezték, a helyiséget, ahol lehetséges a műveletek újraindítása előtt ki kell tisztítani, fertőtleníteni és/vagy



sterilezni, amennyiben a javítás idején a tisztasági és/vagy csíramentességi követelményeket nem tudták megőrizni.

59. A vízkezelő berendezéseket és elosztó rendszereket úgy kell megtervezni, felszerelni és karbantartani, hogy a megfelelő minőségű vizet megbízhatóan szolgáltatassák. A rendszereket nem szabad tervezett kapacitásukon túl üzemeltetni. Az injekciókhoz használt vizet úgy kell el állítani, tárolni és elvezetni, hogy az megakadályozza a baktériumok szaporodását, például 70 °C feletti hőfokon állandóan keringetve.

60. Minden berendezés, ideértve a sterilizáló, a légellátó és szűrő rendszerek, a levegő- és gázsűrők, a vízkezelő-, előállító-, tároló- és elosztó-rendszerek validálása kötelező és karbantartásukat tervszerűen kell elvégezni. Ezeket a berendezéseket a karbantartást követően csak jóváhagyás után lehet újra használatba venni.

### **Higiénia**

61. A tiszta terek higiéniája különösen fontos. Ezeket a tereket írásos utasítás szerint, gondosan kell kitakarítani. Ahol fertőtlenítő szereket használnak, ott több típust kell alkalmazni. A rezisztens törzsek kifejlődésének nyomon követésére rendszeres ellenőrzést (monitorozást) kell végezni.

62. A fertőtlenítő - és mosószereket mikrobiológiai szennyeződését ellenőrizni kell. Oldataikat csak előzetesen kitisztított tartályokban és csak meghatározott ideig lehet tárolni, kivéve, ha sterilizációra kerülnek. Az „A” és „B” fokozatú terekben alkalmazott fertőtlenítő - és mosószereket a felhasználás előtt sterilizálni kell.

63. A tiszta terek gázzal történő fertőtlenítése hasznos lehet a hozzáférhetetlen helyek mikrobiológiai szennyeződésének csökkentésére.

### **Műveletek**

64. Minden műveleti lépésnél, ideértve a sterilizáció előtti lépéseket is, óvintézkedéseket kell tenni a szennyezés minimumra csökkentése érdekében.

65. Mikrobiológiai eredetű készítményeket nem szabad más gyógyszertermékek feldolgozására használt gyártótérekben készíteni, illetve letölteni; azonban az előlt organizmusokból vagy baktérium-kivonatokból származó vakcinák inaktiválás után letölthetők ugyanazokban a helyiségekben, ahol egyéb steril gyógyszerkészítményt töltenek.

66. Az aszeptikus folyamatok validálása magában foglalja a folyamat táptalajjal végzett szimulálását is (media fill). A táptalaj kiválasztásának szempontja a termék gyógyszerformája, a táptalaj szelektivitása, tisztasága, koncentrációja és a sterilizálásra való alkalmassága legyen.

67. A folyamat szimulációs tesztnek a lehető legszorosabban kell követnie a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamatot, és tartalmaznia kell a kritikus gyártási lépések mindegyikét. Ezen kívül számításba kell venni az ismert gyártás közbeni beavatkozásokat és a legrosszabb eset előfordulását.

68. A folyamat szimulációs vizsgálatokat úgy kell végezni, mint a gyártást megelőző validációt, műszakonként három egymást követő sikeres szimulációs tesztet kell végezni és meg kell ismételni meghatározott időközönként és ha bármely jelentős változtatást hajtottak végre a HVAC rendszerben, a berendezésekben, a folyamatban, vagy a műszakok számában. Normális körülmények között a folyamat szimulációs vizsgálatot műszakonként és folyamatonként évente kétszer kell végezni.

69. A táptalaj letöltéshez használt gyógyszeres tartályok száma elegendő kell legyen a megalapozott kiértékeléshez. Kis gyártási tétel esetén a táptalaj letöltéshez használt gyógyszeres tartályok száma legalább azonos kell legyen a gyártástétel méretével. **A cél az, hogy semmi növekedés ne legyen, és a következőket kell alkalmazni:**

- Ha 5 000 egységnél kevesebbet töltenek, egyetlen szennyezett egység se legyen kimutatható
- Ha a töltési egységek száma 5 000 és 10 000 között van:
  - a) Egy vizsgálaton belül egy (1) szennyezett egység előfordulása kivizsgálást igényel, beleértve az újabb táptalajtöltés megfontolását;

- b) Két (2) szennyezett egység előfordulását revalidálási okként kell kezelni, kivizsgálást követően.
- 10 000-nél több egység töltésénél:
  - a) Egy vizsgálaton belül egy (1) szennyezett egység előfordulása kivizsgálást igényel;
  - b) Két (2) szennyezett egység előfordulását revalidálási okként kell kezelni, kivizsgálást követően.

70. Minden gyártási méretnél a mikrobiológiai szennyeződés ismétlődő előfordulása alacsony szintű szennyezés jele lehet, amit ki kell vizsgálni. A durva hibák kivizsgálásának magában kell foglalnia az utolsó sikeres táptalajtöltés óta legyártott gyártási tételek sterilitásának megfelelőségére irányuló lehetséges hatását.

71. Vigyázni kell arra, hogy a validációk ne veszélyeztessék a folyamatokat.

72. A víznyelőket, a vízkezelő berendezéseket és a kezelt vizet kémiai és mikrobiológiai szennyeződésre és ahol ez helyénvaló, endotoxinra rendszeresen ellenőrizni kell. Az ellenőrzési eredmények és az esetleges intézkedések jegyzőkönyveit meg kell őrizni.

73. A tiszta helyiségekben és különösen ott, ahol aszeptikus műveleteket végeznek, a tevékenységet szigorúan kell szabályozni, a személyzet mozgása ellenőrzött és módszeres kell legyen, azért, hogy a túl élénk tevékenységgel járó túlzott részecske-, és mikroorganizmus-kibocsátást megakadályozzák. A levegő hőmérséklete és a páratartalma a (kötelezően) viselt ruházat miatt nem lehet kellemetlenül magas.

74. A kiindulási anyagok mikrobiológiai szennyezettsége minimális legyen. A specifikációknak tartalmazniuk kell a mikrobiológiai minőségre vonatkozó követelményeket, ha ezt a felmérés (monitorozás) szükségesnek látja.

75. Tiszta helyiségekben szálibocsátó anyagok és gyógyszeres tartályok a lehető legkisebb számban lehetnek.

76. Ahol ez lehetséges, intézkedéseket kell hozni a késztermék részecskeszennyeződésének megakadályozására.

77. A végső tisztítási folyamat után a szereléseket, a gyógyszeres tartályokat és a berendezéseket úgy kell kezelni, hogy azok újra ne szennyeződjenek.

78. A szerelések, a tartályok, a berendezések mosása, szárítása és sterilizációja, valamint a felhasználása közötti időt a legrövidebbre kell meghatározni, és a raktározási feltételekre idő-határokat kell megszabni.

79. Az oldatkészítés elkezdése és az oldatok sterilizációja, illetve mikroorganizmusokat visszatartó szűrése közötti idő a lehető legrövidebb kell legyen. Minden egyes termékre meg kell határozni egy megengedhető maximális időtartamot, amely figyelembe veszi a termék összetételét és a tárolás előírt módját.

80. A sterilizáció előtt a mikrobiológiai szennyezettséget ellenőrizni kell. **A sterilizációt közvetlenül megelőző szennyezettség szintre vonatkozó munka-határértékeket kell meghatározni, amely az alkalmazott eljárás hatékonyságától függ. A mikrobiológiai szennyezés (bioburden) meghatározását minden egyes gyártási tételnél el kell végezni, mind az aszeptikusan töltött, mind a végsterilizált termékek esetében. Ahol „overkill” sterilizációs paramétereket állítottak fel a végsterilizált termékekre, a bioburden-t csak megfelelően tervezett időközönként kell monitorozni. A parametrikus felszabadítási rendszereknél a mikrobiológiai szennyezési vizsgálatot minden egyes gyártási tételnél el kell végezni és gyártásközi (in-process) vizsgálatnak kell tekinteni. Ahol ez szükséges, ott a pirogénmentességet ellenőrizni kell. Minden oldatot, különösen a nagy volumenű infúziós folyadékokat, lehetőleg közvetlenül a letöltés előtt, mikroorganizmusokat visszatartó szűrőn kell szűrni.**

81. Aszeptikus munkavégzésre szolgáló tiszta helyiségben lévő szereléseket, gyógyszeres tartályokat, berendezéseket, illetve bármiféle egyéb szükséges tárgyat sterilizálni kell, illetve a falba rémentesen beépített, kétajtós sterilizátoron át, vagy a szennyezések bekerülésének megakadályozására ezzel egyenértékű eljárással kell bejuttatni a helyiségbe. A nem-éghető gázokat mikroorganizmusokat visszatartó szűrőn kell bejuttatni.

82. Minden új eljárás mód hatását validálni kell. A validálást a teljesítési adatok alapján menetrendszerű időközönként, illetve a folyamatban vagy a berendezésekben

végrehajtott bármiféle jelentősebb változtatást követően igazolni kell.

### **Sterilizálás**

83. Minden sterilizálási folyamatot validálni kell. Különösen fontos ez akkor, ha az alkalmazott sterilizálási módszer nincs leírva a hatályos Magyar vagy az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy ha olyan terméknel alkalmazzák, amely nem egyszer vizes vagy olajos oldat. Ahol lehet, a hősterilizálás legyen a választott módszer. A sterilizálási művelet minden esetben feleljen meg annak, amelyet a gyártási és forgalomba hozatali engedélyben elfogadtak.

84. Mielőtt egy sterilizáló eljárást elfogadnak, fizikai mérésekkel és ahol lehet, mikrobiológiai vizsgálatokkal igazolni kell azt, hogy az eljárás a termékhez megfelelő és a sterilizálandó rakomány kialakításától függetlenül a rakomány minden részében biztosítja a kívánt sterilizálási körülményeket. A folyamat validáltságát tervezett időközönként, de legalább évenként, valamint minden komolyabb változtatást követően igazolni kell. A vonatkozó feljegyzéseket meg kell őrizni.

85. A hatékony sterilizálás érdekében az anyag teljes mennyiségét az előírt kezelésnek kell alávetni, és a folyamatot úgy kell kialakítani, hogy biztosítsa a követelmények teljesülését.

86. Minden sterilizálási folyamatnál meg kell határozni a validált rakománymintákat.

87. A sterilizálás ellenőrzésére csak kiegészítő módszerként szabad biológiai indikátorokat alkalmazni. Ezeket a gyártók utasításai szerint kell tárolni, alkalmazni, hatékonyságukat pozitív kontrollal ellenőrizni.

Biológiai indikátorok használatánál szigorú intézkedésekkel kell megakadályozni, hogy belőlük mikrobiológiai szennyeződés származzon.

88. Félre nem érthető módon kell megkülönböztetni a már sterilizált és a nem sterilizált termékeket. Minden kosarat, tálcát vagy más eszközt, amibe terméket vagy szerelékeket tesznek, egyértelműen címkézni kell, feltüntetve az anyag nevét, gyártási számát és azt, hogy sterilizálták-e, vagy sem. Az olyan indikátorok, mint például az autokláv csík adott esetben használhatók, de ezek nem jelzik megbízhatóan azt, hogy a

tétel ténylegesen steril-e, vagy sem.

89. Az egyes sterilizálási ciklusok adatait hozzáférhető módon kell megőrizni. Ezeket a gyártási tétel felszabadításához szükséges adatok részének kell tekinteni.

### **Hősterilizálás**

90. Minden hősterilizálási ciklusról készüljön megfelelő léptékű idő /hőmérséklet diagram, vagy más alkalmas műszerrel helyes és pontos dokumentum. Az ellenőrzéshez és/vagy regisztráláshoz használt hőmérő szondák helyzetét validálás során kell meghatározni, és a szondákat lehetőleg az ugyanazokra a helyekre rakott független szondákkal is ellenőrizni kell.

91. Kémiai és biológiai indikátorok is használhatók, de ezek nem helyettesíthetik a fizikai méréseket.

92. Mielőtt a sterilizációs idő mérését elkezdik, elegendő időt kell hagyni arra, hogy a teljes rakomány elérje a kívánt hőfokot. Ezt az időt minden kezelendő rakománytípusra meg kell határozni.

93. Intézkedni kell arról, hogy a sterilizált rakomány a hősterilizálási ciklus magas hőfokú fázisát követő hűtés során ne szennyeződjön. A termékkel érintkező minden folyadékot vagy hűtőgázt sterilizálni kell, hacsak azt nem tudják igazolni, hogy kizárólag szivárgásmentes tartályokat használnak fel.

### **Nedves hő**

94. Mind a hőmérsékletet, mind a nyomást ellenőrizni (monitorozni) kell a folyamat során. A hőfokszabályozó legyen független a hőfokjelzőtől és regisztrálótól. Ha automatikus szabályozó és ellenőrző rendszereket használnak, akkor alkalmazásukhoz validálni kell azt, hogy ezek biztosítják a kritikus folyamatkövetelmények teljesítését. A rendszer- és ciklushibákat a rendszernek regisztrálnia és a kezelőnek észlelnie kell. A független hőmérőn kijelzett értéket a sterilizálási ciklus során rendszeresen össze kell vetni a feljegyzésekkel. Azoknál a sterilizátoroknál, amelyeknél a kamra aljához vízelvezető cső csatlakozik, szükség lehet arra, hogy a sterilizálási ciklus során ennek a pontnak a hőmérsékletét is feljegyezzék. Ha a ciklushoz vákuumfázis is csatlakozik, akkor a kamrát rendszeres vákuumpróbának kell alávetni.

95. A zárt tartályban lévő termékek kivételével minden sterilizálandó anyagot olyan anyagba kell csomagolni, ami lehetővé teszi a levegő eltávolítását és a gőz behatolását, de megakadályozza a sterilizálás utáni szennyeződést. A rakomány minden része a szükséges hőfokon és ideig érintkezzen a sterilizáló közeggel.

96. Gondoskodni kell arról, hogy a sterilizáláshoz használt gőz megfelelő minőségű legyen, és ne tartalmazzon olyan mértékben adalékanyagokat, hogy az a terméket vagy a berendezést szennyezze.

### **Száraz hő**

97. Az alkalmazott eljárásban kell legyen a kamrán belüli légcirkuláció és túlnyomás, ami a nem-steril levegő bejutását megakadályozza. A kamrába levegő csak HEPA szűrőn keresztül léphet be. Ahol a folyamat pirogénmentesítést is szolgál, ott a validálás részeként endotoxin-kimutatást is kell végezni.

### **Sugársterilizálás**

98. A sugársterilizálást főként hőérzékeny anyagok és termékek sterilizálására használják. Mivel sok gyógyszer és bizonyos csomagolóanyagok is sugárzásérzékenyek, ezért ez a módszer csak akkor megengedhető, ha kísérletileg bebizonyosodott, hogy a sugárzás ártalmatlan a termékre. Az ultraibolya (UV-) besugárzás sterilizáló eljárásaként nem fogadható el.

99. A sterilizálási eljárás alatt mérni kell a sugárdózist. Erre a célra a sugárzadásadagolótól független sugármennyiség-mérőket kell használni, amelyeknek a terméket ténylegesen érő dózist kell mérniük. A rakományba megfelelő számú dozimétert kell elhelyezni, mégpedig úgy, hogy azok kellően közel legyenek egymáshoz és egy doziméter mindig legyen a kamrában. Műanyag doziméterek csak a kalibrálásuk határidejéig használhatók. A doziméteren mutatott abszorbancia-értéket röviddel a besugárzás után kell leolvasni.

100. Biológiai indikátorokat csak kiegészítő ellenőrzésre szabad használni.

101. A validálásnak bizonyítania kell, hogy a csomagsűrűség változásának hatását

figyelembe vették.

102. Az anyagok kezelési eljárása meg kell akadályozza a besugárzott és be nem sugárzott anyagok összekeveredését. Sugárzásérzékeny színes jelző tárcsák is használhatók az egyes csomagokon a besugárzott és a be nem sugárzott csomagok megkülönböztetésére.

103. Az előre meghatározott időtartamon belüli teljes sugárzásmennyiséget nyilván kell tartani.

### **Sterilizálás etilénoxiddal**

104. Ez a módszer csak akkor alkalmazható, ha más nem használható. A folyamat validálása során azt kell igazolni, hogy a termékre káros hatása nincs, és hogy a gázmentesítésre előírt feltételek és idő mellett a maradék gáz és a reakciótermékek mennyisége a termék vagy anyag típusának megfelelő, előre meghatározott, elfogadható értékre csökken.

105. Alapvetően fontos, hogy a gáz a mikroba sejtekkel közvetlen kapcsolatba kerüljön. Vigyázni kell, nehogy a kezelendő anyagban kristályokba vagy szárított fehérjékbe zárt mikroorganizmusok legyenek. A csomagolóanyagok minősége és mennyisége jelentősen befolyásolhatja a folyamatot.

106. A gázzal való kezelés előtt az anyagok a folyamat által igényelt nedvességtartalmúak és hőmérsékletűek legyenek. Az ehhez szükséges időt azzal az ellenkező előjelű igénnyel kell egyensúlyba hozni, ami szerint a sterilizálás előtti idő lehetőleg minimális legyen.

107. Minden sterilizálási ciklust megfelel biológiai indikátorokkal kell ellenőrizni. A rakományban elosztva, kell számú indikátort kell használni. Az így nyert információkat a gyártási lapon fel kell tüntetni.

108. Minden sterilizálási ciklusnál fel kell jegyezni a ciklus végrehajtási idejét, a folyamat alatt a kamrában uralkodó nyomást, hőfokot és páratartalmat, a gáz-koncentrációt és a felhasznált gáz mennyiségét. A teljes ciklus alatti nyomás- és hőfokviszonyokat



diagramon kell rögzíteni, és a gyártási laphoz kell csatolni.

109. Sterilizálás után a rakományt ellenőrzött módon, szellőztetés mellett kell tárolni, hogy a maradék gáz és a reakciótermékek mennyisége a meghatározott szintre csökkenjen. **Ezt a folyamatot validálni kell.**

### **Végső tartályukban nem sterilizálható gyógyszerkészítmények szűrése**

110. A szűrés önmagában nem tekinthető kielégítőnek, ha a végső tartályban való sterilizálás lehetséges. A rendelkezésre álló módszerek közül a gázsterilizálást kell előnyben részesíteni. Ha a termék végső tartályában nem sterilizálható, akkor oldatokat, illetve folyadékokat előzőleg sterilizált tartályba legfeljebb 0,22 µm névleges pórusméret, vagy ezzel legalább egyenértékűen mikroorganizmus-visszatartó-képességű szűrőn lehet szűrni. Az ilyen szűrők a legtöbb baktériumot és gombát eltávolítják, de nem minden vírust és mikroplazmát. Megfontolható, hogy a szűrést bizonyos mértékű hőkezeléssel egészítsék ki.

111. Mivel a szűrési módszer az egyéb sterilizálási eljárásoknál nagyobb kockázatot jelent, ajánlott egy második szűrés sterilizált, mikroorganizmus-visszatartó szűrőn át, közvetlenül a töltés előtt. A végső sterilizálást a töltési ponthoz lehető legközelebb kell elvégezni.

112. A szűrők szálleadása minimális legyen.

113. A sterilizált szűrő épségét megfelelő módszerrel, mint például buborékpont, diffúziós áramlási, illetve nyomástartási vizsgálattal használat előtt és közvetlenül a szűrés után igazolni kell. A validálás során meg kell határozni egy ismert térfogatú oldatmennyiség leszűréséhez szükséges időt és nyomáskülönbséget, és ha a rutinszerű gyártás alatt ettől jelentős eltéréseket tapasztalnak, akkor az okokat ki kell vizsgálni. A vizsgálati eredményeket a gyártási laphoz kell csatolni. A kritikus gáz- és levegő szűrők épségét használat után, az egyéb szűrőket megfelelő időközönként kell ellenőrizni.

114. Ugyanazt a szűrőt egy munkanapnál hosszabb ideig csak akkor szabad használni, ha az ilyen használatot validálták.

115. A szűrő a szűrés során nem gyakorolhat káros hatást a termékre, nem távolíthatja el alkotórészeit és nem bocsáthat ki anyagokat.

### **A steril termékek gyártásának befejezése**

116. A részlegesen lezárt, fagyasztva szárított üvegeket teljes lezárásukig „A” fokozatnak megfelelő körülmények között kell tartani.

117. A termékeket tartalmazó tartályokat megfelelően validált módszerrel kell lezárni. Az olvasztással lezárt tartályok, például az üveg-, illetve műanyag ampullák mindegyikét 100%-os integritás-vizsgálatnak kell alávetni, az egyéb tartálytípusok mintáit megfelelő eljárással kell integritásra ellenőrizni.

118. Az aszeptikusan töltött üvegek tartálylezárása nem befejezett, amíg az alumíniumkupakot a helyére nem erősítették a ledugaszolt üvegen. A kupakzárást ezért a dugó behelyezése után a lehető legrövidebb időn belül el kell végezni.

119. Mivel az üvegek kupakokat záró készülék nagy mennyiségű nem életképes részecskét hozhat létre, ezért a készüléket megfelelő légelszívással ellátott, elkülönített helyen kell elhelyezni.

120. Az üveglezárást aszeptikus folyamatként sterilizált kupakok használatával lehet elvégezni, vagy pedig tisztatéri folyamatként az aszeptikus területen kívül. Az utóbbi esetben az üvegeket az aszeptikus térből való távozásukig „A” fokozatú körülmények között kell tartani, majd a ledugaszolt üvegeket „A” fokozatú levegőellátással kell védeni, amíg azokat kupakkal lezárják.

121. Azokat az üvegeket, amelyekből hiányzik a dugó, vagy amelyekben elmozdult a dugó a kupakzárás előtt le kell selejtezni. Ha a kupakzárás során emberi beavatkozás is szükséges, akkor megfelelő technológiára van szükség az üvegekkel való közvetlen érintkezés megakadályozására és a mikrobiológiai szennyeződés minimálisra csökkentésére.

122. A korlátozott hozzáférést biztosító elválasztók és izolátorok hasznosak lehetnek a

szükséges körülmények biztosítására és a kupakzárási folyamatba történő emberi beavatkozás minimalizálására.

123. A vákuum alatt lezárt tartályoknál előre meghatározott, alkalmas időtartam után ellenőrizni kell, hogy megmarad-e a vákuum.

124. A parenterális termékekkel töltött tartályokat idegen-anyag szennyezésre, illetve egyéb hibákra egyenként kell ellenőrizni. Ha az ellenőrzés vizuális, akkor a megvilágítás és a háttér legyen megfelelő és ezeket a körülményeket kell ellenőrizni. Az ilyen munkát végzők látását rendszeresen ellenőrizni kell, azoknak, akiknek szemüveget kell hordania, az átnézést gyakori szünetekkel kell megszakítani. Ha más ellenőrzési módszert használnak, akkor az eljárást validálni és a berendezés teljesítményét időközönként ellenőrizni kell. **Az eredményeket fel kell jegyezni.**

### **Minőség-ellenőrzés**

125. A késztermék sterilitás-vizsgálata az utolsó, a termék sterilitását biztosító lépés. A vizsgálatot az adott termék(ek)re kell validálni.

126.. Azokban az esetekben, amikor a parametrikus felszabadítást engedélyezték, különös figyelmet kell fordítani a teljes gyártási folyamat validálására és monitorozására.

127. A sterilitásra vett mintáknak az egész gyártási tételt kell képviselniük, de különösen fontos hogy legyenek köztük olyan minták, melyek a mikrobiológiai szennyeződés szempontjából a legnagyobb kockázatot jelentő helyekről származnak. Például:

a) az aszeptikusan töltött termékek mintái között legyenek olyanok, amelyeket a gyártási tétel töltésének a kezdetén és a végén, illetve minden jelentősebb beavatkozást követően vettek,

b) végső tartályukban hősterilizett termékeknél meg kell fontolni a rakomány feltehetően leghidegebb részéből történő mintavételt.

## 2. melléklet

### Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása

#### Alkalmazási terület

Egy biológiai eredetű gyógyszer hatáság által elfogadott megfelelő ellenőrzésének a kialakítása a termék gyártására alkalmazott módszertől függ, a biológiai eredetű gyógyszerek köre pedig a gyártási eljárástól függően széles határok között értelmezhető. Ennek a kiegészítésnek a tárgykörébe az alábbi gyártási módszerekkel készülő biológiai eredetű gyógyszerek tartoznak. Mint biológiai eredetű gyógyszerek a vakcinák, az immunszérumok, az antigének, a hormonok, a citokinek, az enzimek és más fermentációval előállított termékek –a monoklonális antitestek és a r-DNS származékok– ezen szabályok alá tartoznak.

a) Mikrobotenyészetek, kivéve azokat, amelyek rekombináns DNS (r-DNS) technológiával készülnek.

b) Mikroba- és sejttenyészetek, beleértve azokat, amelyek r-DNS vagy hibridoma technikával készülnek.

c) Biológiai szövetekből nyert kivonatok.

d) Embrióban vagy állatokban szaporított élő ágensek.

(Az e pont szerinti termékekre nem minden esetben alkalmazható ennek a szabálynak minden pontja.)

Megjegyzés: Ezen a kiegészítő szabályoknak a gyártó helyekre és az ellenőrző laboratóriumokra vonatkozó általános követelményeinek megfogalmazásakor a WHO javaslatait vették alapul. Ez a szabály a biológiai eredetű gyógyszerek speciális csoportjaira nem ad részletes előírásokat.

#### Alapelvek

A biológiai eredetű gyógyszerek természetéből és az előállítás folyamatából eredően ezen termékek gyártásánál speciális szempontokat kell figyelembe venni. A biológiai eredetű gyógyszerek előállítási és ellenőrzési módja, valamint a velük kapcsolatos adminisztráció különleges elővigyázatosságot tesz szükségessé.

Eltérően a hagyományos gyógyszerektől, amelyeket kémiai és fizikai módszerek alkalmazásával mindig azonosan jó minőségben tudnak előállítani, a biológiai eredetű

gyógyszerek gyártásához biológiai folyamatok és biológiai eredetű anyagok, úgy mint sejtkultúrák vagy élő organizmusokból nyert anyagok kivonatai szükségesek. A biológiai folyamatok természetüknél fogva változékonyak, így a melléktermékek tulajdonsága és aránya is változó.

Emellett azok az anyagok, amelyeket ezekhez a tenyészetekhez használnak, jó táptalajként szolgálnak a szennyező mikrobák szaporodására is.

A biológiai eredetű gyógyszerek ellenőrzésére általában biológiai ellenőrzési módszert kell alkalmazni, s az így nyert eredményeknek a szórása is nagyobb, mint a fizikai-kémiai vizsgálatokénak. Mindezek következtében a biológiai eredetű gyógyszerek gyártásakor igen nagy szerepe van a gyártásközi ellenőrzésnek.

### **Személyzet**

1. A személyzet minden olyan tagja, aki a biológiai eredetű termékek gyártóterületén dolgozik (beleértve a takarítással, a karbantartással és a minőség-ellenőrzéssel foglalkozókat is), részesüljön az elvégzendő munkára és a termékekre vonatkozóan speciális kiegészítő kiképzésben. A személyzet kapjon oktatást a higiénianak és a mikrobiológiának arról a területéről, amely a gyártott termékkel összefügg, és szerezzen erre vonatkozó gyakorlatot.

2. A termék gyártásáért és minőség-ellenőrzéséért felelős személyek legyenek felkészültek a munkájukkal kapcsolatos tudományágakban, így a bakteriológia, a biológia, a biometria, a kémia, az orvostudomány, a gyógyszerészet, a gyógyszerhatástan, a virológia, az immunológia és az állatgyógyászat területén, és szerezzenek megfelelő gyakorlati tapasztalatot, hogy jól tudják irányítani a rájuk bízott folyamatokat.

3. A termék biztonságossága szempontjából figyelembe kell venni a személyzet immunológiai státuszát. Ha szükséges, a gyártó, a karbantartó, a vizsgáló és az állatgondozó személyzet minden tagját (valamint az inspektorokat), oltsák be az adott esetben alkalmas vakcinával, és az egészségi állapotukat rendszeresen vizsgálják meg.

Mivel tekintetbe kell venni azt, hogy a személyzet ki van téve a fertőző ágensek, valamint a toxinok és az allergének hatásának, másrészt pedig a gyártástételek fertőző ágensekkel való szennyeződésének a lehetőségét el kell kerülni, a gyártási területre nem szabad látogatókat beengedni.

4. Ha a személyzet bármely tagjának bármilyen szempontból megváltozna az immunológiai státusza, és ez káros hatással lehetne a termék minőségére, akkor az érintettet ki kell zárni a gyártóterületen végzett munkából.

Csak olyan személyzet vonható be BCG-vakcina és tuberkulin készítmények gyártásába, amelynek tagjait védettség szempontjából rendszeresen ellenőrzik, vagy akiket rendszeresen mellkasröntgen vizsgálatnak vetnek alá.

5. Ha a személyzet élő organizmusokkal vagy állatokkal dolgozik, akkor a munkaideje alatt nem mehet olyan helyiségbe, ahol más termékkel vagy más organizmussal foglalkoznak. Ha az átjárás elkerülhetetlen, akkor az ilyenfajta gyártásban részt vevő személyzet ezt csak világosan megfogalmazott szabályok betartásával, cipő- és ruhaváltást követően, szükség esetén zuhanyozás után tegye.

### **Helyiségek és berendezések**

6. A gyártó helyiségben a részecskeszám és a mikrobiológiai szennyezettség megengedhető mértéke a terméktől és a gyártási lépéstől függ, de minden esetben szem előtt kell tartani, hogy mekkora a kiindulási anyag szennyezettsége, és milyen mértékű a végtermék veszélyeztetettsége.

7. A biológiai eredetű gyógyszertermékek keresztszennyeződési veszélye miatt elsősorban a gyártási folyamat olyan lépéseinél, ahol élő organizmusokkal dolgoznak, fokozott figyelmet kell fordítani a helyiségekre és a berendezésre. Így arra, hogy a helyiségeket és a berendezést csak egyetlen kijelölt célra használják-e, kampány jellegű gyártást végeznek-e, és zárt rendszereket alkalmaznak-e. A készítmény tulajdonságától és az alkalmazott berendezéstől függ, hogy a keresztszennyeződést milyen fokú elválasztással lehet elkerülni.

8. BCG-vakcina és tuberkulin készítmények gyártásához szükséges élő organizmusokkal folytatott műveleteket csak olyan helyiségekben végezhetnek, amelyeket más célra nem alkalmaznak.

9. Ugyancsak kizárólagosan egy célra használt helyiségek kellene a Bacillus anthracis-szal, a Clostridium botulinum-mal és a Clostridium tetani-val végzett műveletekhez addig, amíg az inaktiválásuk be nem fejeződött.

10. Egyéb spóráképző organizmusok esetén elfogadható a kampány jellegű gyártás, feltéve, hogy a helyiségekben csak ebbe a csoportba tartozó termékekkel végeznek munkát, és hogy egyszerre csak egy termékkel foglalkoznak.

11. Elfogadható ugyanabban a helyiségben egyidejűleg működő zárt rendszerű biofermentorok használata monoklonális antitest típusú és DNS technikával előállított termékek esetén.

12. Az aratást (harvest) követő lépéseket akkor lehet ugyanabban a helyiségben végezni, ha a keresztzennyeződés elkerülésére megtették a szükséges óvintézkedéseket. Elölt vakcinákkal és toxoidokkal egyidőben csak akkor végezhetők műveletek, ha a tenyészetet már inaktiválták, illetve detoxifikálták.

13. Steril termékeket általában olyan helyiségben kell gyártani, ahol a környező helyiségekhez képest túlnyomás (pozitív nyomás) van, viszont azokban a speciális helyiségekben, ahol kórokozók (patogénekkal) foglalkoznak, a környező helyiségekhez képest alacsonyabb légnyomású légtérre (negatív nyomás) van szükség.

Ahol a kórokozók a környezethez képest alacsonyabb (negatív) nyomású helyiségben vagy ún. biztonsági fülkében (kabinban) folytatnak aszeptikus műveleteket, ott a kórokozók kijutásának megakadályozására ezeket a helyeket (mind a természetes külső, mind a műveleti tér légnyomásához képest) pozitív nyomású steril zóna vegye körül.

14. Ahol élő kórokozók foglalkoznak, ott a légellátó egység kizárólag a gyártó területet lássa el, és az erről a területről származó levegő ne kerüljön vissza a légellátó rendszerbe.

15. A gyártó területeket és a berendezéseket úgy tervezzék meg és úgy képezzék ki, hogy a hatékony takarítás-tisztítás és a fertőtlenítés lehetővé válhasson (például füstöléssel). A takarítás-tisztítás és a fertőtlenítés (dekontaminálás) műveletét validálni kell.

16. Az élő organizmusokkal folytatott műveletekhez használt berendezéseket úgy kell megtervezni, hogy a tenyészet benne tiszta maradjon, és a tenyésztés folyamán kívülről ne fertőződhessen.

17. Megfelelően kell kiképezni a csőhálózatokat, a szelepeket és a légszűrőket is, hogy a takarítás-tisztításuk és a sterilizálásuk egyszerű legyen. Előnyös helyben tisztítható (clean in place) és helyben sterilizálható (sterilize in place) rendszereket kell használni. A fermentorok szelepei legyenek gőzzel tökéletesen sterilizálhatók. A légszűrők hidrofób sajátságúak legyenek, és a várható élettartamukat validálni kell.

18. Elsődleges feladat legyen a légtömorség vizsgálata, hogy igazolni tudják ezáltal a

résmentességet.

19. Az olyan lefolyókat, amelyekbe kórokozók juthatnak, hatékonyan kell fertőtleníteni.

20. A biológiai eredetű termékek és folyamatok változékonysága miatt vannak olyan kiegészítő vagy segédanyagok (például pufferok), amelyeket a termelési folyamat alatt kell bemérni vagy hozzámérni. Ilyen esetekben legyen ezekből az anyagokból némi tartalék a termelő területen is.

### **Állattartás és -gondozás**

21. Számos biológiai eredetű gyógyszer termeléséhez állatokra van szükség, például a gyermekbénulás elleni oltóanyaghoz például a polio-vakcinához (majmokra), a kígyómarás elleni szérumhoz (lovakra és kecskékre), a veszettség elleni vakcinához (nyulakra, egerekre és hörcsögökre), a gonadotróp hormonokhoz (lovakra). Állatokat használnak a legtöbb szérum és oltóanyag minőség-ellenőrzéséhez is, például a szamárköhögés elleni vakcinához (egereket), a pirogénvizsgálatokhoz (nyulakat), a BCG vakcinához (tengeri malacokat).

22. Az állattartást, -gondozást és karanténban tartást külön törvény szabályozza. A biológiai eredetű gyógyszerek termeléséhez és ellenőrzéséhez használt állatokat a termelés és az ellenőrzés helyiségétől elkülönítetten kell tartani, és folyamatosan ellenőrizni kell az egészségi állapotát azoknak az állatoknak, amelyekből bizonyos kiindulási anyagok származnak, vagy amelyeket minőségellenőrzésre, illetve gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatokra használnak, a tapasztalatokat pedig fel kell jegyezni. Azok számára, akik ilyen helyen dolgoznak, speciális öltözetet és az átöltözéshez alkalmas helyet kell biztosítani. Ahol a biológiai eredetű gyógyszerek termeléséhez vagy ellenőrzéséhez majmokat használnak, vegyék figyelembe az érvényes WHO Requirements for Biological Substances No. 7. kiadványában lefektetett szempontokat.

### **Dokumentáció**

23. A biológiai eredetű kiindulási anyagokra vonatkozó minőségi jellemzők megadásához szükség lehet kiegészítő dokumentumokra (például amelyek a forráshelyre, a származásra, az alkalmazott termelési és ellenőrzési módszerre vonatkoznak), különösen akkor, ha mikrobiológiai módszert alkalmaztak.

24. Az intermedier és a letöltés előtti (bulk) állapotú biológiai eredetű gyógyszerek minőségi jellemzőinek a megadását mindig meg kell követelni.



## Gyártás

### Kiindulási anyagok

25. A kiindulási anyagok forráshelyét, származását és megfelelőségét pontosan kell ismerni. Ha a szükséges vizsgálatok hosszú időt vesznek igénybe, megengedhető, hogy ezeket a kiindulási anyagokat a további műveletekhez még az eredmények megszületése előtt fölhasználják. Ilyen esetekben a késztermék felszabadításának az a feltétele, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye megfelelő lett.

26. Amikor a kiindulási anyagokat sterilizálni kell, lehetőleg hősterilizálási eljárást alkalmazzanak. A biológiai eredetű anyagok inaktiválásához indokolt esetben más megfelelő módszer (például besugárzás) is használható.

### Oltócsíra alapanyag (seed lot) és sejtállomány rendszer

27. Annak érdekében, hogy a nem kívánatos tulajdonságok elfajulását megelőzzük, ami a többszörös tenyésztésből (subcultura) vagy rokon nemzedék váltásból eredhet, az olyan gyógyszerek termelését, amelyeket mikrobiológiai úton tenyésztettek, vagy embrióban vagy állati szövetekben szaporított sejttenyészetekből származnak, mindig az oltócsíra törzsanyagra (master seed lot) és az oltócsíra szaporító tételre (working seed lot) és/vagy a sejtállomány rendszerre kell alapozni.

28. Az oltócsíra alapanyag vagy a sejtállomány és a végtermék közötti nemzedékek száma (megduplázódás, passzázs) ne térjen el a törzskönyvezéshez, illetve a forgalomba hozatali engedélyhez benyújtott dosszié adataitól. A folyamat méretnövelése ezt az alapvetően fontos összefüggést ne változtassa meg.

29. Az oltócsíra alapanyagot és a sejtállományt alkalmas módon kell jellemezni, és a szennyeződéseiket vizsgálni kell. A felhasználhatóságukat a későbbiekben a termék egymást követő gyártástételeinek a minőségével és a tulajdonságok változatlan megmaradásával kell igazolni. Az oltócsíra alapanyagokat és a sejtállományokat úgy kell létrehozni, tárolni és felhasználni, hogy a szennyeződésüknek vagy a tulajdonságaik megváltozásának a valószínűsége a lehető legkisebb legyen.

30. Az oltócsíra alapanyag létrehozásakor megfelelően ellenőrzött környezetre van szükség, amely védi az oltócsíra alapanyagot (seed lotokat) és a sejtállományt, illetve ha szükséges, az azokkal foglalkozó személyzetet is. Az oltócsíra alapanyagok és a sejtállományok létrehozásakor más élő vagy fertőző anyaggal például vírusokkal, sejtvonalakkal (cell lines) vagy sejtörzsekkel (cell strains) nem foglalkozhatnak

ugyanakkor ugyanabban a helyiségben, illetve nem foglalkozhat velük ugyanaz a személy.

31. Az oltócsíra alapanyagok és a sejtállományok stabilitásának és újraélesztésének (recovery) a tényét dokumentálni kell. A tároló edényzetet hermetikusan le kell zárni, félreérthetetlen felirattal kell megjelölni, és megfelelő hőmérsékleten kell tárolni. A nyilvántartást nagyon részletes pontossággal kell vezetni. A hűtőszekrény tárolási hőmérsékletét folyamatosan fel kell jegyezni, a folyékony nitrogénét pedig rendszeresen ellenőrizni kell. A megkívánt határértékektől való mindenfajta eltérést és minden javító intézkedést föl kell jegyezni.

32. Csak az azzal megbízott személyeknek engedhető meg, hogy az anyagokat kezeljék, és mindent, amit az anyaggal kapcsolatban tesznek, egy felelős személy felügyelete alatt tegyék. A tárolt anyagokhoz való belépést mindig ellenőrizték. A különböző oltócsíra alapanyagokat vagy sejtállományt úgy kell tárolni, hogy minden keveredés vagy keresztszennyeződés elkerülhető legyen. Kívánatos lehet az anyatenyészetek és a sejtbankok több részre osztása, valamint az egyes részletek többféle helyen tárolása, hogy ezzel csökkenteni lehessen a teljes megsemmisülés eshetőségét.

33. Az oltócsíra törzsanyag (master) és az oltócsíra szaporító anyag (working) sejtállomány, valamint az oltócsíra alapanyagok tartályait a tárolás folyamán azonos feltételek mellett kezeljék. Ha a tartályt a raktárból elvitték, ne vigyék vissza a tárolóhelyre.

### **A műveletvégzés elvei**

34. Tényekkel kell igazolni a táptalaj szaporodást serkentő képességét.

35. Amikor egy fermentorba vagy más tartályba beadagolják az anyagokat vagy a tenyészetet, illetve amikor a mintát kiveszik, olyan körülményeket kell teremteni, amelyek biztosítják a szennyezésmentes állapot fenntartását. Gondoskodni kell arról, hogy a tartályokat a beadagolásakor és a mintavételkor helyesen kapcsolják össze.

36. A termék centrifugálásakor vagy keverésekor sok gáz nyelődhet el (aerosol képződhet), és hogy meg lehessen akadályozni, hogy a gázok élő mikroorganizmusokat ragadjanak magukkal, az ilyen műveleteket jól záró rendszerben kell végezni.

37. Ha lehetséges, a táptalajt a készítés helyén sterilizzék. Ahol megoldható,

használjanak a készülékhez közvetlenül csatlakozó sterilizáló szűrőket akkor, amikor a gázokat, a táptalajt, a savakat és lúgokat, valamint a habzástgátlókat műveletek közben adagolják a tartályba.

38. Figyelmet kell fordítani mindenfajta vírusmentesítés vagy vírusinaktiválás validálására.

39. Azokban az esetekben, amikor a vírusinaktiválást vagy a vírusmentesítést a gyártás közben végzik, szigorú rendszabályok foganatosításával kell elkerülni azt, hogy a kezelt terméket a nem kezelt termék visszafertőzze.

40. A kromatografáláshoz sokfajta berendezést használnak. Ezeket lehetőleg csak egyetlen termék tisztítására alkalmazzák, és minden gyártástétel után sterilizálják vagy fertőtlenítik. Nem helyes, ha a folyamat különböző szakaszaiban ugyanazt a (kromatografáló) berendezést használják.

Az oszlopokra vonatkozó minőségi követelményeket, az oszlopok élettartamát és a fertőtlenítési vagy sterilítási módszereit pontosan meg kell adni.

### **Minőség-ellenőrzés**

41. A biológiai eredetű gyógyszerek jó minőségének folyamatos megtartásában különös jelentőségük van a gyártásközi ellenőrzéseknek. A minőség szempontjából életbe vágóan fontos vizsgálatokat, amelyek a késztermékben már nem végezhetőek el (például a vírusmentesítés ellenőrzését), a termelés előre meghatározott szakaszában kell elvégezni.

42. Előfordulhat, hogy a közti termékből vett mintákat is meg kell őrizni. Ezeknek a mennyisége legyen elegendő, és tárolják megfelelő körülmények között, hogy a gyártástételre vonatkozó ellenőrzést meg lehessen ismételni, vagy az eredményt meg lehessen erősíteni.

43. Vannak termelési folyamatok (például a fermentáció), amelyeket folyamatosan követni (monitorozni) kell. Az így nyert adatokat a gyártási laphoz kell csatolni.

44. Ahol folyamatos tenyésztési eljárást alkalmaznak, ott a gyártási mód jellegére való tekintettel fordítsanak speciális figyelmet a minőség-ellenőrzés követelményeire.

### **3. melléklet**

## **Radioaktív gyógyszerek gyártása**

### **Alapelvek**

A radioaktív gyógyszerek gyártása és kezelése veszélyt hordoz magában. A kibocsátott sugárzás fajtája és a radioaktív izotópok felezési ideje szabja meg a veszély mértékét. Különösen figyeljenek a keresztzennyeződések megelőzésére, a szennyező sugárzás visszatartására és a hulladék elhelyezésére.

Speciális gondot fordítsanak radioaktív gyógyszerek esetében oly gyakori kis gyártástételek készítésére. Rövid felezési idejük miatt előfordulhat, hogy néhány radioaktív gyógyszert azelőtt szabadítanak föl, mielőtt a minőségellenőrzés befejezte volna az összes vizsgálatot. Ahol a gyakorlatban vannak ilyen esetek, ott nagyon fontos a minőségbiztosítási rendszer jó működésének folyamatos ellenőrzése.

Megjegyzés: Az effajta gyártásoknak összhangban kell lenniük egyrészt az EUROATOM azon előírásaival, amelyeket az ionizáló sugárzás okozta veszélyek miatt az emberiség és a dolgozók egészségének védelmében az alapszabályban fektettek le, másrészt az ide vonatkozó főbb nemzeti előírásokkal.

### **Személyzet**

1. Ahol radioaktív termékeket gyártanak, ott az ilyen típusú termékekre vonatkozóan a személyzet minden tagjának, azoknak is, akik a takarítással vagy a karbantartással foglalkoznak, kiegészítő oktatásban kell részesülniük. Elsősorban azonban az ott dolgozó személyzet kapjon részletes felvilágosítást és alapos kiképzést a sugárzás elleni védelemről.

### **Helyiségek és berendezések**

2. A radioaktív termékeket erre a célra szolgáló elkülönített helyiségekben kell raktározni, készíteni, csomagolni és ellenőrizni. A gyártásukhoz használt berendezéseket csak erre a célra szabad használni.

3. A radioaktív hatás miatt ott, ahol ezek a termékek szabadon érintkeznek a környezetükkel, a helyiség légnomása legyen alacsonyabb, mint a környezeté. Ugyanakkor a terméket is szükséges védeni a környezeti szennyező hatásoktól.

4. Azokon a munkaterületeken, ahol a steril termékek vagy a steril tartályok szabadon vannak, a környezeti előírások tegyenek eleget a steril készítményekre vonatkozó

kiegészítő szabályokban lefektetett környezeti követelményeknek. Ennek eléréséhez a munkahelyeket HEPA szűrőn szűrt levegővel kell ellátni, és a bejáratnál légszilipet kell kialakítani. A teljesen zárt munkaterekben is teljesíteni kell ezeket a követelményeket. Ekkor a környezet legalább a "D" tisztasági fokozatnak feleljen meg.

5. Azt a levegőt, amit olyan helyiségből szívtak el, ahol radioaktív termékkel foglalkoznak, ne cirkuláltassák. Tervezzenek olyan levegőelvezető nyílásokat, amelyek lehetővé teszik a radioaktív hatású részecskék és gázok környezetszennyező hatásának az elkerülését.

Alakítsanak ki olyan rendszert, amely megakadályozza, hogy a levegő visszaáramoljon az elszívó csatornán akkor, amikor az elszívó nem működik.

### **Gyártás**

6. Kerüljék el, hogy különböző típusú radioaktív termékeket egy időben ugyanazon a munkahelyen készítsenek, ezáltal csökkentsék a keresztszennyeződés és keveredés veszélyét.

7. A folyamatvalidálás, a gyártásközi ellenőrzés, a folyamat paramétereinek állandó nyomon követése és a környezetellenőrzés különösen azokban az esetekben fontos, amikor azelőtt kell dönteni a termék felszabadításáról vagy visszautasításáról, mielőtt a termékre vagy a gyártástételre vonatkozó összes vizsgálatot befejezték volna.

### **Minőség-ellenőrzés**

8. Nem csökkenti a meghatalmazott személy felelősségét az, ha a termékre vonatkozó előírt és dokumentált minősítés végzésekor a gyártástételt azelőtt kell kiadni, mielőtt minden vizsgálatot befejezték volna. Erre az esetre készítsenek olyan előírást, amely mindazokat a gyártási és minőség-ellenőrzési adatokat részletesen tartalmazza, amelyeket figyelembe kell venni azelőtt, mielőtt a gyártástételt kiadják.

Legyenek leírva azok a szabályok is, amelyeket a meghatalmazott személynek akkor kell betartania, amikor a termék kiadása után nyert eredmények nem megfelelők.

9. Hacsak a forgalomba hozatali engedélyt kiadó hatóság másként nem szabályozza, minden gyártástételből vissza kell tartani ellenmintát.

### **Kiszállítás és visszahívás**

10. A kiszállításról részletes, mindig napra kész dokumentációt kell készíteni. Írják le azokat az intézkedéseket is, amelyeket akkor kell betartani, amikor a radioaktív

gyógyszer alkalmazását minőségi hiba miatt le kell állítani. A visszahívási rendszernek nagyon gyorsan kell működésbe lépnie.

**4. melléklet**

**Állatgyógyászati gyógyszerek gyártása**

Az állatgyógyászati gyógyszerek gyártását más rendelet szabályozza.

**5. melléklet**

**Állatgyógyászati immunológiai gyógyszerek gyártása**

Az állatgyógyászati immunológiai gyógyszerek gyártását más rendelet szabályozza.

## 6. melléklet

### Orvosi gázok gyártása

#### Alapelvek

1. Ez a Kiegészítő Szabály az orvosi gázok ipari előállításával foglalkozik. Ez egy különleges ipari folyamat, amivel a gyógyszergyárak rendszerint nem foglalkoznak. Hatálya nem terjed ki az orvosi gázok kórházakban történő előállítására és kezelésére, melyekre nemzeti szabályzások érvényesek. Mindazonáltal a fenti tevékenységekhez e kiegészítő szabály vonatkozó részeit alapul lehet venni.

Az orvosi gázok előállítását általában zárt rendszerben végzik, ezért a terméknek a környezetből származó szennyeződése minimális. Fennállhat viszont a más gázokkal való keresztszennyeződés veszélye.

Az orvosi gázok előállításának feltételei meg kell feleljenek a GMP alapvető követelményeinek, a vonatkozó kiegészítő szabályozásnak, a gyógyszerkönyvi standardoknak és az alábbi részletes ajánlásoknak.

#### Személyzet

2.1 Az orvosi gázok felszabadításáért felelős meghatalmazott személynek jól kell ismernie az orvosi gázok gyártását és ellenőrzését.

2.2 Minden személynek, aki orvosi gázok előállításával foglalkozik, ismernie kell az orvosi gázokra vonatkozó GMP előírásokat, és tudatában kell lennie annak, hogy ezeknek az előírásoknak milyen jellegzetes szempontjai vannak, valamint annak, hogy az orvosi gáz, mint gyógyszer milyen veszélyekkel járhat a betegekre nézve.

#### Helyiségek és berendezések

##### 3.1 Helyiségek

3.1.1 Az orvosi gázokat a nem orvosi gázoktól elkülönülten kell tölteni, és ezek között az elkülönített területek között nem lehet palack csere. Kivételes esetekben ugyanazon a területen végezhető kampánytöltés, ha betartják a szükséges elővigyázatossági rendszabályokat és elvégzik a szükséges validálást.

3.1.2 A helyiségekben megfelelő teret kell biztosítani a gyártási, vizsgálati és tárolási műveletek céljára, hogy elkerülhető legyen a keveredés veszélye. A helyiségeknek tisztáknak, és rendezetteknek kell lenniük, ezzel is elősegítve a rendezett munkavégzést és tárolást.



3.1.3 A töltőhelyiség legyen elég nagyméretű és belső elrendezése tegye lehetővé, hogy

- a) a különböző gázok számára felirattal jelzett, jól elkülönített területeket álljanak rendelkezésre,
- b) az üres és a teli palackok kétséget kizáróan azonosíthatók és elkülöníthetők legyenek, és világosan meg lehessen különböztetni az egyes palackok állapotát ( például "töltésre vár", "töltött", "karanténban van", "felszabadított", "visszautasított").

Az elkülönítés módja függ az ott folyó teljes művelet természetétől, kiterjedésétől és összetettségétől. Az elkülönítés megoldható padlóra festett jelekkel, válaszfalakkal, korlátokkal, vagy jelzésekkel, illetve más megfelelő eszközökkel.

## 3.2 Berendezések

3.2.1 Minden gyártásra és analízisre szolgáló berendezést szükség szerint rendszeresen kvalifikálni és kalibrálni kell.

3.2.2 Meg kell bizonyosodni arról, hogy a megfelelő palackba a megfelelő gáz kerüljön. Kivéve a validált töltési folyamatot, ahol nincs összeköttetés a különféle gázokat töltő csővezetékek között. A töltőfejekhez csak olyan töltőcsatlakozó illeszthető, amely csak az adott gáz vagy gázkeverék szelepéhez tud csatlakozni, tehát csak a megfelelő tartály csatlakoztatható a töltőfejre. (A töltőfej és a tartályszelep közötti csatlakozást nemzetközi vagy nemzeti szabványok szabályozhatják.)

3.2.3 A javítások vagy karbantartási műveletek nem befolyásolhatják hátrányosan az orvosi gázok minőségét.

3.2.4 A nem-orvosi gázok töltését kerülni kell az orvosi gázok gyártására kijelölt területeken és berendezésekben. Kivétel csak akkor tehető, ha a nem orvosi célra szolgáló gáz minősége legalább azonos az orvosi gáz minőségével, és betartják a GMP előírásokat. Az orvosi gázok szennyeződésének elkerülése végett validált eljárást kell alkalmazni a visszaáramlás megakadályozására abban a vezetékben, amely a nem orvosi gázok töltő területét látja el.

3.2.5 A tároló és mozgó szállító tartályokat egyetlen, jól meghatározott minőségű gázra kell kijelölni. Cseppfolyós orvosi gázok abban az esetben tárolhatók és

szállíthatók nem orvosi gázhoz használatos tankokban, ha az utóbbi minősége hasonló, vagy jobb, mint az orvosi gázé.

### Dokumentáció

4.1 Biztosítani kell, hogy a töltési művelet gyártási lapjai alapján a megtöltött palackok nyomon követhetők legyenek. A gyártási lapokon a következőknek kell szerepelni:

- a termék neve;
- a töltési műveletek dátuma és ideje;
- a töltőállomás megnevezése;
- a felhasznált berendezés;
- a töltött gáz, illetve gázkeveréket alkotó gázok neve, minőségi követelményei;
- a töltés előtti műveletek elvégzése (lásd az 5.3.5 pontot);
- a palackok mennyisége és mérete a töltés előtt és után;
- a töltő neve;
- a műveletet végző aláírása minden lényeges lépésnél (pl. a terület tisztaságának ellenőrzése, a palackok átvétele, a palackok kiürítése, stb.);
- a kulcsparaméterek, amelyek szükségesek a megfelelő töltés biztosításához, az előírt feltételek mellett;
- a minőségellenőrzési vizsgálatok eredményei, illetve abban az esetben, ha a mérőberendezést minden mérés előtt kalibrálni kell, a referencia gáz specifikációja és a kalibrálási adatok;
- a palackok telítettség ellenőrzésének eredményei;
- a gyártási tételt azonosító címke mintája;
- bármilyen hiba, szokatlan esemény részletes leírása, amely eltér a töltési utasítástól, a felelős aláírásával;
- a töltésért felelős jóváhagyása, aláírása, dátum.

### Gyártás

5.1 A különböző gyártási folyamatok minden kritikus lépését validálni kell.

## 5.2 Ömlesztett termék gyártása

5.2.1 Az orvosi célra alkalmazott ömlesztett gázok kémiai szintézissel állíthatók elő, vagy természetes forrásokból nyerhetők ki, amit szükség szerint tisztítás követ (mint pl. egy légszeparációs üzemben). Ezeket a gázokat az illetékes nemzeti hatóságok döntése értelmében gyógyszerhatóanyagnak, vagy ömlesztett gyógyszernek kell tekinteni.

5.2.2 A tisztaságot, egyéb komponenseket és az alap gázban és a tisztítás különböző stádiumainál jelen levő esetleges szennyeződések dokumentálni kell. A különböző gyártási folyamatok mindegyikét folyamatábrával kell ábrázolni.

5.2.3 A szétválasztási és tisztítási lépéseket úgy kell megtervezni, hogy azok a legnagyobb hatékonysággal működjenek. Például egy adott tisztítási lépést hátrányosan befolyásoló szennyezéseket el kell távolítani, mielőtt arra a lépésre kerülne a sor.

5.2.4 A szétválasztási és tisztítási lépések hatékonyságát validálni, majd a validálási eredmények szerint monitorozni kell. Ahol szükséges, a folyamat monitorozása céljából a gyártásközi ellenőrzések között folyamatos (on-line) vizsgálatot is végezni kell. A karbantartást és az elhasználódó komponensek, például tisztítósűrők cseréjét a monitorozási és validálási eredményekre kell alapozni.

5.2.5 Ahol szükséges, az adott folyamatokra hőmérséklet tűréshatárokat kell megállapítani. Ebben az esetben és a gyártásközi ellenőrzések terjedjenek ki a hőmérséklet mérésre is.

5.2.6 A gyártás során alkalmazott kritikus számítógépes rendszereket validálni kell.

5.2.7 Folyamatos gyártástechnológiáknál meg kell határozni és dokumentálni kell egy gyártási tételt és ehhez kell viszonyítani az ömlesztett gáz analízisét.

5.2.8 A gáz gyártásakor a minőséget és a szennyeződés mértékét folyamatosan monitorozni kell.

5.2.9 A levegő összepréselése során használt hűtővizet mikrobiológiai minőségét is folyamatosan monitorozni kell, amennyiben az orvosi gázokkal érintkezik

5.2.10 Minden áttöltő műveletre, beleértve annak ellenőrzését, amikor cseppfolyós gázt töltenek át elsődleges tartályból, írásos műveleti utasítást kell készíteni a

szennyezés kiküszöbölése céljából. Az áttöltősort fel kell szerelni egy visszafolyást gátló szeleppel, vagy más alkalmas eszközzel. Különleges figyelmet kell fordítani a rugalmas csatlakozások tisztítására, a tömlők és csatlakozók összeillesztésére.

5.2.11 Új szállítmányból származó gázok akkor elegyíthetők a nagy tároló tartályokban levő ömlesztett gázokhoz, ha azok ugyanazt a gázt tartalmazzák egy korábbi szállítmányból. Az új szállítmányra vonatkozó vizsgálati eredmény legyen megfelelő. A mintavétel történhet:

az új szállítmányból elegyítés előtt, vagy

a tároló tartályban kialakult elegyből.

5.2.12 Az orvosi célra alkalmazott ömlesztett gázokat a vonatkozó gyógyszerkönyvi monográfiákkal összhangban gyártási tételenként kell ellenőrizni és töltésre felszabadítani.

### 5.3 Töltés és címkézés

5.3.1 Az orvosi gázok töltéséhez a gyártási tételt meg kell határozni.

5.3.2 Az orvosi gázok tartályai feleljenek meg a vonatkozó műszaki előírásoknak. A palackok kivezető csövét a töltés után az eredetiségét igazoló zárral kell ellátni. A palackoknál előnyös, ha minimális nyomás visszatartó szeleppel vannak ellátva, melyek megfelelően védenek a szennyezés ellen.

5.3.3 Az orvosi gáz töltőfejeket, valamint a palackokat egyetlen orvosi gázhoz vagy adott orvosi gázkeverékhez kell rendelni (lásd még a 3.2.2 pontot.) Biztosítani kell a palackok és a szelepek visszakereshetőségét.

5.3.4 A töltő berendezések és csővezetékek gáztalanítását és tisztítását írásos műveleti utasítás szerint kell végezni. Ez rendkívül fontos karbantartás után, vagy a rendszer egységének megbontása után. Ellenőrizni kell, hogy minden szennyezést eltávolítottak-e, mielőtt a töltősort használatra felszabadítják. Erről feljegyzést kell készíteni.

5.3.5 A palackokat belső vizuális ellenőrzésnek kell alávetni

- ha újak,
- nyomáspróba, vagy ezzel egyenértékű vizsgálat során.

A szelep felhelyezése után azt zárva kell tartani, hogy ne kerülhessen szennyeződés a

palackba.

5.3.6 Töltés előtt az alábbi ellenőrzéseket kell elvégezni:

- Maradvány nyomás (>3-5 bar) ellenőrzése, megbizonyosodás arról, hogy a palack nincs teljesen leürítve.
- A palackokat, amelyekben nincs maradvány nyomás félre kell tenni és további intézkedésekkel kell biztosítani, hogy ne lehessenek vízzel vagy más anyaggal szennyezettek. Ez szükség szerint történhet validált tisztítási módszerrel, vagy szemrevételezéssel.
- Meg kell győződni arról, hogy a sérült címkét, vagy más jelölést a gyártási tételről eltávolították.
- Minden szelepet és tartályt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincs-e rajta benyomódás, ívhegesztési nyom, másfajta sérülés, esetleg olaj vagy zsír. A palackokat a megfelelő módon kell tisztítani, vizsgálni és karbantartani.
- Minden egyes tartály vagy kifagyasztó tartály szelep csatlakozását ellenőrizni kell, hogy az valóban az adott orvosi gáznak megfelelő típusú-e.
- Ellenőrizni kell a tartály "vizsgálati kód" dátumát, amelyből kiderül, elvégezték-e a hidrosztatikus nyomáspróbát, vagy más egyenértékű nyomáspróbát és a nemzeti vagy nemzetközi ajánlások alapján még érvényes-e.
- Ellenőrizni kell, hogy minden egyes tartályon rajta van-e az adott szabvány szerinti színkód.

5.3.7 Töltésre visszaváltott palackokat nagy figyelemmel kell előkészíteni azért, hogy a szennyeződés kockázatát minimalizálják. Sűrített gázok maximum 500 ppm v/v elméleti szennyeződést tartalmazhatnak 200 bar töltőnyomás mellett (vagy más töltőnyomás mellett ennek megfelelően a nyomás függvényében).

A palackokat az alábbiak szerint kell előkészíteni:

- A palackokban maradó mindennemű gázt el kell távolítani a tartály kiürítésével (maximum 150 millibar abszolút nyomás maradhat benne),

vagy

- minden tartályt le kell fúvatni, majd ki kell tisztítani, amelyhez validált módszert kell alkalmazni (legalább 7 bar részleges nyomás alá helyezés, majd lefúvatás).

Maradvány (pozitív) nyomásszeleppel ellátott palackoknál, 150 millibar maradványnyomás esetén vákum alá helyezéssel történő egyszeri kiürítés elegendő. Mint alternatíva, alkalmazható a maradék gáz teljes analízise minden egyes palackból.

5.3.8 Alkalmos módszerekkel ellenőrizni kell, hogy a palackokat megtöltötték. A megfelelő töltődésre egyfajta bizonyíték lehet a palack külsejének melege, ami enyhe érintéssel érzékelhető.

5.3.9 Minden palackot címkével és színkóddal kell ellátni. A gyártási számot és/vagy a töltési dátumot és a lejáratot külön címkén is fel kell tüntetni.

### **Minőségellenőrzés**

6.1 A hidrosztatikus nyomás vizsgálathoz használt víz legalább ivóvíz minőségű legyen. A mikrobiológiai tisztaságát rendszeresen monitorozni kell.

6.2 Minden orvosi gázt a minőségi követelmények szerint kell minősíteni és felszabadítani. Ezen felül megfelelő gyakorisággal végzett vizsgálatokkal folyamatosan biztosítani kell a vonatkozó gyógyszerkönyvi követelményeknek való megfelelést.

6.3 Az ömlesztett gázt töltésre fel kell felszabadítani.

6.4 Ha egykomponensű gázokat több palack töltésére alkalmas elosztórendszerrel töltenek, akkor minden esetben, amikor a palackot az elosztón cserélik, minden egyes elosztófejnél legalább egy palackot azonosítani és elemezni kell, és ha szükséges, vizsgálni kell a víztartalmat.

6.5 Ha egykomponensű orvosi gázokat egyenként, egyedi töltőművelettel töltenek le, a töltési ciklus minden megszakításakor legalább egy palack tartalmát azonosítani és elemezni kell. Megszakítás nélküli töltési ciklusnak az egy műszakban, ugyanazon a berendezésen ugyanazon személyzet által az ömlesztett gáz azonos gyártási tételének letöltése tekintendő.

6.6 Ha az orvosi gázt úgy állítják elő, hogy két vagy több különböző gázt elegyítenek egy palackban ugyanarról az elosztórendszerrel, minden töltési ciklusban elosztófejenként legalább egy palack tartalmát azonosítani kell, valamint el kell végezni az egyes komponensek azonosítását, elemzését, és ha szükséges, víztartalmának meghatározását. Egyedi töltéskor minden egyes palackban el kell végezni a komponensek azonosítását és elemzését, és minden egyes megszakítás nélküli töltési

ciklusban legalább egy palackban meg kell határozni az elegy tartalmát.

6.7 Ha a gázokat a gyártósoron töltés előtt elegyítik (pl. dinitrogén oxid /oxigén elegy) a töltés alatt folyamatosan analizálni kell a keveréket.

6.8 Ha a palackot több mint egy gázzal töltik meg, a töltési eljárásnak biztosítania kell, hogy a gázok minden palackban a megfelelő módon keveredjenek és teljesen homogének legyenek.

6.9 Minden egyes letöltött palackot megfelelő módszerrel meg kell vizsgálni, nem szivárog-e, mielőtt feltennék rá az eredetiséget igazoló zárat. Ha a palackból mintavétel és vizsgálat történik, a szivárgástesztet azt követően kell elvégezni.

6.10 Abban az esetben, amikor cseppfolyós (kriogen) gázokat mélyhűtött tartályokba töltve szállítják a felhasználókhoz, minden egyes tartály tartalmát azonosítani és elemezni kell.

6.11 A vevő által visszatartott kriogén tartályokból illetve ott, ahol az orvosi gázt a helyszínen töltik újra az arra kijelölt mozgó szállító tartályból, nem szükséges mintát venni a töltés után, ha a töltő cég bizonylattal igazolja a mozgó szállító tartályból vett minta analitikai eredményét. A vevő által visszatartott kriogén tartályokat rendszeres időközönként meg kell vizsgálni, hogy tartalmuk megfelel-e a gyógyszerkönyvi előírásoknak.

6.12 Ellenmintákra nincs szükség, csak ha erre külön utasítás van.

### **Tárolás és felszabadítás**

7.1 A töltést követően a palackokat addig kell karanténban tartani, míg a meghatalmazott személy fel nem szabadítja.

7.2 Gázpalackokat fedett helyen kell tárolni és nem szabad őket extrém hőmérsékleti hatásoknak kitenni. A raktározási terület legyen tiszta, száraz, jól szellőző és ne legyenek a helyszínen gyúlékony anyagok, hogy a palackok tiszták maradjanak a felhasználás idejéig.

7.3 A raktározási rendszer tegye lehetővé a különböző gázok ill. a teli és az üres palackok elkülönített tárolását, valamint a készlet mozgatását oly módon, hogy a korábban beérkezett anyag korábban kerüljön kiadásra.

7.4 Szállításkor a gázpalackokat védeni kell a rendkívüli időjárási körülményektől. Speciális körülményeket kell biztosítani az olyan gázkeverékek szállításához és

tárolásához, amelyek fagyponton szétválnak.

### **Fogalmak meghatározása**

#### ***Levegő leválasztó berendezés (Air separation plant)***

A levegő leválasztó berendezés a környezeti légkör levegőjét veszi fel és tisztítási, sűrítési, finomítási, hűtési, cseppfolyósítási és desztillálási folyamatokon keresztül választja le a levegőt oxigénre, nitrogénre és argonra.

#### ***Terület (Area)***

A helyiség azon része, ahol az orvosi gázt állítják elő.

#### ***Lefúvatás (Blowing down)***

A nyomás légköri nyomásra történő kiegyenlítése.

#### ***Ömlesztett gáz (Bulk gas)***

Bármilyen orvosi célú gáz, mely minden folyamaton végigment, de még nem csomagolták le.

#### ***Sűrített gáz (Compressed gas)***

Nyomás alatt csomagolt gáz, mely – 50 oC alatt teljesen gáznemű (ISO 10286)

#### ***Tartály (Container)***

A tároló lehet kriogén tároló edény, tartály, tartálykocsi, palack, palackköteg, vagy bármilyen más csomagoló eszköz, mely közvetlen érintkezésbe kerül az orvosi gázzal.

Olyan gáz, amely - 150 oC alatt, 1,013 bar nyomáson válik cseppfolyóssá.

#### ***Kriogén tartály (Cryogen vessel)***

Kriogén gáz tárolására készült, telepített, vagy mobil, hőszigeteléssel ellátott tartály. A gáz kinyerése gáz, vagy cseppfolyós formában történik.

#### ***Palack (Cylinder)***

Hordozható nyomásedény, 150 l-t nem meghaladó vízbefogadó képességgel. Jelen dokumentumban említett palack szó utal a palackkötegekre is.

#### ***Palackköteg (Cylinder bundle)***

Palackok összessége, melyek kerettel rögzítenek, közös töltőfejjel látják el, egységként kezelik.



***Kiürítés (Evacuate)***

A palackból a maradék gáz eltávolítása vákuummal.

***Gáz (Gas)***

1,013 bar nyomáson (101,325 kPa) és 15 oC-on teljesen gáznemű, vagy 50 oC-on 3 bar-t (300 kPa) meghaladó gőznyomású anyag, vagy anyagkeverék (ISO 10286).

***Nyomáspróba (Hydrostatic pressure test)***

Biztonsági okokból elvégzett ellenőrzés, melyet nemzetközi, vagy nemzeti szabvány szabályoz, annak érdekében, hogy a tárolóeszköz nagy nyomást is kiálljon.

***Cseppfolyósított gáz (Liquefied gas)***

–50 oC-on részlegesen folyékony gáz (gáz folyadék felett), melyet nyomás alatt csomagolnak.

***Töltőfej (Manifold)***

Berendezés, vagy készülék, melyet azért terveztek, hogy egy, vagy több tartály egyidőben tölthető, vagy üríthető legyen.

***Maximum elméleti maradék szennyeződés (Maximum theoretical residual impurity)***

A gáznemű szennyeződés a lehetséges visszaszennyeződéstől származik, ami a palackban marad a töltés előkészítését követően, a maximum elméleti szennyeződés kiszámítása csak a sűrített gázokra vonatkozik és azon feltételezésen alapul, hogy ezek tökéletes gázok.

***Orvosi gáz (Medicinal gas)***

Minden gáz, vagy gázkeverék, mely betegek terápiás kezelését, diagnosztikáját, vagy profilaktikus célokat szolgál, és gyógyszerként alkalmaznak.

***Minimum nyomás visszatartó szelep (Minimum pressure retention valve)***

Olyan szelep, melyet visszacsapó szerkezettel láttak el, mely meghatározott nyomást tart (légköri nyomásnál 3-5 bárral magasabb nyomás) azért, hogy az alkalmazás során a szennyeződések elkerülhetők legyenek.

***Visszacsapó szelep (Non-return valve)***

Csak egyirányú áramlást lehetővé tévő szelep.

### ***Leürítés (Purge)***

Palack tisztítása és kiürítése

- lefúvatással és kiürítéssel,
- lefúvatással és részleges nyomás alá helyezéssel a kérdéses gázzal, majd lefúvatás.

### ***Tartály (Tank)***

Álló (statikus) tároló cseppfolyós, illetve kriogén gáz számára.

### ***Tartálykocsi (Tanker)***

Gépjárműre rögzített tartály, cseppfolyós, illetve kriogén gáz szállítására.

### ***Szelep (Valve)***

Tartályok nyitására, zárására szolgáló szerkezet.

## **7. melléklet**

### **Növényi eredetű gyógyszerek gyártása**

#### **Alapelvek**

A növényi eredetű gyógyszerek gyártásánál a gyakran összetett és változatos jellegük, valamint a meghatározható hatóanyagok száma és kis mennyisége miatt különös jelentősége van a kiindulási anyagok vizsgálatának, tárolásának és a gyártási eljárásnak.

#### **Helyiségek**

##### **Raktári területek**

1. A nyers (azaz feldolgozatlan) növényeket elkülönített területen kell tárolni. A raktárterületet jól kell szellőztetni, és úgy kell felszerelni, hogy védelmet nyújtson a bejövő rovarok és más állatok, különösen a rágcsálók ellen. Hatásos intézkedéseket kell hozni, hogy megakadályozzák a nyers növényi alapanyagokkal behozott állatok és mikroorganizmusok elterjedését, valamint a keresztszennyeződést. A tároló tartályokat úgy kell elhelyezni, hogy a levegő szabadon áramolhasson közöttük.
2. Különös figyelmet kell fordítani a tároló területek tisztaságára és megfelelő karbantartására különösen ott, ahol por keletkezhet.
3. A növények, extraktumok, tinktúrák és más készítmények tárolása különleges feltételek betartását követeli meg: előírt nedvességtartalmat, hőmérsékletet és fényvédelmet. Ezeket a körülményeket ki kell alakítani, és rendszeresen ellenőrizni.

##### **Gyártó terület**

4. A nyers növényi alapanyagok mintavételezésénél, mérésénél, keverésénél és a gyártási folyamatainál, amennyiben por keletkezik, megfelelő feltételeket kell teremteni a tisztítás megkönnyítésére és a keresztszennyeződés elkerülésére (például poredszívás, kijelölt helyiségek stb.).

#### **Dokumentáció**

##### **Az alapanyagok minőségi előiratai**

5. A nyers gyógynövények minőségi előiratainak tartalmaznia kell - kiegészítve a Szabályos Gyógyszergyártás Szabályai - GMP előírásait (4. fejezet 4.1.1. pont) - a következőket:

- botanikai nevet (az osztályozás szerzőjének nevével Például: Linne);
- a növény eredetének részleteit (ország vagy vidék, ahol lehetséges a művelést, a betakarítás idejét, a begyűjtési folyamatot, a felhasznált növényvédő szereket stb.);
- az egész növényt vagy csak egy részét használják; ha szárított növényt vásároltak, a szárító eljárás részletezését;
- a növény leírását, makro- vagy mikroszkópos vizsgálatokat;
- megfelelő azonosítási vizsgálatokat, az ismert hatóanyagok azonosítási vizsgálatait vagy jellemzőit; hiteles referenciamintát kell biztosítani azonosítás célra;
- ahol lehetséges, ismert gyógyhatású alkotórészek analitikai vizsgálatát vagy azok jellemzőinek meghatározását;
- a növényvédőszer-szennyeződés meghatározásának módszereit és az elfogadott határértékeket;
- a gomba és/vagy mikrobiológiai szennyeződés vizsgálatait, beleértve az aflatoxinokat és élősvi fertőzéseket, valamint az elfogadott határértékeket;
- a toxikus fémek és a lehetséges hamisítások vizsgálatát;
- idegen anyagok vizsgálatát.

Bármely eljárást, amely gomba-, illetve mikrobiológiai szennyeződés vagy más fertőzés csökkentésére szolgál, dokumentálni kell. Az eljárásokról előiratokat kell készíteni, melyeknek tartalmazniuk kell a folyamat részleteit, a vizsgálatokat és a maradványok határértékeit.

### **Műveleti előírások**

6. Műveleti előírások írják le a nyers növényen végzett műveleteket, mint szárítás, aprítás, szitálás, beleértve a szárítási időt és hőmérsékletet és azokat a módszereket, amelyeket töredék vagy részecskeméret ellenőrzésére használnak. Az idegen anyagok eltávolítására szolgáló biztonságos szitálást vagy más módszert is le kell írni.

A nyers gyógynövényi részek gyártásánál az utasításoknak tartalmazniuk kell az alapanyag vagy oldószer részletes adatait, a kivonás idejét és hőmérsékletét és a használatban levő valamennyi koncentrációnak megfelelő lépést és módszereket. A nyers gyógynövényi részekből készített termékek gyártására utasításokat kell készíteni, amely részletesen előírja az alapanyagot és az oldószert a kivonás idejét és hőmérsékletét, a koncentrációs eljárást és a felhasznált módszereket.

### **Mintavétel**

7. Abból a tényből kiindulva, hogy a nyers drog az egyedi növények összessége, különböző elemeket tartalmaz, mintavételüket megfelelő szakértelemmel rendelkező személyzet különös gonddal végezze. Minden gyártási tételt a saját dokumentációja alapján kell azonosítani.

### **Minőség-ellenőrzés**

8. A minőség-ellenőrzés személyzetének a növényi gyógyszerek területén különleges szakértelemmel kell rendelkeznie, hogy az azonossági vizsgálatokat el tudja végezni, felismerje a hamisításokat, a gombanövekedés jelenlétét, a fertőződéseket és a nyers növényi szállítmányok egységességének hiányát.

9. A nyers növényi részekből készült készítmények és a késztermék azonosságát és minőségét vizsgálni kell.

## 8. melléklet

### Kiindulási anyagok és csomagolóanyagok mintavételezése

#### Alapelvek

A mintavételezés az a fontos művelet, amelynek folyamán a gyártási tételeknek csak egy kis töredékét emelik ki. Ha a vizsgálatokat nem olyan mintákon végzik, amelyek az egész gyártástételt képviselik, nem lehet az egészre vonatkozóan érvényes következtetéseket levonni. Ezért a mintavételezés a minőségbiztosítási rendszer lényeges eleme.

Megjegyzés: A jelen melléklet 6. fejezetében a 6.11.-6.14. pontok foglalkoznak a mintavételezéssel. Jelen kiegészítés csak további útmutatást ad a kiindulási anyagok és a csomagolóanyagok mintavételezésével kapcsolatban.

#### Személyzet

1. A helyes mintavételezésre vonatkozó ismeretek elsajátítása érdekében a mintavételben részt vevő személyeknek kezdeti és további rendszeres oktatásban kell részesülniük.

Az oktatás témaköre foglalja magába:

- a mintavételi terveket,
- az írásba foglalt mintavételi utasításokat,
- a mintázás technikáját és a mintázáshoz használt eszközöket,
- a keresztszennyezés veszélyét,
- az instabil és/vagy a steril anyagok mintavételezésére vonatkozó óvrendszabályokat,
- az anyagok, a tartályok és a címkék látható sajátságainak a megfigyelését, és ezek fontosságát,
- minden váratlan vagy szokatlan körülmény feljegyzésének a fontosságát.

#### Kiindulási anyagok

2. A kiindulási anyagok teljes gyártástétele csak akkor tekinthető azonosnak, ha minden tartályukból egyenként vesznek mintát, és minden egyes mintát azonosítanak. Csak abban az esetben engedhető meg, hogy a tartályoknak csupán egy részéből vegyenek mintát, ha validált eljárással biztosítani tudják, hogy a kiindulási anyagok egyetlen tartálya sincs hibásan címkézve.

3. E validálási eljárásnak figyelembe kell vennie legalább az alábbi szempontokat:

- a gyártó és a szállító megbízhatóságát és a gyógyszeriparra vonatkozó GMP követelményekben való jártasságát,
- a kiindulási anyag gyártójának minőségbiztosítási rendszerét,
- azokat a feltételeket, amelyek között a kiindulási anyagot gyártják és ellenőrzik,
- a kiindulási anyagnak és az abból készítendő gyógyszereknek a sajátosságait.

Csak mindezek tisztázása után lehetséges felmentés a kiindulási anyagok minden beérkező tartályának megmintázása alól, azonban a validálás csak akkor fogadható el,

- ha a kiindulási anyag olyan gyárból vagy üzemből származik, ahol csak egyetlen terméket gyártanak,
- ha a kiindulási anyag egyenesen a gyártótól vagy a gyártó által lepecsételt konténerben érkezik, és ha a gyártó évekre visszamenő megbízhatóságát vagy a vásárló vezetésével rendszeresen végzett - a gyártó minőségbiztosító rendszerére irányuló - audit vagy egy független akkreditáló testület bizonyítja.

Kevésbé valószínű, hogy a validálás kielégítő lehet akkor,

- ha a kiindulási anyagot olyan közvetítőtől vagy ügynöktől veszik, ahol a gyártás eredete ismeretlen vagy a gyártót nem ellenőrizték audittal,
- ha a kiindulási anyagot parenterális készítményekhez kívánják felhasználni.

4. A kiindulási anyagok gyártástételeinek a minőségét reprezentatív minta vételével, és annak vizsgálatával lehet megállapítani. Erre a célra az azonosságvizsgálatra vett mintákat is fel lehet használni. A reprezentatív minták elkészítéséhez szükséges mintaszámot statisztikai alapon kell megállapítani, és a mintavételi tervben ezt a számot elő kell írni. Meg kell határozni azoknak az egyedi mintáknak a számát is, amelyeknek a keveréke alkotja az összetett mintát. Ehhez figyelembe kell venni az anyag tulajdonságait, a keverékminta homogenitását, és azt is, hogy a szállítót mennyire ismerik.

### **Csomagolóanyagok**

5. A csomagolóanyagok mintavételi tervének elkészítésekor legalább az alábbiakat figyelembe kell venni: az anyag beérkezett mennyiségét, a megkívánt minőséget, az anyag fajtáját (például elsődleges csomagolóanyagok, nyomtatott csomagolóanyagok vagy nyomtatott elsődleges csomagolóanyagok), az előállítási módszereket és a

csomagolóanyag-gyártó minőségbiztosítási rendszerének auditokra alapított ismeretét. A minták számát statisztikai alapon kell meghatározni, és mintavételi tervben kell előírni.



## 9. melléklet

### Folyadékok, krémek és kenőcsök gyártása

#### Alapelvek

Gyártás közben a folyadékokat, a krémeket és a kenőcsöket könnyen beszennyezhetik mikrobák vagy egyéb anyagok. Ennek elkerülésére speciális szabályokat kell betartani.

#### Helyiségek és berendezések

1. A termékek előállítására és továbbítására zárt rendszereket használjanak, hogy így elkerülhessék a szennyeződések. Azokon a helyeken, ahol a termékek vagy a nyitott, megtisztított tartályok a levegővel szabadon érintkeznek, szűrt levegőellátást kell biztosítani.
2. A hordókat, a tartályokat, a csővezetéseket és a pumpákat úgy tervezzék meg, és úgy szereljék össze, hogy könnyen tisztíthatók, és ha kell, könnyen fertőtleníthetők legyenek. A berendezések tervezésekor figyeljenek arra, hogy ne legyenek olyan zugok és csőszakaszok, ahol anyagmaradékok gyűlhetnek össze, és mikrobák szaporodhatnak el.
3. Ahol lehet, kerüljék az üvegberendezések használatát. Lehetőleg elsőrendű minőségű rozsdamentes acélfelületek érintkezzenek a termékekkel.

#### Gyártás

4. A folyadékok, a krémek és a kenőcsök készítéséhez olyan vizet használjanak, amelynek a kémiai és mikrobiológiai minőségét előírás szabályozza, és amelynek a minőségét állandóan ellenőrzik. A mikrobák elszaporodásának elkerülése érdekében gondoskodjanak a vízellátó rendszerek karbantartásáról. Ha fertőtlenítőszerrel fertőtlenítik ezeket a rendszereket, validálják az ezt követő öblítés hatékonyságát, vagyis igazolják a vegyszer biztonságos eltávolítását.
5. Mielőtt a hordóban érkezett anyagokat a raktározásukra szolgáló nagy tartályokba betöltik, ellenőrizték az anyagok minőségét.
6. Ha az anyagokat csővezetéseken szállítják, ügyeljenek a helyes továbbítási irányra.
7. Olyan anyagokat, mint például kartonfélék vagy faraklapok, amelyek szálat vagy más szennyező anyagokat adhatnak le, ne engedjék be olyan területre, ahol a termékek vagy a megtisztított tartályok a levegővel szabadon érintkeznek.
8. Gondoskodjanak arról, hogy a keverékeknek és a szuszpenzióknak a homogenitása

ne változzon a töltés folyamán. A keverés és a töltés folyamatát validálni kell. Különösen figyeljenek arra, hogy a homogenitás a töltési folyamat kezdetén, a leállításoknál, valamint a folyamat végén is megmaradjon.

9. Ha a terméket nem azonnal csomagolják, a tárolás maximális időtartamát és az eltartás feltételeit elő kell írni és be kell tartani.

## 10. melléklet

### Inhalálásra szánt, szabályozott adagolású nagynyomású aeroszolok gyártása

#### Alapelvek

A gyógyszerforma jellegzetes sajátosságai miatt, az adagoló szeleppel ellátott, inhalálásra szánt, nagynyomású aeroszol készítmények gyártása néhány speciális intézkedést igényel.

A gyártás feltételei tegyék lehetővé, hogy a mikrobiológiai és részecskeszennyeződés mértéke a lehető legkisebb legyen. Különösen fontos a szelepek jó minősége és szuszpenziók esetében a részecskék azonos mérete.

#### Általános szempontok

1. Jelenleg a széles körben elfogadott alábbi két gyártási és töltési módszert használják:

a) *Kétütemű töltés (nagynyomású töltés)*. Ebben az esetben az aktív hatóanyagot a magas forráspontú hajtógázban szuszpendálják, és az előírt adagot betöltik a palackba. A szelepet ráillesztik, és az alacsonyabb forráspontú hajtógázt a szelepcsonkon át fecskendezik be, így készül el a termék. A hajtógázban szuszpendált hatóanyagot hűtve kell tárolni, hogy a párolgási veszteséget csökkentsék.

b) *Együtemű töltés (hidegtöltés)*. A hatóanyagot a hajtógázok keverékében szuszpendálják, és vagy nagynyomáson, vagy alacsony hőmérsékleten, vagy pedig nagynyomáson és alacsony hőmérsékleten tartják. Ezt követően a szuszpenziót egyszeri befecskendezéssel a palackba töltik.

#### Helyiségek és berendezések

2. Amennyire csak lehetséges, a gyártást és a töltést zárt rendszerben valósítsák meg.

3. Ahol a termék vagy a tiszta szerelékek a levegővel szabadon érintkeznek, a helyiséget legalább "D" tisztasági fokozatú szűrt levegővel kell ellátni (lásd steril termékek fejezet), és ezt a területet csak légszilipen át lehessen megközelíteni.

#### Gyártás és minőség-ellenőrzés

4. Az aeroszolok adagoló szelepei a gyógyszerkészítményekhez használt szerelékek legtöbbször képest műszakilag bonyolultabbak. Ezt figyelembe kell venni a minőségi előírásaiknál, a mintavételezésüknél és a vizsgálatoknál. Különösen fontos, hogy a szelepgyártók minőségbiztosítási rendszerét a gyógyszergyártók audittal ellenőrizzék.

5. Minden folyadékot (például a folyékony vagy gázhalmazállapotú hajtógázokat) meg kell szűrni, hogy a 0,2 m-nél nagyobb részecskéket eltávolítsák belőlük. Ahol megvalósítható, ott közvetlenül töltés előtt is kívánatos a szűrés.
6. Validált eljárás alkalmazásával tisztítsák meg a palackokat és a szelepeket, hogy használatba vételükkor ne legyen bennük semmiféle gyártási segédanyag (például csúsztató szerek) vagy indokolatlan mikrobiológiai fertőzés. A szelepeket megtisztításuk után tartsák zárt konténerben, és óvintézkedések megtételével biztosítsák, hogy a további kezelés (például mintavétel) folyamán ne szennyeződjenek. A palackok pedig vagy tiszta állapotban kerüljenek a töltősorra, vagy közvetlenül töltés előtt tisztítsák meg azokat.
7. Biztonsági intézkedésekkel érvéik el, hogy a szuszpenzió adagok betöltése után az egész töltési folyamat alatt a szuszpenziók változatlanok és homogének maradjanak.
8. Ha kétütemű töltést alkalmaznak, fontos, hogy a befecskendezett mennyiség mindkét ütemben megfelelő súlyú legyen, mert csak így valósítható meg az előírt összetétel. Ezért sok esetben minden lépésnél ellenőrizni kell, hogy megvan-e a súly 100%-a.
9. Töltés után meg kell győződni arról, hogy nincs-e szivárgás. A szivárgásvizsgálatokat úgy kell végezni, hogy ne okozzanak mikrobiológiai szennyeződést vagy maradék nedvességet.

## 11. melléklet

### Számítógépes rendszerek

#### Alapelvek

A gyártás, a raktározás, a kiszállítás és a minőség-ellenőrzés területére bevezetett számítógépes rendszerek nem mentenek föl a Szabályos Gyógyszergyártás Szabályaiban másutt megadott fő elvek betartása alól.

Ne romoljon a termékek minősége vagy a minőségbiztosítási rendszer hatékonysága amiatt, hogy a kézi tevékenységet számítógépes rendszerrel váltják fel.

Vegyük figyelembe azt, hogy a korábbi rendszer jellege a kezelő személyzet számának csökkenése miatt megszűnhet.

#### Személyzet

1. A kulcsemberek és a számítógépes rendszer szakemberei a legszorosabb együttműködésben dolgozzanak. A felelős posztokat betöltő személyeknek meg kell tanulniuk az általuk vezetett területen működő számítógépes rendszerek irányítását és működtetését. A tananyagban legyenek benne mindazok a szakismeretek, amelyek a számítógépes rendszerek tervezéséhez, validálásához, összeszereléséhez és működtetéséhez szükségesek.

#### Validálás

2. A validálás szükséges mértéke számos tényezőtől függ. Így attól, hogy a rendszert mire használják, illetve hogy prospektív vagy retrospektív módszert alkalmaznak a validáláshoz, és hogy kerültek-e új elemek a rendszerbe. A validálást úgy tekintsék, mint a számítógépes rendszer teljes életciklusának egy részét. Az életciklusba beletartoznak a tervezés lépései, a minőségi előírások, a programozás, a vizsgálatok végzése, a kiszállítás, a dokumentálás, a működtetés, az állandó ellenőrzés (monitoring) és a változtatások.

#### Rendszer

3. Figyeljenek arra, hogy a készüléket olyan körülmények közé telepítsék, ahol a rendszer működését nem zavarják külső tényezők.

4. Készítsék el a rendszer részletes leírását, amely foglalja magába a szükséges diagramokat is, és a leírás legyen mindig naprakész. A leírás foglalja magába a rendszer elvét, tárgyát és célját, a biztonsági intézkedéseket, azoknak a

körülményeknek a fő jellegzetességeit, amelyek között a számítógépet használni kell, valamint azt, hogy hogyan kell összekapcsolni más rendszerekkel és más folyamatokkal.

5. A számítógépes rendszerek lényegi eleme a szoftver. A szoftverek használója tegyen meg minden ésszerű intézkedést azért, hogy ezek a minőségbiztosítási rendszer elveivel összhangban készüljenek.

6. Ahol csak lehet, foglalja a rendszer magába az adatok helyes bevitelének és feldolgozásának beépített ellenőrzését is.

7. Mielőtt a számítógépes rendszereket használatba veszik, vizsgálják meg alaposan, és győződjenek meg arról, hogy valóban alkalmasak-e a kívánt eredmények elérésére. Amikor kézi módszerről számítógépes rendszerre váltanak át, két módszer egy ideig párhuzamosan működjön, ami az új módszer vizsgálatának és egyben validálásnak a célját szolgálja.

8. Adatokat bevinni a rendszerbe vagy azokat módosítani csak az arra jogosult személyeknek szabad.

A jogosulatlan személyek adatokhoz jutásának megakadályozására szolgáló módszerek: kulcs, belépő kártya vagy személyi kód használata és a számítógép termináljához való hozzáférés megszigorítása.

Az adatok bevitelét, megváltoztatását vagy törlését végző személyek engedélyének megadására, visszahívására vagy megváltoztatására előre meghatározott módszert kell kidolgozni. Ezenkívül szabályozni kell a személyre szóló jelszó megváltoztatásának a módját is. Gondoskodjanak arról, hogy a rendszer képes legyen feljegyezni azt, ha olyan személy tesz kísérletet a bejutásra, akinek nincs ehhez engedélye.

9. Ha fontos adatokat kézzel visznek be a rendszerbe (például az összemérés folyamán az anyagok súlyát és gyártási számát), akkor a feljegyzett adatok helyességét kiegészítő ellenőrzéssel is igazolni kell. Ezt az ellenőrzést másik személy vagy validált elektronikus eszköz végezze.

10. A rendszer jegyezze föl annak a személynek az azonosságát, aki fontos adatokat vitt be, vagy aki ezeket az adatokat megerősítette. A bevitt adatokat csak az erre feljogosított személyek változtathatják meg. A fontos adatok bevitelével kapcsolatos bármilyen változtatást engedélyhez kell kötni, és dokumentálni kell a változtatás okát.

Oldják meg, hogy a rendszer minden belépést és minden változtatást hiánytalanul

följegyezzen (audit trail).

11. A rendszerben vagy a számítógépes programban csak olyan pontosan megfogalmazott előírás szerint hajtsanak végre módosítást, amely egyúttal a validálásról, az ellenőrzésről, a változtatások jóváhagyásáról és a változtatások kivitelezéséről is gondoskodik. Ilyen változtatásokat csak a rendszer adott részéért felelős személy egyetértésével szabad megvalósítani, és a változtatást dokumentálni kell. Minden jelentős módosítást validálni kell.

12. Tegyék lehetővé, hogy az elektronikusan tárolt adatokat audit céljára érthető nyelven kinyomtathassák.

13. A szándékos vagy véletlen rongálás ellen a melléklet 4.9. pontját követve, fizikai vagy elektronikus eszközökkel védjék az adatokat. Ellenőrizzék az adatok hozzáférhetőségét, tartósságát és helyességét.

Ha a számítógép berendezéseit vagy a programjait meg akarják változtatni, az előbbi ellenőrzéseket olyan gyakran végezzék el, amilyen gyakoriságot a tároló közeg megkíván.

14. Az adatokat meghatározott időnként készített biztonsági másolatokkal védjék. A biztonsági másolatokat elkülönített helyen megfelelően védve olyan soká őrizték meg, ameddig szükség lehet rájuk.

15. Megfelelő alternatív megoldás álljon rendelkezésre minden olyan rendszer mellett, amelyet abban az esetben is működtetni kell, ha benne valami elromlik. Az alternatív rendszerek használatbavételéhez szükséges időt attól tegyék függővé, hogy várhatóan milyen sürgősséggel lesz rájuk szükség. Ha például információt kérnek egy visszahívás sürgős elintézéséhez, akkor az adatoknak azonnal rendelkezésre kell állniuk.

16. A rendszer meghibásodása vagy elromlása esetén követendő eljárásokat pontosan írják le, és validálják. Minden hibát és javítást dokumentálni kell.

17. Dolgozzák ki a hibák feljegyzésének és elemzésének módját, hogy utána meg tudják tenni a javító intézkedéseket.

18. Ha számítógépek javítására külső céget alkalmaznak, kössenek vele írásos szerződést,

amelyben leszögezik, hogy milyen felelősség terheli a külső céget (lásd 7. fejezet).

19. Ha a gyártástételeket kereskedelmi célra vagy kiszállításra számítógépes rendszer

használatával szabadítják fel, akkor be kell táplálni a rendszerbe, hogy a tételeket csak a meghatalmazott személy szabadíthatja fel, és hogy tisztázni és rögzíteni kell a tételeket felszabadító személy azonosságát is.



## 12. melléklet

### Ionizáló sugárzás alkalmazása a gyógyszergyártásban

#### Bevezetés

A gyógyszergyártásban az ionizáló sugárzás különböző célokra használható, így a kiindulási anyagok, a csomagolóanyagok és a termékek csíraszámának a csökkentésére vagy sterilizálására, ezenkívül a vérkészítmények kezelésére.

A besugárzásnak két fajtáját alkalmazzák:

- radioaktív forrásból származó gamma-sugárzást,
- gyorsítóokban keletkező nagyenergiájú elektronsugárzást, másképp bétasugárzást.

A *gamma-sugárzást* kétféle módon alkalmazzák:

(i) Tételenként: a terméket előre meghatározott helyekre rögzítik a sugárforrás körül és a besugárzás idején nem lehet be- és kirakodni.

(ii) Folyamatos üzemmódban: a terméket automata rendszer juttatja a besugárzó cellába, a termék egy meghatározott hosszúságú útszakaszon elhalad a sugárforrás előtt, majd elhagyja a cellát.

*Elektronsugárzás:* A termék nagyenergiájú folytonos vagy pulzáló elektronnaláb (bétasugár) előtt halad el, amely a terméket annak áthaladási útvonalán előre-hátra letapogatja.

#### Felelőségek

1. A sugárkezelést vagy a gyógyszergyártónál végzik el vagy szerződés alapján egy besugárzó berendezést működtető másik cégnél. Mindkét félnek megfelelő gyártási engedéllyel kell rendelkeznie.
2. A gyógyszergyártó felelősséggel tartozik a termék minőségéért, beleértve a besugárzás kivitelezését is. A besugárzó berendezés szerződéses működtetőjének az a feladata, hogy a gyártó által megkívánt sugárdózist rábocsássa a besugárzó tartályra, vagyis arra a külső tartályra, amiben a terméket besugározzák.
3. A termék forgalomba hozatali engedélyében meg kell adni az előírt dózis értékét a megengedett határértékkel együtt.

#### Dozimetria (dózismérés)

4. A dozimetria fogalmát úgy lehet meghatározni, mint a doziméterek által elnyelt

sugárdózisok mérését. E technika megértése és helyes alkalmazása nélkülözhetetlen a folyamat validálása, a megbízhatóság igazolása (commissioning) és az ellenőrzés szempontjából.

5. A mindennapi munkában használt (rutin) doziméterek minden egyes gyártástételének a nemzeti vagy nemzetközi standardokra visszavezethetőknek kell lenniük. A kalibráltság érvényességi idejét meg kell állapítani, igazolni kell, és be kell tartani.

6. Normális körülmények között ugyanazt az eszközt kell alkalmazni a mindennapi munkában használt (rutin) doziméterek kalibrációs görbéjének meghatározására és a besugárzás utáni abszorbancia-változásuk mérésére. Ha ezekhez különböző eszközt használnak, akkor minden egyes eszköznek meg kell állapítani az abszolút abszorbanciáját.

7. Az alkalmazott doziméter típusától függően a pontatlanságok lehetséges okait, úgy mint a nedvességtartalom megváltozását, a hőmérsékletváltozást, a besugárzás és a mérés közt eltelt idő hosszát, valamint a sugárdózis mértékét számba kell venni.

8. A doziméter sugárelnyelőképeség-változásának (abszorbancia-változásának) a mérésére használt eszközök hullámhosszát és a doziméterek vastagságának mérésére szolgáló eszközök kalibrálását a stabilitásuktól, a rendeltetési céljuktól és az alkalmazásuktól függően megállapított időnként rendszeresen el kell végezni.

### **Az eljárás validálása**

9. Validálás az az eljárás, amellyel bizonyítható, hogy a folyamat, ez esetben a besugárzásra alkalmazott és a termék által elnyelt sugárdózis, eléri a kívánt eredményt.

A validálásra vonatkozó követelmények az alábbiakban részletesebben is megtalálhatók.

10. A validálásnak akkor, amikor a tartályt előre meghatározott elhelyezési rend szerint töltik meg termékkel, magába kell foglalnia a besugárzási tartályon belül elnyelt sugárdózis eloszlási térképét is.

11. A besugárzási folyamat minőségi előírásainak legalább a következőket kell tartalmaznia:

a) a termék csomagolásának részleteit;

b) a terméknek a besugárzási tartályban való elhelyezési térképét. Erre különös gondot kell fordítani akkor, ha a besugárzási tartályoknak vegyes a rakománya, nehogy a

nehezebben áthatolható termékek ne kapják meg a szükséges dózist, és nehogy ezek árnyékot vessenek más termékekre. Minden kevert rakomány esetében meg kell határozni és validálni kell a termékek elhelyezési rendjét;

c) tételenkénti besugárzás esetén a sugárforrás körül elhelyezett, míg folyamatos üzemmód esetén a kamrán áthaladó besugárzási tartályok elhelyezési rendjét;

d) a termék és a mellé helyezett rutin doziméter által elnyelhető sugáranyag megengedett legalsó és legfelső értékét;

e) a besugárzási tartály és az ellenőrzési (monitorozási) céllal mellé helyezett rutin doziméter által elnyelhető sugárdózis megengedett legalsó és legfelső értékét;

f) a folyamat egyéb jellemző adatait, mint a sugárdózis nagyságát, a besugárzás megengedhető leghosszabb idejét, a besugárzások számát stb.

Amennyiben a besugárzást bér munkában végzik, a d) és e) pontban leírtakat a bér munka megállapodásban részletezni kell.

### **Az üzem megbízhatóságának igazolása (commissioning)**

#### **Általános szempontok**

12. A megbízhatóság igazolása azt jelenti, hogy bizonyítékokat nyernek arra vonatkozóan, és a bizonyítékokat dokumentálják, hogy a besugárzást végző üzem a folyamatra előírt minőségi követelmények szerint működik, és így minden esetben az előre meghatározott határértékeken belül fogja teljesíteni a feladatát. Jelen szabály értelmében előre meghatározott határértékeknek a besugárzási tartály által elnyelendő, előre megállapított megengedhető legnagyobb és legkisebb értéket tekintik. Egy besugárzó üzemben semmiképpen sem fordulhat elő, hogy a besugárzási dózisban úgy következzen be változás, hogy arról a működtető nem tud.

13. A megbízhatóság igazolásához szükséges:

a) a besugárzás körülményeinek megfelelő tervezése;

b) a sugárdózis eloszlási térképe;

c) dokumentumok;

d) a megbízhatóság újraigazolásához szükséges feltételek.

## Gamma-besugárzók

### A besugárzás körülményeinek megtervezése

14. A besugárzó berendezés valamely pontján egy besugárzási tartály adott része által elnyelt sugárdózis elsősorban a következő tényezőktől függ:

a) a sugárforrás aktivitása és helyzete;

b) a sugárforrás és a tartály távolsága;

c) időmérő berendezéssel vagy a továbbító szerkezet sebességével szabályozott besugárzási időtartam;

d) az anyag összetétele és sugárelnyelő képessége, figyelembe véve mindazokat az anyagokat, amelyek a sugárforrás és a besugárzási tartály adott része között vannak.

15. A sugáradag elnyelt mennyisége folyamatos besugárzási eljárás esetén a besugárzási tartály útvonalától, tételenkénti besugárzás esetén a rakomány elhelyezésétől függ, ezenkívül az ismételt besugárzások száma is befolyásolja.

16. Ha a sugárforrás erőssége adott, a termék pedig ugyanaz, akkor folyamatos besugárzás esetén, amennyiben az útvonalat nem változtatják, tételenkénti besugárzás esetén pedig, ha az elhelyezési rend változatlan, a gépkezelő által ellenőrizendő fő üzemelési paraméterek első esetben a futószalag sebessége, második esetben a besugárzási idő beállítása.

### A sugárdózis eloszlásának feltérképezése

17. A sugárdózis eloszlásának feltérképezése céljából a besugárzó berendezést olyan besugárzási tartályokkal kell feltölteni, amelyekben vagy egységes sugárelnyelőképességű termékutánzatok vannak, vagy egy olyan típusú termék, ami a többi termék tulajdonságait képviseli. Helyezzenek el dózímétereket legalább három olyan feltöltött tartályba, amelyek körül hasonló tartályok vagy termékutánzatok vannak, majd így haladjanak át a besugárzó berendezésen.

Ha a terméket nem egyenletesen elosztva rakták be, akkor több dozimétert helyezzenek be a rendszerbe.

18. A doziméterek elhelyezése a besugárzási tartályok méretétől függ. Például 1 m x 1 m x 0,5 m úrtartalmú tartály méretig legalkalmasabb, ha a dozimétereket mindhárom kiterjedési irányban 20 cm-enkénti rácsozatnak megfelelően a tartály teljes térfogatában, a külső felületet is beleértve helyezik el.

Ha a legnagyobb és legkisebb sugárdózis várható helyét a besugárzások adataiból már ismerik, akkor azokról a helyekről, ahol átlagos sugárértéket mértek, helyezték át a dozimétereket egymástól 10 cm-es távolságban oda, ahol kiugró sugárzási értékű területek vannak.

19. Ennek az eljárásnak az eredményeképpen, ha az üzem körülményei, a termék sugárelnyelő képessége és a feltöltési rend adott, meg lehet határozni a termék által és a tartály felületén elnyelt legkisebb és legnagyobb sugárdózist.

20. Ideális körülmények között, a nagyobb pontosság kedvéért a sugárdózis eloszlásának feltérképezésére összehasonlító dozimétereket kell használni. Alkalmazhatók rutin doziméterek, de a várható legkisebb és legnagyobb sugárdózis helyén tanácsos melléjük összehasonlító dozimétert is elhelyezni ugyanúgy, mint minden egyes, többször használatos besugárzási tartályban arra a helyre, ahol a rendszeres ellenőrzést (monitorozást) végzik. A dózisértékek mérése bizonyos véletlenszerű bizonytalansággal jár, ezt a bizonytalanságot az ismételt mérések szórásából lehet kiszámítani.

21. Ahhoz, hogy bizonyítani lehessen, hogy minden besugárzási tartály megkapta a legkisebb szükséges sugárdózist, ismerni kell a rutin mérésekhez használt doziméterekkel észlelhető legkisebb sugárdózis nagyságát, amit ezen rutin doziméterek véletlenszerű ingadozásának ismeretében kell megállapítani.

22. A sugárdózis eloszlásának feltérképezése folyamán a besugárzó rendszer feltételeit (paramétereit) változatlanul kell tartani, folytonosan ellenőrizni (monitorozni) kell, és a mért értékeket fel kell jegyezni. A feljegyzett adatokat a dózismérés eredményeivel és minden más megszületett adattal együtt meg kell őrizni.

### **Elektronsugaras besugárzók**

#### **A besugárzás körülményeinek megtervezése**

23. Egy besugárzott termék egy bizonyos pontja által elnyelt sugárdózis elsősorban az alábbiaktól függ:

- a) a sugárnyaláb jellemzőitől (elektronenergia, átlagos sugáráram, sugárnyalábszélesség és egyenműség);
- b) a továbbító szerkezet sebességétől;
- c) a termék összetételétől és sugárelnyelő képességétől;

d) a sugárkibocsátó nyílás és a termék adott része közti anyag összetételétől és sugárelnyelő képességétől, valamint a vastagságától;

e) a sugárkibocsátó nyílás és a tartály távolságától.

24. A művelet irányítója által szabályozandó fő paraméterek: a sugárnyaláb sajátságai és a továbbító szerkezet sebessége.

### **Sugárdózis eloszlásának feltérképezése**

25. A sugárdózis eloszlásának feltérképezésekor sugárzást elnyelő egynemű termékutánzat lemezei közé vagy a termékek közül egy kiválasztott típusnak - amelynek a sugárelnyelő képessége egyenletes - a rétegei közé kell tenni a dozimétereket úgy, hogy legalább tíz mérést lehessen elvégezni az elektronsugarak legnagyobb értékhatárain belül. A művelet végzésekor figyelembe kell venni a 18-21. pontokban leírtakat.

26. Lásd 22. pont.

### **A megbízhatóság újraigazolása**

27. Ha a folyamatban vagy a besugárzó rendszerben olyan változás következik be, amely a besugárzó tartály felé irányuló sugárdózis eloszlását befolyásolná (pl. a sugárforrás rúd cseréje), úgy a megbízhatóság igazolását újra el kell végezni. A megbízhatóság újraigazolásának mértéke a besugárzási rendszer vagy a rakomány változásának mértékétől függ. Ha kétség merül fel, a megbízhatóság igazolását teljesen meg kell ismételni.

### **Helyiségek**

28. A helyiségeket úgy kell megtervezni és úgy kell működtetni, hogy a besugárzott és a még be nem sugárzott tartályok egymástól jól elválaszthatók legyenek, és így el lehessen kerülni a keresztszennyeződéseket. Ahol zárt besugárzási tartályokban kezelik az anyagokat, ott abban az esetben, ha nincs veszélye annak, hogy gyógyszer nem gyógyszerrel szennyeződjön, nem mindig szükséges elválasztani a gyógyszereket a nem gyógyszer anyagoktól.

A termékeknek a sugárforrásból eredő akármilyen sugárzóanyaggal való szennyeződését ki kell zárni.

### **Műveletek**

29. A besugárzási tartályokat a validáláskor kialakított berakodási rend szerint kell

bepakolni a rendszerbe.

30. A műveletek végzése közben a besugárzási tartályokba juttatott sugárdózist validált dozimetriás eljárással állandóan mérni (monitorozni) kell. Ezen sugárdózis és a tartályban levő termék által elnyelt sugárdózis közti viszonyszámot a folyamat validálásának és az üzem megbízhatóságának az igazolásával kell megállapítani.

31. A besugárzott és a még be nem sugárzott tartályok megkülönböztetésének megkönnyítésére besugárzás-jelzőket (indikátorokat) kell használni, de ne ez legyen az egyedüli eszköz a megkülönböztetésre vagy a folyamat lejátszódásának igazolására.

32. A besugárzási cellában kevert rakományú tartályokkal csak akkor végezték el a besugárzási műveleteket, ha a megbízhatósági vizsgálatokból vagy más bizonyítékok révén tudják, hogy az egyedi tartályokra jutó sugárdózis a megkívánt határértékek közé esik.

33. Ha a berendezés működési elve miatt a termék a megkívánt sugárdózist egynél többszöri besugárzás vagy a besugárzó berendezésben való többszöri megfordulás után kapja csak meg, akkor ez csak előre meghatározott időtartamon belül, a forgalomba hozatali engedély birtokosának a beleegyezésével történhet.

Az előre nem tervezett félbeszakításokat, amennyiben azok a műveleteket az előzetesen megegyezett időtartamon túl nyújtják, a forgalomba hozatali engedély birtokosának tudomására kell hozni.

34. A be nem sugárzott terméket a besugárzott terméktől mindenkor el kell különíteni, ezt vagy a besugárzást jelző indikátorok használatával (lásd 31. pont) vagy a helyiségek alkalmas megtervezésével (lásd 28. pont) lehet elérni.

### **Gamma-besugárzók**

35. Folyamatos üzemmód esetén a dozimétereket úgy kell elhelyezni, hogy közülük legalább kettőt mindenkor érjen a sugárhatás.

36. Tételenkénti besugárzás esetén legalább két dozimétert kell oda elhelyezni, ahol a legkisebb sugárhatás éri.

37. Folyamatos üzemmód esetén a sugárforrás pontos helyzetét helyzetjelzővel kell jelezni, és legyen kényszerkapcsolat a sugárforrás helyzete és a továbbító szerkezet mozgása között. A továbbító szerkezet sebességét állandóan mérni kell, és az adatokat fel kell jegyezni.

38. Tételenkénti besugárzás esetén a sugárforrás mozgását és minden egyes tétel besugárzási idejét mérni kell, és az adatokat fel kell jegyezni.

39. Olyan esetekben, amikor egy adott nagyságú sugárdózissal kívánják elvégezni a besugárzást, lehet, hogy az időtartamot meg kell változtatni, vagy a továbbító szerkezet sebességét kell átállítani a sugárforrás kimerülése miatt, vagy azért, mert a sugárzás túl sok. Az időtartam hosszának vagy a továbbító szerkezet sebességének az érvényességi határidejét írásban kell megadni, és ettől nem szabad eltérni.

### **Elektronsugaras besugárzók**

40. Minden tartályba helyezzenek el dozimétereket.

41. Az elektronnyaláb-áram átlagértékét, az elektronenergiát, a letapogatás szélességét és a továbbító szerkezet sebességét folyamatosan fel kell jegyezni.

A továbbító szerkezet sebességén kívül ezeket a változó tényezőket mérni kell, és a megbízhatóság igazolásakor megállapított határértékeken belül kell tartani, mivel hirtelen változásokra hajlamosak.

### **Dokumentáció**

42. Az átvett, a besugárzott és az elküldött tartályok számát egymással, valamint a hozzájuk tartozó dokumentumokkal egyeztetni kell. Mindenfajta eltérést jelezni kell, és az okát fel kell deríteni.

43. A besugárzást végző üzem irányítójának írásban kell igazolnia, hogy egy adott tételben vagy szállítmányban az egyes besugárzott tartályok mekkora sugármennyiséget nyeltek el.

44. Minden egyes besugárzott tétel esetében az elvégzett műveletekre és az ellenőrzésükre vonatkozó feljegyzéseket egy kinevezett felelős személynek kell ellenőriznie és aláírnia. Ezeket a feljegyzéseket meg kell őrizni. A dokumentumok megőrzésének módjáról és helyéről a besugárzást végző üzem működtetőjének és annak, aki a termék forgalomba hozatali engedélyével rendelkezik, meg kell állapodnia.

45. A validálásra és az üzem megbízhatóságának igazolására vonatkozó dokumentumokat, attól függően, hogy melyik időtartam hosszabb, a dokumentumok érvényességi idejének lejártá után egy évig, vagy az üzem által kezelt utolsó termék felszabadítását követő öt évig kell megőrizni.



### **Mikrobiológiai ellenőrzés**

46. A mikrobiológiai ellenőrzésért a gyógyszergyártó a felelős. Az ellenőrzés magába foglalhatja a termék gyártóhelyének környezethigiénés felmérését vagy a termék besugárzás előtti ellenőrzését aszerint, hogy a forgalomba hozatali engedélyben ez hogyan van rögzítve.

### 13. melléklet

#### Vizsgálati készítmények gyártása

##### Alapelvek

Vizsgálati készítményeket a gyógyszerekre vonatkozó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) alapelvei és részletes ajánlásai szerint kell gyártani (Gyógyszerszabályozás az Európai Közösségben, IV. kötet.) Az Európai Bizottság által kiadott egyéb ajánlásokat ott és akkor kell figyelembe venni, amikor és ahogy azt a termék fejlesztési stádiuma megkívánja. A gyártási és vizsgálati eljárásoknak rugalmasaknak kell lenniük, hogy változtatásokat lehessen eszközölni, amint a fejlesztés során az ismeretanyag növekszik, és a gyógyszerkészítmény klinikai vizsgálata a preklinikai fázistól a klinikai fázisokon át halad előre.

Klinikai vizsgálatba bevont személyek nagyobb kockázatnak lehetnek kitéve, mint a már forgalomban levő készítményekkel kezelt betegek. A GMP alkalmazása vizsgálati készítmények gyártása során azt hivatott biztosítani, hogy a vizsgálati személy ne legyen kitéve kockázatnak, és hogy a klinikai vizsgálat eredményét a nem megfelelő gyártásból eredő nem kielégítő biztonságosság, minőség vagy hatásosság ne befolyásolja. Ugyancsak biztosítani hivatott, hogy a vizsgálati gyógyszer gyártási tétellei ne térjenek el, akár ugyanabban, akár más vizsgálatban használják is azokat, és a vizsgálati készítmény kifejlesztése során történt változásokat megfelelően dokumentálják és igazolják.

Vizsgálati készítmény gyártása jóval bonyolultabb, mint a már forgalomban levő terméké, tekintettel a rutinszerű gyártások hiányára, a klinikai vizsgálatok eltérő kivitelezésére, a csomagolás megtervezésére, a randomizált és vak vizsgálatok gyakori igényére, valamint a keresztszennyeződés és gyógyszercsere nagyobb kockázatára. Nem biztos, hogy kellően ismert a termék hatása és toxicitása, hiányzik a teljes körű eljárás-validálás, vagy éppen már piacon levő terméket használnak, amelyet átcsomagoltak és némileg módosítottak.

Ezek a kihívások olyan személyzetet igényelnek, akik jól ismerik a vizsgálati készítmények GMP-jét és jól képzettek annak alkalmazásában. Szükség van a megbízókkal való együttműködésre, akik a klinikai vizsgálat valamennyi vonatkozásában vállalják a végső felelősséget, beleértve a vizsgálati gyógyszerkészítmény minőségét.

A gyártási műveletek nagyobb bonyolultsága nagyon hatékony minőségügyi rendszert követel meg.

A Kiegészítő Szabály útmutatást tartalmaz klinikai ellátás megrendelésére, odaszállítására és visszaküldésére, amelyek kapcsolódnak és kiegészítik a Helyes Klinikai Gyakorlatra vonatkozó előírásokat.

### **Megjegyzés**

Klinikai vizsgálatban résztvevő személyek kaphatnak a vizsgálati készítménytől, placebo-tól és összehasonlító készítménytől eltérő termékeket is. Ezek a készítmények megelőző, diagnosztizáló vagy terápiás célból adhatók illetve azért, hogy a vizsgálati személy megfelelő orvosi ellátásban részesüljön. A vizsgálati tervnek megfelelően használhatók fiziológiai válaszreakció előidézésére is. Ezek a termékek nem merítik ki a vizsgálati készítmény fogalmát, és csak a megbízó, vagy a vizsgálatvezető adhatja ki őket. A megbízónak kell garantálnia, hogy ezek a termékek megfelelnek a vizsgálat-engedélyezési kérelem tartalmának és minőségük a vizsgálat céljára megfelel, figyelembe véve az anyagok eredét és azt, hogy van-e forgalombahozatali engedélyük vagy nincs, újra csomagolják-e őket, vagy sem. Ajánlott a meghatalmazott személy (Qualified Person) tanácsa, illetve részvétele ebben a feladatban.

Fogalmak meghatározása

#### ***Vak (Blinding)***

Olyan eljárás, amelyben a vizsgálatba bevont egy vagy több személy nem ismeri a kezelés elrendezését. Egyszeri vak általában azt jelenti, hogy csak a vizsgálatba bevont személy, kettős vak pedig azt, hogy nem csak a vizsgálatba bevont személy, hanem a vizsgálatvezető, a monitor és néha az adatfeldolgozó sem ismeri a kezelés elrendezését. Vizsgálati készítmény tekintetében a vak azt jelenti, hogy a termék azonossága a megbízó utasításainak megfelelően rejtve marad. A kódfeltörés (unblinding) a vak termék azonosságának nyilvánosságra hozását jelenti.

#### ***Klinikai vizsgálat (Clinical trial)***

Olyan emberen végzett gyógyszerkipróbálás, amely egy vagy több vizsgálati készítmény klinikai, farmakológiai, és/vagy más farmakodinámiás tulajdonságának megállapítására vagy igazolására, és/vagy nem kívánatos mellékhatásának megállapítására, felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának, kiválasztásának vizsgálatára irányul azzal a céllal, hogy a vizsgálati készítmény(ek) biztonságosságát és

hatásosságát igazolja.

### ***Összehasonlító készítmény (Comparator product)***

Vizsgálati készítmény vagy forgalomban lévő termék (aktív kontroll) vagy placebo, amelyeket klinikai vizsgálatokban referenciaként használnak.

### ***Vizsgálati készítmény (Investigational medicinal product)***

Aktív hatóanyag vagy placebo, gyógyszerformában elkészítve, amelyet klinikai vizsgálatban vizsgálnak vagy referencia-készítményként használnak, ideértve azokat a készítményeket is, amelyek már rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel, de az elfogadott alkalmazási előírástól eltérően, illetve más kiszerelésben vagy csomagolásban használják, oly módon, hogy az elfogadott alkalmazási előírásban foglalt indikációtól eltérő indikációban használják, vagy ha a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, törzskönyvezett gyógyszerrel kapcsolatos további adatok gyűjtésére alkalmazzák.

### ***Elsődleges csomagolás (Immediate packaging)***

Tartály vagy más csomagolási forma, amely közvetlenül érintkezik a termékkel vagy a vizsgálati készítménnyel.

### ***Vizsgálatvezető (Investigator)***

A vizsgálat helyszínén a klinikai vizsgálat kivitelezéséért felelős személy. Ha a klinikai vizsgálatot többen végzik, a vizsgálatvezető a csapat felelős vezetője és fő vizsgálatvezetőnek (Principal Investigator) nevezik.

### ***A vizsgálati készítmény gyártója/importőre***

A gyártási/import engedély tulajdonosa.

### ***Megrendelés (Order)***

A vizsgálati készítmény bizonyos egységszámának előállítására, csomagolására, és/vagy szállítására vonatkozó megrendelés.

### ***Külső csomagolás (Outer packaging)***

Az elsődleges csomagolást tartalmazó csomagolás.

### ***A termék minőségi dokumentumok gyűjteménye (Product Specification File)***

A vizsgálati készítményre vonatkozó összes olyan információt tartalmazó előirat, amely a gyártásra, a csomagolásra, a minőségellenőrzésre, a gyártási tétel felszabadítására

és a szállításra vonatkozik.

### **Randomizálás (Randomisation)**

A klinikai vizsgálat elrendezésének folyamata, amelynél a torzítás csökkentése érdekében a vizsgálatba bevont személyt véletlenszerűen vagy a vizsgálati csoportba vagy a kontroll csoportba osztják be.

### **Randomizációs kód (Randomisation Code)**

A klinikai vizsgálat során véletlenszerűen kiválasztott egyes résztvevők kezelési besorolását tartalmazó lista.

### **Szállítás (Shipping)**

A klinikai vizsgálatra megrendelt gyógyszerek csomagolására és szállítására irányuló tevékenység.

### **Megbízó (Sponsor)**

Személy, társaság, intézmény vagy szervezet, aki/amely felelős a klinikai vizsgálat kezdeményezéséért, irányításáért, vezetéséért és/vagy a pénzügyi támogatásáért.

## **Minőségirányítás**

1 A gyártó vagy importőr által megtervezett, kialakított és jóváhagyott minőségügyi rendszert, figyelembe véve a klinikai mintákra alkalmazott GMP elveket és ajánlásokat, írásos eljárások formájában kell rögzíteni. Az eljárások elérhetőek legyenek a megbízó számára.

2 A minőségi követelmények és a gyártási előíratok változhatnak a fejlesztés közben, de a változásokat ellenőrizni és követni kell.

## **Személyzet**

3 Minden vizsgálati készítményekkel foglalkozó személy megfelelő speciális képzésben részesüljön.

4 A meghatalmazott személy (Qualified Person) felelőssége elsősorban az, hogy olyan rendszerek működését biztosítsa, amelyek kielégítik e Kiegészítő Szabály előírásait, ezért széleskörű ismeretekkel kell rendelkeznie a gyógyszerfejlesztésről és a klinikai vizsgálatok végzéséről. A meghatalmazott személy tevékenységére a vizsgálati készítmények tanúsításával kapcsolatosan a 38-41 paragrafusok adnak útmutatást.

## **Helyiségek és berendezések**

5 Mivel nem biztos, hogy a vizsgálati készítmény toxicitása, hatása és érzékenységi reakciót kiváltó tulajdonsága teljesen ismert, fokozott szükség van a keresztszennyeződések okozta veszélyek kiküszöbölésére. A helyiségek és berendezések megtervezésének, az inspekciós és vizsgálati módszereknek, a tisztítás utáni elfogadhatósági határértékeknek tükrözniük kell e veszélyek természetét. Megengedhető a kampánymunka ott, ahol erre lehetőség van. Figyelemmel kell lenni a termék oldhatóságára a folyékony tisztítószer kiválasztása esetén.

### **Dokumentáció**

#### **Minőségi követelmények és előírások**

6 A minőségi követelmények (kiindulási anyagok, elsődleges csomagolóanyagok, közti-és ömlesztett termékek és késztermékek esetében), a gyártási előiratok, valamint a gyártási és csomagolási utasítások a meglévő ismeretek tükrében a lehető legátfogóbbak kell legyenek. Ezeket a fejlesztés során időről időre újra kell értékelni, és ahol szükséges aktualizálni kell. Minden új változatnál figyelembe kell venni a legutolsó adatokat, az alkalmazott technológiát, a szabályozói és gyógyszerkönyvi előírásokat, valamint biztosítani kell a visszakereshetőséget az előző változathoz képest. A változtatásokat írásos utasítás alapján kell végrehajtani, figyelemmel arra, hogy a változtatás esetleg befolyásolja a termék minőségét, a stabilitásra és bioegyenértékűsége vonatkozóan.

7 A változtatások okát le kell jegyezni, továbbá ki kell vizsgálni és dokumentálni kell, milyen következménnyel jár a változtatás a termék minőségére és az éppen folyó klinikai vizsgálatra.

#### **Megrendelés**

8 A megrendelés bizonyos számú egység gyártását és/vagy csomagolását és/vagy szállítását írja elő. Megrendelést csak a megbízó adhat a gyártónak. Ezt írásba kell foglalni (bár küldhető elektronikusan is), és pontosan meg kell fogalmazni, a félreértések elkerülése végett. Hivatalosan engedélyeztetni kell és hivatkozni kell benne a Termék Minőségi Előírására, illetve a vonatkozó vizsgálati tervre.

#### **A Termék Minőségi Dokumentumok Gyűjteménye**

9 A termék minőségi követelményeinek előiratát (lásd a fogalmak meghatározását) a termékfejlesztés során naprakészen kell tartani, biztosítva a korábbi

változatok visszakereshetőségét is. Tartalmaznia kell az alábbi dokumentumokat, vagy utalnia kell azokra:

- Kiindulási anyagokra, csomagolóanyagokra, közti- és ömlesztett termékekre és késztermékekre vonatkozó minőségi előírások és analitikai módszerek.
- Gyártási módszerek.
- Gyártásközi ellenőrzés és módszerek.
- Elfogadott címketípus másolata.
- A vonatkozó vizsgálati tervek és randomizációs kódok.
- Vonatkozó műszaki megállapodások a bér munkaadóval.
- Stabilitási adatok.
- Tárolási és szállítási feltételek.

A felsorolás nem kizárólagos és nem teljes. Az előirat tartalma a terméktől illetve annak fejlesztési stádiumától függően változik. Ezen előírás álljon a meghatalmazott személy rendelkezésére, mert az abban szereplő információk alapján értékeli az adott gyártási tétel tanúsításra való alkalmasságát és szabadítja fel azt. Ha a gyártás különböző fázisait eltérő helyen végzik, másik meghatalmazott személy felügyelete alatt, létre lehet hozni különböző előiratokat, amelyek csak az adott helyen végzett tevékenységgel kapcsolatos információt tartalmaznak.

### **Gyártási előirat és műveleti utasítás**

10 Minden gyártási művelethez és az ezzel kapcsolatos tevékenységekhez világos és a műveletnek megfelelő írásos utasítást és gyártási lapokat kell készíteni. Egyedi műveleteknél nincs feltétlenül szükség gyógyszer technológiai előíratra (Master Formulae), vagy műveleti utasításra (Processing Instructions). A dokumentáció utolsó változatának elkészítésekor különösen fontos a gyártási lapok elkészítése, melyeket a forgalombahozatali engedély megadása után a rutin gyártásban alkalmaznak majd.

11 A termék minőségi jellemzőinek előiratában szereplő adatokat kell felhasználni a gyártásra, csomagolásra, minőségellenőrző vizsgálatokra, tárolási és szállítási körülményekre vonatkozó részletes írásos utasítások készítéséhez.

### **Csomagolási utasítások**

12 A klinikai vizsgálati készítményeket egyedileg kell csomagolni a klinikai vizsgálatba bevont valamennyi személy részére. A csomagolási egységek számát a csomagolási művelet előtt meg kell határozni, figyelembe véve a minőségellenőrzés elvégzéséhez szükséges egységek és az ellenminták számát is. A csomagolási és címkézési műveletek végén a csomagolási egységek számát egyeztetni kell minden gyártási lépésnél.

### **Gyártási, vizsgálati és csomagolási lapok**

13 A gyártási lapok olyan részletességgel kell készüljenek, hogy belőlük az egymás utáni műveletek pontosan nyomon követhetők legyenek. Ezeken a lapokon fel kell tüntetni a gyártással összefüggő minden olyan megjegyzést, amely igazolja az adott eljárás alkalmazását, az eszközölt változtatásokat, bővíti a termékről szerzett ismereteket és mely révén a gyártási műveletek tökéletesíthetők.

14 A gyártási lapokat a vizsgálati készítményekre vonatkozó rendelkezésben meghatározott ideig kell megőrizni.

## **Gyártás**

### **Csomagolóanyagok**

15 A minőségi előírások és minőségellenőrzési vizsgálatok követelményrendszerét úgy kell kialakítani, hogy a különböző gyártási tételek csomagolóanyagiból adódóan a véletlen (nem szándékos) kódeltörést megakadályozzák.

### **Gyártási műveletek**

16 A fejlesztési fázisban meg kell állapítani a kritikus paramétereket és gyártásközi vizsgálatokat. A korábbi tapasztalatokból és fejlesztési munkákból kell kialakítani a gyártási paramétereket és gyártásközi vizsgálatokat. A kulcsemberek alaposan gondolják végig, hogy milyen intézkedéseket hozzanak, hogy alkalmazzák a fentieket a gyártás során, összevetve a tapasztalatokkal. A kialakított paramétereket értékelni kell.

17 A vizsgálati készítmények gyártási folyamatait nem validálják olyan mértékben, mint ahogy a rutinyártásban követelik meg, de a helyiségeket és a berendezéseket kvalifikálni kell. Steril termékek esetében a sterilizáló folyamatok validálásának ugyanolyan követelményrendszere van, mint a törzskönyvezett gyógyszerekének. Úgyszintén, ha szükséges, a biotechnológiai termékek biztonságossága érdekében be kell bizonyítani, hogy a vírus inaktiválás, vagy más biológiai eredetű szennyeződések



eltávolítása az ezen a területen rendelkezésre álló ajánlásokban meghatározott tudományos alapelvek és technológiák szerint történt.

18 Az aszeptikus eljárások validálása különleges problémát jelenthet, ha a gyártási tétel mérete kicsi. Ebben az esetben előfordulhat, hogy a letöltött egységek számánál többet nem tudnak előállítani. Ha a gyakorlatban alkalmazható, a letöltést szimulálni lehet nagyobb számú egységekkel, ami növeli a kapott eredmények megbízhatóságát. A letöltés és zárás gyakran manuális vagy félautomata művelet, ami a sterilitás szempontjából külön gondot jelent, ezért nagy figyelmet kell fordítani a személyzet betanítására és az egyes kezelők aszeptikus technikájának validálására.

### **Az összehasonlító készítményre alkalmazható elvek**

19 Ha a terméken módosítást hajtottak végre, adatoknak (pl. stabilitás, összehasonlító kioldódás, bioegyenértékűség) kell rendelkezésre állniuk annak bizonyítására, hogy ezek a változások nem befolyásolják jelentősen a termék eredeti minőségi jellemzőit.

20 Az összehasonlító készítmény eredeti csomagolásán feltüntetett lejárató idő nem alkalmazható akkor, ha ez egy másik csomagolási egységbe kerül, amely nem nyújt ugyanolyan fokú védelmet vagy nem kompatibilis vele. A megbízónak, vagy helyettesnek kell meghatározni a lejárató időt, figyelembe véve a termék sajátosságait, a csomagolóanyag tulajdonságait és azokat a tárolási körülményeket, ahova a gyógyszer kerül. Ezt az új lejárató időt meg kell indokolni, nem lehet hosszabb, mint az eredeti csomagoláson szereplő lejárató idő. A lejárató időt és a klinikai vizsgálat időtartamát össze kell egyeztetni.

### **„Vak” vizsgálati eljárások**

21 A „vak” vizsgálati minták azonosítására megfelelő kódrendszert kell alkalmazni. Ezzel a kódrendszerrel megfelelően kell tudni azonosítani a terméket, beleértve azt is, hogy a „vak” vizsgálatok elkezdése előtt a termék kódja és gyártási száma összevethető legyen. Lehetővé kell tenni a termék gyors azonosíthatóságát, ha vészhelyzet áll elő.

### **Randomizációs kód**

22 A klinikai minták csomagolásánál használt bármely randomizációs kód eredetét, biztonságát, elosztását, kezelését és visszatartását, valamint a kódfeltörő mechanizmusokat műveleti utasításban kell leírni. Erről feljegyzést kell vezetni.

## Csomagolás

23 Klinikai minták csomagolása során előfordulhat, hogy különböző termékekkel ugyanazon a csomagológépen ugyanabban az időben folynak műveletek. A termékkeveredés veszélyét megfelelő eljárások és/vagy speciális berendezések alkalmazásával és a személyzet megfelelő betanításával lehet csökkenteni.

24 A klinikai minták csomagolása és címkézése természetesen bonyolultabb, a hibák lehetősége nagyobb (és nehezebb őket felfedezni), mint a már engedélyezett termékek esetében, különösen, ha hasonló megjelenésű „vak” termékekkel dolgoznak. Ennek megfelelően fokozott elővigyázatosságra van szükség, pl. a címkék számának egyeztetésével, a csomagolósor letakarításával, megfelelően képzett személyzet által végzett gyártásközi ellenőrzéssel, hogy elkerülhető legyen a rossz címkézés.

25 A csomagolásnak biztosítania kell, hogy a gyógyszer a szállítás és a közbenső tárolás során jó állapotban maradjon. A külső csomagolás szállítás közbeni felnyitása, vagy hamisítása könnyen felismerhető legyen.

## Címkézés

26 Az 1. sz. táblázat foglalja össze az alább következő 26-30 cikelyek tartalmát. A címkék tartalmaznak az alábbi információkat. Ha valamelyik információ hiányzik, azt meg kell indokolni (pl. központi elektronikus randomizációs rendszer használata):

(a) a megbízó, a szerződéses vizsgálóhely vagy a vizsgálatvezető (a fő kapcsolattartó a termékinformációval, klinikai vizsgálattal és kényszer kódfeltöréssel kapcsolatban) nevét, címét, telefonszámát;

(b) a gyógyszer adagolási formáját, az adagolás módját, az egy egységnyi adag tartalmát, és nyílt vizsgálat esetén a készítmény nevét/azonosítóját, hatáserősségét;

(c) a gyártási számot és/vagy az azonosító számot, amely jelzi a tartalmat és a csomagolási eljárást;

(d) a vizsgálat hivatkozási kódját, amelyből a vizsgálati hely, a vizsgálatvezető és a megbízó azonosítható, amennyiben ezt máshol nem adták meg;

a vizsgálati személy azonosító számát/kezelési számát, és ahol alkalmazható, a látogatási számot;

- (f) a vizsgálatvezető nevét (ha nem adták meg (a) vagy (d) pont alatt);
- (g) a használati utasítást (hivatkozni kell a betegtájékoztatóra ill. a vizsgálati alany vagy a terméket alkalmazó személy számára készült más magyarázó dokumentumra);
- (h) “Csak klinikai vizsgálatra használható” megnevezést vagy hasonló szövegezést;
- (i) az eltartási körülményeket;
- (j) a felhasználhatóság idejét (felhasználható...-ig dátum, lejáratidő vagy újraminősítési idő, ahol alkalmazható), hónap/év formában és oly módon, hogy ne legyen félreérthető.
- (k) “Gyermekektől elzárva tartandó” jelzést, kivéve, ha a készítményt olyan kísérleti körülmények között alkalmazzák, hogy az alany nem viheti haza.

27 A címkén nem kell feltüntetni a termékinformációért, klinikai vizsgálatért és kényszer kódfeltörésért felelős fő kapcsolattartó címét és telefonszámát, ha a beteg kapott olyan lapot vagy kártyát, amely ezeket az adatokat tartalmazza és figyelmeztették, hogy ezt mindig tartsa magánál.

28 Az adatokat annak az országnak a hivatalos nyelvén/nyelvein kell feltüntetni, ahol a klinikai mintát felhasználják. A 26. cikkelyben felsorolt adatokat a közvetlen és a külső csomagoláson is fel kell tüntetni (kivéve, ha a közvetlen csomagolásra a 29. és 30. cikkelyben felsorolt esetek vonatkoznak). A közvetlen és a külső csomagolás címkéjének tartalmára vonatkozó előírásokat az 1. táblázat foglalja össze. A hivatalos nyelv mellett más nyelvek használata is megengedett.

29 Amikor a terméket a vizsgálati személy, vagy a gyógyszert alkalmazó személy elsődleges csomagolásban kapja meg, amelyet külső csomagolásba helyeztek, ezeknek együtt kell maradniuk, és a külső csomagolás tartalmazza a 26. cikkelyben felsorolt adatokat, a közvetlen csomagolás (vagy bármilyen lezárt adagoló eszköz, amely az elsődleges csomagolást tartalmazza) címkéjén a következő adatokat kell feltüntetni:

- a) a megbízó, a szerződéses vizsgálóhely vagy a vizsgálatvezető nevét;

- b) a gyógyszer adagolási formáját, az adagolás módját (elhagyható per os szilárd gyógyszerformák esetén), az egy egységnyi adag tartalmát és nyílt vizsgálatok címkéin a gyógyszer nevét/azonosítóját és a hatáserősséget;
- c) a gyártási számot és/vagy az azonosító számot, amely jelzi a tartalmat és a csomagolási eljárást;
- d) a vizsgálat hivatkozási kódját, amelyből a vizsgálati hely, a vizsgálatvezető és a szponzor azonosítható, amennyiben ezt máshol nem adták meg;
- e) a vizsgálati személy azonosító számát/kezelési számát, és ahol alkalmazható, a vizit számot.

30 Ha az elsődleges csomagolás bliszter vagy kisebb egység, pl. ampulla, amelyen a 26. cikkely által előírt adatokat nem lehet feltüntetni, külső csomagolást kell alkalmazni, amelynek címkéje tartalmazza ezeket az adatokat. Mindezek ellenére az elsődleges csomagolásnak tartalmaznia kell az alábbiakat:

- a) a megbízó, a szerződéses vizsgálóhely vagy a vizsgálatvezető nevét;
- b) az adagolás módját (elhagyható per os szilárd gyógyszerformák esetén), és nyílt vizsgálat címkéin a gyógyszer nevét/azonosítóját és a hatáserősséget;
- c) a gyártási számot és/vagy az azonosító számot, amely jelzi a tartalmat és a csomagolási eljárást;
- d) a vizsgálat hivatkozási kódját, amelyből a vizsgálati hely, a vizsgálatvezető és a megbízó azonosítható, amennyiben ezt máshol nem adták meg;
- e) a vizsgálati alany azonosító számát/kezelési számát, és ahol alkalmazható, a vizit számot;

31 A csomagoláson fel lehet tüntetni jelképet vagy piktogramot, ami segít megmagyarázni egyes fentebb megadott információkat. Megadható pótlólagos tájékoztatás, figyelmeztetés és /vagy kezelési utasítás is.

32 Klinikai vizsgálatok esetén az eredeti csomagoláson még fel kell tüntetni az alábbi adatokat is, de ezek nem takarhatják el az eredeti címkét:

- i) a megbízó, a szerződéses vizsgálóhely vagy a vizsgálatvezető nevét;

- ii) a vizsgálat hivatkozási kódját, amelyből a vizsgálati hely, a vizsgálatvezető és a megbízó azonosítható.

33 A lejáratidő megváltozása esetén egy kiegészítő címkét kell ráragasztani a vizsgálati készítményre. A kiegészítő címkének tartalmaznia kell az új lejáratidőt és az eredeti gyártási számot. Ezt a címkét rá lehet ragasztani a korábbi lejáratidőre, de minőségbiztosítási okok miatt nem szabad ráragasztani az eredeti gyártási számra. Ezt a műveletet megfelelően engedélyezett gyártóhelyen kell elvégezni. Indokolt esetben azonban a klinikai vizsgálóhely gyógyszerésze vagy más egészségügyi dolgozó is elvégezheti, a nemzeti szabályozásnak megfelelően. Ahol erre nincs mód, ott a klinikai vizsgálat monitorozója is elvégezheti, ha erre megfelelően kiképezték. Az eljárást a GMP-nek megfelelő módon, speciális szabályozás és szabvány műveleti előírás szerint, valamint a szerződésben foglaltaknak megfelelően kell végezni és, ahol alkalmazható, egy második személynek kell ellenőriznie. A kiegészítő címkézést világosan dokumentálni kell mind a klinikai vizsgálat dokumentációjában, mind a gyártási lapokon.

### **Minőségellenőrzés**

34 Miután az eljárások nem szabványosak illetve nem teljesen validáltak, a végtermék vizsgálatakor sokkal nagyobb jelentőségű annak biztosítása, hogy minden egyes gyártási tétel megfeleljen a minőségi követelményeknek.

35 A minőségellenőrzést a termék Minőségi Előírásaival összhangban kell elvégezni. A „vak” vizsgálat hatásosságának bizonyítását el kell végezni és le kell jegyezni.

36 A készítmény –beleértve a vak terméket is– minden egyes gyártási tételéből mintát kell megőrizni az előírt ideig.

37 Érdemes megőrizni a klinikai mintákat minden egyes csomagolásból, mindaddig, amíg a vizsgálati jelentés el nem készült. Ez ellentmondó vizsgálati eredmények esetén, a kivizsgálás részeként segíthet igazolni a termék azonosságát.

### **A gyártási tételek felszabadítása**

38 Vizsgálati készítmény addig nem szabadítható fel (ld. a 43. pontot), amíg a meghatalmazott személy nem tanúsította, hogy az előírt követelményeket kielégítették (ld. a 39. pontot). A meghatalmazott személynek figyelembe kell vennie a 40. paragrafusban felsorolt elemeket.

39 A meghatalmazott személynek a klinikai mintákkal kapcsolatos feladatait különböző események befolyásolhatják, amelyekre alább történik utalás. A 2. sz. táblázat azokat a helyzeteket tartalmazza, amelyeket a legáltalánosabb körülmények között figyelembe kell venni:

a)i) A terméket az EU-ban gyártották de nincs EU forgalombahozatali engedélye.

a)ii) A terméket az EU nyílt piacáról szerezték be és van EU forgalombahozatali engedélye függetlenül a gyártás eredetétől: a feladatok ugyanazok, mint fentebb, de a tanúsítás során elég bizonyítani, hogy a termék megfelel a klinikai vizsgálat engedélyezési kérelmében foglaltaknak, valamint hogy vak vizsgálat, vizsgálat-specifikus csomagolás és címkézés céljára állították elő. A termék minőségi jellemzőinek előírátát is hasonlóképpen kell korlátozni. (ld. 9. pont)

b) Közvetlenül harmadik országból importált termék. A vizsgálati készítmény harmadik országból történő importja esetén, ha azt a Közösség és az adott ország között fennálló kölcsönös elismerési eljárással importálták, ugyanolyan GMP szabványok vonatkoznak rá, feltéve, hogy az adott termék ilyen megállapodás hatálya alá esik. Ha nincs ilyen megállapodás, a meghatalmazott személynek kell meghatároznia a gyártónál alkalmazott minőségbiztosítási rendszer ismeretében, hogy a GMP-vel egyenértékű szabályozást alkalmaztak-e a gyártás során. Ezt az ismeretet rendszerint a gyártó minőségügyi rendszerének auditálása révén szerzik be. Bármelyik eset is álljon fenn, a meghatalmazott személy a harmadik ország gyártója által megadott dokumentáció alapján szabadít fel. (lásd 40. pont).

c) Importált összehasonlító készítmény esetén, ahol nem lehet megfelelően bizonyítani, hogy minden egyes gyártási tételt GMP szabályzásnak megfelelően gyártottak le, a meghatalmazott személy az érvényes rendelkezés alapján járjon el.

40 A felszabadítást megelőző tanúsításhoz a gyártási tétel értékelése az alábbiakat tartalmazhatja:

- a gyártási lapok, beleértve a vizsgálati jelentéseket, gyártásközi ellenőrzési jelentéseket és felszabadítási jelentéseket is, amelyek bizonyítják, hogy a termék megfelel a minőségi jellemzőknek, megrendelési tervek, vizsgálati terv és

randomizációs kód. Ezeknek az adatoknak tartalmazniuk kell az összes eltérést és tervezett változtatást, esetleges további pótlólagos ellenőrzéseket vagy vizsgálatokat és azoknak a személyeknek kell ezeket kitölteni és jóváhagyni, akiket erre a tevékenységre a minőségbiztosítás felhatalmazott;

- gyártási körülmények;
- a gyártóhelyek, folyamatok és módszerek validáltsága;
- csomagolt késztermékek vizsgálata;
- ha szükséges, az importálás után végzett vizsgálatok eredményei;
- stabilitásvizsgálati eredmények;
- tárolási és szállítási körülmények igazolását alátámasztó adatok;
- a gyártó minőségügyi rendszerére vonatkozó audit jelentések;
- olyan dokumentumok, amelyekben az exportáló-ország illetékes hatóságai tanúsítják, hogy a gyártó jogosult vizsgálati vagy összehasonlító készítményt exportra gyártani;
- ha szükséges, a forgalombahozatali engedélyre vonatkozó hatósági követelmények, az alkalmazott GMP szabályok, a GMP megfelelés hivatalos igazolása;
- minden más olyan tényező, amelyet a meghatalmazott személy fontosnak tart a gyártási tétel minősége szempontjából.

A fenti elemek alkalmazhatósága változhat a termék származási helyétől, a gyártótól és a termék piaci helyzetéről (van vagy nincs forgalombahozatali engedélye az EU-ban vagy harmadik országban) és fejlesztési helyzetétől függően.

A megbízó kötelessége biztosítani, hogy a meghatalmazott személy által a gyártási tétel tanúsításához figyelembe vett elemek összhangban állnak az érvényes rendelkezéssel. Lásd még 44. pont.

41 Ha a vizsgálati készítmény gyártása és csomagolása különböző helyszínen történik, más meghatalmazott személy felügyelete alatt, a vonatkozó GMP Kiegészítő Szabály ajánlásait kell értelemszerűen követni.

42 Ahol a helyi szabályozás megengedi, hogy a csomagolás és címkézés a vizsgálóhelyen történjen a klinikai vizsgálatokban résztvevő gyógyszerész vagy más

képzett egészségügyi dolgozó felügyelete alatt, a meghatalmazott személynek nem kell az adott tevékenységet tanúsítania. Viszont a megbízónak gondoskodnia kell róla, hogy a tevékenységet megfelelően dokumentálják és GMP-előírásainak megfelelően hajtsák végre, és e tekintetben ki kell kérnie a meghatalmazott személy tanácsát.

### **Szállítás**

43 A vizsgálati készítményeket a megrendelő, vagy megbízottja által a szállítási megrendelésben rögzített útmutatásnak megfelelően kell szállítani.

44 A vizsgálati készítményeket a megbízó csak egy kétlépcsős felszabadítási folyamat, azaz a meghatalmazott személy általi tanúsítás és az érvényes rendelkezés előírásainak teljesülését követő felszabadítás után küldheti tovább. A megbízónak gondoskodni kell róla, hogy ezek megegyeznek a meghatalmazott személy által ténylegesen figyelembevett elemekkel. Mindkét felszabadítást feljegyzésben rögzíteni kell, és meg kell őrizni a klinikai vizsgálat dokumentumaival együtt.

45 Dekódolási lehetőséget kell biztosítani az illetékes személyzetnek, mielőtt a klinikai mintát a vizsgálóhelyre szállítják.

46 A szállítmányok részletes felsorolását a gyártónak vagy az importőrnek folyamatosan vezetnie kell. Ennek különösképpen ki kell terjednie a címzettek azonosítására.

47 A vizsgálati készítmények szállítása az egyik kipróbálási helyről a másokra csak kivételes esetben engedhető meg. Erről a szállítási módról szabvány műveleti előírást kell készíteni. Meg kell vizsgálni többek között a monitor jelentéseket, az eredeti kipróbálási helyen érvényes tárolási körülményekről készült feljegyzéseket azokhoz az értékelésekhez, amelyben a termék szállításra való alkalmasságát vizsgálják, és ki kell kérni a meghatalmazott személy tanácsát is. A terméket vissza kell szállítani a gyártóhoz vagy más meghatalmazott gyártóhoz újracímkezés, és ha szükséges a meghatalmazott személy általi tanúsítás céljából. A feljegyzéseket meg kell őrizni és biztosítani kell a teljes visszakereshetőséget.

### **Reklamációk**

48 Bármely, a termék minőségét érintő reklamációval kapcsolatosan elvégzett vizsgálat eredményét a gyártó/importőr és a megbízó tárgyalja meg. (ha ezek nem azonosak). Ebben részt kell vennie a meghatalmazott személynek és az adott klinikai



vizsgálatért felelős személyeknek, akik értékelik ennek a vizsgálatra, termékfejlesztésre és a vizsgálati személyekre gyakorolt potenciális hatását.

### **Visszahívások és visszaküldések**

#### **Visszahívások**

49 A vizsgálati készítmények visszavételére a megbízónak a gyártóval és importőrrel közösen (ha ezek nem azonosak) eljárást kell kidolgoznia, és a visszahívásokat dokumentálnia kell. A vizsgálatvezetőnek és a monitorozónak ismernie kell a visszahívással kapcsolatos kötelezettségeiket.

50 A megbízónak gondoskodnia kell róla, hogy a klinikai vizsgálatban használandó összehasonlító vagy más gyógyszer szállítójánál olyan rendszer legyen érvényben, amelyen keresztül egy esetleges termék visszahívásról a megbízót azonnal értesíteni tudja.

#### **Visszaküldés**

51 A vizsgálati készítményeket megállapodásban rögzített körülmények között, amelyeket a megbízó határoz meg, kell visszaküldeni és ezt írásba kell foglalni.

52 A visszaküldött vizsgálati készítményeket világosan meg kell különböztetni és egyéb mintáktól elkülönített területen kell tárolni. A visszaküldött gyógyszerekről nyilvántartást kell vezetni.

### **Megsemmisítés**

53 A fel nem használt és/vagy visszaküldött vizsgálati készítmények megsemmisítéséért a megbízó a felelős. A vizsgálati készítményeket ezért a megbízó előzetes felhatalmazása nélkül nem szabad megsemmisíteni.

54 A kiszállított, felhasznált és visszagyűjtött termékmennyiségeket a megbízónak meg kell számolnia és hitelesítenie kell minden vizsgálóhelyre és minden vizsgálati időtartamra vonatkozóan. A fel nem használt klinikai mintákat csak az adott vizsgálat helyszínén vagy befejezése után szabad megsemmisíteni, miután az esetleges ellentmondásokat kivizsgálták, kielégítően megmagyarázták és az egyeztetést elfogadták. A megsemmisítési műveletek rögzítését úgy kell elvégezni, hogy minden egyes művelettel el lehessen számolni. A feljegyzéseket a megbízó őrzi.

55 Vizsgálati készítmény megsemmisítésekor egy dátumozott megsemmisítési bizonylatot vagy megsemmisítési elismervényt kell adni a megbízó számára. Ezeknek a

bizonylatoknak világosan azonosítaniuk kell a gyártási tételeket és/vagy a betegszámot és a ténylegesen megsemmisített mennyiségeket, illetve biztosítaniuk kell ezek visszakereshetőségét.

## 1. SZ. TÁBLÁZAT: A CIMKÉN SZEREPLŐ INFORMÁCIÓK (26- 30 §)

a) a megbízó, a szerződéses vizsgálóhely vagy a vizsgálatvezető (a fő kapcsolattartó a termékinformációval, klinikai vizsgálattal és kényszer kódfeltöréssel kapcsolatban) neve, címe, telefonszáma);	<b>ÁLTALÁNOS ESET</b> Külső és elsődleges csomagolásra (26. §)
(b) a gyógyszer adagolási formája, az adagolás módja, az egy egységnyi adag tartalma, és nyílt vizsgálat esetén a készítmény neve/azonosítója és hatáserőssége;	Részletek a <sup>1</sup> -tól k-ig
(c) a gyártási szám és/vagy az azonosító szám, amely jelzi a tartalmat és a csomagolási eljárást;	<b>ELSŐDLEGES CSOMAGOLÁS</b> Ahol az elsődleges és a külső csomagolásnak együtt kell maradnia mindvégig (29. §)
(d) a vizsgálat hivatkozási kódja, amelyből a vizsgálati hely, a vizsgálatvezető és a megbízó azonosítható, amennyiben ezt máshol nem adták meg ;	
(e) a vizsgálati személy azonosító száma/kezelési száma, és ahol alkalmazható, a látogatási szám;	a <sup>2</sup> b <sup>3</sup> c d e
(f) a vizsgálatvezető neve (ha nem adták meg (a) vagy (d) pont alatt);	<b>ELSŐDLEGES CSOMAGOLÁS</b> Bliszterek vagy kisebb csomagolási egységek (30. §)
(g) a használati utasítást (hivatkozni kell a betegtájékoztatóra ill. a vizsgálati alany vagy a terméket alkalmazó személy számára készült más magyarázó dokumentumra);	
(h) "Csak klinikai vizsgálatra használható" megnevezés vagy hasonló szövegezés ;	
(i) az eltartási körülmények;	a <sup>2</sup> b <sup>3,4</sup> c d e
(j) a felhasználhatóság ideje (felhasználható...-ig dátum, lejáratí idő vagy az újraminősítés ideje, ahol alkalmazható), hónap/év formában és oly módon, hogy ne legyen félreérthető .	
(k) "Gyermekektől elzárva tartandó" jelzést, kivéve, ha a készítményt kórházban alkalmazzák, ahonnan az alany nem viheti haza	

<sup>1</sup> A címkén nem kell feltüntetni a termékinformációért, klinikai vizsgálatért és kényszer kódfeltörésért felelős fő kapcsolattartó címét és telefonszámát, ha a beteg kapott olyan lapot vagy kártyát, amely ezeket az adatokat tartalmazza és figyelmeztették, hogy ezt mindig tartsa magánál (27. §).

<sup>2</sup> Nem kell feltüntetni a termékinformációért, klinikai vizsgálatért és kényszer kódfeltörésért felelős fő kapcsolattartó címét és telefonszámát.

<sup>3</sup> Az alkalmazás módja elhagyható per os szilárd gyógyszerformák esetén.

<sup>4</sup> A gyógyszerforma és az egy egységnyi adagtartalom elhagyható.

<sup>5</sup> Amikor a külső csomagolás tartalmazza a 26 §-ban felsorolt adatokat

**2. sz. táblázat: Gyártási tételek felszabadítása**

**FIGYELEMBE VEENDŐ ELEMÉK<sup>(3)</sup>**

A TERMÉK JELEN VAN AZ EU-BAN		A TERMÉKET HARMADIK ORSZÁGBÓL IMPORTÁLTÁK		
A terméket az EU-ban gyártották, de nincs forgalombahozatali engedélye	A terméknek van forgalombahozatali engedélye és kapható az EU-ban	A terméknek nincs EU forgalombahozatali engedélye	A terméknek van EU forgalombahozatali engedélye	Összehasonlító, amikor a tanúsítás arra vonatkozóan, hogy valamennyi gyártási tétel megfelel a 91/356/EEC direktíva előírásainak nem szerzhető be.

**KLINIKAI VIZSGÁLATBAN VALÓ FELHASZNÁLÁS ELŐTT**

a) Szállítási és tárolási körülmények  
 b) Mindazon tényezők, amelyek (1) bizonyítják, hogy minden egyes tételt: a 91/356/EEC irányelv, vagy a 91/356/EEC irányelv előírásaival egyenértékű GMP szabályok szerint gyártották és szabadították fel.  
 c) Bizonylat, hogy minden egyes tételt az EU-ban az EU GMP előírások szerint gyártottak (ld. 2001/83/EC sz. irányelv 51. cikkelye) vagy bizonylat, hogy a termék jelen van az EU-ban és a 2001/83/EC sz. irányelv 80(b). cikkelye szerint állították elő.  
 d) Bizonylat, hogy a termék jelen van a helyi piacon és hogy a helyi használat céljából a forgalombahozatali engedélyeztetésre és felszabadításra vonatkozó szabályozói követelményekben meg lehet bízni.  
 e) Analízisek, vizsgálatok és ellenőrzések eredményei, amelyeket azért végeztek el, hogy lássák, hogy az importált gyártási tétel minősége megfelel a: forgalombahozatali engedélynek (lásd 2001/83/EC sz. irányelv 51b cikkely), vagy a termékminőség jellemzőinek, a megrendelésnek, a szabályozó hatóságokhoz történő benyújtás 9.2.cikkelyének.  
 Ha ezeket a vizsgálatokat nem az EU-ban végzik, ezt meg kell indokolni, és a meghatalmazott személynek tanúsítania kell, hogy ezeket a 91/356/EEC sz. irányelv előírásaival megegyező GMP szabályok szerint végezték el.

		Igen		
Igen			(2) Igen	
	Igen			
				Igen
		- Igen Igen	Igen - Igen	- Igen Igen

**KLINIKAI VIZSGÁLATBAN VALÓ FELHASZNÁLÁS UTÁN**

f) A klinikai vizsgálatban való felhasználás előtti értékelésen túl, minden olyan tényező, amely (1) igazolja, hogy minden egyes tételt vak vizsgálat és vizsgálat-specifikus csomagolás, címkézés és kipróbálás céljára gyártották az alábbiak szerint:  
 91/356/EEC sz. irányelv, vagy  
 91/356/EEC sz. irányelv előírásaival megegyező GMP szabályok.

	Igen			(2) Igen
	-			

(1) Ezeket a tényezőket a 40 bekezdés összesíti.  
 (2) Ahol kölcsönös elismerés vagy hasonló megállapodás van érvényben az adott gyógyszerre, ott ugyanazok a GMP előírások érvényesek.  
 (3) Minden esetben a 2001/20/EC irányelv 9(2) cikkelyének előírásai az érvényesek, amikor a meghatalmazott személy felszabadítás előtt tanúsítja a gyártási tételt

## 14. melléklet

### Emberi vérből vagy emberi plazmából származó gyógyszerek gyártása

#### Alapelvek

Az emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszerekre vonatkozóan a kiindulási anyagok származhatnak sejtekből, vagy folyadékokból, beleértve a vért és a plazmát is. A kiindulási anyag biológiai természetéből adódóan, az emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszereknek különleges sajátosságai vannak. Például a kiindulási anyagokat betegségátvivő tényezők, különösképpen vírusok szennyezhetik. Az ilyen termékek biztonsága tehát a kiindulási anyagoknak és azok eredetének, valamint az előállítás műveleteinek, köztük a vírusok eltávolításának és inaktivitásának ellenőrzésén alapul.

Ha jogszabály másként nem rendelkezik, jelen kiegészítő szabályzat általános fejezetei az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerekre is vonatkoznak. Ezenkívül annak néhány más kiegészítő szabályzata, mint a „Steril gyógyszerkészítmények”, az „Ionizáló sugárzás használata a gyógyszergyártásban” és a „Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása” és „Számítógépes rendszerek” is alkalmazhatóak.

Miután a késztermék minőségét a gyártás minden lépése, a vér vagy a plazma gyűjtése is befolyásolja, ezért a feldolgozásra szánt vér vagy plazma gyűjtését is a gyártási eljárás részének kell tekinteni, és a minőségbiztosítási rendszert, illetve a gyógyszergyártási szabályokat erre is ki kell terjeszteni.

A fertőző betegségek átvitelének megelőzésére a szükséges intézkedéseket meg kell tenni és alkalmazni kell azon követelményeket és referencia anyagokat (standard), melyek a plazma frakcionálásra és az emberi vér és plazmából származó gyógyszerekre vonatkoznak.

Ezeknek az intézkedéseknek figyelembe kell venniük a vér és plazma adók megfelelőségére, a begyűjtött vér szűrővizsgálatára, a labilis vérkészítmények előállítására, felhasználására és minőségük biztosítására vonatkozó követelményeket is.

A kiegészítő szabályzat alkalmazása során különös tekintettel kell lenni a plazmából származó gyógyszerekre, a vírus validációs eljárásokra (vírusok inaktiválása és eltávolítása), a forgalombahozatalra és a vérkészítmények kiindulási anyagainak ellenőrzésére vonatkozó irányelvekre.

A jelen rendelkezések a vérből és a plazmából származó gyógyszerekre vonatkoznak. Nem vonatkoznak azokra a labilis vérkészítményekre, melyeket a transfúziós gyógyászatban használnak.

### **Fogalmak meghatározása**

#### **Vér**

Teljes vér, melyet egyetlen véradótól (donor) vettek le, és transfúziós célra, vagy ipari felhasználásra dolgoznak fel.

#### **Labilis vérkészítmények**

A vér gyógyászati célra elkülönített alkotórészei (vörös vérsejtek, fehér vérsejtek, plazma, vérelemezkek), melyek a vérbank hagyományos módszereivel állíthatók elő: centrifugálással, szűréssel, fagyasztással.

#### **Vérből és plazmából előállított gyógyszerek**

Állami, vagy magánvállalatok által iparilag előállított, véralkotórészeken alapuló gyógyszerkészítmények. Ezek közé tartoznak különösen az emberi eredetű albumin, a véralvadási faktorok és az immunglobulinok.

### **Minőségirányítás**

1 A minőségbiztosítási tevékenységnek a gyártás minden lépésére ki kell terjednie a kiindulási anyagoktól a végtermékig, kezdve a gyűjtéstől (beleértve a véradók kiválasztását, vérvételi zsákokat, alvadásgátló oldatokat, vizsgálati eszközöket (test kit) folytatva a tároláson, szállításon és a gyártási műveleteken át a minőségellenőrzésig és a késztermék kiszállításáig, összhangban áll azon előírásokkal, melyekre a jelen melléklet „Alapelvek” fejezete hivatkozik.

2 Csak olyan vért és plazmát szabad feldolgozni, amelyet az illetékes hatóság által felügyelt és engedélyezett vérellátó állomásokon gyűjtöttek.

3 A gyógyszerkészítmények alapanyagául szolgáló vér és plazma donorai alkalmasságának megállapítására alkalmazott eljárásokat, valamint a véradományokra vonatkozó vizsgálati eredményeket a begyűjtést végző szervezetnek dokumentálnia kell. Biztosítani kell, hogy a dokumentumok hozzáférhetőek legyenek a gyógyszergyártók számára is.

4 Az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek minőségének ellenőrzését (monitorozását) oly módon kell végezni, hogy a minőségi követelményektől való bármely eltérést meg lehessen állapítani.

5 A fel nem használt, visszaszállított vérből vagy plazmából készült termékeket rendszerint nem lehet újra kiadni. (Lásd az általános GMP irányelv 5.65 pontja)

### **Helyiségek, berendezések**

6 A vérgyűjtésre használt helyiségeknek megfelelő méretűeknek, felépítésűeknek és elhelyezésűeknek kell lenniük, hogy mindez megkönnyítse a helyes üzemelést, tisztítást és karbantartást. A vér és a plazma gyűjtése, a feldolgozás folyamata és a kivizsgálás nem végezhető ugyanabban a helyiségben. Olyan helyiségeket kell kialakítani, hogy a vizsgáló és a véradó közötti személyes beszélgetés egyenként, elkülönítetten történhessen.

7 A gyártásra, gyűjtésre és vizsgálatra használt eszközöket oly módon kell kialakítani, kvalifikálni és karbantartani, hogy a célnak megfeleljenek és veszélyt ne jelentsenek. Az előírásoknak megfelelően rendszeresen karban kell tartani és kalibrálni kell az eszközöket. A karbantartást és kalibrálást dokumentálni kell.

8 A plazmából előállított gyógyszerek gyártása során vírus inaktivációt és vírus eltávolítást végeznek. Meg kell akadályozni, hogy a kezelt és a nem kezelt termékek között keretszerződés legyen. Elkülönített helyiségeket és berendezéseket kell használni a kezelt termékekhez.

### **Vér és plazma gyűjtés**

9 Irányelvnek megfelelően szabályozott szerződést kell kötni a vér és plazmából előállított gyógyszer gyártójának valamint a vérgyűjtő létesítménynek, vagy a vérgyűjtésért felelős szervezetnek.

10 Minden véradót azonosítani kell a fogadásnál és ismét a vénapunkció előtt; amely a vér és plazma adók és a gyűjtött vér megfelelőségéről ad tájékoztatást.

11 A véradók bőrfertőtlenítésénél használt módszert világosan meg kell határozni és hatásosságát ki kell mutatni. Az így meghatározott módszerhez a későbbiekben ragaszkodni kell.

12 A véradás azonosító számát jelző címkéket függetlenül (minőségbiztosítás) ellenőrizni kell annak biztosítására, hogy ugyanaz a szám szerepeljen a vérsákokon, a mintacsöveken és a véradásról készült bizonylaton.

13 A vérsákokat és az aferézis rendszereket a vér vagy a plazma gyűjtése előtt ellenőrizni kell, hogy nem sérültek vagy szennyezettek-e. A követhetőség biztosítására a vérsákok és az aferézis rendszerek gyártási számát fel kell jegyezni.

### **Nyomonkövethetőség és gyűjtés (vér, plazma) utáni intézkedések**

14 A bizalmas kezelés tiszteletben tartása mellett a helyszínen olyan rendszert kell fenntartani, amely alkalmas arra, hogy minden egyes véradást nyomon lehessen követni mindkét irányban: a véradástól kezdve a végtermékig és vissza, beleértve a felhasználót (kórház vagy egészségügyi szakember). A recipiens azonosításáért általában a felhasználó felelős.

15 Vér, illetve plazma gyűjtés utáni intézkedések: Szabvány Műveleti Utasítás készüljön a vér/plazma gyűjtőhely és a gyártó/frakcionáló üzem közötti kölcsönös információs rendszerről, hogy értesíteni tudják egymást, amennyiben a véradás után:

- kiderül, hogy a véradó nem felelt meg a vonatkozó egészségügyi követelményeknek;
- az előzőleg negatívnak minősített véradó következő véradományát bármely vírusmarkerre nézve pozitívnak találták;
- ha kiderül, hogy a vírusmarkerek vizsgálatát nem az előírt módon végezték el,
- ha a véradónál egy olyan fertőző betegség fejlődött ki, melyet olyan ágensek okozhatnak, melyek a plazmából származó termékekkel átvihetők (HBV, HCV, HAV és más nem A nem B nem C hepatitis vírusok, HIV 1, 2 és más ágensek a jelenlegi tudásunk alapján).
- a véradónál a Creutzfeldt-Jakob fertőzés alakult ki (CJD vagy VCJD);
- ha annál, aki a vért, vagy a vér egy összetevőjét kapta, a transfúzió/infúzió után olyan fertőzés lépett fel, ami a véradóval kapcsolatba hozható vagy rá visszavezethető.

A fent leírtak bármelyikének bekövetkezése esetén követendő eljárást a Szabvány Műveleti Utasításban dokumentálni kell. A visszatekintés abból áll, hogy az utolsó negatív véradás előtt levett véradományok útját legalább hat hónapra visszamenően nyomon követjük.

Ha a fentiekből bármely eset bekövetkezett, a gyártási dokumentáció újra értékelését minden esetben el kell végezni.

Az adott tétel kivonását azonban alaposan meg kell fontolni, ehhez figyelembe kell venni olyan körülményeket is, hogy melyik fertőző ágens érintett az egyesített vér vagy plazmamennyiség (pool) nagysága, a véradás és az új



ellenanyag megjelenése (szerokonverzió) között eltelt idő hossza, a termék tulajdonságai és a gyártási eljárás. Ha olyan jelet észlelnek, ami arra utal, hogy egy véradomány, mely egy gyártási plazma pool-ba került, HIV-vel, A, B, vagy C hepatitisz fertőzött, az esetet jelenteni kell a gyógyszer készítmény engedélyezéséért felelős kompetens hatóságnak (ill. hatóságoknak), és be kell terjeszteni a gyártó véleményét arról, hogy a gyártás az érintett pool-ból folytatható-e, vagy a termékek visszavonása szükséges.

### **Gyártás és minőség-ellenőrzés**

16 Minden vér és plazmavétel előtt, illetve minden esetben, mielőtt ezekből az adományokból származó készítményeket adásra, vagy frakcionálásra felszabadítanák, vizsgálatot kell végezni a következő fertőző markerekre, validált, érzékenység és fajlagosság szempontjából megfelelő vizsgálati módszerek felhasználásával:

- HbsAg;
- HIV-1 és HIV-2 ellenanyag;
- HCV ellenanyag

Ha bármely vizsgálatnál ismételten reaktív eredmény észlelhető a véradás nem elfogadható. (A nemzeti követelmények további vizsgálatokat írhatnak elő.)

17 A vér, plazma és köztitermékek előírt tárolási hőmérsékletét ellenőrizni és validálni kell, a raktározás, valamint a vérgyűjtő állomások és a gyártó vagy különböző gyártóhelyek közötti szállítás folyamán. Ugyanez érvényes a termékek kiszállítására is.

Az első homogén egyesített vagy plazmamennyiséget (pool, például a krioprecipitátumtól való elválasztás után) validált, megfelelő érzékenységű és fajlagosságú vizsgálati módszerrel kell ellenőrizni, a következő betegségátvivő agensekre. A következő markerek nem lehetnek kimutathatóak:

- HbsAg;
- HIV-1 és HIV-2 ellenanyagai
- HCV ellenanyagai

A bizonyítottan pozitív egyesített plazmamennyiséget nem szabad felhasználni.

19 Csak olyan gyártási tételek szabadíthatók fel, amelyek HCV RNS-re nukleinsav amplifikációs technikával (NAT) vizsgált és negatívnak talált egyesített plazmából (pool) származnak. A vizsgálati módszerek validáltnak, megfelelő érzékenyséűnek és specifikusnak kell lennie.

20 A vírusokra és más fertőző ágensekre vonatkozó vizsgálati követelményeket a felmerülő fertőző ágensekre vonatkozó ismeretek fényében kell megállapítani, valamint aszerint, hogy milyen vizsgálati módszerek hozzáférhetőek.

21 Az egyesítés (poolozás) és frakcionálás céljára fenntartott egyedi plazmaegységek címkéjének meg kell felelni az Európai Gyógyszerkönyv „Emberi plazma frakcionálása” c. cikkely követelményeinek. A címkén legalább az alábbi adatokat kell feltüntetni: a vér, illetve plazmavétel azonosító számát, a vérgyűjtő hely nevét és címét, vagy a készítésért felelős vértranszfúziós szolgálat adatait, a gyűjtőtartály gyártási számát, a tárolás hőmérsékletet, a plazma teljes térfogatát, vagy tömegét, a használt vértartósító oldat típusát és mennyiségét, a levétel és/vagy szeparálás dátumát.

22 Azért, hogy a frakcionálásra szánt plazma mikrobiológiai szennyeződésének és az idegen anyagok bekerülésének a valószínűsége a legkisebb legyen a felolvasztást és az egyesítést (pooling) legalább D tisztasági fokozaton kell végezni, miközben a dolgozóknak megfelelő védőruházatot, arcvédő maszkot és kesztyűt kell viselnie. A zsákok felnyitásának, a plazma egyesítésének és felolvasztásának módszerét folyamatosan ellenőrizni kell, pl. csíraszám meghatározás útján. A többi munkálatoknál a tiszta helyiségekre vonatkozó előírásokat az EU GMP Irányelvek I. Kiegészítő Szabályzata tartalmazza.

23 Rendelkezésre kell álljanak módszerek, melyek által a termékek és köztitermékek, amelyekből a vírusokat már eltávolították, vagy amelyekben a vírusokat inaktíválják, világosan megkülönböztethetők azoktól, melyekkel ezeket a műveleteket még nem végezték el.

24 A vírusok eltávolítására, vagy inaktíválására használt módszerek validálását ne a gyártóhelyiségben végezzék el, nehogy a validálásra használt vírusokkal beszennyezzék a rutinszerűen gyártott termékeket.

### **Ellenminták eltartása**

25 Ahol lehetséges, az egyéni véradóktól levett vér mintáit ellenmintaként kell tárolni a visszakereshetőség megkönnyítésére. Általában ez a vérgyűjtő állomások

felelőssége. Az egyesített plazma (pool) mintáit megfelelő körülmények között a leghosszabb eltartási idejű végtermék lejáratí ideje után még egy évig kell tárolni.

### **A visszautasított vér, plazma és köztitermék megsemmisítése**

26 A vér, a plazma és a köztitermék biztonságos és hatékony megsemmisítésére szabvány műveleti utasítást kell készíteni.

## **15. melléklet**

### **Kvalifikálás és validálás**

#### **Alapelvek**

1. Ez a kiegészítő szabály a gyógyszergyártásnál alkalmazott kvalifikálás és validálás alapelveit írja le. A GMP előírásai alapján a gyártók meghatározzák, hogy milyen validálási munkára van szükség a gyártási folyamatok kritikus lépéseinek ellenőrzéséhez. A létesítmények, berendezések, folyamatok jelentős változtatásait, melyek a termék minőségére hatást gyakorolhatnak validálni kell. Ahhoz, hogy a validálás alkalmazási területét és mértékét meghatározzák, kockázatbecslést kell alkalmazni

#### **A validálás tervezése**

2. Minden validálási tevékenységet meg kell tervezni. A validációs program kulcselemeit világosan meg kell határozni és a Validációs Alaptervben (Validation Master Plan, VMP), vagy ezzel egyenértékű dokumentumban rögzíteni kell.

3. A Validálási Alapterv olyan összefoglaló dokumentum legyen amely rövid, tömör és világos.

4. A Validálási Alaptervnek tartalmaznia kell legalább a következőket:

- a) a validálás célkitűzéseit (validation policy),
- b) a validációs tevékenység szervezeti felépítését,
- c) a validálni kívánt létesítmények, rendszerek, berendezések és folyamatok összesítését,
- d) a validálási dokumentumok (
- e) protokollok, jelentések) formátumát
- f) tervezést és határidőket,
- g) változáskövetést,
- h) hivatkozást a meglévő dokumentumokra.

5. A feladat nagyságától függően szükséges lehet különálló Validálási Alaptervek készítése.

#### **Dokumentáció**

6. Olyan írott tervet (protokollt) kell készíteni, mely tartalmazza a kvalifikálás és

validálás folyamatát. A terveket felül kell vizsgálni és jóvá kell hagyni. A validálási tervnek tartalmaznia kell a kritikus lépéseket és az elfogadhatósági határértékeket.

7. Jelentést kell készíteni, melyben az eredményeket összegzik, utalva a kvalifikálás és/vagy validálási tervekre. , minden eltérést, a következtetések levonásával együtt fel kell jegyezni, beleértve a hiányosságok pótlására irányuló javaslatokat is. Ha a tervekhez képest változtatás történik, az indoklással együtt dokumentálni kell.

8. Egy megfelelő kvalifikálás végrehajtását követően a kvalifikálásban vagy validálásban következő lépéshez szükséges hivatalos felszabadítás formája írásos jóváhagyás legyen.

### **Kvalifikálás (qualification)**

#### **Tervezési kvalifikálás (Design Qualification, DQ)**

9. Az új létesítmények, rendszerek, vagy berendezések validálásának első lépése a tervezés kvalifikálás kell legyen.

10. A tervezés GMP megfelelőségét bizonyítani és dokumentálni kell.

#### **Telepítési kvalifikálás (Installation Qualification I.Q.)**

11. A telepítési kvalifikálást új, vagy átalakított létesítményeken, rendszereken és berendezéseken kell elvégezni.

12. A telepítési kvalifikálásnak legalább a következőket tartalmaznia kell:

a) a berendezések, csővezetékek, kiszolgáló rendszerek, műszerek telepítését, amit az érvényes műszaki leírások és minőségi követelmények szerint ellenőriztek;

b) a gyártói ajánlások, felhasználói és karbantartási követelmények gyűjteményét és összevetését;

c) a kalibrációs követelményeket;

d) a szerkezeti anyagok tanúsítását.

#### **Működési kvalifikálás (Operational Qualification, OQ)**

13. A működési kvalifikálásnak a telepítési kvalifikálás után kell következnie.

14. A működési kvalifikálásnak tartalmaznia kell legalább a következőket:

a) olyan vizsgálatokat, amelyeket folyamatok, rendszerek és a berendezések ismeretében fejlesztettek ki,

b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák, amelyeket olykor „legrosszabb eset”-nek (worst case) is neveznek.

15. A működési kvalifikálás sikeres végrehajtása nyomán véglegesítendő a kalibrálási, kezelési és a tisztítási eljárásokra, a dolgozók betanítására és a megelőző karbantartásra vonatkozó követelmények. Ez lehetővé teszi a létesítmények, a rendszerek és a berendezések hivatalos „felszabadítását”.

### **Üzemelési kvalifikálás (Performance Qualification, P.Q.)**

16. Az üzemelési kvalifikálás, a telepítési kvalifikálás és a működési kvalifikálás sikeres elvégzése után következzen.

17. Az üzemelési kvalifikálásnak tartalmaznia kell legalább a következőket:

a) olyan vizsgálatokat, amelyekben a gyártás során használt anyagokat, azok minősített helyettesítő anyagait, vagy szimulált terméket alkalmaznak, amelyeket folyamatok, létesítmények, rendszerek, vagy berendezések ismeretében fejlesztettek ki;

b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső működési határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák.

18. Ugyan az üzemelés kvalifikálás különálló tevékenységként van leírva, esetenként érdemes a működési kvalifikálással együtt elvégezni.

### **Használatban lévő létesítmények, rendszerek és berendezések kvalifikálása**

19. A működő berendezések kritikus változóinak működési paramétereit és határértékeit igazoló és támogató bizonyítékoknak kell rendelkezésre állnia. Ezt kiegészítve dokumentálni kell a kalibrálási, a tisztítási, a megelőző karbantartási és gyártási műveleteket, valamint a dolgozók betanításának műveleteit és az erről készült feljegyzéseket.

### **Folyamat validálás (process validation)**

#### **Általános szempontok**

20. Ebben a fejezetben szereplő alapelvek és követelmények a végső formában kisserelt gyógyszerkészítményekre vonatkoznak. Magukba foglalják az új folyamatok

validálását, a megváltoztatott folyamatok pótlólagos validálását és az újra-validálás.

21. A folyamat validálást rendes körülmények között a gyógyszerkészítmény forgalombahozatala előtt kell elvégezni (prospektív validálás). Ahol ez nem lehetséges, kivételes esetben a validálást a rutin gyártással egyidőben is el lehet végezni (egyidejű, vagy konkurrens validálás). A már működő folyamatokat visszamenőlegesen kell validálni (retrospektív validálás).

22. A létesítményeket, rendszereket, berendezéseket használat előtt kvalifikálni az analitikai vizsgálati módszereket validálni kell. A validálásban megfelelően képzett személyzet vegyen részt.

23. A létesítményeket, a rendszereket, a berendezéseket, és a folyamatokat rendszeres időközönként értékelni kell annak igazolására, hogy az előírt módon működnek.

### **Prospektív validálás (Prospective validation)**

24. A prospektív validálásnak tartalmaznia kell legalább a következőket:

- a) a folyamat rövid leírását;
- b) a vizsgálandó kritikus feldolgozási lépések összefoglalását;
- c) az alkalmazni kívánt berendezések és létesítmények felsorolását, (beleértve a mérő, monitorozó és regisztráló eszközöket), és kalibráltsági állapotukat;
- d) a minőségi előírásokat a késztermék felszabadítására;
- e) az analitikai módszerek felsorolását;
- f) a tervezett gyártásközi ellenőrző vizsgálatokat az elfogadási követelményekkel;
- g) az elvégzendő kiegészítő vizsgálatokat az elfogadási követelményekkel és az analitikai módszervalidálással;
- h) a mintavételi tervet;
- i) az eredmények dokumentálásának és értékelésének módját;
- j) a feladatokat és a felelősségeket;
- k) a javasolt határidőket.

25. Ezzel a meghatározott eljárással késztermék gyártási tételek állíthatók elő rutinszerű körülmények között. Elméletileg az elvégzett folyamatok számának és a

gyűjtött tapasztalatoknak elegendőnek kell lenni a normál ingadozás kiterjedésének és a tendenciáknak a kimutatásához és elegendő adatot kell biztosítaniuk az értékeléshez. Általánosságban elfogadhatónak tekinthető, hogy a végleges paraméterek szerint előállított három egymást követő gyártási tétel/folyamat képezheti a folyamat validálást.

26. A folyamatvalidálás céljára előállított gyártási tételek nagysága egyezzen meg a tervezett ipari gyártásmérettel.

27. Ha validációs gyártási tételeket kívánnak forgalomba hozni, az előállítás körülményei mindenben feleljenek meg a Helyes Gyártási Gyakorlat (GMP) követelményeinek, beleértve a sikeres validást, valamint a forgalombahozatali engedélyt.

### **Egyidejű validálás (Concurrent validation)**

28. Kivételes körülmények között elfogadható, hogy a rutin gyártás kezdete előtt nem fejezik be a validálást.

29. Egyidejű validálásról szóló döntést az arra jogosult személyeknek kell megindokolnia, dokumentálnia és jóváhagynia.

30. Az egyidejű validálás dokumentálásának követelményei megegyeznek a prospektív validálás követelményeivel.

### **Retrospektív validálás (Retrospective validation)**

31. Retrospektív validálást csak jól bevált folyamatokra lehet elfogadni és nem alkalmazható akkor, ha változtatások történtek a termék összetételében, a gyártási folyamatban, vagy a gyártó berendezésekben.

32. Az ilyen folyamatok validálása az előzetes (történeti) adatokon kell alapuljon. Ehhez egy adott protokollt kell összeállítani és a felülvizsgált adatokról jelentést kell készíteni a következtetések levonásával és javaslatokkal együtt.

33. A validáláshoz szükséges források között szerepeljenek legalább a gyártási és csomagolási lapok, a gyártásellenőrző lapok, a karbantartási naplók, a személycserékről készült feljegyzések, a folyamat körülmények vizsgálatai, késztermék adatok, beleértve a trendanalízist és a tárolás stabilitási adatait.

34. A retrospektív validálásra kiválasztott gyártási tételeknek reprezentálniuk kell a vizsgált időszak alatt készült gyártási tételeket, beleértve azokat is, amelyek nem feleltek meg a minőségi előírásoknak. Olyan mennyiségben álljanak rendelkezésre



gyártási tételek, hogy a folyamat állandósága bizonyítható legyen. Szükség lehet az ellenminták kiegészítő vizsgálatára azért, hogy megfelelő mennyiségű és típusú adat álljon rendelkezésre a gyártási folyamat retrospektív validálásához.

35. A folyamat alkalmasság megállapítása céljából végzett retrospektív validáláshoz 10-30 egymást követő gyártási tétel adatait kell megvizsgálni, de megfelelő indoklással ennél kevesebb tétel is elegendő lehet.

### **Tisztítás validálás (cleaning validation)**

36. A tisztítás validálás célja a tisztítási eljárás hatásosságának bizonyítása. A termékmaradványok, mosószer maradványok, valamint a mikrobiológiai szennyeződések határértékeinek megállapításánál természetesen a folyamatban résztvevő anyagokat kell figyelembe venni. A határértékek teljesíthetők és értékelhetők kell legyenek.

37. Olyan validált analitikai módszereket kell használni, amelyek elég érzékenyek a szermaradványok és szennyeződések kimutatásához. Minden analitikai módszer kimutatási határértéke legyen megfelelően érzékeny ahhoz, hogy kimutassa az szermaradványokat és a szennyezőket az elfogadott szinten.

38. Általában a berendezések termékkel érintkező részeinek tisztítási folyamatát kell validálni. A nem érintkező részek tisztításának validálását meg kell fontolni. Validálni kell a használat és a tisztítás, valamint a tisztítás és az újra felhasználás közötti időszakokat. A tisztítási időközöket és módszereket meg kell határozni.

39. A hasonló termékek és folyamatok tisztítás validálására elfogadható lehet a hasonló készítmények és folyamatok reprezentatív képviselőjének kiválasztása. Egyetlen, a „legrosszabb eset” megközelítést alkalmazó vizsgálat végezhető el, amely figyelembe veszi a kritikus paramétereket.

40. A tisztítási eljárást általában egymást követően háromszor kell végrehajtani (sikerességét igazolva) ahhoz, hogy a módszert bizonyítottan validáltnak tekinthessük.

41. A „vizsgáld amíg tiszta nem lesz” nem megfelelő alternatívája a tisztítás validálásnak.

42. Ha az eltávolítandó anyagok toxikusak, vagy veszélyesek, kivételesen használhatók helyettük olyan termékek, melyek a fenti anyagok fizikai-kémiai tulajdonságait szimulálják.

### **Változáskövetés (change control)**

43. Szabvány Műveleti Előírásban kell meghatározni a változtatási eljárásokat a kiindulási anyagokra, a termék összetevőire, a gyártó berendezésekre, a gyártási környezetre (vagy telephelyre), a gyártási módra, vizsgálatra, vagy bármely más változtatásra vonatkozóan, amely a termék minőségét, vagy a gyártási folyamat ismételhetségét befolyásolják. A változáskövetés során elegendő adatot kell biztosítani annak igazolására, hogy a módosított eljárás a kívánt minőségű és az elfogadott minőségi követelményeknek megfelelő terméket fogja eredményezni.

44. Az előírásoknak megfelelően kell kérelmezni, dokumentálni és jóváhagyatni azokat a változásokat, amelyek a termék minőségét, vagy a gyártási folyamat reprodukálhatóságát befolyásolhatják. Értékelni kell a létesítmény, rendszer vagy berendezés megváltozásának a termékre gyakorolt esetleges hatását, ennek során kockázatelemzést kell végezni. Az újraminősítés és újvalidálás szükségét és mértékét meg kell határozni.

### **Újvalidálás (revalidation)**

45. A létesítményeket, rendszereket, berendezéseket és folyamatokat, beleértve a tisztítást is, rendszeres időközönként értékelni kell, hogy igazolják a validált állapotot. Amennyiben jelentősebb változtatások nem történtek a validált állapothoz képest, egy felülvizsgálat, amely igazolja, hogy a létesítmények, rendszerek, berendezések és folyamatok megfelelnek az előírt követelményeknek, a megfelelő bizonyítékokkal elegendő az újvalidáláshoz.

### **Fogalmak meghatározása**

#### ***Változáskövetés (Change control)***

Hivatalos rendszer, amelyben különböző területek szakértői értékelik azokat a tervezett, vagy aktuális változásokat, amelyek befolyásolhatják a létesítmények, rendszerek, berendezések, vagy folyamatok validáltsági állapotát. A cél olyan intézkedések meghatározása, amelyek biztosítják és dokumentálják, hogy a rendszer validált állapotban van.

#### ***Tisztítás validálás (Cleaning validation)***

A tisztítás validálás dokumentált bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a jóváhagyott tisztítási eljárás gyógyszerek előállítására alkalmas berendezéseket eredményez.

#### ***Egyidejű validálás (Concurrent Validation)***

Olyan validálás, amelyet a forgalmazásra szánt termékek rutin gyártásával egyidejűleg

végeznek.

### ***Tervezési kvalifikálás (Design Qualification)***

Dokumentált igazolása annak, hogy a létesítmények, berendezések, vagy rendszerek előterjesztett műszaki tervei alkalmasak a tervezett célokra.

### ***Telepítési kvalifikálás (Installation Qualification)***

Dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, rendszerek megfelelnek a jóváhagyott műszaki terveknek, a gyártói ajánlásoknak és/vagy a felhasználói követelményeknek.

### ***Működési kvalifikálás (Operation Qualification)***

Dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, vagy rendszerek az előírtaknak megfelelően működnek az előrelátható működési tartományokban.

### ***Üzemelési kvalifikálás (Performance Qualification)***

Dokumentált igazolása annak, hogy az egymással összekapcsolt berendezések és segédrendszerek képesek a jóváhagyott gyártási módszer és specifikációk alapján hatékony és reprodukálható teljesítmény nyújtására.

### ***Folyamat validálás (Process Validation)***

Dokumentált igazolása annak, hogy a meghatározott paraméterek szerint működő folyamat hatékonyan és ismételhetően működik annak érdekében, hogy az előállított gyógyszer megfeleljen az előre meghatározott minőségi követelményeknek és jellemzőknek.

### ***Prospektív validálás (Prospective Validation)***

Olyan validálás, amelyet a forgalmazásra szánt termékek rutinyártása előtt végeznek.

### ***Retrospektív validálás (Retrospective Validation)***

A már forgalomban levő termék gyártási folyamatának validálása, az összegyűjtött gyártási, vizsgálati és minőségellenőrzési adatok alapján.

### ***Újravalidálás (Re-Validation)***

A folyamat validálás ismétlése, annak biztosítására, hogy a folyamatnak/berendezésnek a változáskövetési eljárás szerinti változása ne befolyásolja hátrányosan a folyamat jellemzőit és a termék minőségét.

***Kockázatelemzés (Risk analysis)***

Berendezés, vagy folyamat kritikus paramétereinek értékelésére és jellemzésére szolgáló módszer.

***Szimulált termék (Simulated Product)***

Olyan anyag, amely a fizikai, vagy kémiai tulajdonságait tekintve (pl. viszkozitás, részecskeméret pH, stb.) nagyon hasonlít arra a termékre, amelyet validálnak. Az esetek nagy részében a placebo gyártási tétel megfelelő erre a célra.

***Rendszer (System)***

Azonos célra alkalmazott berendezések csoportja.

***Legrosszabb eset (Worst case)***

Szabvány Műveleti Előírásban meghatározott alsó és felső gyártási határértékeket és körülményeket befolyásoló helyzetek, amelyek a legnagyobb valószínűséggel vezethetnek a folyamat, vagy a termék hibájához, összehasonlítva az ideális körülményekkel. Az ilyen helyzetek nem szükségszerűen okozzák a termék, vagy a folyamat hibáját.

## 16. melléklet

### Meghatalmazott személy (qualified person, q.p.) által kiadott bizonylat és gyártási tétel felszabadítás

#### 1 Alkalmazási terület

1.1 A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) ezen Kiegészítő Szabálya útmutatást ad a forgalombahozatali engedéllyel rendelkező, vagy exportálni kívánt gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizonylatolási rendszerre és gyártási tétel felszabadítására.

A bizonylat kiállítását és a gyártási tétel felszabadítást a Meghatalmazott Személy (M. Sz.) végzi az Európai Közösségben (EK) és az Európai Gazdasági Térségen (EGT) belül.

1.2 A melléklet különösen olyan eseteket tárgyal, melyben a gyártási tétel előállításának, vagy vizsgálatának különböző lépéseit különböző helyeken, vagy gyártóknál végzik, illetve ahol a köztitermék, vagy ömlesztett termék gyártási tételeiből több, mint egy késztermék gyártási tételt állítanak elő. A szabályozás tárgyalja az olyan gyártási tételek felszabadítását is, melyeket az Európai Közösségbe és az Európai Gazdasági Térségbe importálnak, függetlenül attól, létezik-e kölcsönös elismerési egyezmény a harmadik ország és az Európai Közösség között vagy nem. Az útmutatást vizsgálati készítményekre is alkalmazni lehet, a hivatalos rendelkezésekben található eltérések és a „Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat” 13. melléklet vonatkozó előírásai függvényében.

1.3 Ez a melléklet természetesen nem írja le az összes törvényesen elfogadható intézkedési módot. Nem érinti a hivatalos hatóság felszabadítási tevékenységét egyes vér és immunológiai készítményekre vonatkozóan, amit külön rendelkezés szabályoz.

1.4 A termék gyártási tételeinek felszabadítása során alkalmazandó alapvető intézkedéseket a forgalombahozatali engedély határozza meg. A jelen Kiegészítő Szabályzatban semmi nem hatálytalaníthatja ezt.

#### 2 Alapelvek

2.1 A késztermék minden egyes gyártási tételét a Meghatalmazott Személynek kell felszabadítania, mielőtt az EK/EGT-n belül forgalomba kerül, vagy exportálják.

2.2 A gyártási tétel ellenőrzésének célja, ilymódon:

(i) biztosítani, hogy a gyártási tételt a forgalombahozatali engedélyben foglaltak,

az Európai Közösség GMP előírásai, vagy egy harmadik ország kölcsönös elismerési egyezmény által egyenértékűnek elismert helyes gyógyszergyártási gyakorlata szerint, vagy más törvényes követelményrendszer alapján gyártották és ellenőrizték, mielőtt piacra bocsátották, és

(ii) amennyiben hiányosság kivizsgálására, vagy gyártási tétel visszavonására van szükség, biztosítani, hogy a gyártási dokumentáció, valamint a bizonylatoló M. Sz. könnyen azonosítható legyen.

### **3 Bevezetés**

3.1 Egy gyártási tétel előállítása, beleértve a minőségellenőrzést is, több lépésben történik, amelyeket különböző gyártóhelyeken, vagy gyártóknál végezhetnek. Minden lépésnél figyelembe kell venni a vonatkozó forgalombahozatali engedélyt, a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatot és annak az országnak a törvényeit, ahol a M. Sz. a késztermék gyártási tételét felszabadítja.

3.2 Azonban ipari körülmények között a M. Sz. egymaga nem tud közvetlenül részt venni a gyártás minden fázisában. A terméket felszabadító Meghatalmazott Személynek ezért részben meg kell bíznia mások tanácsában és döntésében. Biztosítani kell, egyrészt a M. Sz. személyes tudása, másrészt az általa ismert és elfogadott minőségi rendszerben dolgozó más Meghatalmazott Személyek megfelelőségi nyilatkozat révén, hogy ez a bizalom megalapozott.

3.3 Ha a gyártás valamely lépését harmadik országban végzik, a gyártást és a minőségellenőrzést a forgalombahozatali engedélyben leírtak szerint kell végezni, a gyártó az ország jogszabályai alapján gyártási engedéllyel kell hogy rendelkezzen, és követnie kell egy helyes gyógyszergyártási gyakorlatot (GMP), amely egyenértékű az Európai Közösség GMP szabályozásával.

3.4 A Kiegészítő Szabályozásban található szavak jelentése a „Fogalmak meghatározása” címszó alatt található meg.

### **4 Általános szempontok**

4.1 A késztermék gyártási tételét a gyártás különböző fázisaiban, különböző helyeken gyárthatják, vizsgálhatják, tárolhatják, mielőtt különböző helyeken felszabadítják. Minden telephelyet jóvá kell hagynia egy, vagy több hatóságnak és minden helyen legalább egy M. Sz. rendelkezésre kell, hogy álljon. Ezzel együtt a termék gyártási tételének helyes gyártási gyakorlataért az a M. Sz. a felelős, aki felszabadítja a tételt, függetlenül attól, hogy hány telephely vesz részt az előállításban.

4.2 A termék különböző gyártási tételeit az EK/EGT-n belül különböző telephelyeken gyárthatják, vagy importálhatják és szabadíthatják fel. Például egy Európai Közösség forgalombahozatali engedélyben több, mint egy tagállam szerepelhet, felszabadítási jogkörrel rendelkező gyártóhellyel, és a nemzeti engedélyekben is több mint egy ilyen jogkörű gyártóhely nevezhető meg. Ebben az esetben a forgalombahozatali engedély birtokosának és a termék gyártási tételeinek felszabadítására jogosult gyártóhelyeknek képesnek kell lenniük azonosítani azt a gyártóhelyet, ahol a felszabadítás történt és azt a Meghatalmazott Személyt, aki a tételt felszabadította.

4.3 A M. Sz. felszabadítási tevékenysége a következőkön kell, hogy alapuljon:

- a) a gyártásban alkalmazott berendezésekről és gyártási folyamatokról szerzett személyes ismeretein,
- b) a gyártásban részt vevő személyek szakértelmén és a minőségirányítási rendszeren,
- c) alternatív lehetőségként támaszkodhat egy, vagy több M. Sz. nyilatkozatára, akik tanúsítják a gyártásközi fázisok megfelelőségét abban a minőségirányítási rendszerben, amit az M. Sz. elfogad.

Ezen Meghatalmazott Személyek megfelelőségi nyilatkozatát dokumentálni kell, világosan meghatározva a megfelelőségi nyilatkozat tárgyát. Az erre vonatkozó lépéseket írásos megállapodásban kell rögzíteni.

4.4 A fenti megállapodás minden olyan esetben szükséges, amikor a M. Sz. egy másik M. Sz. megfelelőségi nyilatkozatára akar támaszkodni. A megállapodásnak összhangban kell lennie az általános GMP 7. fejezetével.

A késztermék gyártási tételének felszabadításáért felelős M. Sz.-nek biztosítania kell, hogy a megállapodásban leírt lépések hitelesek.

A megállapodás formája meg kell, hogy feleljen a felek közti viszonyoknak; például Szabvány Műveleti Előírás egy cégen belül, vagy szabályos szerződés különböző cégek között akkor is, ha egy cégcsoportba tartoznak.

4.5 A szerződésnek tartalmaznia kell az ömlesztett vagy köztitermék szolgáltatójának kötelezettségét, amelyben vállalja, hogy értesíti a címzetteket a gyártási folyamatoktól való eltérésekről, a minőségi követelményektől való eltérésekről, GMP-vel való nem-megfelelőségről, vizsgálatokról, panaszokról, vagy más olyan

problémákról, amelyeket a végterméket felszabadító M. Sz.-nek figyelembe kell vennie.

4.6 Amennyiben számítógépes rendszert használnak, a tanúsítás és a gyártási tétel felszabadításának dokumentálására, különös figyelmet kell fordítani a GMP irányelv 11. mellékletére.

4.7 A forgalombahozatali engedéllyel rendelkező készítmények gyártási tételének bizonylatát a M. Sz. állítja ki. Az EK/EGT területén belül ugyanazon a gyártási tétel esetében nem kell új bizonylatot kiállítani, ha a gyártási tétel az EK/EGT területén belül marad.

4.8 Bármilyen módon történjen is a gyártási tételek bizonylatolása és felszabadítása, megfelelő intézkedésekkel kell biztosítani a termék azonosíthatóságát és azt, hogy a minőségi hiba folytán veszélyessé vált terméket haladéktalanul vissza lehessen vonni.

## **5 Az Európai Közösség és az Európai Gazdasági Térség területén gyártott termék gyártási tételének vizsgálata és felszabadítása**

### **5.1 Minden gyártást egy engedélyezett telephelyen végeznek**

Amennyiben minden gyártást és ellenőrző lépést egy gyártóhelyen végeznek, az ellenőrzések egy részével másokat is meg lehet bízni, de a M. Sz., aki a készterméket felszabadítja, általában személyes felelősséget vállal a késztermék felszabadításáért az adott minőségügyi rendszerben. Alternatív lehetőségként, elfogadhatja a telephelyen lévő más meghatalmazott személyek nyilatkozatát is, az általuk felügyelt gyártásközi fázisok megfelelőségéről.

### **5.2 Egy cégen belül a gyártás különböző lépéseit különböző telephelyeken végzik**

Amennyiben egy cégen belül a gyártás különböző lépéseit különböző telephelyeken végzik, (amelyekre nem biztos, hogy ugyanaz a gyártási engedély vonatkozik), a M. Sz. felelős a gyártás minden egyes lépéséért.

A késztermék gyártási tétel felszabadítását a gyártási engedéllyel rendelkező cégnél alkalmazott M. Sz. köteles elvégezni, aki vagy személyes felelősséget vállal a gyártás minden lépéséért, vagy figyelembe veszi a korábbi gyártási lépések megfelelőségi nyilatkozatait, amelyet az e lépésekért felelős Meghatalmazott Személyek adtak.

### **5.3 Néhány gyártásközi fázist bér munkában más cég végez**

Egy, vagy több gyártásközi és ellenőrzési fázist gyártási engedéllyel rendelkező más



cég is vezethet.

A bér munkaadó cég Meghatalmazott Személye figyelembe veheti a bér munkavállalónál alkalmazott M. Sz. nyilatkozatát az adott fázis megfelelőségéről, de biztosítani kell, hogy a munkát az írásos bér munka-szerződés alapján végezték.

A késztermék gyártási tételéről a minőségi bizonylatot annak a M. Sz.-nek kell kiállítania, aki annak a gyártási engedéllyel rendelkező cégnek az alkalmazottja, amely felelős a gyártási tétel végső felszabadításáért a piacra bocsátás előtt.

#### **5.4 Az ömlesztett termék gyártási tételeiből különböző gyártóhelyeken készülnek késztermék gyártási tételek, amelyeket egy forgalombahozatali engedély alapján szabadítanak fel**

A felszabadítás történhet például nemzeti forgalombahozatali engedély alapján, amikor a gyártóhelyek egyetlen tagországban belül vannak, vagy az Európai Közösség forgalombahozatali engedélye alapján, amikor a gyártóhelyek több mint egy tagországban helyezkednek el

5.4.1 A gyártási engedéllyel rendelkező cég Meghatalmazott Személye részére az egyik lehetőség az, hogy az összes késztermék részére kiadja a minőségi bizonylatot és felszabadítja azt a piacra. Ilyen esetben vagy személyes felelősséget vállal minden gyártási lépésért, vagy elfogadja a gyártóhelyek Meghatalmazott Személyeinek megfelelőségi nyilatkozatát.

5.4.2 A másik lehetőség, hogy annak a gyártónak a Meghatalmazott Személye szabadítja fel valamennyi késztermék gyártási tételt, ahol a végső kiserelési műveleteket végzik. Ebben az esetben ez a Meghatalmazott Személy, vagy személyes felelősséget vállal minden egyes gyártási lépésért, vagy megbízza az ömlesztett terméket gyártó cég M. Sz-ének megfelelőségi nyilatkozatán, az ömlesztett termék gyártását illetően.

5.4.3 Minden olyan esetben, amikor a kiserelés különböző gyártóhelyeken történik és egy forgalombahozatali engedély alapján kerül a termék forgalomba, egyetlen személy, általában az ömlesztett termék gyártójának Meghatalmazott Személye az, aki általános felelősséggel viseltetik a késztermék azon gyártási tételeinek felszabadítására iránt, melyek az ömlesztett termék egy gyártási tételéből származnak. E személy feladata, hogy ismerje a késztermék gyártási tételeivel kapcsolatos minőségi kifogásokat és megtegye a szükséges intézkedéseket, ha az ömlesztett termék gyártásánál problémák merülnek fel.

Mivel az ömlesztett- és a késztermék gyártási tételeinek a gyártási száma nem szükségszerűen ugyanaz, a két szám között dokumentált kapcsolat kell, hogy legyen, biztosítva a követhetőséget.

### **5.5 Az ömlesztett termék gyártási tételeiből különböző gyártóhelyeken készülnek késztermék gyártási tételek, amelyeket különböző forgalomba-hozatali engedélyek alapján szabadítanak fel**

Ilyen eset előfordulhat például, amikor egy multinacionális szervezet több tagállamra érvényes nemzeti forgalombahozatali engedéllyel rendelkezik adott termékre, vagy amikor egy generikus gyártó ömlesztett termékeket vásárol, ezeket kissereli, majd saját forgalombahozatali engedélye alapján felszabadítja és eladja őket.

5.5.1 A kisserelést végző gyártó által alkalmazott M. Sz., aki felszabadítja a késztermék gyártási tételét, vagy személyes felelősséget vállal az összes gyártási lépésért, vagy elfogadja az ömlesztett termék gyártója által alkalmazott M. Sz. megfelelési nyilatkozatát.

5.5.2 Ha a késztermék gyártási tételeinél olyan probléma merül fel, mely az ömlesztett terméknek tulajdonítható, ezt jelenteni kell az ömlesztett termék felszabadításáért felelős M. Sz-nek, aki megteszi a szükséges intézkedéseket a gyanús ömlesztett gyártási tételből előállított valamennyi késztermék gyártási tételre vonatkozóan. Ezt a megállapodást írásba kell foglalni.

### **5.6 A készterméket a gyártási engedély tulajdonosa vásárolja meg és szabadítja fel a piacra a saját forgalombahozatali engedélye alapján**

Ilyen eset akkor fordul elő, ha például egy generikus cégnek más cégek által gyártott késztermékek eladására van engedélye; amikor olyan készterméket vásárol, amely nem szerepel a saját forgalombahozatali engedélyében, ezt saját gyártási engedélye alapján, saját forgalombahozatali engedélye szerint szabadítja fel.

Ebben az esetben a vásárló Meghatalmazott Személye kell, hogy a bizonylatolást elvégezze a felszabadítás előtt.

Ez esetben vagy személyes felelősséget vállal az összes gyártási lépésért, vagy figyelembe veszi az eladó cég által alkalmazott M. Sz. megfelelési nyilatkozatát.

### **5.7 A minőségellenőrző laboratórium és a gyártóhely különböző gyártási engedéllyel rendelkezik**

A M. Sz., aki a késztermék minőségi bizonylatát kiállítja, vagy személyes felelősséget

vállal a laboratóriumi vizsgálatért, vagy figyelembe veszi egy másik M. Sz. megfelelőségi nyilatkozatát a vizsgálatokról és eredményekről. Nem szükségszerű, hogy a másik laboratórium és a M. sz. ugyanabban a tagállamban legyen, mint ahol a készterméket felszabadító, gyártási engedéllyel rendelkező cég van. megfelelőségi nyilatkozat hiányában a M. Sz.-nek személyesen kell ismernie a laboratóriumot és annak a tanúsítandó késztermékre vonatkozó eljárásait.

## **6 A harmadik országból importált gyártási tétel vizsgálata és felszabadítása**

### **6.1 Általános szempontok**

6.1.1 A késztermék importálása csak a „Fogalmak meghatározása” címszó alatt meghatározott importőr által végezhető.

6.1.2 Az importőr által alkalmazott M. Sz.-nek a késztermék minden egyes gyártási tételéről bizonylatot kell kiállítania, mielőtt azok az EK/EGT területén belül forgalomba kerülnek.

6.1.3 Ha nincs kölcsönös elismerési egyezmény az Európai Közösség és a harmadik ország között (lásd a 7 fejezetet), a késztermék minden egyes gyártási tételéből mintát kell venni az EK/EGT -n belül, és azt bevizsgálni, mielőtt a M. Sz. a készterméket felszabadítja. Az importálás és a vizsgálat nem szükségszerűen történik ugyanabban a tagországban.

6.1.4 Az irányelvnek ezt a részét a részlegesen előállított termékekre is szükség szerint alkalmazni kell.

### **6.2 A gyógyszer teljes gyártási tételét, vagy a gyártási tétel első részét importálják**

A gyártási tételt, vagy annak részét az importőr Meghatalmazott Személyének kell bizonylattal ellátnia a felszabadítás előtt.

A M. Sz. figyelembe veheti az importált gyártási tétel ellenőrzéséről, mintavételéről és vizsgálatáról szóló megfelelőségi nyilatkozatot, amit a másik gyártási engedély tulajdonosának M. Sz-e adott ki (az EK/EGT területén belül).

### **6.3 A késztermék gyártási tételének egy részét importálják, miután ugyanazon gyártási tétel másik részét előzőleg már importálták ugyanarra, vagy egy másik helyszínre**

6.3.1 A gyártási tétel következő részét fogadó importőr M. Sz-e, figyelembe veheti a gyártási tétel első részletének meghatalmazott személy általi vizsgálatait és bizonylatát.

Ekkor a M. Sz.-nek bizonyítékok alapján meg kell győződnie róla, hogy a két részlet valóban ugyanabból a gyártási tételből származik, és hogy a második részt ugyanolyan körülmények között szállították, mint az elsőt, és hogy a vizsgált minták az egész gyártási tételt reprezentálják.

6.3.2 A 6.3.1. pontban leírt feltételek leginkább akkor teljesülnek, ha a harmadik ország gyártója és az EK/EGT területén levő importőr ugyanahhoz a szervezethez tartozik a minőségbiztosítás szempontjából. Ha a M. Sz. nem tudja biztosítani a 6.3.1. pontban leírt feltételek teljesülését, a gyártási tétel minden részét külön gyártási tételként kell kezelni.

6.3.3 Ha a gyártási tétel több részét ugyanazon forgalombahozatali engedély alapján szabadítják fel, rendszerint a gyártási tétel első részének importőre által alkalmazott M. Sz. a felelős azért, hogy a gyártási tétel minden részének importálásával kapcsolatos dokumentumok rendelkezésre álljanak és minden rész-tétel kiszállítási útvonala követhető legyen a EK/EGT -n belül. Tudatában kell lennie a gyártási tétel bármely részével kapcsolatos minőségi problémáknak és erre vonatkozóan minden szükséges intézkedést meg kell hoznia.

Erről írásban kell megállapodnia minden érintett importőrrel.

#### **6.4 Mintavétel EK/EGT -n belüli vizsgálatához**

6.4.1 A mintáknak reprezentálniuk kell a gyártási tételt és az EK/EGT -n belül kell levizsgálni őket. A gyártási tétel reprezentációja érdekében ajánlatos gyártás közben is mintát venni a harmadik országban. Például, sterilitási vizsgálatához a mintákat legjobb töltés közben venni. Azonban ahhoz, hogy a tétel tárolás és szállítás után is reprezentatív legyen, mintát kell venni akkor is, amikor a tétel az EK/EGT területére érkezik.

6.4.2 Ha a harmadik országban vesznek mintát, azt vagy együtt kell szállítani azzal a gyártási tétellel, amit reprezentál, vagy ha külön küldik, bizonyítani kell, hogy a minta még mindig reprezentálja a gyártási tételt, pl. a tárolási és szállítási körülmények meghatározásával és monitorozásával.

Ha a M. Sz. elfogadja a harmadik országban vett minták vizsgálatának eredményét, ezt a tényt szakmailag meg kell indokolnia.

### **7 Az európai közösség (ec) és harmadik ország között fennálló kölcsönös elismerési egyezmény (mutual recognition Agreement, MRA) alapján importált termékek gyártási tételének vizsgálata és felszabadítása**

7.1 Amennyiben az egyezmény másképp nem rendelkezik, az MRA nem mentesíti a Meghatalmazott Személyt az EK/EGT -n belül az alól a követelmény alól, hogy az EK/EGT területén forgalmazni kívánt gyártási tételt felszabadítsa.

Azonban az egyezmény részleteitől függően az importőr M. Sz-e elfogadhatja a gyártó minőségi bizonylatát, nevezetesen, hogy a gyártási tételt a saját forgalombahozatali engedélye és a harmadik ország GMP követelményrendszere alapján gyártották és ellenőrizték és nem kell megismételnie a teljes vizsgálatot. A M. Sz., ha elfogadja a harmadik ország gyártójának megfelelőségi nyilatkozatát erről, ill. arról, hogy a gyártási tételt az előírt követelményeknek megfelelően szállították, és azt az EK/EGT -n belül az importőr a 8. pont előírásai szerint vette át és tárolta, felszabadíthatja a gyártási tételt.

7.2 Az egyéb eljárásokat beleértve, a rész gyártási tételek különböző időben és/vagy különböző helyen történő átvételét és tanúsítását, a 6. pont szerint kell végezni.

## **8 A Meghatalmazott Személy rutin feladatai**

8.1 A M. Sz.-nek a jelen függelékkel összhangban a következő követelmények teljesülését kell biztosítani a gyártási tétel bizonylatának kiállításához és felszabadításához:

- a) a gyártási tétel és előállítása feleljen meg a forgalombahozatali engedély előírásainak (beleértve az import gyártási engedélyt is);
- b) a gyártást a Helyes Gyártási Gyakorlat (GMP) alapján végezzék, harmadik országból történő import esetén a gyártási tételt EU GMP-vel megegyező követelményrendszert tartalmazó GMP alapján állítsák elő.
- c) a legfontosabb gyártási és vizsgálati folyamatok legyenek validálva; készüljön jelentés az aktuális gyártási körülményekről és gyártási lapokról;
- d) bármely eltérést, vagy tervezett változtatást a gyártásban, vagy a minőségellenőrzésben, egy meghatározott rendszer szerint felelős személy engedélyezze. A forgalombahozatali vagy a gyártási engedélyt érintő változtatásokat be kell jelenteni az illetékes hatóságnak, amely azt engedélyezi;
- e) az összes szükséges ellenőrzést és vizsgálatot végezzék el, beleértve a további mintavételezést, inspekción, vizsgálatot és ellenőrzést, amire az eltérések és tervezett változtatások miatt van szükség;
- f) az erre felhatalmazott személyzet állítsa össze és hagyja jóvá a teljes gyártási és

minőségellenőrzési dokumentációt;

g) a minőségbiztosítási rendszer által megkívánt összes auditot végezzék el;

h) a gyártási tétel minőségével kapcsolatban minden fontosnak tartott tényezőt vegyen figyelembe a M. Sz.

A M. Sz.-nek lehetnek egyéb feladatai is, ahogy azt a nemzeti jogszabályok, vagy közigazgatási eljárások előírják.

8.2 A M. Sz., aki a köztitermék megfelelőségéről ad ki bizonylatot, ahogy az a 4.3 pontban le van írva, ugyanolyan kötelezettségekkel rendelkezik, mint ott, hacsak a Meghatalmazott Személyek közötti egyezmény másképp nem rendelkezik.

8.3 A M. Sz.-nek a technika és tudomány fejlődése és a minőségirányítás változása fényében, naprakész tudással és tapasztalattal kell rendelkeznie arra a termékre vonatkozóan, amelyről bizonylatot kell kiállítania.

8.4 Amennyiben a M. Sz.-t arra kéri, hogy olyan termékről állítson ki bizonylatot, amelyet nem ismer, pl. mert a gyártó, akinek alkalmazásában áll, új termékcsaládot vezet be, vagy mert másik gyártó cégnél kezdett dolgozni, a M. Sz.-nek mindenek előtt meg kell szereznie a feladat ellátásához szükséges ismereteket és tapasztalatot.

A nemzeti előírásokkal összhangban a M. Sz.-nek jelentenie kell a hatóság felé minden olyan változást, amely egy esetleges engedély megújítását vonja maga után.

### **Fogalmak meghatározása**

#### ***Ömlesztett termék gyártási tétele (Bulk production batch)***

Gyártási tétel, melynek méretét a forgalombahozatali engedély kérelemben határozzák meg. Készen áll a kiszerezésre, vagy kiszerezett állapotban a végső csomagolásra vár.

(Az ömlesztett termék gyártási tétele lehet például folyékony termék bizonyos mennyisége, szilárd gyógyszerforma, pl. tabletták, kapszulák, vagy letöltött ampullák.)

#### ***Késztermék gyártási tétel bizonylat (Certification of the finished product batch)***

A M. Sz. által az adott gyártási tételről a felszabadítás és forgalmazás előtt kiállított bizonylat, jegyzőkönyv, vagy ezzel egyenértékű dokumentum.

#### ***Megfelelőségi nyilatkozat (Confirmation)***

Aláírt nyilatkozat, mely szerint a gyártást, vagy az ellenőrzést a GMP követelményei és az erre vonatkozó forgalombahozatali engedély alapján végezték úgy, ahogy arról a bizonylat kiállításáért és a késztermék felszabadításáért felelős Meghatalmazott

Személlyel írásban megállapodtak.

***Késztermék gyártási tétele (Finished product batch)***

A végső csomagolásban levő gyártási tétel, amely készen áll a piacra történő felszabadításra.

***Importőr (Importer)***

Az import gyártási engedély tulajdonosa. Tevékenysége gyógyszerek importálása harmadik országokból.

***Kölcsönös Elismerési Egyezmény (Mutual Recognition Agreement MRA):***

Egyezmény az Európai Közösség és az exportáló harmadik ország között.

***Meghatalmazott személy (Qualified Person, QP)***

A 37/2005 (IX. 1.) EüM rendelettel módosított 39/2004 ESzCsM (IV. 26.) rendeletben foglaltak szerint.

## **17. melléklet**

### **Parametrikus felszabadítás**

#### **1. Alapelvek**

1.1 A jelen Kiegészítő Szabályban alkalmazott a parametrikus felszabadítás meghatározása az Európai Minőségügyi Szervezet által ajánlott definíción alapszik: „Olyan felszabadítási rendszer, melynek célja a termék megfelelő minőségének biztosítása, egyrészt a gyártás folyamán összegyűjtött adatok, másrészt a parametrikus felszabadításra megállapított GMP követelményrendszer alapján.”

1.2 A parametrikus felszabadítás meg kell feleljen a GMP alapkövetelményeinek, a vonatkozó mellékletekkel és az alábbi előírással együtt.

#### **2. Parametrikus felszabadítás**

2.1 Felismerték, hogy a gyártásközi vizsgálatok és ellenőrzések átfogó alkalmazása nagyobb biztonságot ad arra, hogy a késztermék megfelel a minőségi követelményeknek, mintha magát a készterméket vizsgálnák.

2.2 Parametrikus felszabadítás, mint a késztermék rutinszerű vizsgálatának alternatívája, bizonyos speciális paraméterekre engedélyezhető. A parametrikus felszabadítás engedélyezését, az engedély elutasítását vagy visszavonását a termék minőségbiztosításáért felelős személyek és a GMP inspektorok közösen végzik.

#### **3. Steril termékek parametrikus felszabadítása**

3.1 Ez a fejezet a parametrikus felszabadítás azon részével foglalkozik, amely a késztermék rutin felszabadítását érinti, sterilítás vizsgálat végzése nélkül. A sterilítás vizsgálat csak abban az esetben hagyható el, ha sikeresen bizonyítható, hogy az előre meghatározott, validált sterilizálás körülményei fennállnak.

3.2 A sterilítás vizsgálat arra szolgál, hogy jelezze a sterilizálás minőségbiztosító rendszerének súlyos hibáját, ami a módszer statisztikai számításainak korlátozottságából adódik.

3.3 Parametrikus felszabadítás akkor engedélyezhető, ha a tétel helyes gyártását igazoló adatok elégségesek a minőségbiztosítás szempontjából, a folyamat megfelelően tervezett és validált ahhoz, hogy biztosítsa a termék sterilitását.

3.4 Jelenleg a parametrikus felszabadítás csakis olyan termékekre engedélyezhető, amelyeket végső tartályukban sterilizálnak.



3.5 Parametrikus felszabadítás céljára figyelembe vehetők az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak megfelelő, gőzt, száraz hőt és ionizációs sugárzást használó sterilizációs módszerek.

3.6 Nem valószínű, hogy egy teljesen új termék alkalmas lenne parametrikus felszabadításra, mivel az elfogadhatóság követelménye alapján a sterilitás eredményei megadott időn át nem változhatnak. Előfordulhat olyan eset, amelynél a termék a sterilizálás szempontjából csupán apró változtatáson esett át és a már meglévő sterilitás vizsgálati adatai alkalmazhatók rá.

3.7 El kell végezni a sterilizálás minőségbiztosítási rendszerének kockázatelemzését, figyelemmel a nem sterilizált termékek felszabadításának értékelésére.

3.8 A gyártó GMP megfelelése hosszabb időszakra visszamenőleg bizonyítható legyen.

3.9 A GMP-megfelelés értékelésekor figyelembe kell venni a termékek nem steril múltját és az adott termékkel végzett sterilitás vizsgálatok korábbi eredményeit, olyan termékekkel együtt, amelyeket ugyanazzal vagy hasonló sterilizációs módszerrel állítottak elő.

3.10 Megfelelő képesítéssel és gyakorlattal rendelkező sterilizáló mérnöknek és képzett mikrobiológusnak kell jelen lennie a gyártás és sterilizálás helyszínén.

3.11 A termék bevezetésekor elvégzett tervezési és folyamat validálás biztosítsa, hogy a termék sértetlensége minden körülmények között megőrizhető.

3.12 A változáskövetési rendszer előírja, hogy a sterilizálás minőségbiztosító személyzete kövesse nyomon a változást.

3.13 Rendszert kell kialakítani a sterilizálás előtt a termék mikrobiológiai szennyeződésének ellenőrzésére.

3.14 Ki kell zárni annak a lehetőségét, hogy steril és nem steril termékek összekeveredjenek. Erre alkalmasak lehetnek fizikai eszközök, vagy validált számítógépes rendszerek.

3.15 A sterilizálás regisztrálását összevetve a minőségi követelményekkel legalább két független rendszernek kell értékelnie. A rendszerek állhatnak két emberből, vagy egy validált számítógépből és egy emberből.

3.16 A termék egyes gyártási tételeinek felszabadítása előtt az alábbiakat is igazolni

kell:

- A sterilizátorban valamennyi tervezett karbantartást és rutinellenőrzést elvégezték;
- A sterilizáló mérnök és a mikrobiológus az összes javítást és módosítást jóváhagyta;
- Valamennyi műszer kalibrálva volt;
- Sterilizálás közben a rakománnyal teli sterilizátort validálták.

3.17 Miután a parametrikus felszabadítást engedélyezték, a gyártási tétel felszabadításáról, vagy visszautasításáról szóló döntést a jóváhagyott minőségi követelmények alapján kell meghozni. Amennyiben a parametrikus felszabadításhoz előírt minőségi követelményeknek az adott gyártási tétel nem felel meg, a sikeres sterilizációs vizsgálat nem fogadható el.

#### **4. Fogalmak meghatározása**

##### ***Parametrikus felszabadítás***

Olyan felszabadítási rendszer, amely biztosítja a termék megfelelő minőségét, egyrészt a gyártás folyamán összegyűjtött adatok, másrészt a parametrikus felszabadításra megállapított GMP követelményrendszer alapján.

##### ***Sterilitás biztosítási rendszer***

A terméksterilitás biztosítása érdekében végzett tevékenységek összessége. Végsterilizált termékek esetében rendszerint az alábbiakat foglalja magában:

- (a) A gyógyszerforma tervezés.
- (b) A kiindulási anyagok és segédanyagok (pl. gázok és kenőanyagok) mikrobiológiai állapotának ismerete és ha lehetséges, ellenőrzése.
- (c) A gyártási folyamat szennyeződésének ellenőrzése, hogy elkerülhető legyen a mikroorganizmusok behatolása és elszaporodása a termékben. Ezt a termékkel érintkező felületek tisztításával, lemosásával, a légszennyezést pedig tiszta terek alkalmazásával, a folyamatok időszakos ellenőrzésével és ahol alkalmazható, szűréssel érik el.
- (d) A steril és nem steril termékek keveredésének megakadályozása.
- (e) A termék védelme.

(f) A sterilizációs folyamat.

(g) A teljes minőségirányítási rendszer, amely magába foglalja a sterilitás biztosítási rendszert is (például változáskövetés, oktatás, írott eljárások, felszabadítás-ellenőrzés, tervezett megelőző karbantartás, hibamód elemzés, emberi hiba elkerülése, validálás, kalibrálás, stb).

## 18. melléklet

### A gyógyszerhatóanyag gyártása

#### 1. Bevezetés

##### 1.1 Célkritizés

A dokumentum (irányelv) célja, hogy a helyes gyógyszergyártási gyakorlat (GMP) alapján iránymutatást nyújtson a gyógyszerhatóanyagok megfelelő minőségirányítási rendszer keretében történő gyártásához. Célja továbbá, hogy a gyógyszerhatóanyagok feleljenek meg a vonatkozó minőségi és tisztasági követelményeknek.

Ebben az irányelvben a „gyártás” fogalom magában foglalja a gyógyszerhatóanyagok összes anyagátvételi, előállítás, csomagolási, átcsomagolási, címkézési, átcímkézési, minőségellenőrzési, felszabadítási, raktározási és értékesítési műveleteit és a hozzájuk kapcsolódó szabályozást. Az irányelvben a „kell” szót az ajánlásokat jelenti, melyek alkalmazása szükséges, kivéve, hogyha valamilyen okból nem alkalmazhatóak, vagy legalább egyenértékű minőségbiztosítási alternatívával helyettesíthetők. Ezen irányelv alkalmazásában az „aktuális helyes gyógyszergyártási gyakorlat” és a „helyes gyógyszergyártási gyakorlat” kifejezések egyenértékűek.

Az irányelv teljes egészében nem terjed ki a gyártásban résztvevő személyzettel kapcsolatos munkabiztonsági szempontokra, sem környezetvédelmi vonatkozásokra. Ezek a szabályozások a gyártó átruházhatatlan kötelezettségeit képezik, és ezekre nemzeti jogszabályok irányadók.

Ez az irányelv nem törzskönyvezési/benyújtási követelmények megfogalmazására, vagy gyógyszerkönyvi követelmények módosítására szolgál. Az útmutató nem érinti továbbá a felelős felügyeleti hatóság jogosultságát arra, hogy forgalomba-hozatali/gyártási engedélyekkel, vagy gyógyszerekkel kapcsolatos kérelmekkel összefüggésben gyógyszerhatóanyagokat illetően specifikus törzskönyvezési/benyújtási követelményeket állapítson meg. A törzskönyvezési/benyújtásra kerülő dokumentumokban lévő összes követelményt feltétlenül ki kell elégíteni.

##### 1.2 Hatósági alkalmazhatóság

Lásd a vonatkozó jogszabályokat..

##### 1.3 Alkalmazási terület

Ez az irányelv emberi felhasználásra szánt gyógyszer (gyógyászati) termékekben való

alkalmazásra szolgáló gyógyszerhatóanyagok gyártására vonatkozik. A steril gyógyszerhatóanyagok gyártására csak a gyógyszerhatóanyagok sterillé tételét közvetlenül megelőző pontig érvényes.

Ez az irányelv nem terjed ki a sterilizésre és a steril gyógyszerhatóanyagok aseptikus feldolgozására, de ezeket a helyi hatóságok által megfogalmazott módon a gyógyszer-(gyógyászati) termékekre érvényes GMP irányelveknek megfelelően kell kivitelezni.

Ez az irányelv azokra a hatóanyagokra terjed ki, melyeket kémiai szintézis, extrakció, sejttenyésztés/fermentáció útján, természetes forrásokból való visszanyeréssel vagy ezeknek az eljárásoknak valamilyen kombinációjával gyártanak. A sejttenyésztés/fermentáció útján gyártott gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó speciális útmutatást a 18. fejezet tartalmazza.

Ez az irányelv kizárja az összes vakcinát, teljes sejtet, teljes vért és plazmát, vér- és plazmaszármazékot (plazma frakcionálás) és génterápiás gyógyszerhatóanyagot. Azonban tartalmazza azokat a gyógyszerhatóanyagokat, amelyek alapanyaga vér vagy plazma. Megjegyzendő, hogy a sejtszubsztrátumok (emlős, növényi, rovar- és mikróbasejtek, szöveti vagy állati eredetű alapanyagok, beleértve a transzgénikus állatokat is) és a kezdeti technológiai lépések a GMP hatálya alá eshetnek, de ez az irányelv nem terjed ki rájuk. Ezenfelül az irányelv nem vonatkozik az orvosi gázok, az ömlesztve csomagolt gyógyszer-(gyógyászati) termékek, és a radioaktív gyógyszerek specifikus gyártási/ellenőrzési szempontjaira.

A 19. fejezet olyan útmutatást tartalmaz, ami csak a specifikusan klinikai vizsgálatok céljára szolgáló gyógyszer (gyógyászati) termékek (vizsgálati gyógyászati termékek) előállításában használt gyógyszerhatóanyagok gyártására vonatkozik.

„Gyógyszerhatóanyag kiindulási anyaga” olyan alapanyag, köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag, amelyet gyógyszerhatóanyag előállítása során használnak, és amely szignifikáns szerkezeti részletként épül be a gyógyszerhatóanyag szerkezetébe. Gyógyszerhatóanyag kiindulási anyaga lehet, egy vagy több szállítótól szerződés vagy kereskedelmi megállapodás keretében beszerzett kereskedelmi árucikk, vagy saját előállítású anyag. A gyógyszerhatóanyagok kiindulási anyagai rendszerint pontosan körülírt kémiai tulajdonságokkal és szerkezettel rendelkeznek.

A gyártó vállalatnak meg kell jelölnie és dokumentáltan meg kell indokolnia azt a pontot, amelynél elkezdődik a gyógyszerhatóanyag előállítása. A szintetikus gyártástechnológiáknál ez azon pontként ismeretes, ahol „gyógyszerhatóanyag

kiindulási anyagokat” visznek be a folyamatba. Más gyártástechnológiáknál (pl. fermentáció, extrakció, tisztítás, stb.) ezt az indoklást esetről esetre kell kialakítani. Az 1. sz. táblázat iránymutatást ad arra a pontra nézve, amelynél rendszerint a gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagát a gyártási folyamatba beviszik.

Ezt a pontot követően az ebben az irányelvben leírtak szerinti megfelelő GMP előírásokat kell alkalmazni ezekre a köztitermék és/vagy gyógyszerhatóanyag-gyártási lépésekre.

Ez magában foglalja a gyógyszerhatóanyag minőségét befolyásolónak minősített kritikus technológiai lépések validálását. Megjegyzendő, hogy az a tény, hogy ha egy vállalat egy technológiai lépést validálásra kiválaszt, nem szükségszerűen minősül az az eljárás kritikusnak.

Az ebben a dokumentumban szereplő irányelv általában az 1. sz. táblázatban szürkével jelzett lépésekre alkalmazható. Ez nem jelenti azt, hogy az összes feltüntetett lépést el kell végezni. A gyógyszerhatóanyag gyártásban a GMP követelmények szigorúságának fokozódnia kell, ahogyan a gyártási folyamat a kezdeti gyógyszerhatóanyag gyártási lépésektől a befejező lépéseken és a tisztításon át a csomagolásig előrehalad. A gyógyszerhatóanyagok bizonyos fizikai feldolgozását (granulálás, bevonás vagy a részecskeméret fizikai alakítása pl. őrléssel, mikronizálással) legalább ezen útmutató előírásaihoz igazodva kell lefolytatni.

Ez a GMP útmutató nem vonatkozik a pontosan meghatározott „gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagának” bevitelét megelőző lépésekre.

## 1. sz. táblázat: Ezen útmutató alkalmazása gyógyszerhatóanyag-gyártásra

Gyártás típusa	Az útmutató alkalmazása az alábbi (szürkével ábrázolt) típusú gyártásban használt lépésekre				
Kémiai gyártás	Gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagának előállítása	A gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagának bevitele a folyamatba	Köztitermék(ek) előállítása	Izolálás és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Állati eredetű gyógyszerhatóanyag	Szerv, folyadék, vagy szövet összegyűjtése	Aprítás, összekeverés és/vagy kezdeti feldolgozás	A gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagának bevitele a folyamatba	Izolálás és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Növényi eredetű extrahált gyógyszerhatóanyag	Növények begyűjtése	Aprítás és kezdeti extrahálás(ok)	A gyógyszerhatóanyag kiindulási anyagának bevitele a folyamatba	Izolálás és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Gyógyszerhatóanyagként használt növényi kivonatok	Növények begyűjtése	Aprítás és kezdeti extrahálás(ok)		További extrahálás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Őrölt, vagy porított növényekből álló gyógyszerhatóanyagok	Növények begyűjtése és/vagy termesztés és betakarítás	Aprítás/örlés			Fizikai feldolgozás és csomagolás
Biotechnológia: fermentáció/sejt-kultúra	Törzs sejtbank és működő sejtbank létrehozása	Működő sejtbank fenntartása	Sejtkultúra és/vagy fermentáció	Izolálás és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
„Klasszikus” fermentáció egy gyógyszerhatóanyag előállítására	Sejtbank létrehozása	Sejtbank fenntartása	Sejtek bevitele fermentációba	Izolálás és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás

Növekvő GMP követelmények



## **2. Minőségirányítás**

### **2.1 Alapelvek**

2.10 A minőségért a gyártásban résztvevő összes személynek viselnie kell a felelősséget.

2.11 Minden egyes gyártónak ki kell dolgoznia, dokumentálnia kell és meg kell valósítania egy olyan hatékony rendszert a minőség irányítására, amely magában foglalja a vezetés és a gyártószemélyzet aktív közreműködését.

2.12 A minőség irányítására szolgáló rendszernek át kell fognia a szervezeti felépítést, eljárásokat, folyamatokat és erőforrásokat, továbbá azokat a tevékenységeket, amelyek biztosítják a gyógyszerhatóanyag megfelelő tervezett minőségi és tisztasági specifikációit. A minőséggel kapcsolatos összes tevékenységeket pontosan meg kell határozni és dokumentálni.

2.13 Minőségügyi egység(ek)eket kell létrehozni, amely(ek) függetlenek a termeléstől és amelyek mind a minőségbiztosítási (QA), mind a minőségellenőrzési (QC) kötelezettségeket teljesítik. Ez lehet a szervezet méretétől és felépítésétől függően külön QA és QC egységek formájában, vagy egyetlen személy, vagy csoport.

2.14 Pontosán meg kell nevezni a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok felszabadítására feljogosított személyeket.

2.15 A minőséggel kapcsolatos összes tevékenységet a végrehajtásukkor kell feljegyezni.

2.16 Az érvényes eljárásoktól való eltérést dokumentálni kell, és magyarázattal kell ellátni. A kritikus eltéréseket ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot és következtetéseit dokumentálni kell.

2.17 Nem használhatók fel azok az anyagok, melyeket a minőségügy véglegesen nem szabadít fel, kivéve, ha a vállalat más egységébe átszállított, karanténban levő alapanyagot és köztiterméket helyileg szabadítják fel.

2.18 Eljárást kell kidolgozni a felelős vezetés időben történő értesítésére a hatósági ellenőrzésekről, a súlyos GMP hiányosságokról, a termékhibákról és a kapcsolódó intézkedésekről (pl. minőséggel kapcsolatos panaszok, visszahívások, hatósági intézkedések, stb.).

### **2.2 A minőségügyi egység(ek) felelősségei**

2.20 A minőségügyi egység(ek)nek kell átfogni a minőséggel kapcsolatos összes



ügyet.

2.21 A minőségügyi egység(ek)nek kell átvizsgálni és jóváhagyni az összes minőséggel kapcsolatos dokumentumot.

2.22 A független minőségügyi egység(ek) fő kötelezettségei nem ruházhatók át. Ezeket a kötelezettségeket írásban kell rögzíteni, és ezeknek – nem szükségszerűen korlátozódva a felsoroltakra – az alábbiakat kell tartalmazniuk:

1. Az összes gyógyszerhatóanyag felszabadítását vagy visszautasítását. A gyártóvállalat ellenőrzésén kívül eső felhasználásra szánt köztitermékek felszabadítását vagy visszautasítását;
2. Eljárást kell kidolgozni alapanyagok, köztitermékek, csomagoló- és címkézőanyagok felszabadítására, vagy visszautasítására;
3. A gyógyszerhatóanyag értékesítésre történő felszabadítása előtt a kitöltött gyártási lapokat és a laboratóriumi jegyzőkönyveket át kell vizsgálni a kritikus eljárások szempontjából;
4. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a kritikus eltéréseket kivizsgálják és kiküszöbölik;
5. Az összes minőségi előíratot és gyógyszergyártási utasítást jóvá kell hagyni;
6. A köztitermékek vagy gyógyszerhatóanyagok minőségét befolyásoló összes eljárást jóvá kell hagyni;
7. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a belső auditok (önellenőrzések) megtörténnek;
8. Köztitermék és gyógyszerhatóanyag bérnyomókat jóvá kell hagyni.
9. Jóvá kell hagyni azokat a változtatásokat, melyek potenciálisan befolyásolják a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag minőségét.
10. A validálási terveket és jegyzőkönyveket át kell vizsgálni.
11. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a minőséggel kapcsolatos panaszokat kivizsgálják és orvosolják;
12. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a kritikus berendezések

karbantartására és kalibrálására hatékony rendszereket alkalmaznak;

13. Meg kell bizonyosodni arról, hogy az anyagokat megfelelően vizsgálják, és az eredményeket jegyzőkönyvezik;

14. Meg kell bizonyosodni arról, hogy vannak stabilitásvizsgálati adatok a gyógyszerhatóanyagok és/vagy köztitermékek újraminősítési vagy lejáratási időinek és tárolási feltételeinek alátámasztására, amennyiben szükséges; és

15. A termék minőség átvizsgálások elvégzését (a 2.5 fejezetben meghatározottak szerint).

### **2.3 Felelősség a gyártási tevékenységekért**

A gyártótevékenységekért való felelősséget írásban kell rögzíteni, és ennek – nem szükségszerűen korlátozódva a felsoroltakra – az alábbiakat kell magában foglalnia:

1. Leírt eljárások szerint a köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok gyártási előiratainak elkészítését, átvizsgálását, jóváhagyását, elosztását;

2. Gyógyszerhatóanyagok és – amikor szükséges – köztitermékek előállítását az előzetesen jóváhagyott előíratok szerint;

3. Az összes gyártási lap átvizsgálását és annak biztosítását, hogy ezeket töltsék ki és írják alá;

4. Meg kell bizonyosodni arról, hogy az összes gyártásbeli eltérést bejelentik, kiértékelik, a kritikus eltéréseket kivizsgálják, és a következtetéseket jegyzőkönyvezik;

5. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a gyártófelszerelések tiszták, és - ahol indokolt - fertőtlenítik azokat;

6. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a szükséges kalibrálásokat elvégzik és nyilvántartják;

7. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a gyártási helyszínt és a berendezéseket karbantartják, és erről nyilvántartást vezetnek;

8. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a validációs terveket és jegyzőkönyveket átvizsgálják és jóváhagyják;

9. A termékben, gyártási eljárásban vagy berendezésben javasolt változtatások kiértékelését; és

10. Meg kell bizonyosodni arról, hogy az új és – amennyiben helyénvaló – módosított felszereléseket és berendezéseket kvalifikálták.

## **2.4 Belső auditok (önellenőrzés)**

2.40 A gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó GMP elveinek való megfelelés igazolása céljából jóváhagyott ütemterv szerint rendszeres belső önellenőrzéseket kell végezni.

2.41 Az audit megállapításait és a hibajavító intézkedéseket dokumentálni kell, és a cég felelős vezetésének tudomására kell hozni. A meghatározott hibajavító intézkedéseket kellő időben és hatékonyan kell megtenni.

## **2.5 Termékminőség felülvizsgálata**

2.50 Rendszeres minőségügyi felülvizsgálatot kell végezni a gyógyszerhatóanyagoknál a gyártástechnológia megfelelőségének igazolása céljából. Az ilyen felülvizsgálatot évente kell lefolytatni és dokumentálni, és legalább az alábbiakat kell tartalmazni:

- Kritikus gyártásközi ellenőrzési és kritikus gyógyszerhatóanyag vizsgálati eredmények áttekintése;
- Érvényes minőségi előírás(ok)nak meg nem felelt összes gyártási tétel átvizsgálása;
- Az összes kritikus eltérés, vagy meg nem felelt eredmény és a velük kapcsolatos kivizsgálás áttekintése;
- A gyártástechnológiákon vagy analitikai módszereken végrehajtott változtatások áttekintése;
- A stabilitás ellenőrző program eredményeinek áttekintése;
- A minőséggel kapcsolatos összes visszaszállítás, panasz és visszahívás áttekintése; és a
- Hibajavító intézkedések megfelelőségének áttekintése.

2.51 Ezen átvizsgálás eredményeit ki kell értékelni, és állást kell foglalni arról, hogy kell-e hibajavító intézkedést tenni, vagy újvalidálást végezni. A meghatározott hibajavító intézkedéseket kellő időben és hatékonyan kell végrehajtani.

# **3. Személyzet**

## **3.1 A személyzet szakképzettsége**

3.10 Megfelelő számú, kellő szakképesítéssel, gyakorlattal és/vagy tapasztalattal rendelkező személyzetnek kell rendelkezésre állni a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásának kivitelezésére és felügyeletére.

3.11 A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásában résztvevő összes személy kötelezettségeit részletesen írásban kell rögzíteni.

3.12 Szakképzett személyeknek rendszeres oktatást kell tartaniuk, ezeknek ki kell terjedniük legalább azokra a konkrét műveletekre, amit a dolgozó végez és a dolgozó feladataihoz kapcsolódóan a GMP előírásaira. Az oktatásról nyilvántartást kell vezetni. Az oktatás hatékonyságát időszakonként értékelni kell.

### **3.2 Személyi higiénia**

3.20 A személyzetnek helyes higiéniai és egészségügyi magatartást kell tanúsítania.

3.21 A személyzetnek az általa végzett gyártási tevékenységhez alkalmas tiszta ruházatot kell viselnie, és ezt a ruházatot megfelelő időben váltani kell. Szükség esetén a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok szennyeződéstől való védelme érdekében további - pl. fejet, arcot, kezet, kart is fedő - védőruházatot kell viselni.

3.22 A személyzetnek kerülnie kell a közvetlen érintkezést köztitermékekkel, vagy gyógyszerhatóanyagokkal.

3.23 A dohányzást, étkezést, ivást, rágógumi rágást és élelmiszerek tárolását a gyártóterületektől elválasztott, kijelölt, meghatározott terekre kell korlátozni.

3.24 Fertőző betegségben szenvedő, vagy a fedetlen testfelületen nyitott sebekkel rendelkező személyek nem vehetnek részt olyan tevékenységekben, amelyek gyógyszerhatóanyagok minőségét veszélyeztethetik. Ha valaki bármikor (akár orvosi vizsgálat, akár ellenőrző szemle során) nyilvánvalóan betegnek mutatkozik, vagy nyitott sebei vannak, az olyan tevékenységekből, ahol az egészségi állapot károsan befolyásolhatja a gyógyszerhatóanyagok minőségét, mindaddig ki kell zárni, amíg az állapota meg nem javul, vagy arra jogosult egészségügyi személyzet meg nem határozza, hogy az illető részvétele nem veszélyezteti a gyógyszerhatóanyagok biztonságát vagy minőségét.

### **3.3 Tanácsadók**

3.30 A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásáról és ellenőrzéséről tanácsot adó szakértőknek megfelelő képzettséggel, gyakorlattal és tapasztalattal vagy ezek valamelyikével kell rendelkezniük ahhoz, hogy tanácsot adjanak abban a

tárgykörben, amelyhez szolgálataikat igénybe vették.

3.31 A szakértők nevét, címét, szakképesítését és az általuk nyújtott szolgáltatás fajtáját tartalmazó nyilvántartást kell vezetni.

## **4. Épületek és gyártólétesítmények**

### **4.1 Tervezés és kivitelezés**

4.10 A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártására szolgáló épületeket és gyártólétesítményeket úgy kell telepíteni, megtervezni és felépíteni, hogy lehetővé tegyék a tisztítást, karbantartást és a gyártási típusnak és fázisnak megfelelő műveleteket. A gyártólétesítményeket olyan módon is tervezni kell, hogy a szennyeződés lehetősége a legkisebbre csökkenjen. Ahol a köztitermékekre és gyógyszerhatóanyagokra mikrobiológiai minőségi előírásokat állapítottak meg, a gyártólétesítményeket úgy kell tervezni, hogy a kizárt mikrobiológiai szennyeződés lehetőségét kellően korlátozzák.

4.11 Az épületeknek és gyártólétesítményeknek megfelelő hellyel kell rendelkezniük a berendezések és anyagok rendezetten történő elhelyezésére úgy, hogy ez meggátolja az összekeveredést és elszennyeződést.

4.12 Ha a berendezések (pl. zárt vagy beépített rendszerek) biztosítják az anyag megfelelő védelmét, az ilyen berendezések olyan helyre is telepíthetők, ahol a légellátás nem ellenőrzött.

4.13 Az épületen belüli anyagmozgást és a személyforgalmat úgy kell megtervezni, hogy meggátolják a keveredést és elszennyeződést.

4.14 Jól körülhatárolt területeket vagy egyéb ellenőrző rendszereket kell biztosítani a következő tevékenységekhez:

- Beérkező anyagok átvétele, azonosítása, mintavétele és karanténba helyezése, amíg felszabadításra, vagy visszautasításra várnak;
- Köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok felszabadítás, vagy visszautasítás előtti karanténba helyezése;
- Köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok mintavétele;
- Visszautasított anyagok további rendelkezésig (pl. visszaszállítás, átdolgozás, vagy megsemmisítés) történő tárolása
- Felszabadított anyagok tárolása;

- Gyártási műveletek;
- Csomagolási és címkézési műveletek; és
- Laboratóriumi műveletek.

4.15 A személyzet számára megfelelő, tiszta mosdókat és WC-eket kell biztosítani. Ezeket a mosdókat kellően el kell látni meleg és hideg vízzel, szappannal vagy detergenssel, meleglevegős kézzárítókkal, vagy egyszer használatos törölközőkkel. A mosdóknak és WC-nek a gyártótérektől elkülönítetteknek, de onnan könnyen elérhetőeknek kell lenniük. Indokolt esetben megfelelő zuhanyozókat és öltözőket kell biztosítani.

4.16 A laboratóriumi területeket/műveleteket rendszerint el kell különíteni a gyártótérektől. Néhány laboratóriumi terület, különösen a gyártásközi ellenőrzésekre használtak, telepíthető gyártóterületekre, feltéve, hogy a gyártási folyamat műveletei nem gyakorolnak kedvezőtlen befolyást a laboratóriumi mérések pontosságára, és a laboratórium és műveletei nem befolyásolják kedvezőtlenül a gyártási folyamatot, vagy a köztiterméket, vagy a gyógyszerhatóanyagot.

## **4.2 Ellátó rendszerek**

4.20 Minden olyan ellátó rendszert, amely befolyásolhatja a termékminőséget (pl. a gőzt, gázokat, sűrített levegőt, továbbá a fűtést, szellőzést és légkondicionálást) kvalifikálni és megfelelően monitorozni és a határértékek túllépése esetén intézkedni kell. Az ellátó rendszerek rajzainak hozzáférhetőek legyenek.

4.21 Ahol indokolt, megfelelő szellőző, levegőszűrő és elszívó rendszereket kell biztosítani. Ezeket a rendszereket úgy kell megtervezni és felépíteni, hogy a szennyezési és keresztzennyezési kockázatokat minimálisra csökkentsék, és a gyártási fázisnak megfelelő légnyomás, mikroorganizmus (ha szükséges), por, légnedvesség- és hőmérsékletszabályozó berendezésekkel kell rendelkezniük. Különös figyelmet kell szentelni olyan területeknek, ahol a gyógyszerhatóanyagok ki vannak téve a környezeti hatásoknak.

4.22 Ha a levegőt visszakeringetik a gyártótérekbe, megfelelő intézkedéseket kell tenni az elszennyeződés és keresztzennyeződés elkerülése érdekében.

4.23 Tartósan szerelt csőhálózatot megfelelően kell azonosítani. Ez megvalósítható az egyes csővezetékek azonosító jelölésével, dokumentálással, számítógépes vezérlő rendszerekkel vagy alternatív eszközökkel. Csőhálózatot úgy kell telepíteni, hogy

elkerüljék a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag szennyeződésének kockázatait.

4.24 A szennyvízelvezető csöveknek megfelelő méretűnek kell lenniük, és ha indokolt, légmegszakítóval, vagy a visszafolyás meggátlására alkalmas eszközzel kell felszerelni.

### **4.3 Víz**

4.30 A gyógyszerhatóanyagok gyártására használt víznél igazolni kell, hogy alkalmas a tervezett felhasználásra.

4.31 Hacsak más tekintetben nem indokolt, a technológiai víznek legalább az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ivóvízminőségi irányelveinek kell megfelelnie.

4.32 Ha az ivóvíz elégtelen a gyógyszerhatóanyag minőségének a biztosításához, és szigorúbb kémiai és/vagy mikrobiológiai vízminőségi előírások szükségesek, a fizikai/kémiai tulajdonságokra, összes csíraszámokra, kizárt organizmusokra és/vagy endotoxinokra megfelelő minőségi előírásokat kell bevezetni.

4.33 Ahol a gyártástechnológiában alkalmazott vizet a gyártó kezeli a meghatározott minőség elérésére, a vízkezelési eljárást validálni és monitorozni kell megfelelő beavatkozási határokkal.

4.34 Ahol a nem-steril gyógyszerhatóanyag gyártója azt tervezi, hogy az alapanyag alkalmas legyen arra, hogy steril gyógyszert készítsenek belőle, a végső izolálási és tisztítási lépésekben használt vizet összes csíraszámra, kizárt organizmusokra és endotoxinokra monitorozni és ellenőrizni kell.

### **4.4 Elkülönítés, zárt térbe helyezés**

4.40 Elkülönített gyártóterületeket – amelyek magukban foglalnak légellátó és/vagy gyártó berendezéseket - kell alkalmazni erősen allergizáló anyagok, pl. penicillinek, cefalosporinok gyártása során.

4.41 Elkülönített gyártóterekre van szükség fertőző természetű, erős hatású, vagy igen mérgező anyagok (pl. bizonyos szteroidok vagy citotoxikus rákellenes szerek) gyártása során. Bizonyos esetekben validált inaktiválási és/vagy tisztítási eljárásokat alkalmazhatnak.

4.42 Megfelelő intézkedéseket kell bevezetni és alkalmazni az egyik elkülönített területről a másikba közlekedő személyzettől, anyagokból, stb. eredően bekövetkező keresztzennyeződés megakadályozására.

4.43 Erősen mérgező, gyógyszernek nem minősülő anyagoknak, mint a gyomírtó

szereknek, kártevőirtó szereknek semmilyen gyártási tevékenysége (beleértve a bemérést, őrlést vagy csomagolást) nem folytatható gyógyszerhatóanyagok gyártására szolgáló épületekben és/vagy berendezésekkel. Ezeknek az igen mérgező, gyógyszernek nem minősülő anyagoknak a kezelését és tárolását a gyógyszerhatóanyagoktól elkülönítve kell végezni.

#### **4.5 Világítás**

4.50 Az összes térben megfelelő világítást kell biztosítani, hogy lehetővé tegye a tisztítást, karbantartást és a szabályszerű műveleteket.

#### **4.6 Szennyvíz és hulladék**

4.60 Az épületeken belüli és az onnan kikerülő szennyvizet, szemetet és egyéb hulladékot (pl. a gyártásból származó szilárd anyagokat, folyadékokat, vagy gázhalmazállapotú melléktermékeket), továbbá az azokat közvetlenül körülvevő területet biztonságosan, kellő időben és higiénikusan kell kezelni. A hulladékanyag tartályokat és/vagy csővezetéseket egyértelmű jelöléssel kell ellátni.

#### **4.7 Tisztítás, fertőtlenítés és karbantartás**

4.70 A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásában részt vevő épületeket gondosan karban kell tartani, javítani, és tiszta állapotban kell tartani.

4.71 Írásbeli eljárásokban kell meghatározni a fertőtlenítési eljárást, az épületek és berendezések takarításánál alkalmazandó tisztítószeret, takarítási ütemtervet és módszereket.

4.72 Ahol indokolt, írásbeli eljárásokat kell bevezetni a berendezések és felszerelések, alapanyagok, csomagoló/címkézőanyagok, köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok szennyeződésének megakadályozására szánt alkalmas rágcsálóirtó, rovarölő-, gombaölő- és füstölő szerek, tisztító- és fertőtlenítő szerek használatára is.

### **5. Gyártó berendezések**

#### **5.1 Tervezés és kivitelezés**

5.10 A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásában alkalmazott berendezéseket műszakilag kellően megtervezni, megfelelő méretűek legyenek, továbbá a tervezett felhasználásra, tisztításra, fertőtlenítésre (ahol ez szükséges) és karbantartásra alkalmas módon legyenek telepítve.

5.11 A berendezések alapanyagokkal, köztitermékekkel és hatóanyagokkal



érintkező felületét úgy kell kiképezni, hogy a fenti anyagok minőségét ne változtassák meg, alapul véve a minőségi követelményeket.

5.12 A gyártóberendezéseket a minősített üzemeltetési tartományaikon belül kell használni.

5.13 A főbb berendezéseket (pl. reaktorokat, tárolótartályokat) és a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag gyártása során használt tartósan szerelt gyártósorokat megfelelően azonosítani kell.

5.14 A berendezések üzemeltetéséhez szükséges anyagok, mint pl. a kenőanyagok, hőközlő folyadékok, vagy hűtőközegek ne érintkezzenek a köztitermékekkel vagy gyógyszerhatóanyagokkal, hogy azok minőségét a hivatalos, vagy más elfogadott minőségi követelményeit ne változtassák meg. Az ettől való eltéréseket úgy kell megállapítani, hogy ne gyakoroljanak az anyagra káros hatásokat. Ahol csak lehet, élelmiszeripari minőségű kenőanyagokat és olajokat kell használni.

5.15 Zárt, vagy zárt térbe telepített berendezéseket célirányosan kell használni. Ahol nyitott berendezéseket alkalmaznak, vagy a berendezéseket felnyitják, megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a szennyeződés veszélyének minimálisra csökkentésére.

5.16 A berendezésekről és kritikus felszerelésekről (pl. a műszerezésről és közműszolgáltató rendszerekről) egy teljes megvalósulási rajzot kell tartani.

## **5.2 Berendezések karbantartása és tisztítása**

5.20 Ütemterveket és eljárásokat (beleértve a felelőségek kijelölését) kell készíteni a berendezések megelőző karbantartására.

5.21 Írásbeli eljárásokat kell készíteni a berendezések tisztítására és köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártása céljából történő felszabadítására. A tisztítási eljárásoknak elegendő részletet kell tartalmazniuk azért, hogy a kezelőszemélyzet képes legyen minden egyes berendezéstípus reprodukálhatóan és hatékonyan megtisztítani. Ezeknek az eljárásoknak tartalmazniuk kell:

- A berendezések tisztításáért való felelősség megjelölését;
- Tisztítási terveket, beleértve, ahol indokolt, a fertőtlenítési terveket is;
- A módszerek és anyagok teljes leírását, beleértve a berendezések tisztítására használt tisztítószer hígítását is;
- Ahol indokolt, szétszerelési és ismételt összeszerelési utasításokat, hogy az

egyres berendezéseket tökéletes kitisztítása ;

- Utasításokat az előző gyártási tétel azonosító jelölésének eltávolítására, vagy törlésére;
- Utasításokat a tiszta berendezések felhasználás előtti szennyeződéstől való védelmére;
- Ha célszerű, a berendezések felhasználást közvetlenül megelőző tisztasági ellenőrzését; és
- Ahol indokolt, azt a leghosszabb időtartamot, amely a gyártás befejezése és a berendezések tisztítása közt eltelhet.

5.22 A berendezéseket és eszközöket úgy kell megtisztítani, tárolni, és ahol indokolt, fertőtleníteni vagy sterilizálni, hogy meggátoljuk az elszennyeződést, vagy olyan anyag átvitelét, ami a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag minőségét a hivatalos, vagy más elfogadott minőségi követelményhatárokat meghaladóan változtatná meg.

5.23 Ahol a berendezéseket ugyanazon köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok folyamatos gyártására, vagy egymást követő gyártási tételek kampányszerű gyártására jelölik ki, a berendezéseket megfelelő időközönként ki kell takarítani a szennyezések (pl. bomlástermékek, vagy kifogásolható mikroorganizmus szintek) lerakódásának, illetve felépülésének és átvitelének meggátolására.

5.24 A nem dedikált (többcélú) berendezéseket a különböző anyagok gyártása közt ki kell tisztítani a keresztszennyeződés megakadályozása végett.

5.25 Meg kell határozni a maradványokat, valamint indokolni kell a tisztítási eljárások és a tisztítószerek megválasztását.

5.26 A berendezések tartalmát és tisztasági státuszát megfelelő módon kell jelölni.

### **5.3 Kalibrálás**

5.30 Azokat az ellenőrző, mérő-, monitorozó és vizsgáló berendezéseket, amelyek a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok minőségének biztosításához kritikusnak minősülnek, írásbeli eljárások és elfogadott ütemterv szerint kell kalibrálni.

5.31 A berendezések kalibrálását hiteles etalonra - ha ilyen létezik - visszavezethető standardokkal kell elvégezni.

5.32 Ezekről a kalibrálásokról jegyzőkönyveket kell vezetni.

5.33 A kritikus berendezések aktuális kalibrációs státuszának ismertnek és igazolhatónak kell lennie.

5.34 Ne használjunk kalibrációs követelményeknek nem megfelelő műszereket.

5.35 A kritikus műszerek elfogadott kalibrálási alapmértékeiktől való eltéréseit ki kell vizsgálni, hogy azok gyakorolhattak-e hatást az utolsó sikeres kalibrálás óta ezen berendezéseket alkalmazva gyártott köztitermék(ek), vagy gyógyszerhatóanyag(ok) minőségére.

#### **5.4 Számítógépes rendszerek**

5.40 A GMP-vel összefüggésben lévő számítógépes rendszereket validálni kell. A validálás mélysége és tárgya függ a számítógépes alkalmazás sokféleségétől, bonyolultságától és kritikus voltától.

5.41 Megfelelő telepítési kvalifikálásnak és működési kvalifikálásnak kell igazolnia számítógép hardver és szoftver alkalmasságát a kijelölt feladatok elvégzésére.

5.42 A kereskedelemben kapható, már kvalifikált szoftver nem igényel ugyanolyan szintű tesztelést. Ha egy meglévő rendszert a telepítés időpontjában nem validálták, a retrospektív validálás lefolytatható, ha rendelkezésre áll a megfelelő dokumentáció.

5.43 A számítógépes rendszereknek megfelelő ellenőrző rendszerrel kell rendelkezniük, hogy meggátolják a jogosulatlan adathozzáférést vagy adatmódosítást. Szabályozó rendszerekkel kell megakadályozni az adatvesztést (pl. a rendszer leállt és az adatokat nem fogadta). Nyilvántartást kell vezetni az elvégzett adatváltoztatásokról, az előző adatbevitelről, és arról, hogy ki végezte a változtatást és mikor történt a változtatás.

5.44 A számítógépes rendszerek üzemeltetésére és karbantartására írásbeli előírást kell készíteni.

5.45 Ahol kritikus adatokat kézzel visznek be, a bevitel pontosságára kiegészítő ellenőrzést kell alkalmazni. Ezt végezheti egy második kezelő vagy maga a rendszer.

5.46 A számítógépes rendszerekben előforduló eseményeket, amelyek a köztitermékek vagy a gyógyszerhatóanyagok minőségét, vagy jegyzőkönyvek, vagy a vizsgálati eredmények megbízhatóságát befolyásolhatják, jegyzőkönyvben kell rögzíteni és ki kell vizsgálni.

5.47 A változtatásokat a számítógépes rendszereken változtatási eljárás szerint kell elvégezni, és azokat hivatalosan engedélyezni, dokumentálni és tesztelni kell. Az

összes változtatásról, beleértve a hardveren, szoftveren és a rendszer egyéb kritikus komponensén végrehajtott módosításokat és bővítéseket, jegyzőkönyvezni kell. Ezeknek a jegyzőkönyveknek igazolniuk kell, hogy a rendszer validált státusza továbbra is fennáll.

5.48 Ha a rendszerleállások vagy meghibásodások a rögzített adatok végleges elvesztését eredményeznék, háttértároló rendszert kell biztosítani. Az összes számítógépes rendszerhez adatvédelmet biztosító eszközt kell használni.

5.49 A számítógépes rendszeren felül az adatok más eszközzel is rögzíthetők.

## **6. Dokumentálás és jegyzőkönyvek**

### **6.1 Dokumentációs rendszer és minőségi előíratok**

6.10 A köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok gyártására vonatkozó összes dokumentumot írásbeli eljárások szerint kell elkészíteni, átvizsgálni, jóváhagyni és elosztani. Az ilyen dokumentumok lehetnek papír vagy elektronikus formájúak.

6.11 Az összes dokumentum kiadását, felülvizsgálatát, hatálytalanítását és visszavonását a felülvizsgálatok események nyilvántartásával együtt kell szabályozni.

6.12 A következő dokumentumok megőrzésére kell eljárást kidolgozni: jelentések a fejlesztés lépéseiről, méretnövelésről, technikai átvitelről, folyamat validálásról, okttásról, gyártásról, minőségellenőrzésről, kiszállításról. A fenti dokumentumok megőrzésének idejét meg kell állapítani.

6.13 Az összes gyártási, ellenőrzési és kiszállítási nyilvántartást legalább a gyártási tétel lejáratí idejét követő 1 évig meg kell őrizni. Az újraminősítési idővel rendelkező gyógyszerhatóanyagoknál a nyilvántartást legalább a gyártási tétel teljes kiszállítást követő három évig kell megőrizni.

6.14 A jegyzőkönyvek bejegyzéseit kitörölhetetlenül, az ilyen bejegyzésekhez biztosított rovatokban, közvetlenül a tevékenységek végrehajtását követően kell megtenni, és a bejegyző személy azonosító aláírása is szükséges. A javításokat dátummal és aláírással kell ellátni úgy, hogy az eredeti bejegyzést olvasható állapotban legyen.

6.15 A megőrzés ideje alatt a jegyzőkönyv eredeti példányai, vagy másolatai könnyen hozzáférhetőek legyenek, ott ahol a jegyzőkönyvekben leírt munkát végezték. Elfogadható, ha a jegyzőkönyvek más helyről elektronikus vagy egyéb módon azonnal visszakereshetőek.

6.16 Minőségi előiratok, utasítások, eljárások és jegyzőkönyvek megőrizhetők akár eredeti példányok formájában, akár valóságű másolatokként, mint fénymásolatok, mikrofilm, mikrofilmlap, vagy az eredeti jegyzőkönyvek egyéb pontos másolatai. Ahol méretcsökkentő technikákat alkalmaznak, mint a mikrofilmezés vagy elektronikus rögzítés, gépi másolat készítésére alkalmas berendezéseknek és eszközöknek kell azonnal rendelkezésre állniuk.

6.17 Minőségi előírásokat kell készíteni és dokumentálni az alapanyagokra, szükség szerint a köztitermékekre, a gyógyszerhatóanyagokra, a címkéző és csomagolóanyagokra vonatkozóan. Ezenfelül a minőségi előírások hasznosak lehetnek bizonyos más anyagokra is, mint pl. a gyártási segédanyagok, tömítések, vagy a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártása során használt egyéb olyan anyagok, melyek kritikus módon befolyásolhatják a minőséget. Elfogadhatósági követelményeket kell megállapítani és dokumentálni a gyártásközi ellenőrzésekhez.

6.18 Ha a dokumentumokon elektronikus aláírásokat alkalmaznak, azokat hitelesíteni és titkosítani kell.

## **6.2 Berendezések tisztításának és használatának nyilvántartása**

6.20 A főbb berendezések használatáról, tisztításáról, fertőtlenítéséről és/vagy sterilizálásáról továbbá karbantartásáról vezetett jegyzőkönyveknek tartalmaznia kell a berendezésekben gyártott minden egyes gyártási tétel előállításának dátumát, időpontját (ha indokolt), a terméket és gyártási számot, továbbá a személyt, aki a tisztítást és karbantartást végezte.

6.21 Ha a berendezéseket egyetlen köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag gyártásához használják, akkor az egyedi berendezések nyilvántartására nincs szükség, amennyiben a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag gyártási tételei nyomon követhető sorrendben követik egymást. Azokban az esetekben, ahol ilyen berendezéseket (célkészülékeket) alkalmaznak, a tisztítási, karbantartási és használati jegyzőkönyvek lehetnek a gyártási lap részei, vagy vezethetők külön.

## **6.3 Alapanyagok, köztitermékek, gyógyszerhatóanyagok címkéinek és csomagolóanyagainak nyilvántartása**

6.30 Az alábbiakat tartalmazó jegyzőkönyveket kell vezetni:

- Gyógyszerhatóanyagokhoz való alapanyagok, köztitermékek, vagy címkéző- és csomagolóanyagok valamennyi szállítmányának, minden gyártási tétele gyártójának neve, azonosítója és a tétel mennyisége; a szállító neve; a szállítói

azonosítószám(ok), ha ismert(ek), vagy más azonosítószám; az átvételkor megállapított szám; továbbá az átvétel dátuma;

- Az elvégzett vizsgálatok eredményei és az ezekből levont következtetések;
- Az anyagok felhasználását nyomon követő nyilvántartások;
- A gyógyszerhatóanyagok címkéző- és csomagolóanyagainál az elfogadott minőségi előírások szerinti vizsgálatok dokumentálása; és
- A végső döntés a visszautasított alapanyag, köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyag címkéző- és csomagolóanyagokra vonatkozóan.

6.31 Minta (jóváhagyott) címkéket kell tartani a kiadott címkékkel történő összehasonlítás céljából.

#### **6.4 Gyártási előiratok**

6.40 Azért, hogy a gyártási előiratok egységesek legyenek minden gyártási tételre véve, egy személy készítse, lássa el dátummal és írja alá az összes köztitermék és hatóanyag gyártási előiratát, a minőségügynél dolgozó személy pedig függetlenül ellenőrizze, dátummal lássa el és írja alá.

6.41 A gyártási előiratoknak tartalmazniuk kell:

- A gyártott köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag megnevezését és azonosító dokumentumának hivatkozási számát, ha alkalmazható;
- Az alapanyagok és köztitermékek teljes felsorolását olyan nevekkel, vagy kódokkal megjelölve, amelyek eléggé specifikusak speciális minőségi jellemzők azonosításához;
- Minden egyes felhasználandó alapanyag, vagy köztitermék mennyiségének, vagy arányának pontos közlését, beleértve a mértékegységet. Ahol a mennyiséget nem rögzítik, minden egyes gyártási tételhez vagy gyártási léptékhez a számítást közölni kell. A mennyiségi ingadozásokat is közölni kell, ahol indokoltak;
- A gyártás helyét és a felhasználandó főbb gyártóberendezéseket;
- Részletes gyártási utasításokat, amelyek magukban foglalják a:
  - követendő sorrendet,
  - alkalmazandó technológiai paraméter-tartományokat,

- mintavételi utasításokat és gyártásközi ellenőrzéseket az elfogadhatósági követelményeikkel együtt, ahol indokolt,
- az egyes gyártási lépések és/vagy az egész gyártási folyamat időtartományait, ahol indokolt; és
- a megfelelő gyártási fázisokhoz, vagy időhöz tartozó várható kitermelési tartományokat;
- Ahol indokolt, a követendő speciális jelöléseket és óvórendszabályokat, vagy ezekre utaló hivatkozásokat; és
- A köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag tárolási utasításait azért, hogy biztosítható legyen a felhasználásra való alkalmasság, beleértve a címkéző- és csomagolóanyagokat is, továbbá különleges tárolási feltételeket tárolási időkorlátokkal együtt, ahol indokolt.

## **6.5 Gyártási lapok**

6.50 Gyártási lapokat kell készíteni minden egyes köztitermékhez és gyógyszerhatóanyaghoz, és azoknak minden egyes gyártási tétel gyártására és ellenőrzésére vonatkozóan hiánytalan információt tartalmazzanak. A gyártási lapot kiadás előtt ellenőrizni kell annak biztosítására, hogy az a helyes változat és a megfelelő gyártási törzslap pontos olvasható másolata. Ha a gyártási lap a gyártási előirat külön részéből készül, akkor hivatkoznia kell az alkalmazásra kerülő érvényes gyártási előíratra.

6.51 Ezeket a lapokat kiadáskor el kell látni egyedi gyártási, vagy azonosító számokkal, keltezni kell és alá kell írni. Folyamatos gyártásban a termék kód a dátummal és idővel együtt, a végleges szám kiadásáig, egyedi azonosítóként szolgálhat.

6.52 A gyártási lapokon (gyártási és ellenőrzési lapokon) minden egyes lényeges lépés befejezésekor dokumentálni kell a következőket:

- A dátumokat, és ahol indokolt, az időket;
- Az alkalmazott főbb berendezések (pl. reaktorok, szárítók, darálók, stb.) azonosító jelölését;
- Minden egyes gyártási tétel specifikus azonosító jelölését, beleértve az alapanyagok, köztitermékek, vagy a gyártás során felhasznált átdolgozott

- anyagok súlyát, űrmértékét és gyártási számát;
- A kritikus technológiai paraméterekre rögzített tényleges eredményeket;
  - A végzett mintavételeket;
  - A műveleten belül minden egyes kritikus lépést végrehajtó és közvetlenül felügyelő, vagy ellenőrző személyek aláírásait;
  - A gyártásközi és laboratóriumi vizsgálati eredményeket;
  - A megfelelő fázisokban vagy időpontokban a tényleges kitermelést;
  - A köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag csomagolásának és címkéjének leírását;
  - Ha kereskedelmi célra gyártják, a gyógyszerhatóanyag, vagy köztitermék reprezentatív címkéjét;
  - Megfigyelt eltérést, annak értékelését, a lefolytatott kivizsgálását (ha indokolt) vagy erre a kivizsgálásra utaló hivatkozást, ha külön tárolják; és
  - A felszabadítás vizsgálati eredményeit.

6.53 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni és követni kell a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártási tételek kritikus eltéréseit és hibáit, hogy megfeleljenek a minőségi követelményeknek.

A vizsgálatot ki kell terjeszteni azokra a gyártási tételekre is, amelyek a speciális minőségi hibával vagy eltéréssel összefüggésbe hozhatók.

## **6.6 Laboratóriumi ellenőrzési jegyzőkönyvek**

6.60 A laboratóriumi ellenőrzési jegyzőkönyvek tartalmazzák mindazokat az adatokat, amelyek az elfogadott minőségi előírásoknak és szabványoknak való megfelelés igazolására elvégzett összes ellenőrzésből, ezen belül vizsgálatokból és elemzésekből származnak az alábbiak szerint:

- A vizsgálatra átvett minták leírását, ezen belül az anyag nevét, vagy forrását, tételszámát, vagy más megkülönböztető kódját, a mintavétel keltét, és ahol indokolt, a mennyiségét és a vizsgálatra történő átvétel dátumát;
- Közlést, vagy hivatkozást minden egyes alkalmazott vizsgálati módszerről;
- Közlést minden egyes vizsgálatához a módszer által leírtak szerint felhasznált



minta súlyáról, vagy térfogatáról; adatokat, vagy utalásokat a referencia standardok, reagensek és standard-oldatok készítésére és vizsgálatára;

- Minden egyes vizsgálat során az előállított nyers adatok teljes körű jegyzőkönyvbe vételét, kiegészítésül a laboratóriumi műszerekből nyert grafikonokhoz, diagramokhoz és spektrumokhoz, megfelelő jelzéssel ellátva a vizsgált meghatározott anyag és tétel azonosítására;
- A vizsgálattal kapcsolatosan végzett összes számításokról szóló jegyzőkönyvet, ezen belül például a mérési egységeket, átszámítási tényezőket és ekvivalencia tényezőket;
- A vizsgálati eredményeket, és annak közlését, hogy hogyan viszonyultak a jóváhagyott elfogadhatósági követelményekhez;
- Az egyes vizsgálatokat elvégző személyek aláírását és a vizsgálat elvégzésének dátumát; és
- Egy második személy keltezését és aláírását, azt bemutatva, hogy az eredeti jegyzőkönyveket pontosság, teljesség, és az elfogadott szabványoknak való megfelelés szempontjából átvizsgálták.

6.61 Teljes körű jegyzőkönyvet kell vezetni az alábbiakról is:

- Bevezetett analitikai módszer módosításai;
- Laboratóriumi műszerek, készülékek, mérőeszközök és regisztráló eszközök kalibrálása;
- Gyógyszerhatóanyagokon végzett összes stabilitásvizsgálat; és
- Minőségi előírásoknak nem megfelelő (OOS) tételek kivizsgálásai.

## **6.7 Gyártási lap átvizsgálása**

6.70 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni és követni a gyártási lapok és laboratóriumi ellenőrzési jegyzőkönyvek, ezen belül a csomagolás és címkézés átvizsgálására és jóváhagyására abból a célból, hogy kiderüljön, miszerint a köztitermék vagy a gyógyszerhatóanyag megfelel-e a jóváhagyott minőségi előírásoknak, mielőtt a gyártási tételt felszabadítják, vagy értékesítik.

6.71 A kritikus gyártási lépések gyártási lapjait és laboratóriumi ellenőrzési jegyzőkönyveit a minőségügyi egységek tekintsék át és hagyják jóvá mielőtt a

gyógyszerhatóanyag gyártási tételét felszabadítják vagy értékesítik. A nem kritikus gyártási lépések gyártási lapjait és laboratóriumi ellenőrzési jegyzőkönyveit felülvizsgálhatják a gyártásban dolgozó megfelelően szakképzett személyek, vagy más egységek, amelyek követik a minőségügyi egység által jóváhagyott eljárásokat.

6.72 Az összes eltérést, kivizsgálást és OOS jelentést a gyártási tétel felszabadítása előtt, a gyártási lap átvizsgálásának részeként kell áttekinteni.

6.73 A minőségügyi egység(ek) átruházhatják a felelősséget és jogosultságot a gyártó egységre, hogy felszabadíthassák azokat a köztitermékeket, melyek nem hagyják el a gyártó területet.

## **7. Anyagok kezelése**

### **7.1 Általános ellenőrzések**

7.10 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni, amelyek az anyagok átvételét, azonosítását, karanténját, tárolását, mozgatását, mintavételét, vizsgálatát és elfogadását vagy visszautasítását szabályozzák.

7.11 A köztitermékek és/vagy gyógyszerhatóanyagok gyártói rendszert alakítanak ki a kritikus anyagok szállítóinak minősítésére.

7.12 Az anyagokat elfogadott minőségi előírások betartásával, a minőségügyi egység(ek) által jóváhagyott szállítótól vagy szállítóktól kell beszerezni.

7.13 Ha egy kritikus anyag szállítója nem a gyártója az anyagnak, a köztitermék és/vagy gyógyszerhatóanyag gyártójának ismernie kell az anyag gyártójának nevét és címét.

7.14 Kritikus alapanyagok beszerzési forrásának megváltoztatását a Változáskövetés című 13. fejezetnek megfelelően kell kezelni.

### **7.2 Átvétel és karantén**

7.20 Átvételkor az elfogadást megelőzően az anyagok minden egyes tartályát vagy tartálycsoportját szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy helyesen címkézték (ezen belül a szállító által használt név és a házban belüli elnevezés közti összefüggést, ha azok egymástól eltérőek), továbbá tartálysérülés, sérült plombák, megdézsmálás vagy elszennyeződés bizonyítékainak jelenlétét. Az anyagokat mindaddig karanténban kell tartani, amíg meg nem mintázták, vizsgálták és a felhasználásra fel nem szabadították azokat.

7.21 Mielőtt a beérkező anyagok a meglévő anyagkészletekkel (pl. oldószerek, vagy

silókban tárolt anyagok) összekeverednek, azokat megfelelően azonosítani, vizsgálni, ha indokolt, és fel kell szabadítani.

Eljárásokat kell kidolgozni a beérkező anyagok meglévő raktárkészlethez történő hibás hozzáfejtésének megakadályozására.

7.22 Ha ömlesztett anyagokat nem dedikált tartálykocsikban szállítanak, meg kell bizonyosodni afelől, hogy a tartálykocsiból nem származik keresztszennyeződés. Ilyen bizonyosságot nyújtó eszköz egy vagy több is lehet, mint:

- tisztítási bizonylat
- vizsgálat nyomszennyezésekre
- a szállító auditálása.

7.23 A nagy tárolótartályokat, csatlakozó elosztó csőcsonkjait, töltő- és ürítő csővezetékét megfelelően jelölni kell.

7.24 Az anyagok minden egyes tartályát, vagy tartálycsoportját jelölni kell és megkülönböztető kód-, gyártási, vagy átvételi azonosító számmal kell ellátni. Ezt a számot kell alkalmazni az egyes gyártási tételekről szóló rendelkezést tartalmazó jegyzőkönyvben. Helyi rendszert kell kidolgozni minden egyes gyártási tétel státuszának megjelölésére.

### **7.3 Beérkező gyártási anyagok mintavétele és vizsgálata**

7.30 Az anyagok minden egyes gyártási tételénél az azonosság igazolására legalább egy vizsgálatot kell elvégezni, ez alól kivételt képeznek a 7.32 pontban leírt anyagok. A szállító minőségi bizonylata alkalmazható a többi vizsgálat elvégzése helyett, feltéve, hogy a gyártó rendelkezik helyi rendszerrel a beszállítók minősítésére.

7.31 A szállító jóváhagyásának olyan értékelést kell tartalmaznia, amely megfelelő bizonyítékot (pl. múltbeli minőségtörténet) szolgáltat arra, hogy a gyártó megbízhatóan képes a minőségi előírásoknak megfelelő anyag biztosítására. Teljes körű elemzést kell elvégezni legalább három gyártási tételre, a házon belüli vizsgálatok számának csökkentése előtt. Azonban megfelelő időközönként legalább egy teljes körű vizsgálatot el kell végezni, és össze kell vetni a vizsgálati műbizonylattal. A vizsgálati műbizonylatok megbízhatóságát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

7.32 Gyártási segédanyagokat, veszélyes vagy igen mérgező alapanyagokat, egyéb

különleges anyagokat, vagy a vállalat ellenőrzési körén belül más egységhez továbbított anyagokat nem szükséges megvizsgálni, ha a beszerzett gyártói vizsgálati bizonylat azt mutatja, hogy ezek az anyagok a jóváhagyott minőségi előírásoknak megfelelnek. A tartályok, címkék szemrevételezéssel történő vizsgálata és a gyártási tételszámok feljegyzése kell, hogy segítségül szolgáljon ezen anyagok azonosságának megállapításában. Ezen anyagok helyszíni vizsgálatának hiányát indokolni és dokumentálni kell.

7.33 A mintáknak az anyag azon gyártási tételére nézve reprezentatívnak kell lenniük, amelyből vették őket. A mintavételi módszereknek pontosan elő kell írniuk a mintázandó tartályok számát, azt, hogy a tartály melyik részéből vegyék a mintát, és minden egyes tartályból a kiveendő anyagmennyiséget. A mintázandó tartályok számának és a minta nagyságának olyan mintavételi terven kell alapulnia, amely tekintetbe veszi, hogy az anyag mennyire kritikus, az anyag(minőségi) ingadozását, a szállító múltbeli minőségtörténetét, és a vizsgálatokhoz szükséges mennyiséget.

7.34 A mintavételt meghatározott helyeken és olyan eljárásokkal kell elvégezni, melyek meggátolják a mintázandó anyag és más anyagok beszennyeződését.

7.35 Azokat a tartályokat, amelyekből mintát vesznek, körültekintően kell felnyitni, és ezt követően visszazárni. Ezeket meg kell jelölni annak jelzésére, hogy belőlük mintavétel történt.

## **7.4 Tárolás**

7.40 Az anyagokat olyan módon kell kezelni és tárolni, hogy az meggátolja a bomlást, elszennyeződést és keresztzennyeződést.

7.41 A rostlemez hordókban, zsákokban, vagy dobozokban raktározott anyagokat a padlótól távol kell tárolni, és ahol indokolt, térközüket kihagyva, hogy lehetőség legyen a takarításra és ellenőrzésre.

7.42 Az anyagokat olyan körülmények között és annyi ideig kell tárolni, hogy annak ne legyen kedvezőtlen hatása a minőségükre, és rendszeresen ellenőrizni kell, hogy először a legrégebbi készlet kerüljön felhasználásra.

7.43 Bizonyos anyagok alkalmas tartályokban, szabadban tárolhatók, feltéve, hogy az azonosító címkék olvashatók maradnak és a tartályokat felnyitás és felhasználás előtt megfelelően letisztítják.

7.44 A visszautasított anyagokat olyan karantén-rendszerben kell azonosító

jelöléssel ellátni és ellenőrzés alatt tartani, amely megakadályozza a gyártásban való jogosulatlan felhasználást.

## **7.5 Újraminősítés**

Az anyagokat indokolt esetben újra kell minősíteni, hogy igazolják alkalmasságukat a felhasználásra (pl. elhúzódtó tárolás, vagy ha hő, nedvesség hatásának voltak kitéve).

## **8. Gyártás és gyártásközi ellenőrzések**

### **8.1 Gyártási műveletek**

8.10 A köztitermék és gyógyszerhatóanyag gyártására szolgáló alapanyagokat olyan körülmények között kell bemérni, amelyek nem befolyásolják felhasználásra való alkalmasságukat. A mérleg és mérőeszközöknek a tervezett felhasználásra megfelelő pontosságúaknak kell lenniük.

8.11 Ha egy anyagot gyártási műveletekben való későbbi felhasználás céljából továbbosztanak, erre alkalmas tartályba kell tölteni és olyan felirattal kell ellátni, melyen a következők szerepelnek:

- Anyag neve és/vagy azonosító kódja;
- Átvételi, vagy ellenőrzési szám;
- Az új tartályban lévő anyag súlya, vagy térfogata; és
- Újraminősítési, vagy újratesztelési dátum, ha indokolt.

8.12 A kritikus mérési vagy továbbosztási műveleteket aláírással igazolni kell vagy ez egyenértékű ellenőrző eljárásnak kell alávetni. Felhasználás előtt a gyártószemélyzetnek igazolnia kell, hogy a bemért anyagok a gyártási lapon szereplő köztitermék, vagy gyógyszeranyag gyártására szolgáló alapanyagoknak felelnek meg.

8.13 Az egyéb kritikus tevékenységeket aláírással kell igazolni, vagy egyenértékű ellenőrző eljárásnak kell alávetni.

8.14 A gyártási folyamat kijelölt lépéseinél a tényleges kitermeléseket össze kell hasonlítani a várható kitermelésekkel. A várható kitermeléseket a megfelelő tartományokkal az előzetes laboratóriumi, kísérleti gyártási, vagy gyártási adatok alapján kell megállapítani. A kritikus technológiai lépésekkel kapcsolatos kitermelésbeli eltéréseket ki kell vizsgálni az érintett gyártási tételek minőségére gyakorolt befolyásuk, vagy potenciális hatásuk meghatározása céljából.

8.15 Valamennyi eltérést dokumentálni és indokolni kell. Minden kritikus eltérést ki

kell vizsgálni.

8.16 A főbb berendezésegységek gyártási státuszát jelezni kell akár az egyes berendezéseken, akár megfelelő dokumentációval, számítógépes ellenőrző rendszerekkel vagy alternatív eszközökkel.

8.17 Az átdolgozandó anyagokat a jogosulatlan felhasználás megakadályozása céljából megfelelő ellenőrzés alá kell vonni.

## **8.2 Időhatárok**

8.20 Ha a gyártási előiratban (ld. 6.41) időhatárokat írnak elő, ezeket az időhatárokat a köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok minőségének biztosítása érdekében be kell tartani. A változásokat dokumentálni kell, és ki kell vizsgálni. Ha gyártás során megadott érték elérése a cél (pl. pH beállítás, hidrogénezés, szárítás előre meghatározott értékig) az időhatárok meghatározhatatlanok lehetnek, mivel a reakciók, vagy gyártási lépések befejeztét gyártásközi mintavétellel és vizsgálattal határozzák meg.

8.21 A további feldolgozáshoz tárolt köztitermékeket megfelelő körülmények közt kell eltartani, biztosítva, hogy további felhasználásra alkalmas legyen.

## **8.3 Gyártásközi mintavétel és ellenőrzések**

8.30 Írott eljárást kell kidolgozni azon gyártási lépések monitorozására és ellenőrzésére, amelyek a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok minőségi jellemzőiben változásokat idézhetnek elő. A gyártásközi ellenőrzéseket és azok elfogadhatósági követelményeit a fejlesztési fázis során nyert információk, vagy történeti adatok alapján kell meghatározni.

8.31 Az elfogadhatósági követelmények és a vizsgálat típusa és terjedelme függhetnek a gyártott köztiterméktől vagy a gyártandó gyógyszerhatóanyagtól, a végzett reakció vagy gyártási lépés természetétől, hogy a gyártás során mennyire egységes minőségű termék keletkezik. Kevésbé szigorú gyártásközi ellenőrzéseket a korai gyártási lépésekben lehet alkalmazni, míg a későbbi gyártási lépések (pl. izolálási és tisztítási lépések) során szigorúbb ellenőrzésre van szükség.

8.32 A kritikus gyártásközi ellenőrzéseket (és kritikus gyártásmonitorozást), ezen belül az ellenőrzési pontokat és módszereket írásban kell lefektetni és a minőségügyi egység(ek) jóvá kell hagyja(ják).

8.33 A gyártásközi ellenőrzéseket a termelésben dolgozó szakképzett személyzet

végezhet. A gyártási folyamatot beállíthatja a minőségügyi egység(ek) előzetes jóváhagyása nélkül, ha a beállításokat a minőségügyi egység(ek) által előre meghatározott határértékeken belül végzik. Az összes vizsgálatot és eredményt teljes mértékben dokumentálni kell a gyártási lap részeként.

8.34 Írásbeli eljárásokat kell meghatározni a gyártásközi anyagok, köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok mintavételi módszereire. Tudományosan alátámasztott mintavételi tapasztalatokra kell alapozni a mintavételi terveket és eljárásokat.

8.35 A gyártásközi mintavételt a mintázott anyag és más köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok elszennyeződése nélkül kell elvégezni. Eljárást kell kidolgozni a mintavételt követően a minta sértetlenségének biztosítása céljából.

8.36 A minőségi előírásoknak meg nem felelő tételeket (OOS) rendszerint nem kell kivizsgálni azoknál a gyártásközi vizsgálatoknál, amelyeket a gyártási folyamat monitorozása és/vagy beállítása céljából végeztek.

#### **8.4 Köztitermékek vagy gyógyszerhatóanyagok gyártási tételeinek homogenizálása**

8.40 A homogenizálás azt jelenti, hogy azonos minőségű anyagokat összekevernek abból a célból, hogy homogén köztitermék, vagy hatóanyagot nyerjenek. Egyes gyártási tételekből származó frakciók gyártásközi összekeverése (pl. egy kristályosítási sarzsból származó több centrifugatermék összegyűjtése), vagy több sarzsból származó frakciók egyesítése további feldolgozás céljára, a gyártási folyamat részének minősül, és nem minősül homogenizálásnak.

8.41 A minőségi előírásoknak nem megfelelő gyártási tételek nem keverhetők össze más gyártási tételekkel azért, hogy megfeleljenek a minőségi előírásoknak. A homogenizátumba kerülő minden egyes gyártási tételt jóváhagyott technológia alkalmazásával kell gyártani, és a homogenizálást megelőzően elvégzett egyedi vizsgálat eredményeinek a megfelelő minőségi előírásokat ki kell elégítenie.

8.42 Az elfogadható homogenizálási műveletek minimálisan a következők:

- Kis gyártási tételek egyesítése a méret növelésére;
- Ugyanazon köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártási tételeiből származó maradékok (azaz viszonylag kis anyagmennyiségek) egyesítése egyetlen gyártási tétel készítése céljából.

8.43 A homogenizálási eljárásokat megfelelő módon kell szabályozni és

dokumentálni, és a homogenizált gyártási tételt, amennyiben ez indokolt, vizsgálni kell, hogy megfelel-e a jóváhagyott minőségi előírásoknak.

8.44 A homogenizálási folyamat gyártási lapjának lehetővé kell tenni a homogenizátumot alkotó egyedi gyártási tételek visszakereshetőségét.

8.45 Abban az esetben, ha a gyógyszerhatóanyag fizikai tulajdonságai kritikusak (pl. szilárd gyógyszerformák, vagy szuszpenziók gyártásában való felhasználásra szánt gyógyszerhatóanyagoknál), a homogenizálási műveleteket validálni kell az egyesített gyártási tétel homogenitásának bizonyítása céljából. A validálásnak azon kritikus tulajdonságok (pl. részecskeméret-eloszlás, térfogatsűrűség és tömörített térfogatsúly) vizsgálatát kell felölelnie, amelyeket a homogenizálási eljárás befolyásolhat.

8.46 Ha a homogenizálás kedvezőtlenül befolyásolhatja a stabilitást, a végső homogenizált gyártási tétel stabilitásvizsgálatát el kell végezni.

8.47 A homogenizált gyártási tétel lejáratí vagy újraminősítési idejének meghatározására a homogenizátumban lévő legrégebbi maradékok vagy gyártási tétel gyártási idejét kell alapul venni.

## **8.5 Szennyeződés ellenőrzése**

8.50 Előfordulhat, hogy megfelelő ellenőrzés mellett az anyagmaradványok ugyanazon köztitermék vagy gyógyszerhatóanyagok következő gyártási tételeibe kerülnek. Példa lehet erre a mikronizáló falára tapadó maradék, a kiürítés után centrifugakosárban maradó nedves kristályok maradványrétege, és az anyag következő technológiai lépésbe továbbításakor egy gyártótartályból a folyadékok vagy kristályok maradéka. Az ilyen átvitel nem eredményezheti olyan bomlástermékek vagy mikróbaszennyezések átvitelét, amelyek kedvezőtlenül befolyásolhatják a gyógyszerhatóanyag elfogadott szennyezés mértékét.

8.51 A gyártási műveleteket úgy kell végezni, hogy megakadályozzák a köztitermékek és a gyógyszerhatóanyagok más anyagokkal történő szennyeződését.

8.52 Óvintézkedéseket kell fogantatosítani az elszennyeződés elkerülésére, amikor tisztítás után kezelik a gyógyszerhatóanyagokat.

## **9. Gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek csomagolása és azonosító címkézése**

### **9.1 Általános előírások**

9.10 Írásban kell rögzíteni a csomagoló- és címkézőanyagok átvételét, azonosítását,



karanténba helyezését, mintavételét, vizsgálatát és/vagy vizsgálatát és felszabadítását, továbbá kezelését részletesen szabályozó eljárásokat.

9.11 A csomagoló- és címkézőanyagoknak meg kell felelniük az elfogadott előírásoknak. A meg nem felelőket vissza kell utasítani azon műveletekben való felhasználásuk megakadályozására, amelyekre alkalmatlanok.

9.12 A címkék és csomagolóanyagok minden egyes szállítmányára az átvételt, vizsgálatot, vagy kipróbálást, és az elfogadást vagy visszautasítást bizonyító nyilvántartást kell vezetni.

## **9.2 Csomagolóanyagok**

9.20 A csomagolóanyagoknak megfelelő védelmet kell nyújtani a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag minőségromlása és elszennyeződése ellen, a szállítás és javasolt tárolás idejére.

9.21 A csomagolóanyagokat ki kell tisztítani, és amennyiben a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag természete megkívánja, fertőtleníteni kell azért, hogy tervezett felhasználásukra alkalmasak legyenek. Ezek a tartályok nem lehetnek reaktívak, additívak vagy abszorptívak, hogy a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag minőségi jellemzőit ne változtassa meg, az előírt határértékeken belül maradjanak.

9.22 Ha a csomagolóanyagokat ismételtén felhasználják, azokat dokumentált eljárások szerint kell megtisztítani, és az összes előző címkét el kell róluk távolítani, vagy le kell törölni.

## **9.3 Címkekiadás és ellenőrzés**

9.30 A címketároló helyiségekbe csak a feljogosított személyzet léphet be.

9.31 Eljárásokat kell kidolgozni a kiadott, felhasznált és visszaszolgáltató címkék mennyiségének elszámolására, és a felcímkézett tartályok száma és a kiadott címkék száma közti eltérések felmérésére. Az ilyen eltéréseket ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot a minőségügyi egység(ek)nek jóvá kell hagyni(uk).

9.32 A gyártási számokat, vagy a gyártási tételre vonatkozó egyéb nyomtatott viselő felesleges címkét meg kell semmisíteni. A visszaadott címkéket úgy kell tartani és raktározni, ami meggátolja az összekeveredést és biztosítja a megfelelő azonosítást.

9.33 Az elavult vagy időszerűtlen címkéket meg kell semmisíteni.

9.34 A csomagolási műveletekhez a címkék szignálására használt

nyomatóeszközöket ellenőrizni kell, hogy az összes lenyomat összhangban legyen a gyártási lapon megadott lenyomattal.

9.35 Egy gyártási tételhez kiadott nyomtatott címkéket gondosan azonosítani kell, hogy megfeleljenek a gyártási előírásban szereplő minőségi követelményeknek.. E vizsgálat eredményeit dokumentálni kell.

9.36 A gyártási laphoz a felhasználtakat reprezentáló nyomtatott címkét csatolni kell.

#### **9.4 Csomagolási és címkézési műveletek**

9.40 Dokumentált eljárásokat kell kidolgozni annak biztosítására, hogy megfelelő csomagolóanyagokat és címkéket használjanak fel.

9.41 A címkézési műveleteket úgy kell megtervezni, hogy megakadályozzák az összekeveredést. Más közttermékekkel vagy gyógyszerhatóanyagokkal végzett műveletektől fizikailag vagy térbelileg el kell választani.

9.42 A közttermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok csomagolóanyagain alkalmazott címkéknek tartalmazniuk kell a termék nevét, vagy azonosító kódját, gyártási számát, továbbá a tárolás feltételeit, abban az esetben, ha ezek az információk kritikusak a közttermék, vagy gyógyszerhatóanyag minősége szempontjából.

9.43 Ha a köztterméket a gyártó anyagkezelési rendszerének ellenőrzési körén kívüli továbbításra szánják, a gyártó nevét és címét, a tétel mennyiségét, a speciális szállítási feltételeket és különleges jogszabályi követelményeket is fel kell tüntetni a címkén. A lejáratú közttermékeknel és gyógyszerhatóanyagoknál a lejáratú időt a címkén és a vizsgálati műbizonylaton kell jelezni. Az idővel újraminősítendő közttermékeknel és gyógyszerhatóanyagoknál az újraminősítés dátumát a címkén és/vagy a vizsgálati műbizonylaton kell jelezni.

9.44 A csomagoló és címkéző berendezéseket közvetlenül a használat előtt ellenőrizni kell, biztosítva, hogy a következő csomagolási művelethez szükségtelen összes anyagot eltávolították. Ezt a vizsgálatot a gyártási lapokon, a csomagoló berendezés nyilvántartásában vagy más dokumentációs rendszerben dokumentálni kell.

9.45 A becsomagolt és felcímkézett közttermékeket, vagy gyógyszerhatóanyagokat meg kell vizsgálni, hogy a csomagolóanyagok és a gyártási tételben lévő csomagok a megfelelő címkét viselik. Ez a vizsgálat a csomagolási művelet részét kell képezze. Ezen vizsgálatok eredményeit fel kell jegyezni a gyártási vagy ellenőrzési lapokra.

9.46 A gyártó ellenőrzési körén kívülre szállított köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag csomagolótartályait úgy kell leplombálni, hogyha a plomba megsérülne vagy hiányozna, a fogadó felet azonnal figyelmeztesse arra, hogy a tartalomban változás következhetett be.

## **10. Tárolás és kiszállítás**

### **10.1 Raktározás**

10.10 Az összes anyag megfelelő feltételek közötti (pl. szükség esetén szabályozott hőmérsékleten és páratartalomnál) tárolását biztosítani kell. A tárolási feltételekről nyilvántartást kell vezetni, alapul véve az anyagok tulajdonságait.

10.11 Hacsak nincs alternatív rendszer a karanténba zárt, visszautasított, visszaszállított vagy visszahívott anyagok akaratlan vagy jogosulatlan felhasználásának megakadályozására, a fenti anyagok felhasználásáról szóló döntés meghozataláig ideiglenes tárolásra külön raktárhelyiséget kell kijelölni.

### **10.2 Kiszállítás**

10.20 A gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek csak akkor szállíthatók ki harmadik fél számára nagykereskedelmi elosztásra, ha azokat a minőségügyi egység(ek) már felszabadítottá(k). Gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek karantén státuszban átvihetők a vállalat ellenőrzési körébe tartozó másik egységhez, ha arra a minőségügyi egység(ek) engedélyt ad(nak) és megfelelő helyi ellenőrzések és dokumentáció állnak rendelkezésre.

10.21 Gyógyszerhatóanyagokat és köztitermékeket oly módon kell szállítani, hogy minőségük kedvezőtlenül ne változzon.

10.22 A gyógyszerhatóanyagra vagy köztitermékre vonatkozó speciális szállítási és tárolási feltételeket a címkén fel kell tüntetni.

10.23 A gyártónak kell biztosítania, hogy a szerződés szerinti átvevő fél (szerződő fél) a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék szállításakor ismerje és tartsa be a megfelelő szállítási és tárolási feltételeket.

10.24 Olyan rendszerrel rendelkezni kell, melynek segítségével minden egyes köztitermék és/vagy gyógyszerhatóanyag gyártási tétel kereskedelmi elosztása könnyen nyomon követhető legyen esetleges visszahívás esetére.

## **11. Laboratóriumi ellenőrzések**

### **11.1 Általános szabályok**

11.10 A független minőségügyi egység(ek)nek megfelelő laboratóriumi felszereléssel kell rendelkezniük.

11.11 Dokumentált eljárásokat kell kidolgozni, melyek leírják az anyagok mintavételét, vizsgálatát, jóváhagyását vagy visszautasítását, továbbá a laboratóriumi adatok jegyzőkönyvezését és tárolását. A 6.6 fejezetnek megfelelően laboratóriumi jegyzőkönyveket kell vezetni.

11.12 Az összes minőségi követelménynek, mintavételi tervnek és vizsgálati eljárásnak tudományosan megalapozottnak és alkalmasnak kell lennie annak biztosítására, hogy az alapanyagok, köztitermékek, gyógyszerhatóanyagok, továbbá a címkék és csomagolóanyagok elfogadott minőségi és/vagy tisztasági követelményeket kielégítsenek. A minőségi követelmények és vizsgálati eljárások a törzskönyvi bejegyzésben foglaltakkal megegyezők legyenek. Létezhetnek további minőségi követelmények is a törzskönyvi bejegyzésben foglaltak mellett. A minőségi követelményeket, mintavételi terveket és vizsgálati eljárásokat, beleértve a rajtuk végrehajtott változtatásokat is, a megfelelő érintett egységnek kell leírnia, majd a minőségügyi egység(ek)nek kell átvizsgálni(uk) és jóváhagyni(uk).

11.13 Az elfogadott előírásoknak megfelelő és a minőségi követelményeket a gyártástechnológiával összhangban megfelelő minőségi követelményeket kell megállapítani a gyógyszerhatóanyagokra. A minőségi követelményeknek tartalmazniuk kell a szennyezések (pl. szerves szennyezések, szervesetlen szennyezések, és maradvány oldószerek) behatárolását is. Ha a gyógyszerhatóanyag minőségi követelményeivel rendelkezik mikrobiológiai tisztaságra, akkor az összes csíraszámra és kizárt organizmusokra megfelelő határokat kell megállapítani és betartani. Ha a gyógyszerhatóanyag minőségi követelményeivel rendelkezik endotoxinokra, akkor megfelelő határokat kell megállapítani és betartani.

11.14 A laboratóriumi ellenőrző eljárásokat be kell tartani és a végrehajtás időpontjában kell dokumentálni. A fentebb leírt eljárásoktól való valamennyi eltérést dokumentálni és indokolni kell.

11.15 Valamennyi minőségi követelményen kívül eső eredményt (OOS) meghatározott eljárás szerint kell kivizsgálni és dokumentálni. Ennek az eljárásnak elő kell írnia az adatok elemzését, annak megállapítását, hogy létezik-e jelentős probléma, a hibajavító intézkedésekhez a feladatok szétosztását, és a következtetések levonását. OOS eredményeket követő valamennyi újramintázást és/vagy újraminősítést dokumentált eljárás szerint kell elvégezni.

11.16 Reagenseket és standard oldatokat írásbeli eljárásokat követve kell elkészíteni és felcímkézni. Az analitikai reagenseknél vagy normál oldatoknál „Felhasználható ..-ig” keltezéseket kell indokolt esetben alkalmazni.

11.17 Megfelelő elsődleges referencia standardokat kell beszerezni a gyógyszerhatóanyagok gyártásához. Minden egyes elsődleges referencia standard forrását dokumentálni kell. A szállító előírásainak megfelelően nyilvántartást kell vezetni minden egyes elsődleges referencia standard tárolásáról és felhasználásáról. Hivatalosan elismert forrásból beszerezett elsődleges referencia standardok rendszerint vizsgálat nélkül felhasználhatók, ha a szállítói előírásoknak megfelelő körülmények között tárolják őket.

11.18 Ha egy elsődleges referencia standard nem szerezhető be hivatalosan elismert forrásból, készíteni kell „házon belüli elsődleges standardot”. Az elsődleges referencia standard azonosságának és tisztaságának megállapítására megfelelő vizsgálatokat kell alkalmazni. Ezen vizsgálatok dokumentációját meg kell őrizni.

11.19 A másodlagos referencia standardokat megfelelő módon kell elkészíteni, azonosítani, megvizsgálni, jóváhagyni és tárolni. A másodlagos referencia standard minden egyes gyártási tételének megfelelőségét az első felhasználás előtt elsődleges referencia standarddal kell összehasonlítani. Minden egyes másodlagos referencia standard gyártástételt időközönként újra kell minősíteni, írott utasításnak megfelelően.

## **11.2 Köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok vizsgálata**

11.20 Minden egyes köztitermék és gyógyszerhatóanyag gyártási tételnél megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell elvégezni, hogy megállapítsák mennyiben felelnek meg a minőségi követelményeknek.

11.21 Minden egyes gyógyszerhatóanyagra egy különösen ellenőrzött gyártási folyamatban előállított tipikus gyártási tételben jelenlévő azonosított és azonosítatlan szennyezőket leíró szennyezésprofil kell rendszerint megállapítani. A szennyezésprofilnak tartalmaznia kell minden egyes észlelt szennyezés azonosságát, vagy valamilyen kvalitatív analitikai megjelölését (pl. retenciós időt), tartományát, és minden egyes azonosított szennyezés besorolását (pl. szervetlen, szerves, oldószer). A szennyezésprofil rendszerint a gyógyszerhatóanyag gyártási eljárásától és eredetétől függ. Általában növényi vagy állati szövet eredetű gyógyszerhatóanyagoknál nincs szükség szennyezésprofilokra. Biotechnológiai szempontokra az ICH Q6B irányelvek vonatkoznak.

11.22 Megfelelő időközönként a szennyezési profilt össze kell vetni a hatóságnak benyújtott kérelemben szereplő szennyezésprofillal, vagy össze kell hasonlítani történeti előzmények adataival az alapanyagokban, berendezések üzemeltetési paramétereiben, vagy a gyártástechnológiában végrehajtott módosítások eredményeként a gyógyszerhatóanyagban bekövetkezett változások kimutatása céljából.

11.23 Ahol mikrobiális minőséget specifikálnak, megfelelő mikrobiológiai vizsgálatokat kell végezni minden egyes köztitermék és gyógyszerhatóanyag gyártási tételén.

### **11.3 Analitikai eljárások validálása**

lásd a 12. fejezetet.

### **11.4 Analitikai bizonylatok**

11.40 Kérésre hitelt érdemlő analitikai bizonylatokat kell kiszolgáltatni minden egyes köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag gyártási tételhez.

11.41 Az analitikai bizonylaton meg kell adni a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag nevére, ezen belül ahol indokolt, a minőségére, gyártási számára és felszabadításának keltére vonatkozó információt. Lejáratú idővel rendelkező köztitermékekénél és gyógyszerhatóanyagoknál a lejárat dátumát a címkén és az analitikai bizonylaton is fel kell tüntetni. Idővel újrazivsgálendő/minősítendő köztitermékekénél és gyógyszerhatóanyagoknál az újraminősítés dátumát a címkén és/vagy az analitikai bizonylaton kell megjelölni.

11.42 A bizonylaton fel kell sorolni a gyógyszerkönyvi vagy vevői követelmények szerint elvégzett minden egyes vizsgálatot, ezen belül az elfogadhatósági követelményeket és a kapott számszerű eredményeket (ha a vizsgálati eredmények számszerűek).

11.43 A bizonylatokat keltezéssel és a minőségügyi egység(ek) feljogosított személyeinek aláírásával kell ellátni, és fel kell rajtuk tüntetni az eredeti gyártó nevét, címét és telefonszámát. Ahol az analízist átcsomagoló vagy átdolgozó cég végezte el, az analitikai bizonylaton az átcsomagoló/átdolgozó nevét, címét és telefonszámát, valamint az eredeti gyártó nevére történő utalást kell feltüntetni.

11.44 Ha átcsomagoló/átdolgozók, ügynökök, közvetítők nevében adnak ki új bizonylatokat, ezeken a bizonylatokon fel kell tüntetni az analízist végző laboratórium

nevét, címét és telefonszámát. Ezeknek utalást kell tartalmazniuk az eredeti gyártó nevére és címére, továbbá a gyártási tétel eredeti bizonylatára is, melynek másolatát csatolni kell.

### **11.5 Gyógyszerhatóanyagok stabilitás-vizsgálata**

11.50 Dokumentált, folyamatos vizsgálati tervet kell készíteni a gyógyszerhatóanyagok stabilitási jellemzőinek vizsgálatára és az eredményeket a megfelelő tárolási feltételek, újraminősítési, vagy lejáratidő megállapítására kell felhasználni.

11.51 A stabilitásvizsgálat során alkalmazott vizsgálati eljárásoknak validálnak és stabilitásra utalóknak kell lenniük.

11.52 A stabilitásvizsgálati mintákat olyan tartályokban kell tárolni, amelyek szimulálják a kereskedelmi forgalmazásra alkalmazott csomagolóanyagot. Például, ha a gyógyszerhatóanyagot rostlemez hordókban elhelyezett zsákokba csomagolva forgalmazzák, a stabilitásvizsgálati minták ugyanolyan anyagú zsákokba és a forgalmazáshoz használt dobokéhoz hasonló, vagy azzal megegyező anyagösszetételű kisebb léptékű dobokba csomagolhatók.

11.53 Rendszerint a kereskedelmi céllal gyártott első három gyártási tételt kell a stabilitás vizsgálati tervbe bevenni, az újraminősítési, vagy lejáratidő megállapítására. Azonban, ha az előzetes vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a gyógyszerhatóanyag várhatóan legalább két évig stabil marad, három gyártási tételnél kevesebb is elegendő.

11.54 Ettől kezdve a gyártott gyógyszerhatóanyagok évente legalább egy gyártási tételét (kivéve, hogyha abban az évben egyet sem gyártottak) be kell vonni a stabilitás vizsgálati tervbe és legalább évente meg kell vizsgálni a stabilitás igazolására.

11.55 A rövid eltarthatósági idejű gyógyszerhatóanyagokat gyakrabban kell vizsgálni. Például azoknál a biotechnológiai/biológiai és más gyógyszerhatóanyagoknál, amelyek egy éves, vagy annál rövidebb eltarthatósággal rendelkeznek, stabilitás vizsgálati mintákat havonta kell venni és vizsgálni az első három hónapban, majd azt követően három hónapos időközönként. Ha vannak olyan adatok, amelyek azt igazolják, hogy a gyógyszerhatóanyag stabilitása megfelelő, a specifikus vizsgálati időtartamok (pl. 9 hónapos vizsgálat) megszüntetése fontolóra vehető.

11.56 Ahol alkalmazható, a stabilitásvizsgálati tárolási feltételeknek összhangban kell állniuk az ICH stabilitásvizsgálati irányelveivel.

## **11.6 Lejárat és újvizsgálati idő meghatározása**

11.60 Amikor köztiterméket a gyártói anyagellenőrzési rendszer ellenőrzési körén kívüli átadásra szánunk, és lejárati, vagy újraminősítési időt jelölnek meg, rendelkezésre kell állni az azt alátámasztó stabilitási adatoknak (pl. irodalomban közzétett adatoknak, vizsgálati eredményeknek).

11.61 Gyógyszerhatóanyag lejárati, vagy újraminősítési idejét stabilitásvizsgálatokból származó adatok kiértékelésére kell alapozni. Általánosan elterjedt gyakorlat az újraminősítési idő, nem pedig a lejárati idő alkalmazása.

11.62 Kísérleti gyártási léptékű gyártási tételekre alapozhatók az előzetes gyógyszerhatóanyag lejárati, vagy újraminősítési ideje, ha (1) a kísérleti gyártási léptékű tételekhez olyan gyártási módszert és eljárást alkalmaznak, amelyek az ipari gyártási léptékben alkalmazandó végső gyártástechnológiát szimulálják; és (2) a gyógyszerhatóanyag minősége az ipari léptékben gyártandó anyagot képviseli.

11.63 Az újraminősítés elvégzésének céljára reprezentatív mintát kell venni.

## **11.7 Ellenminták**

11.70 Becsomagolt és a készletben tartott tartalék minták a gyógyszerhatóanyag gyártási tételek minőségének esetleges jövőbeni vizsgálatának céljára, és nem stabilitásvizsgálati célokra szolgálnak.

11.71 Megfelelő azonosító jelölésekkel ellátott ellenmintákat kell minden egyes gyógyszerhatóanyag gyártási tételből a gyártási tétel gyártó által megjelölt lejárati idejét követő egy évig, vagy a gyártási tétel értékesítését követő három évig megőrizni, a hosszabb időtartamot választva. Az újraminősítési idővel rendelkező gyógyszerhatóanyagoknál hasonló tartalékmintákat kell megőrizni a gyártási tételnek a gyártó által történt teljes értékesítését követő három évig.

11.72 Az ellenmintát ugyanolyan csomagolórendszerben kell tárolni, amilyenben a gyógyszerhatóanyagot tartják, vagy olyanban, ami egyenértékű, vagy nagyobb védelmet nyújt, mint a forgalmazáshoz alkalmazott csomagolórendszer. Legalább két teljes gyógyszerkönyvi analitikai vizsgálat szerinti, vagy amennyiben nincs gyógyszerkönyvi minőségi előírat, két teljes analitikai vizsgálat elvégzéséhez elegendő mennyiséget kell ellenmintaként megőrizni.

## **12. Validálás**

### **12.1 Validálási irányelvek**



12.10 A vállalat általános politikáját, terveit és validálási szemléletét, ezen belül a gyártástechnológiák, tisztítási eljárások, analitikai módszerek, gyártásközi ellenőrzés vizsgálati eljárásai, valamint a számítógépes rendszerek validálását dokumentálni kell, továbbá minden egyes validálási fázis megtervezéséért, átvizsgálásáért, jóváhagyásáért és dokumentálásáért felelős személyeket írásban kell megjelölni.

12.11 A kritikus paramétereket/tulajdonságokat rendszerint a fejlesztési fázis során, vagy történeti adatokból kell megállapítani, és meg kell határozni a reprodukálható üzemeltetéshez szükséges tartományokat. Ennek magában kell foglalnia:

- A gyógyszerhatóanyag jellemzését a kritikus terméktulajdonságokkal;
- Azon technológiai paraméterek megállapítását, amelyek a gyógyszerhatóanyag kritikus minőségi tulajdonságait befolyásolhatják;
- Minden kritikus gyártási paraméter tartományának meghatározását, amit a rutin gyártás és ellenőrzés folyamán alkalmaznak.

11.12 A validálást ki kell terjeszteni azokra a műveletekre, amelyek kritikusak a gyógyszerhatóanyag minőségére és tisztaságára.

## **12.2 Validálás dokumentálása**

12.20 Írásbeli validálási tervet kell összeállítani, amely részletesen előírja, hogy egy konkrét folyamat validálását hogyan fogják elvégezni. A tervet a minőségügyi egység(ek)nek és más kijelölt egységeknek át kell vizsgálniuk, és jóvá kell hagyniuk.

12.21 A validálási tervnek részletesen ismertetnie kell a kritikus gyártási lépéseket és elfogadhatósági követelményeket, továbbá a lefolytatandó validálástípust (pl. retrospektív, prospektív, egyidejű), és a gyártásmenetek számát.

12.22 El kell készíteni a validálási tervre hivatkozó validálási jegyzőkönyvet, amely összegzi a kapott eredményeket, kommentálja az észlelt eltéréseket, és levonja a megfelelő következtetéseket, ezen belül változtatásokat javasol az eltérések kiküszöbölésére.

12.23 Valamennyi eltérést a validálási tervtől, a megfelelő indoklással együtt dokumentálni kell.

## **12.3 Kvalifikálás**

12.30 A folyamatvalidálás megkezdése előtt el kell végezni a kritikus berendezések és segédrendszerek megfelelő kvalifikációját. A kvalifikálást rendszerint a következő

tevékenységek egyedileg, vagy kombináltan történő lefolytatásával hajtják végre:

- Tervezési kvalifikálás (DQ): dokumentált igazolása annak, hogy a létesítmények, berendezések, vagy rendszerek előterjesztett műszaki tervei alkalmasak a tervezett célokra.
- Telepítési kvalifikálás (IQ): dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, vagy rendszerek megfelelnek a jóváhagyott műszaki terveknek, a gyártói ajánlásoknak és/vagy a felhasználói követelményeknek.
- Működési kvalifikálás (OQ): dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, vagy rendszerek az előírtaknak megfelelően működnek az előrelátható működési tartományokban.
- Teljesítmény kvalifikálás (PQ): dokumentált igazolása annak, hogy az egymással összekapcsolt berendezések és segédrendszerek képesek a jóváhagyott gyártási módszer és specifikációk alapján történő hatékony és reprodukálható teljesítmény nyújtására.

## **12.4 Folyamatvalidálás**

12.40 A folyamatvalidálás (PV) annak dokumentált bizonyítása, hogy a folyamat az előre megállapított paramétereken belül működtetve képes olyan hatékony és reprodukálható teljesítményre, hogy az előre meghatározott minőségi követelményeknek és egyéb minőségi tulajdonságoknak megfelelő köztiterméket vagy gyógyszerhatóanyagot állítson elő.

12.41 Három validálási szemléletmód van. Az előnyben részesített megközelítés a prospektív validálás, de vannak kivételek, amikor más szemléletmódok alkalmazhatók. Ezek a szemléletmódok és alkalmazhatóságuk az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

12.42 Prospektív validálást kell végezni rendszerint az összes gyógyszerhatóanyag gyártástechnológiánál a 12.12 pontban meghatározottak szerint. Gyógyszerhatóanyag gyártási eljárásnál végzett prospektív validálást a gyógyszerhatóanyagból gyártott gyógyszer-végtermék kereskedelmi értékesítését megelőzően be kell fejezni.

12.43 Egyidejű validálást akkor végeznek, amikor ismételt gyártásmenetből nem állnak rendelkezésre adatok, mert csak korlátozott mennyiségű gyógyszeranyag gyártási tételt állítottak elő, vagy ritkán gyártják ezeket, vagy validáció céljából gyártották és a validációs gyártási tételt módosították. A gyártási tételek felszabadíthatók és forgalomba hozhatók az egyidejű validálás befejezése előtt, ha

alaposan monitorozzák és vizsgálják azokat.

12.44 A retrospektív validálást a jól megalapozott gyártástechnológiák esetében lehet végezni, ahol nincs lényeges minőségi változás a gyógyszeranyag minőségében, ennek következtében a kiindulási anyagban, berendezésekben, rendszerekben, létesítményekben és a gyártási folyamatban. Ez a validálási szemléletmód alkalmazható, ahol:

1. A kritikus minőségi tulajdonságok és kritikus technológiai paraméterek megállapítása már megtörtént;
2. Megfelelő gyártásközi elfogadhatósági követelményeket és ellenőrző eljárásokat honosítottak meg;
3. Személyi hibán, vagy a berendezések alkalmasságától független berendezés-meghibásodásokon kívüli más okoknak tulajdonítható szignifikáns gyártástechnológiai/termékhibák nem fordultak elő; és
4. Megállapításra került a gyógyszerhatóanyagok szennyezésprofilja.

12.45 A retrospektív validálásra kiválasztott gyártási tételeknek a felülvizsgálati időtartam alatt gyártott összes gyártási tételt reprezentálniuk kell, beleértve azokat a gyártási tételeket is, amelyek nem feleltek meg a minőségi követelményeknek, és számbelileg elegendőnek kell lenniük a gyártási folyamat megbízhatóságának igazolására. A folyamat retrospektív validálásához szükséges adatok beszerzése céljából ellenminták vizsgálhatók.

## **12.5 Folyamatvalidálási program**

12.50 A validálásra kijelölt gyártásmenetek számának a gyártástechnológia összetettségétől, vagy a vizsgált technológiai változás mértékétől kell függenie. Prospektív és egyidejű validálásnál három egymást követő sikeres gyártási tétel az irányadó, de előfordulhat olyan helyzet, amikor további gyártásmenetek indokoltak a folyamat egyenletes megbízható voltának bizonyítására (pl. összetett gyógyszerhatóanyag gyártási technológiák, vagy gyógyszerhatóanyag-gyártási folyamatok elhúzódó befejezési/átfutási időikkel). Retrospektív validálásnál általában tíztől harmincig terjedő, egymást követő gyártási tétel adatait kell megvizsgálni a gyártási folyamat egyenletes megbízhatóságának megállapítására, de kevesebb sarzs is vizsgálható indokolt esetben.

12.51 A kritikus technológiai paramétereket a folyamatvalidálási vizsgálatok során kell

ellenőrizni és monitorozni. A minőséggel össze nem függő technológiai paramétereket, például az energiafogyasztás vagy a berendezések elhasználódásának minimalizálását szabályozó paramétereket nem szükséges bevonni a folyamatvalidálásba.

12.52 A folyamatvalidálásnak azt kell igazolnia, hogy minden egyes gyógyszerhatóanyagnál a szennyezésprofil az előírt határokon belül van. A szennyezésprofilnak összemérhetőnek, vagy jobbnak kell lennie a történeti adatoknál, és ahol ez alkalmazható, jobbnak kell lennie a technológiai fejlesztés során, vagy azon gyártási tételeknél meghatározott profilnál, melyeket a döntő fontosságú klinikai és toxikológiai vizsgálatokhoz használtak.

## **12.6 Validált rendszerek időszakos átvizsgálása**

12.60 A rendszereket és folyamatokat időnként értékelni kell annak igazolására, hogy még mindig a validálással bizonyított módon működnek. Ahol a rendszeren, vagy folyamaton nem hajtottak végre lényeges változtatásokat, és a minőségügyi átvizsgálás azt igazolja, hogy a rendszer, vagy folyamat egyenletes megbízhatósággal szolgáltat a minőségi követelményeknek megfelelő adatokat, rendszerint nincs szükség ismételt validálásra.

## **12.7 Tisztításvalidálás**

12.70 A tisztítási eljárásokat rendszerint validálni kell. Általában a tisztításvalidálásnak azokra a helyzetekre vagy gyártási lépésekre kell irányulnia, ahol az anyagok elszennyeződése vagy átvitele jelenti a legnagyobb kockázatot a gyógyszerhatóanyag minőségére. Például korai gyártási stádiumban szükségtelen lehet a berendezések tisztítási eljárásainak a validálása, amennyiben a maradványokat a rákövetkező tisztítási lépésekkel eltávolítják.

12.71 A tisztítási eljárásoknak tükrözniük kell a berendezések tényleges használati profiljait. Ha ugyanazon berendezésekben különféle gyógyszerhatóanyagokat vagy köztitermékeket gyártanak, és a berendezéseket ugyanazzal az eljárással tisztítják, akkor reprezentatív köztiterméket vagy gyógyszerterméket kell kiválasztani a tisztításvalidálás céljára. Ezt a kiválasztást az oldhatóságra és a tisztítás nehézségi fokára, továbbá a hatásereőség, toxicitás és stabilitás alapján végzett maradvány-határértékek számítására kell alapozni.

12.72 A tisztításvalidálási tervnek le kell írnia a tisztítandó berendezéseket, eljárásokat, anyagokat, elfogadható tisztítási szinteket, monitorozandó és szabályozandó paramétereket és analitikai módszereket. A tervnek jeleznie kell a

veendő minták típusát is, továbbá azt is, hogy azokat hogyan gyűjtik össze, és hogyan címkézik.

12.73 A mintavételbe be kell vonni a tamponozást, öblítést vagy alternatív módszereket (pl. közvetlen extrakciót), ahogyan a legmegfelelőbb, azért, hogy mind az oldhatatlan, mind az oldható maradványokat kimutassuk. Az alkalmazott mintavételi módszereknek alkalmasaknak kell lenniük a berendezések felületén tisztítás után visszamaradó maradványok kvantitatív mérésére. A tamponos mintavétel lehet, hogy nem valósítható meg a termékkel érintkező felületek készülékek konstrukciója és/vagy technológiai korlátok (pl. tömlők, szállító csővezetékek, kis nyílásokkal ellátott, vagy mérgező anyagokat kezelő reaktortartályok, továbbá kisméretű, bonyolult szerkezetű berendezések, mint a mikronizálók és mikrofluidizálók belső felületei) miatt.

12.74 A maradványok vagy a szennyezők kimutatására érzékeny validált analitikai módszereket kell alkalmazni. Minden egyes analitikai módszernél a kimutatási határnak elégségesen érzékenynek kell lennie ahhoz, hogy a maradvány, vagy szennyező megállapított elfogadhatósági szintjét kimutassa. Meg kell határozni a módszer elérhető visszanyerési szintjét. A maradvány határértékeknek gyakorlatilag használhatónak, elérhetőnek, igazolhatónak és a legkárosabb maradványra alapozottnak kell lenniük. Határértékeket a gyógyszerhatóanyag, vagy legártalmasabb komponensének legkisebb ismert farmakológiai, toxikológiai vagy fiziológiai hatása alapján lehet megállapítani.

12.75 Berendezés tisztítási/fertőtlenítési vizsgálatokat kell mikrobiológiai és endotoxin szennyezésre kezdeményezni azoknál a gyártástechnológiáknál, ahol fennáll a gyógyszerhatóanyagban lévő összes csíraszám vagy endotoxinok csökkentésének szükségessége, vagy más olyan technológiáknál, ahol az ilyen szennyezés gondot jelenthet (pl. steril termékek gyártásához használt nem steril gyógyszerhatóanyagoknál).

12.76 A tisztítási eljárásokat validálás után megfelelő időközönként monitorozni kell annak biztosítására, hogy ezek az eljárások a rutinszerű gyártás során hatékonyak. A berendezések tisztasága monitorozható analitikai vizsgálatokkal és vizuálisan megvizsgálva, ahol ez megvalósítható. A vizuális vizsgálat a kis területeken koncentráldott makroszkópikus szennyeződések kimutatását teszi lehetővé, amelyek egyébként kimutathatatlanok lennének mintavétellel és/vagy analízissel.

## **12.8 Analitikai módszerek validálása**

12.80 Az analitikai módszereket validálni kell, kivéve, hogyha az alkalmazott módszer a vonatkozó gyógyszerkönyvben, vagy más elfogadott irányadó szakirodalomban szerepel. Mindazonáltal az összes alkalmazott vizsgálati módszer alkalmasságát a tényleges alkalmazási körülmények között igazolni és dokumentálni kell.

12.81 A módszereket az analitikai módszerekről szóló ICH irányelvekben szereplő jellemzők figyelembevételével kell validálni. Az elvégzett analitikai validálás mértékének tükröznie kell az analízis célját és a gyógyszerhatóanyag gyártási folyamatának fázisát.

12.82 Kvalifikálni kell az analitikai berendezések megfelelő minősítését, mielőtt az analitikai módszerek validálása megkezdődik.

12.83 A validált analitikai módszer valamennyi módosításáról teljes körű nyilvántartást kell vezetni. Az ilyen nyilvántartásnak tartalmaznia kell a módosítás okát és a megfelelő adatokat annak igazolására, hogy a módosítás olyan pontosságú és megbízhatóságú eredményeket szolgáltat, mint az eredetileg jóváhagyott módszer.

### **13. Változáskövetés**

13.10 Hivatalos változáskövetési rendszert kell létrehozni az összes olyan változtatás kiértékelésére, amelyek a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártását és ellenőrzését befolyásolhatják.

13.11 Írásbeli eljárásokat kell készíteni az alapanyagokban, minőségi követelményekben, analitikai módszerekben, gyártólétesítményekben, segédrendszerekben, berendezésekben (beleértve a számítógép hardvert), gyártási lépésekben, címkéző- és csomagolóanyagokban és számítógép szoftverben bekövetkezett/végrehajtott változ(tat)ások azonosításáról, dokumentálásáról, megfelelő átvizsgálásáról és jóváhagyásáról.

13.12 Valamennyi GMP-vonatkozású változtatásra irányuló javaslatot a megfelelő szervezeti egységeknek kell megfogalmazniuk, áttekinteniük és jóváhagyniuk, majd a minőségügyi egység(ek)nek kell felülvizsgálniuk és jóváhagyniuk.

13.13 Meg kell vizsgálni a javasolt változtatás potenciális hatását a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag minőségére. Besorolási eljárás segítséget jelenthet egy validált gyártási folyamat változtatásainak igazolásához szükséges vizsgálati szint, validálás és dokumentálás meghatározásában. A változtatások osztályozhatók (pl. kisebbként, jelentősként) a változtatások természetétől, terjedelmétől és a folyamatra gyakorolt

hatásától függően. Tudományos alapon kell meghatározni, milyen további analitikai és validálási vizsgálatok felelnek meg egy validált folyamat változtatásának igazolására.

13.14 Jóváhagyott változtatások végrehajtásakor intézkedni kell annak biztosítására, hogy a változtatásokkal érintett összes dokumentumot felülvizsgálják.

13.15 A változást követően, a változtatás szerint előállított vagy vizsgált első gyártási tételeket értékelni kell.

13.16 A kritikus változásoknál meg kell vizsgálni, hogy milyen hatást fejtenek ki a megállapított újraminősítési vagy lejáratidőkre. Szükség esetén a módosított technológiával gyártott köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag mintákat gyorsított stabilitás vizsgálatnak kell alávetni, és/vagy ki kell ezzel bővíteni a stabilitás-monitorozási programot.

13.17 A gyógyszerformák aktuális gyártóit értesíteni kell a jóváhagyott gyártási és ellenőrzési eljárások változásairól, melyek a gyógyszerhatóanyag minőségét befolyásolhatják.

## **14. Anyagok visszautasítása és ismételt felhasználása**

### **14.1 Visszautasítás**

14.10 A jóváhagyott minőségi követelményeknek nem megfelelő köztitermékeket és gyógyszerhatóanyagokat nem megfelelő jelöléssel kell ellátni, és karanténba kell helyezni. Ezek a köztitermékek, vagy gyógyszerhatóanyagok az alább leírtak szerint újragyárthatók vagy átdolgozhatók. A visszautasított anyagokról szóló végső rendelkezést jegyzőkönyvezni kell.

### **14.2 Visszadolgozás (reprocessing)**

14.20 Általánosan elfogadható, hogy a köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag – beleértve a szabványoknak, vagy minőségi követelményeknek nem megfelelőt is – visszavihető a gyártásba és újragyártható kristályosítás vagy más megfelelő kémiai vagy fizikai eljárások (pl. desztilláció, szűrés, kromatográfia, őrlés) megismétlésével, amelyek a jóváhagyott gyártástechnológia részét képezik. Azonban ha a sarzsok többségénél alkalmaznak visszadolgozást, akkor azt a gyártástechnológia részeként kell szerepeltetni.

14.21 Gyártási lépés folytatása azt követően, hogy gyártásközi ellenőrzés kimutatta, hogy a lépés még nem fejeződött be, a gyártás részének minősül. Ez nem minősül visszadolgozásnak.

14.22 Az el nem reagált anyag visszavitele gyártási folyamatba, és egy kémiai reakció megisméltése visszadolgozásnak minősül, kivéve, hogyha ez a jóváhagyott technológia része. Az ilyen visszadolgozást alapos vizsgálatnak kell megelőznie annak biztosítására, hogy a köztitermék vagy a gyógyszerhatóanyag minősége ne változzon kedvezőtlenül a melléktermékek és túlreagált anyagok potenciális képződésének köszönhetően.

### **14.3 Átdolgozás (reworking)**

14.30 Mielőtt elfogadott szabványoknak, vagy minőségi követelményeknek nem megfelelő gyártási tételek átdolgozására döntést hoznak, a nem megfelelés okának megállapítására kivizsgálást kell lefolytatni.

14.31 A már átdolgozott sarzsokat megfelelő értékelésnek, vizsgálatnak, indokolt esetben stabilitásvizsgálatnak és dokumentálásnak kell alávetni annak igazolására, hogy az átdolgozott termék az eredeti technológiával előállított termékkel egyenértékű minőségű. Gyakran az egyidejű (concurrent) validálás a megfelelő validálási szemléletmód az átdolgozási eljárásoknál. Ebből felállítható egy munkaterv az átdolgozási eljárás, annak kivitelezési módja és a várható eredmények meghatározására. Ha csak egy átdolgozandó gyártási tétel van, akkor elég egy jelentést írni, és a sarzs felszabadítható, amint azt elfogadhatónak találják.

14.32 Eljárásokat kell kidolgozni minden egyes átdolgozott gyártási tétel szennyezésprofiljának a jóváhagyott technológiával gyártott tételekkel való összehasonlítására. Amennyiben rutinszerű analitikai módszerek elégtelenek az átdolgozott tétel jellemzésére, pótlólagos módszereket kell alkalmazni.

### **14.4 Anyagok és oldószerek visszanyerése**

14.40 Reagensek, köztitermékek vagy a gyógyszerhatóanyag visszanyerése (pl. anyalúgból vagy szűrletből) megengedhető, feltéve, hogy a visszanyerés jóváhagyott eljárások alapján történik, és a visszanyert anyagok a tervezett felhasználásukhoz alkalmas minőségi követelményeknek felelnek meg.

14.41 Oldószerek visszanyerhetők és felhasználhatók ugyanazon gyártástechnológiákban, vagy más gyártási folyamatokban is, feltéve, hogy a regenerálási eljárásokat szabályozzák és monitorozzák, hogy az oldószerek ismételt felhasználás, vagy más elfogadott anyagokkal való összekeverés előtt a megfelelő szabványkövetelményeket kielégítik.

14.42 Friss és regenerált oldószerek és reagensek egymással elegyíthetők, ha



megfelelő vizsgálat bizonyította alkalmasságukat mindazon gyártási folyamatokra, amelyekben felhasználhatóságuk szóba jöhet.

14.43 Regenerált oldószerek, anyalúgok és más visszanyert anyagok felhasználását megfelelő módon kell dokumentálni.

#### **14.5 Visszaszállított anyagok**

14.50 Visszaszállított köztitermékeket, vagy gyógyszerhatóanyagokat visszaszállítottként kell megjelölni, és karanténba helyezni.

14.51 A visszaszállított köztitermékeket, vagy gyógyszerhatóanyagokat célszerűen újra kell gyártani, át kell dolgozni, vagy meg kell semmisíteni, ha azok a körülmények, amelyek között a visszaszállított köztitermékeket, vagy gyógyszerhatóanyagokat visszaszállításuk előtt vagy közben tárolták, vagy szállították, vagy a csomagolótartályaik állapota kétségessé teszi minőségüket,

14.52 A visszaszállított köztitermékekről, vagy gyógyszerhatóanyagokról nyilvántartást kell vezetni. Minden egyes visszaszállításról a dokumentációnak tartalmaznia kell:

- A címzett/bizományos nevét és címét
- A köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag nevét, gyártási számát, visszaszállított mennyiségét
- A visszaszállítás okát
- A visszaszállított köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag egyéb célú felhasználásáról, vagy megsemmisítéséről.

### **15. Panaszok és visszahívások**

15.10 A minőséggel kapcsolatos összes panaszt, akár szóban, akár írásban érkezett, jegyzőkönyvezni kell, és írásbeli eljárás szerint ki kell vizsgálni.

15.11 A panaszjegyzőkönyveknek tartalmazniuk kell:

- A panaszos nevét és címét;
- A panaszt benyújtó személy nevét (és ahol szükséges, a beosztását) és telefonszámát;
- A kifogás természetét (ezen belül a gyógyszerhatóanyag nevét és gyártási számát);

- A panasz vételének keltét;
- Az először foganatosított intézkedést (ezen belül dátumokat és az intézkedő személy megnevezését);
- Valamennyi utóellenőrzési intézkedést;
- A panasz kezdeményezőjének adott választ (beleértve a válasz elküldésének keltét); és
- A végső döntést a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag sarzsról, vagy tételről.

15.12 A panaszjegyzőkönyveket meg kell őrizni a trendek, termékkel összefüggő minőségi panasz gyakoriság és a súlyosság kiértékelése céljából, hogy ha szükséges, azonnali hibajavító intézkedésre kerüljön sor.

15.13 Írásbeli eljárást kell készíteni, amely meghatározza azokat a körülményeket, melyek közt egy köztitermék, vagy gyógyszerhatóanyag visszahívását kell fontolóra venni.

15.14 A visszahívási eljárásnak meg kell jelölnie, kiket kell bevonni az információk értékelésébe, hogyan kell visszahívást kezdeményezni, kiket kell a visszahívásról tájékoztatni, és hogyan kell a visszahívott anyagot kezelni.

15.15 Súlyos vagy potenciálisan életveszélyes helyzetben a helyi országos és/vagy nemzetközi hatóságokat tájékoztatni kell, és tanácsukat kell kérni.

## **16. Szerződéses gyártás, beleértve a laboratóriumokat is**

16.10 Az összes szerződéses gyártónak (ezen belül a laboratóriumoknak) meg kell felelnie az ebben az útmutatóban meghatározott GMP előírásoknak. Külön figyelmet kell fordítani a keresztszennyeződés megakadályozására és a nyomonkövethetőség fenntartására.

16.11 A szerződéses gyártókat (beleértve a laboratóriumokat) a bér munkaadónak meg kell vizsgálnia. A bér munka helyszínein kell megállapítania, hogy végzendő műveletek a GMP-nek megfelelően történnek.

16.12 Írásbeli és jóváhagyott szerződést vagy hivatalos egyezményt kell készíteni a bér munkaadó és bér munkavállaló között, amely részletesen meghatározza mindegyik fél GMP szerinti kötelezettségeit, ezen belül a minőségügyi intézkedéseit is.

16.13 A szerződésnek lehetővé kell tennie a bér munkaadó számára a bér munkavállaló létesítményeinek auditálását a GMP előírásainak való megfelelés

szempontjából.

16.14 Ahol alvállalkozó bevonható, a bér munkavállaló ne adjon át harmadik félnek a szerződés értelmében semmilyen rábízott munkát az előkészületeknek a bér munkaadó általi előzetes értékelése és jóváhagyása nélkül.

16.15 A gyártási lapokat és laboratóriumi jegyzőkönyveket azon a gyártóhelyen kell könnyen hozzáférhetően megőrizni, ahol a tevékenységet folytatják.

16.16 A gyártási eljárásban, berendezésekben, vizsgálati módszerekben, specifikációkban vagy más szerződéses követelményekben ne hajtsanak végre változtatásokat, kivéve, hogyha a bér munkaadót ezekről tájékoztatják, és a megbízó a változtatásokat jóváhagyja.

## **17. Ügynökök, közvetítők, forgalmazók, nagykereskedők, átcsomagolók és átcímkezők**

### **17.1 Alkalmazhatóság**

17.10 Ez a fejezet a gyártón kívül valamennyi félre vonatkozik, aki gyógyszerhatóanyagot vagy köztiterméket forgalmaz és/vagy birtokában tart, átcsomagol, átcímkező, kezel, forgalmaz vagy tárol.

17.11 Az összes ügynöknek, közvetítőnek, forgalmazónak, nagykereskedőnek, átcsomagolónak és átcímkezőnek meg kell felelnie az ebben az útmutatóban meghatározott GMP előírásoknak.

### **17.2 Értékesített gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek nyomon követhetősége.**

17.20 Az ügynököknek, közvetítőknek, forgalmazóknak, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak, vagy átcímkezőknek biztosítani kell az általuk értékesített köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok nyomon követhetőségét. A megőrzendő és hozzáférhető dokumentumoknak tartalmazniuk kell:

- Az eredeti gyártó megnevezését
- Az eredeti gyártó címét
- Beszerzési megrendeléseket
- Fuvarleveleket (szállítási dokumentációt)
- Átvételi dokumentumokat

- Gyógyszerhatóanyag vagy intermedier nevét, vagy meghatározását
- Gyártási tétel számot
- Szállítási és értékesítési nyilvántartásokat
- Az összes hiteles analitikai műbizonylatot, beleértve az eredeti gyártó által kibocsátottakat
- Újraminősítési vagy lejáratidőt.

### **17.3 Minőségirányítás**

17.30 Az ügynököknek, közvetítőknek, forgalmazóknak, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak és átcímkezőknek létre kell hozniuk, dokumentálniuk kell és meg kell valósítaniuk a 2. Fejezetben előírtak szerint egy hatékony minőségirányítási rendszert.

### **17.4 Gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek átcsomagolása, átcímkezése és tárolása**

17.40 Gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek átcsomagolását, átcímkezését és tárolását az ebben az útmutatóban meghatározottak szerint, megfelelő GMP ellenőrzési intézkedések mellett kell végezni, elkerülendő az összekeverődést és a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék azonosságának elvesztését vagy elszennyeződését.

17.41 Átcsomagolást az elszennyeződés és keresztszennyeződés elkerülése érdekében megfelelő környezeti feltételek biztosításával kell végezni.

### **17.5 Stabilitás**

17.50 A megadott lejáratidő vagy újraminősítési idő igazolására stabilitásvizsgálatokat kell végezni, ha a gyógyszerhatóanyagot vagy köztiterméket a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék gyártója által használttól eltérő típusú tárolóeszközbe csomagolják át.

### **17.6 Információátadás**

17.60 Az ügynököknek, közvetítőknek, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek továbbítaniuk kell a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék gyártójától kapott összes minőségügyi vagy az illetékes hatóság információt a vevő felé, és a vevőtől a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék gyártója felé.

17.61 Annak az ügynöknek, közvetítőnek, forgalmazónak, nagykereskedőnek, átcsomagolónak vagy átcímkezőnek, aki a vevő részére a gyógyszerhatóanyagot vagy köztiterméket szállítja, meg kell adnia a gyógyszerhatóanyag vagy intermedier eredeti

gyártójának nevét és a leszállított sarzs(ok) gyártási száma(i)t.

17.62 Kérésre az ügynöknek a illetékes hatóságok számára is meg kell adnia a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék eredeti gyártójának azonosító adatait. Az eredeti gyártó válaszolhat a illetékes hatóságnak közvetlenül vagy meghatalmazott ügynökein keresztül, a meghatalmazott ügynökök és a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék eredeti gyártója között fennálló jogviszonytól függően. (Ebben a szöveggörnyezetben a „meghatalmazott” kifejezés a gyártó által meghatalmazottra vonatkozik.)

17.63 Az analitikai műbizonylatokra a 11.4 fejezetben található specifikus útmutatást kell betartani.

### **17.7 Panaszok és visszahívások kezelése**

17.70 Az ügynököknek, közvetítőknek, forgalmazóknak, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek a 15. fejezetben leírtak szerint panasz- és visszahívási nyilvántartást kell vezetniük a tudomásukra jutó összes panaszról és visszahívásról.

17.71 Ha a helyzet indokoltá teszi, az ügynököknek, közvetítőknek, forgalmazóknak, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék eredeti gyártójával kell megvizsgálnia a panaszt, hogy kell-e kezdeményezni további intézkedést, akár olyan más gyártókkal, akik ezt a gyógyszerhatóanyagot vagy köztiterméket átvehették, akár a illetékes hatósággal, akár mindkettővel együtt. A panasz vagy visszahívás okának kivizsgálását a megfelelő féllel kell elvégezni és dokumentálni.

17.72 Amennyiben a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék eredeti gyártójához fordulnak panasszal, az ügynökök, közvetítők, forgalmazók, nagykereskedők, átcsomagolók vagy átcímkezők által vezetett jegyzőkönyvekben szerepeltetni kell a gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék eredeti gyártójától kapott valamennyi választ (beleértve a dátumot és szolgáltatott információt).

### **17.8 Visszaszállítások kezelése**

17.80 A visszaszállításokat a 14.52 fejezetben leírtak szerint kell kezelni. Az ügynököknek, közvetítőknek, forgalmazóknak, nagykereskedőknek, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek meg kell őrizniük a visszaszállított gyógyszerhatóanyagok és köztitermékek dokumentációit.

## **18. Speciális irányelv sejttenyészet/fermentáció által gyártott gyógyszerhatóanyagokra**

### **18.1 Általános szabályok**

18.10 A 18. fejezet sejttenyészet vagy fermentáció révén, természetes vagy rekombináns élőszervezetek által előállított gyógyszerhatóanyagok vagy köztitermékek speciális ellenőrzési eljárásait ismerteti, melyeket az előző fejezetek nem ismertettek részletesen. Ez a fejezet nem kezelendő különállóan; általában erre is ezen dokumentum más fejezeteiben leírt GMP-alapelvek vonatkoznak. Megjegyzendő, hogy a fermentációs alapelvek a kis molekulák előállítására szolgáló „klasszikus” eljárásoknál, valamint a rekombináns és nem rekombináns organizmusok által történő fehérje és/vagy polipeptid előállításnál ugyanazok, habár az ellenőrzés mértéke eltérő. Ahol célszerű, ez a fejezet tárgyalja a fenti különbségeket. Általánosságban az ellenőrzési mértéke a fehérjék és polipeptidek előállítására használt biotechnológiai eljárásoknál fokozottabb, mint a klasszikus fermentációs eljárásoknál.

18.11 A „biotechnológiai eljárás” (biotech) fogalom olyan sejtek vagy organizmusok felhasználását jelenti, amelyeket rekombináns DNS, hibridoma vagy más technológiával hoztak létre vagy módosítottak gyógyszerhatóanyagok előállítása céljából. A biotechnológiai eljárásokkal előállított gyógyszerhatóanyagok rendszerint nagy molekulású anyagok: fehérjék és polipeptidek, melyekre ez a fejezet nyújt részletes útmutatást. Bizonyos kis molekulású gyógyszerhatóanyagok, mint az antibiotikumok, aminosavak, vitaminok és szénhidrátok, előállíthatók rekombináns DNS technológiával is. Ezeknél a gyógyszerhatóanyagoknál az ellenőrzési szint hasonló, mint a klasszikus fermentációnál.

18.12 A „klasszikus fermentáció” olyan eljárásokat jelent, amelyek gyógyszerhatóanyagok előállítására természetben létező és/vagy hagyományosan elfogadott módszerekkel (pl. besugárzással vagy kémiai mutagenézissel) módosított mikroorganizmusokat használnak. A „klasszikus fermentáció” révén előállított gyógyszerhatóanyagok rendszerint alacsony molekulású termékek (antibiotikumok, aminosavak, vitaminok és szénhidrátok).

18.13 A gyógyszerhatóanyagok vagy köztitermékek sejttenyészetből vagy fermentálással biológiai eljárásokkal, mint sejttenyésztés vagy az élőszervezetekből az anyag kivonásával és tisztításával valósítható meg. Megjegyzendő, hogy létezhetnek további technológiai lépések is, mint pl. fizikai-kémiai átalakítások, amelyek a gyártástechnológia részét képezik. A felhasznált alapanyagok (táptalaj, puffer

komponensek) lehetővé tehetik a mikrobiológiai szennyezők elszaporodását. A gyógyszerhatóanyag vagy köztitermék forrásától, előállítási módszerétől és tervezett felhasználásától függően szükséges lehet a gyártás során a megfelelő fázisokban a bioterhelés, vírusszennyezés és/vagy endotoxinok ellenőrzése és monitorozása.

18.14 Megfelelő szabályozó intézkedéseket kell bevezetni a gyártás minden fázisában a köztitermék és/vagy gyógyszerhatóanyag minőségének biztosítására. Mivel ez az irányelv a sejtenyésztési/fermentációs lépésnél kezdődik, az előző lépéseket (pl. sejtállomány fenntartás) a megfelelő folyamatszabályozó intézkedések szerint kell végrehajtani. Ez az irányelv a sejtenyésztésre/fermentálásra attól a ponttól kezdődően vonatkozik, amelynél a sejtállomány tárolóedényét gyártásban felhasználják.

18.15 Megfelelő berendezés- és környezetellenőrző eljárásokat kell alkalmazni a szennyeződés kockázatának minimálisra csökkentésére. A környezet minőségére és a monitorzás gyakoriságára vonatkozó elfogadhatósági követelményeknek a gyártási lépéstől és a gyártási feltételektől (nyitott, zárt, vagy zárt térbe helyezett rendszerek) kell függeniük.

18.16 Általában a folyamatszabályozó eljárásoknak figyelembe kell venniük:

- Szaporító sejtállomány fenntartását (ahol ez indokolt);
- A megfelelő beoltást és a tenyészet fejlődését;
- A fermentálás/sejtenyésztés során a kritikus üzemeltetési paraméterek szabályozását;
- A technológia monitorozását sejtszaporodás, életképesség (a legtöbb sejtenyésztéses technológiánál) és termelőképesség tekintetében, ahol ez indokolt;
- Olyan avatási és tisztítási eljárásokat, amelyek eltávolítják a sejteket, sejtödéseket és táptalajkomponenseket, miközben a köztiterméket vagy gyógyszerhatóanyagot megóvják a szennyeződéstől (különösen a mikrobiológiai természetűtől) és a minőségromlástól;
- A bioterhelés, és ahol szükséges, az endotoxinok monitorozását a gyártás megfelelő fázisaiban; és
- Vírusbiztonsági problémákat a „Biotechnológiai termékek minősége: Emberi vagy állati eredetű sejtvonalakból nyert biotechnológiai termékek vírusbiztonsági értékelése” című, Q5A jelű ICH útmutatóban leírtak szerint.

18.17 Ahol ez indokolt, igazolni kell a táptalaj komponensek, gazdasejt-fehérjék, eljárással összefüggő egyéb szennyezések, termékkel összefüggő szennyezések és szennyező anyagok eltávolítását.

## **18.2 Sejtállomány fenntartása és nyilvántartása**

18.20 A sejtállományokhoz csak illetékes személyek férhetnek hozzá.

18.21 A sejtállományokat az életképesség fenntartására és az elszennyeződés megakadályozása céljából megfelelő tárolási körülmények között kell tartani.

18.22 A sejtállományokból kivett tárolóedények felhasználásáról és a tárolási körülményekről nyilvántartást kell vezetni.

18.23 Ahol indokolt, a sejtállományokat időszakonként monitorozni kell a felhasználásra való alkalmasság meghatározására.

18.24 Lásd a „*Biotechnológiai termékek minősége: Biotechnológiai/biológiai termékek előállítására használatos sejtszubsztrátumok kinyerése és jellemzése*” című, Q5D azonosítójú ICH útmutatót a sejtállomány képzés és fenntartás teljesebb körű tárgyalására.

## **18.3 Sejtenyésztés/fermentálás**

18.30 Ahol sejtszubsztrátumokat, táptalajokat, puffereket és gázokat aseptikusan kell adagolni, ott zárt vagy zárt térbe helyezett rendszereket kell alkalmazni, amennyiben lehetséges. Ha az első tartály beoltása, vagy az azt követő anyagtovábbítások vagy hozzáadások (táptalaj, pufferek) nyitott edényben történnek, helyi szabályozó intézkedéseket és eljárásokat kell alkalmazni a szennyeződés veszélyének minimumra csökkentésére.

18.31 Ahol a gyógyszerhatóanyag minőségét mikrobiológiai szennyeződés befolyásolhatja, a nyitott edények használatával végzett műveleteket biológiai biztonsági fülkében (biosafety cabinet) vagy hasonlóan ellenőrzött környezetben kell végezni.

18.32 A tenyészetekkel dolgozó személyzetnek megfelelő ruházatot kell viselnie, és különleges óvintézkedéseket kell tennie.

18.33 A kritikus üzemeltetési paramétereket (például a hőmérsékletet, pH-t, keverési sebességeket, gázok hozzáadását, nyomást) a jóváhagyott technológiával való összhang biztosítása céljából monitorozni kell. A sejtszaporodást, életképességet (a legtöbb sejtenyésztéses gyártási eljárásnál), és ahol indokolt, a termelőképességet is



monitorozni kell. A kritikus paraméterek eljárástól függően eltérőek, és a klasszikus fermentálásnál lehet, hogy bizonyos paramétereket (például a sejt életképességét) nem is kell monitorozni.

18.34 A sejttenyésztő berendezéseket használat után ki kell tisztítani, és sterilizálni kell. Indokoltságtól függően a fermentáló berendezéseket tisztítani és fertőtleníteni, vagy sterilizálni kell.

18.35 A tenyészet táptalaját indokolt esetben sterilizálni kell felhasználás előtt a gyógyszerhatóanyag minőségének megóvása céljából.

18.36 Eljárásokat kell kidolgozni a szennyeződés kimutatására és a fogatosítandó intézkedés menetének meghatározására. Ennek tartalmaznia kell eljárásokat a szennyezés termékre gyakorolt befolyásának meghatározására, és a berendezések megtisztítására, továbbá hogy a következő tételek gyártására alkalmas legyen a készülék. A fermentálási folyamatok során észlelt idegen élőszervezeteket indokolt esetben azonosítani kell, és a jelenlétüknek a termékre gyakorolt hatását szükség esetén meg kell állapítani. Az ilyen vizsgálatok eredményeit az előállított anyagról szóló rendelkezésben figyelembe kell venni.

18.37 A szennyeződés eseteiről nyilvántartást kell vezetni.

18.38 Többcélú (több termékes) berendezések indokoltá tehetnek további megfelelő vizsgálatot a gyártási kampányok közötti tisztítást követően, a keresztszennyeződés veszélyének minimumra csökkentése céljából.

#### **18.4 Aratás, izolálás és tisztítás**

18.40 Az aratási lépéseket, akár sejtek vagy sejtalkotórészek eltávolítása esetén, akár sejtroncsolás után a sejtkomponensek összegyűjtésekor, olyan berendezésekben és helyiségekben kell elvégezni, amelyeket úgy terveztek meg, hogy a legkisebbre csökkentsék az elszennyeződés kockázatát.

18.41 Azoknak az aratási és tisztítási eljárásoknak, melyek a termelő organizmust, sejtöredékeket és táptalajkomponenseket eltávolítják vagy inaktíválják (mialatt a bomlást, elszennyeződést és minőségromlást a legkisebbre csökkentik), megfelelőnek kell lenniük, hogy a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyagot megbízhatóan egyenletes minőségben lehessen kinyerni.

18.42 Az összes berendezést használat után megfelelő módon ki kell tisztítani, és szükség szerint fertőtleníteni kell. Több egymás utáni tétel akkor készíthető tisztítás

nélkül, ha a köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag minősége károsodik.

18.43 Ha nyitott rendszereket használnak, a termék tisztítását megfelelő környezeti feltételek mellett kell elvégezni, melyek nem károsítják a termékminőséget.

18.44 További szabályozó intézkedések, pl. dedikált kromatográfias műgyantatöltetek alkalmazása vagy további vizsgálatok, lehetnek indokoltak, ha a berendezéseket több termékhez használják.

## **18.5 Víruseltávolítási/inaktiválási lépések**

18.50 Lásd a „Biotechnológiai termékek minősége: Emberi vagy állati eredetű sejtvonalakból nyert biotechnológiai termékek vírusbiztonsági értékelése” című Q5A jelű ICH útmutatót a további információkról.

18.51 Néhány technológiánál a víruseltávolítási és vírusinaktiválási lépések kritikus gyártási lépések, így ezeket a validált paramétereken belül kell végrehajtani.

18.52 Megfelelő óvintézkedések szükségesek a teljes eltávolítási/inaktiválási folyamat során a lehetséges vírusszennyezés megakadályozására. Ezért nyitott gyártást olyan térben kell végezni, amelyet más gyártástól elkülönítettek és különálló légtechnikai berendezésekkel rendelkeznek.

18.53 Ugyanazokat a berendezéseket rendszerint nem alkalmazzák különböző terméktisztítási lépésekhez. Azonban, ha ugyanazokat a berendezéseket kell használni, a berendezéseket az újabb használat előtt megfelelően ki kell tisztítani és fertőtleníteni. Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a korábbi lépésekből származó potenciális vírusátvitel (pl. berendezések vagy környezet útján) megakadályozására.

## **19. Gyógyszerhatóanyagok felhasználása klinikai vizsgálatokhoz**

### **19.1 Általános szabályok**

19.10 Ezen irányelv előző fejezeteiben szereplő szabályozó intézkedések nem mindegyike alkalmazható új gyógyszerhatóanyag fejlesztése során, vizsgálat céljára gyártáskor. A 19. fejezet kizárólag erre vonatkozólag nyújt speciális iránymutatót.

19.11 A klinikai vizsgálatra szánt gyógyszerhatóanyagok gyártása során a szabályozó intézkedéseknek összhangban kell lenniük a gyógyszerhatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény fejlesztési fázisával. A gyártási és vizsgálati eljárások rugalmasak kell legyenek azért, hogy változtatásokat lehessen végrehajtani, melyek kövessék a preklinikai fázistól a klinikai fázisig növekvő ismereteket. Amint a gyógyszer fejlesztése eléri azt a fázist, amelyben a gyógyszerhatóanyagot azért állítják elő, hogy

a klinikai kipróbálás céljára gyógyszerkészítményben használják fel, a gyártóknak biztosítaniuk kell, hogy a gyógyszerhatóanyagokat a termék minőségét biztosító megfelelő gyártási és ellenőrzési eljárásokat folytató alkalmas létesítményekben gyártsák.

## **19.2 Minőség**

19.20 A klinikai kipróbálásra használt gyógyszeranyagokat a GMP szabályai szerint kell gyártani, figyelembe véve minden egyes gyártási tétel felszabadítását is.

19.21 A gyártástól független minőségügyi egység(ek)et kell létrehozni a klinikai kipróbálásban felhasználásra szánt gyógyszerhatóanyag minden egyes gyártási tételének jóváhagyására vagy elutasítására.

19.22 Bizonyos vizsgálatok más szervezeti egységben is végezhetők, nemcsak a minőségügyi egységekben.

19.23 A minőségügyi intézkedéseknek az alapanyagok, csomagolóanyagok, köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok vizsgálatára szolgáló rendszert is kell tartalmazniuk.

19.24 A technológiai és minőségi problémákat ki kell értékelni.

19.25 Klinikai kipróbálásra szánt gyógyszerhatóanyagoknál a címkézést megfelelően szabályozni kell, és az anyagot vizsgálati célú készítményként kell megjelölni.

## **19.3 Berendezések és helyiségek**

19.30 A klinikai fejlesztés összes fázisa alatt, beleértve a klinikai kipróbálásokban felhasználásra szánt gyógyszerhatóanyagok gyártására szolgáló kisléptékű gyártólétesítmények vagy laboratóriumok tevékenységét is, helyi eljárásokat kell kidolgozni annak biztosítására, hogy a berendezések kalibráltak, tiszták és a tervezett felhasználásra alkalmasak legyenek.

19.31 A létesítmények működési eljárásainak biztosítaniuk kell, hogy az anyagokat olyan módon kezeljék, ami a szennyeződés és keresztszennyeződés veszélyét a minimálisra csökkenti.

## **19.4 Alapanyagok ellenőrzése**

19.40 Klinikai kipróbálásra szánt gyógyszerhatóanyagok gyártására használt alapanyagokat vizsgálatokkal kell kiértékelni, vagy szállítói analízissel kell átvenni, és azonossági vizsgálatnak alávetni. Veszélyes anyagnak minősülő alapanyag esetében a szállítói analízist elegendőnek kell tekinteni.

19.41 Néhány esetben az alapanyag megfelelősége a felhasználás előtt kisléptékű reakciók (azaz felhasználási próba) alapján inkább meghatározható, mint csak analitikai vizsgálat alapján.

## **19.5 Gyártás**

19.50 A klinikai kipróbálásokra szánt gyógyszerhatóanyagok gyártását laboratóriumi naplóban, gyártási lapokon vagy más megfelelő eszközökkel kell dokumentálni. Ezeknek a dokumentumoknak a gyártási anyagokról, berendezésekről, gyártásról és tudományos megfigyelésekről szóló információkat kell tartalmazniuk.

19.51 A várható kitermelések ingadozóbbak és kevésbé definiáltak lehetnek, mint az ipari gyártások várható kitermelései. A kitermelés ingadozásokra irányuló kivizsgálások nem várhatók el.

## **19.6 Validálás**

19.60 A klinikai kipróbálásokra szánt gyógyszerhatóanyagok gyártása során rendszerint nem alkalmazható a folyamatvalidálás, ahol egyetlen hatóanyag sarzs készül, vagy ahol a gyógyszerhatóanyag fejlesztése során végrehajtott technológiai változtatások a gyártási tétel megismétlését nehezzé vagy megbízhatatlanná teszik. Ebben a fejlesztési fázisban a szabályozó intézkedések, kalibráció, és ahol szóba jöhet, a berendezések kvalifikációja biztosítja a gyógyszerhatóanyag minőségét.

19.61 Folyamatvalidálást kell a 12. fejezet szerint végezni, ha kereskedelmi gyártási tételeket gyártanak, még akkor is, ha az ilyen gyártási tételeket kísérleti gyártásban vagy kis léptékben állítanak elő.

## **19.7 Változások követése**

19.70 A fejlesztés alatt változások várhatók, mivel az ismeretek gyarapodnak és a gyártási lépték emelkedik. A gyártásban, minőségi követelményekben, vagy vizsgálati eljárásokban bekövetkezett összes változást megfelelő módon fel kell jegyezni.

## **19.8 Laboratóriumi ellenőrzések**

19.80 Miközben a klinikai kipróbálásokra szánt gyógyszerhatóanyag gyártási tételének kiértékelésére alkalmazott analitikai módszereket még lehet, hogy nem validálták, ezeknek a módszereknek tudományosan megalapozottnak kell lenniük.

19.81 Eljárást kell kidolgozni az összes gyártási tétel tartalék/ellenmintáinak megőrzésére. Ennek a rendszernek biztosítania kell, hogy egy engedélykérelem jóváhagyását, lejártát vagy szüneteltetését követően minden ellenmintából elégséges

mennyiség álljon rendelkezésre.

19.82 A lejárat és újraminősítés keltezési eljárást a 11.6 fejezetben meghatározott módon kell alkalmazni a klinikai kipróbálásokban használt gyógyszerhatóanyagokra. A 11.6 fejezet nem vonatkozik az új gyógyszerhatóanyagokra a klinikai kipróbálások korai fázisaiban.

### **19.9 Dokumentálás**

19.90 Eljárást kell kidolgozni annak biztosítására, hogy a klinikai kipróbálásokban felhasználásra szánt gyógyszerhatóanyagok fejlesztése és gyártása során kapott információk dokumentáltak és hozzáférhetőek legyenek.

19.91 A klinikai kipróbálásokban felhasználásra szánt gyógyszerhatóanyag gyártási tétel felszabadítására alkalmazott analitikai módszerek fejlesztését és kivitelezését megfelelően dokumentálni kell.

19.92 Eljárást kell kidolgozni a gyártási lapok és ellenőrzési jegyzőkönyvek, továbbá dokumentumok megőrzésére. Ennek a rendszernek biztosítania kell, hogy a jegyzőkönyveket és dokumentumokat egy engedélykérelem jóváhagyását, lejártát vagy szüneteltetését követő megfelelő időtartamig megőrizték.

## **20. Fogalmak meghatározása**

### ***Elfogadhatósági követelmények (Acceptance Criteria)***

Számszerű határértékek, tartományok vagy egyéb mértékek vizsgálati eredmények elfogadása céljára.

### ***Gyógyszerhatóanyag (Active Pharmaceutical Ingredient API, Drug Substance)***

Gyógyszer (gyógyászati termék) gyártásában felhasználására szánt anyag vagy anyagkeverék, mely a gyógyszer gyártása során a gyógyszerkészítmény hatóanyagává válik. Ezeket az anyagokat a betegségek kórmeghatározásában, gyógyításában, enyhítésében, kezelésében vagy megelőzésében farmakológiai aktivitás vagy más közvetlen hatás kifejtésére, vagy az emberi szervezet működésének és felépítésének befolyásolására szánják.

### ***Gyógyszerhatóanyag kiindulási anyaga (API Starting Material)***

Olyan alapanyag, köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag, amit gyógyszerhatóanyag előállítása során használnak, és ami szignifikáns szerkezeti részletként épül be a gyógyszerhatóanyag szerkezetébe. Gyógyszerhatóanyag kiindulási anyaga lehet kereskedelmi árucikk, szerződés vagy kereskedelmi megállapodás értelmében egy

vagy több szállítótól beszerzett, vagy házon belül előállított anyag. Gyógyszerhatóanyagok kiindulási anyagainak kémiai tulajdonságai és szerkezete rendszerint jól definiált.

### ***Gyártási tétel (Batch/Lot)***

Gyártási folyamatban vagy folyamatok sorozatában előállított előre megadott anyagmennyisége, mely az előírt határértékek között várhatóan homogén. Folyamatos gyártás esetén a gyártási tétel megfelelhet a gyártás meghatározott részének. A gyártási tétel mérete meghatározható akár rögzített mennyiséggel, akár rögzített időtartam alatt gyártott mennyiséggel.

### ***Gyártási szám (vagy gyártási tétel szám) (Batch Number/Lot Number)***

Számok, betűk és/vagy jelképek olyan egyedülálló kombinációja, amely a gyártási tételt azonosítja, és amelyből kiindulva a gyártással és értékesítéssel kapcsolatos valamennyi esemény meghatározható.

### ***Bioterhelés (Bioburden)***

A mikroorganizmusok azon szintje és típusa (pl. kizárt, vagy nem), ami alapanyagokban, gyógyszerhatóanyagok kiindulási anyagaiban, köztitermékekben vagy gyógyszerhatóanyagokban jelen lehet. A bioterhelést nem kell szennyezésnek minősíteni, kivéve, hogyha a mikroorganizmusok szintje a határértéket túllépte, vagy kizárt organizmusok jelenlétét mutatták ki.

### ***Kalibrálás (Calibration)***

Annak bizonyítása, hogy egy adott műszer vagy eszköz egy referencia vagy visszavezethető standard megfelelő méréstartományban szolgáltatott eredményeihez viszonyítva meghatározott határértékeken belüli eredményeket szolgáltat.

### ***Számítógép-rendszer (Computer System)***

Speciális feladat vagy feladatcsoport teljesítésére tervezett és összeállított hardverkomponensek csoportja és a hozzárendelt szoftver.

### ***Számítógépes rendszer (Computerized System)***

Számítógép-rendszerrel koordinált folyamat vagy művelet.

### ***Szennyeződés (Contamination)***

Kémiai vagy mikrobiológiai természetű szennyezések vagy idegen anyagok nem kívánt bejutása az alapanyagba, köztitermékbe, gyógyszerhatóanyagba vagy annak felületére

a gyártás, a mintavétel, a csomagolás, vagy az átcsomagolás, tárolás vagy szállítás során.

**Szerződéses gyártó (Contract Manufacturer)**

Az eredeti gyártó helyett bizonyos gyártási tevékenységet végző gyártó.

**Kritikus paraméter (Critical)**

Minden olyan gyártási lépés, gyártási feltétel, vizsgálati követelmény vagy más releváns paraméter vagy adat, amit előre meghatározott követelményeken belül kell tartani annak biztosítására, hogy a gyógyszerhatóanyag a specifikációjának megfeleljen.

**Keresztszennyeződés (Cross-contamination)**

Az anyag vagy termék szennyeződése más anyaggal vagy termékkel.

**Eltérés (Deviation)**

Jóváhagyott utasítástól vagy érvényes szabványtól való eltérés.

**Gyógyszer készítmény (Drug/Medicinal Product)**

Forgalomba hozatalra szánt gyógyszerforma közvetlen végső csomagolásban. (Q1A hivatkozás)

**Lejáratidő (Expiry Date / Expiration Date)**

Gyógyszerhatóanyag csomagolótartályán/címkéin feltüntetett dátum, amíg a gyógyszerhatóanyag várhatóan megfelel a megállapított minőségi jellemzőknek, ha a meghatározott feltételek mellett tárolják, és amelynek eltelte után az anyag nem használható fel.

**Szennyezés (Impurity)**

A köztitermékben vagy gyógyszerhatóanyagban jelenlévő valamennyi, nem a kívánt tulajdonságokkal rendelkező komponens.

**Szennyezésprofil (Impurity Profile)**

Gyógyszerhatóanyagban jelenlévő azonosított és azonosítatlan szennyezések leírása.

**Gyártásközi ellenőrzés (vagy folyamatellenőrzés) (In-Process Control/Process Control)**

A gyártás során elvégzett ellenőrzések a gyártási folyamat monitorozására, és ha indokolt, beállítására és/vagy annak biztosítására, hogy a köztitermék vagy

gyógyszerhatóanyag megfeleljen a specifikációinak.

### ***Köztitermék (Intermediate)***

Gyógyszerhatóanyag gyártásának lépései során előállított anyag, ami további molekuláris változáson vagy tisztításon esik át, mielőtt gyógyszerhatóanyaggá válik. A köztitermékeket lehet, hogy izolálják, lehet, hogy nem. (Megjegyzés: Ez az irányelv csak azokra a köztitermékekre vonatkozik, melyeket azon pont után állítottak elő, amit a vállalat a gyógyszerhatóanyag-gyártás elindításának pontjaként határozott meg.)

### ***Gyártás (Manufacture)***

Gyógyszerhatóanyagok összes anyagátvételi, előállítási, csomagolási, átcsomagolási, címkézési, átcímkézési, minőségellenőrzési, felszabadítási, raktározási és értékesítéshez fűződő műveletei, továbbá a kapcsolódó szabályozó intézkedések.

### ***Anyag (Material)***

Alapanyagok (kiindulási anyagok, reagensek, oldószerek), gyártási segédanyagok, köztitermékek, gyógyszerhatóanyagok, továbbá csomagoló- és címkézőanyagok megjelölésére használt általános fogalom.

### ***Anyalúg (Mother Liquor)***

A kristályosítási vagy izolálási eljárások után visszamaradó feldolgozatlan folyadék. Anyalúg tartalmazhat el nem reagált anyagokat, köztitermékeket, gyógyszerhatóanyag maradványokat és/vagy szennyezéseket. További feldolgozásra adott esetben felhasználható.

### ***Csomagolóanyag (Packaging Material)***

Köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag raktározás és szállítás alatti védelmére szolgáló anyag.

### ***Eljárás (Procedure)***

Köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártásával közvetlenül vagy közvetve összefüggő műveletek, foganatosítandó óvórendszabályok és alkalmazandó intézkedések dokumentált leírása.

### ***Be nem épülő gyártási segédanyagok (Process Aids)***

Köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártásában az oldószerek kivételével kisegítő anyagként alkalmazott anyagok, amelyek önmaguk nem vesznek részt kémiai vagy biológiai reakcióban (pl. szűrési segédanyag, aktív szén, stb.).



**Folyamatellenőrzés (Process Control)**

Lásd a gyártásközi ellenőrzést!

**Gyártás (Production)**

Gyógyszerhatóanyag készítésében az anyagok átvételétől a gyógyszerhatóanyag gyártásáig és csomagolásáig végrehajtott összes művelet.

**Kvalifikálás (Qualification)**

Intézkedés annak bizonyítására és dokumentálására, hogy a berendezések vagy segédrendszerek összeszerelése megfelelő, előírászerűen működnek, és ténylegesen a várt eredményeket szolgáltatják. A kvalifikálás a validálás része, de az egyedi kvalifikálási lépések önmagukban nem jelentenek folyamatvalidálást.

**Minőségbiztosítás (Quality Assurance) (QA)**

Szervezett intézkedések összessége abból a célból, hogy az összes hatóanyag a tervezett felhasználásához szükséges minőségű legyen, és hogy a minőségügyi rendszerek megfelelőek legyenek.

**Minőségellenőrzés (Quality Control) (QC)**

Annak ellenőrzése vagy vizsgálata, hogy a specifikációk teljesülnek-e.

**Minőségügyi egység(ek) (Quality Unit/s)**

A termeléstől független szervezeti egység, amely mind a minőségbiztosítási, mind a minőségellenőrzési kötelezettségeket teljesíti. Létezhet külön minőségbiztosítási és minőségellenőrzési egységek formájában, vagy egyetlen személy vagy csoport is, a szervezet méretétől és felépítésétől függően.

**Karantén (Quarantine)**

A későbbi elfogadásuk vagy visszautasításuk eldöntésére várakozó, fizikailag, vagy más hatékony módon elkülönített anyagok státusza.

**Alapanyag (Raw Material)**

A köztitermékek vagy gyógyszerhatóanyagok előállítására szánt kiindulási anyagok, reagensek és oldószerek megjelölésére alkalmazott általános fogalom.

**Referencia standard, elsődleges (Reference Standard, Primary)**

Anyag, melynek átfogó analitikai vizsgálatsorozat igazolta a hitelességét, és amelynek nagy tisztaságú kell legyen. Ez a standard lehet: (1) hivatalosan elismert forrásból

beszerzett, vagy (2) független szintézissel készült, vagy (3) meglévő nagy tisztaságú gyártási anyagból nyert, vagy (4) meglévő gyártási anyag további tisztításával készített.

### ***Referencia standard, másodlagos (Referencia Standard, Secondary)***

Rutinszerű laboratóriumi analízis céljára referencia standardként használt, elsődleges referenciastandardhoz hasonlítva elfogadott minőségű és tisztaságú anyag.

### ***Visszadolgozás (Reprocessing)***

Köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag (beleértve a szabványoknak vagy specifikációknak nem megfelelőt is) visszavitele a gyártási folyamatba, és olyan kristályosítási lépés vagy más alkalmas kémiai vagy fizikai átalakítási lépések (pl. desztillálás, szűrés, kromatografálás, őrlés) megismétlése, melyek az érvényes gyártástechnológia részét képezik. Gyártási lépés folytatása olyan gyártásközi ellenőrzés után, ami azt mutatta, hogy a lépés befejezetlen, a rendes gyártási folyamat részének, és nem újragyártásnak minősül.

### ***Újvizsgálati idő (Retest Date)***

Az a dátum, amikor az anyagot újra kell vizsgálni annak garantálására, hogy az még mindig alkalmas felhasználás céljára.

### ***Átdolgozás (Reworking)***

Szabványoknak vagy specifikációknak nem megfelelő köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag feldolgozása egy vagy több, a jóváhagyott gyártási eljárástól eltérő technológiai lépéssel, megfelelő minőségű köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag kinyerése céljából (pl. eltérő oldószerrel végzett átkristályosítás).

### ***Aláírás (Signed/Signature)***

Konkrét intézkedést vagy átvizsgálást végző személy nevének bejegyzése. Ez a névbejegyzés állhat kezdőbetűkből, lehet teljes kézi aláírás, személyi bélyegző vagy hitelesített és biztonságos elektronikus aláírás.

### ***Oldószer (Solvent)***

Köztitermék vagy gyógyszerhatóanyag gyártása során oldatok vagy szuszpenziók készítésére közegként használt szervetlen vagy szerves folyadék.

### ***Minőségi előirat (Specification)***

Vizsgálatok felsorolása, analitikai eljárásokra történő hivatkozások és a megadott vizsgálatnál számszerű határértékek, tartományok vagy más kritériumok által

meghatározott elfogadhatósági követelmények leírása. Azokat a követelményeket ismerteti, melyeknek az anyagnak meg kell felelnie ahhoz, hogy a tervezett felhasználására elfogadhatónak minősüljön. A „megfelelő a követelményeknek” azt jelenti, hogy az anyag a felsorolt analitikai eljárások szerint végzett vizsgálatok során valamennyi elfogadhatósági követelményt kielégít.

### ***Validálás (Validation)***

Dokumentált eljárás, amely nagyfokú biztosítékot nyújt arra, hogy egy adott folyamat, módszer vagy rendszer egyenletes megbízhatósággal szolgáltat az előre meghatározott elfogadhatósági követelményeknek megfelelő eredményt.

### ***Validálási terv (Validation Protocol)***

Olyan írásbeli terv, amely ismerteti a validálás végrehajtásának módját, és meghatározza az elfogadhatósági követelményeket. Például egy gyártási folyamatra vonatkozó terv megjelöli a gyártóberendezéseket, kritikus technológiai paramétereket/üzemeltetési tartományokat, termékjellemzőket, mintavételt, gyűjtendő vizsgálati adatokat, validálási gyártásmenetek számát és az elfogadható vizsgálati eredményeket.

### ***Kihozatal, számított (Yield, Expected)***

Előzetes laboratóriumi, kísérleti gyártási vagy gyártási adatok alapján valamely előállítási fázisra előrevetített anyagmennyiség vagy az elméleti kitermelés százalékos része.

### ***Kihozatal, elméleti (Yield, Theoretical)***

Az a mennyiség, amelyet a gyártás valamely fázisában a felhasználandó anyagmennyiség alapján, veszteség vagy hiba előfordulása nélkül a tényleges gyártásban elő lehetne állítani.

## 19. melléklet

### Referencia minták és ellenminták

#### 1. Alkalmazási terület

1.1 A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelveinek ez a melléklete útmutatást ad a gyógyszeralapanyagok, csomagolóanyagok, késztermékek referencia mintáinak mintavételére, kezelésére, valamint a késztermékek ellenminta készítésére vonatkozóan

1.2 A vizsgálati készítményekre vonatkozó különleges előírások a 13. mellékletben találhatóak meg

1.3 Ez a melléklet útmutatást ad a parallel import/gyógyszer nagykereskedelmi tevékenység során az ellenminták vételére vonatkozóan is.

#### 2. Elvek

2.1 A minták megőrzésének két célja van. A megfelelő minták biztosítása analitikai vizsgálatok céljára, illetve a késztermék mintapéldányának megőrzése. Ezért a minták két kategóriába sorolhatók:

**Referencia minta:** gyógyszeralapanyag, csomagolóanyag, vagy késztermék egy gyártási tételének a mintája, melyet az adott gyógyszer tétel lejáratí idején belül szükségessé váló analitikai vizsgálat céljából őriznek meg. Amennyiben a stabilitásuk lehetővé teszi, a kritikus köztitermékekből is el kell tenni mintát (pl. amelyek analitikai vizsgálatot és felszabadítást igényelnek), vagy például olyan köztitermékekből, melyeket a gyártóhelyről kiszállítják, ezáltal kikerülnek a gyártó felügyelete alól.

**Ellenminta:** a késztermék gyártási tétel csomagolási egységének mintája, melyet azonosítási célból tárolnak. A gyártási tétel lejáratí idejéig szükség van arra, hogy azonosítani tudják például a megjelenést, a csomagolás módját, a címkézést, a betegtájékoztatót, gyártási számot, lejáratí időt. Különleges esetben el lehet tekinteni attól, hogy egynél több mintát eltegyenek, pl. ha kis darabszámú tételt több különböző piacra csomagolják, vagy a gyógyszerkészítmény nagyon drága.

Sok esetben a késztermékeknél a referenciaminta és az ellenminta megegyezik

(például csomagolt késztermékek). Ilyen esetben az ellenminta és a referencia minta felcserélhető.

2.2 A gyártó, importőr és a gyártási tétel felszabadításának telephelye a 7. és 8. pontban meghatározott módon köteles a késztermék minden egyes gyártási tételéből referencia és/vagy ellenmintát tartani, ezen kívül a gyártónak referencia mintát kell tartania a gyártási tétel kiindulási anyagaiból és/vagy a köztitermékből (kivétel lásd 3.2 pont). Minden csomagolóhelynek rendelkeznie kell minden gyártási tétel elsődleges és másodlagos csomagolóanyagainak referencia mintáival. A nyomtatott csomagolóanyagok referenciamintájaként a csomagolt késztermék referencia és/vagy ellenmintája (melynek része a csomagolóanyag) elfogadható

2.3 A referencia minták és/vagy ellenminták a késztermék vagy kiindulási anyag gyártási tétel megfelelőségének bizonyítékául szolgálnak és ellenőrizhetők, például késztermék minőségi kifogás esetén, vagy ha aggály merül fel a forgalombahozatali engedélynek való megfelelőséggel, a címkézéssel/csomagolással, vagy gyógyszer mellékhatás figyelés (pharmacovigilance) jelentéssel kapcsolatban

2.4 A minták nyomkövetésének dokumentumait meg kell őrizni és az ellenőrző hatóság rendelkezésére kell tudni bocsátani.

### **3. Tárolási idő**

3.1 A késztermék minden egyes gyártási tételének referencia mintáit és ellenmintáit a lejáratidő után legalább egy évig meg kell őrizni. A referencia mintát a saját elsődleges csomagolóanyagában, vagy olyan csomagolásban kell eltartani, amelynek összetétele megegyezik azzal az elsődleges csomagolóanyaggal, amiben a terméket forgalmazzák.

3.2 Ha a tagállam, melynek területén a gyártó cég található- jogszabályai hosszabb időszakot nem állapítanak meg, a kiindulási anyagok mintáit (kivéve a gyártási folyamatban felhasznált oldószerek, gázok, vagy víz) a késztermék felszabadítása után legalább két évig meg kell őrizni. Ezt az időszakot abban az esetben lehet rövidíteni, ha az anyag stabilitása –ahogy rögzítésre is került a minőségi előírásban– ennél rövidebb ideig tart. A csomagolóanyagokat a késztermék lejáratidőjéig meg kell őrizni.

### **4. A referencia minták és az ellenminták mennyisége**

4.1 A referencia minták mennyisége legyen elegendő ahhoz, hogy azokból kétszer

el lehessen végezni a nemzeti hatóság által elfogadott forgalombahozatali engedélyben szereplő teljes analitikai vizsgálatot. Amennyiben bármely vizsgálathoz az van előírva, akkor bontatlan csomagolási egységet kell alkalmazni. A fentiekől való bármely tervezett eltérést indokolni kell, és jóvá kell hagyatni az illetékes hatósággal.

4.2 A nemzeti előírásokat figyelembe kell venni a referencia minták, indokolt esetben az ellenminták mennyiségénél is.

4.3 A referencia minták legyenek reprezentatívak arra a gyógyszeralapanyag, köztitermék, vagy késztermék gyártási tételre nézve, amelyből vették őket. További minták vehetők a gyártási folyamat legkritikusabb részének monitorozása céljából (pl. a folyamat elejéről és végéről). Ha a gyártási tételt több részletben csomagolják, minden csomagolási műveletből legalább egy referencia mintát kell venni. A fentiekől való bármely tervezett eltérést indokolni kell és jóvá kell hagyatni az illetékes hatósággal.

4.4 Az utolsó gyártási tétel lejáratát követő legalább egy évig biztosítani kell, hogy minden vizsgálati reagens és eszköz rendelkezésre álljon, vagy elérhető legyen abból a célból, hogy szükség esetén a minőségi előiratban szereplő valamennyi vizsgálatot el lehessen végezni.

## **5. Tárolási körülmények**

5.1 A késztermék és hatóanyag referencia minták tárolási körülményeinek meghatározása során a gyógyszer törzskönyvezésre vonatkozó szabályokat is figyelembe kell venni.

5.2 A késztermék tárolási körülményei legyenek összhangban a forgalombahozatali engedélyben rögzítettekkel. (pl. hűtött tárolás, ha szükséges).

## **6. Szerződések**

6.1 Amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártási tétel az EGT-n belüli felszabadításáért felelős gyártóhely(ek) különböző jogi személyek, a referencia minták/ellenminták vételének és tárolásának felelősségét írásos szerződésben kell lefektetni a felek között a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelveinek 7. Fejezete alapján. Ugyanez érvényes akkor is, ha a termékért az EGT piacon teljes felelősséget vállaló gyártóhelyen kívül bármilyen gyártási vagy felszabadítási tevékenységet végeznek. A referencia minták és ellenminták vételével

és megőrzésével kapcsolatos felelősségeket az érintett felek között írásos szerződésben kell meghatározni.

6.2 A Meghatalmazott Személy, aki a gyártási tétel forgalomba hozatalához a bizonylatot kiállítja, köteles gondoskodni arról, hogy a gyártási tételhez tartozó referencia minták és ellenminták az előírt időszakon belül bármikor rendelkezésre álljanak. Amennyiben indokolt, a Meghatalmazott Személy hozzáférési jogát a mintákhoz szerződésben kell lefektetni.

6.3 Amennyiben a késztermék gyártásában több gyártóhely vesz részt a referencia minták és az ellenminták vételének és tárolásának felügyeletében a szerződések megléte és elérhetősége kulcsfontosságú.

## **7. Referencia minták – Általános rendelkezések**

7.1 Mivel a referencia mintákat az analitikai vizsgálatok céljára tárolják, ezek bármikor álljanak a validált módszerekkel rendelkező analitikai laboratórium rendelkezésére. A kiindulási anyagokból és a késztermékből referencia mintát kell készítenie tartani az EGT területén, a késztermék eredeti gyártóhelyén.

7.2 Ha a késztermék gyártója nem az EGT területén van, a következő rendelkezések érvényesek.

7.2.1 Ha a gyártóhely országának hatósága és az Európai Közösség hatósága között kölcsönös egyezmény van érvényben (Mutual Recognition Agreement, MRA) a referencia mintákat vehetik és tárolhatják a gyártóhelyen. Ezt a tényt az importőr/a gyártási tétel felszabadítójának helye és az EGT területén kívül eső gyártó között létrejött szerződésben kell lefektetni.

7.2.2 Amennyiben nincs érvényben levő egyezmény (MRA), a késztermék referencia mintáit csak az EGT területén levő, gyógyszergyártási engedéllyel rendelkező cég veheti és tárolhatja. A mintákat a felek között érvényben levő szerződés(ek) alapján kell venni és tárolni. A mintákat azon a helyen kell tárolni, ahol az importőr a minták vizsgálatát végzi, vagy végezteti

7.2.3 A kiindulási anyagokból és a csomagolóanyagokból vett mintákat azon a gyártóhelyen kell megőrizni, ahol a késztermék gyártásához felhasználták azokat.

## **8. Ellenminták – Általános rendelkezések**

8.1 Az ellenmintáknak reprezentálniuk kell a késztermék EGT területén fogalomba hozott gyártási tételét. Annak igazolására, hogy a termék külső jegyei megfelelnek a forgalombahozatali engedélynek, illetve az érvényes EU jogszabályoknak, szükségessé válhat az ellenminták vizsgálata.. Ezért az ellenmintákat minden esetben tárolni kell az EGT területén. Lehetőleg azon a helyen kell tárolni, ahol a Meghatalmazott Személy bizonylattal igazolja a késztermék gyártási tételének felszabadítását.

8.2 A 8.1 ponttal összhangban, ha MRA van érvényben, az ellenmintákat meg kell őrizni az EGT területén kívül eső ország gyártóhelyén (lásd a 7.2.2 pontot), ezen kívül az EGT területén belül is kell tartani ellenmintákat.

8.3 Annak érdekében, hogy az illetékes hatóság bármikor ellenőrizhesse az ellenmintákat, azok csak gyártási engedéllyel rendelkező telephelyen (gyártóhelyen) tárolhatók.

8.4 Ha több, mint egy gyártóhely van az EGT területén belül, amely a gyógyszer importjával, csomagolásával, vizsgálatával, felszabadításával foglalkozik, az ellenminták vételének és tárolásának módját a felek között létrejött szerződés(ek)ben kell lefektetni

## **9. Parallel import tárgyát képező termékek referencia mintái és ellenmintái**

9.1 Ha a másodlagos csomagolást nem nyitják ki, csak a felhasznált csomagolóanyagot kell megőrizni, mert nem áll fenn, vagy minimális a termék keveredésének veszélye.

9.2 Ha a másodlagos csomagolóanyagot felbontják, például kartont, vagy betegájékoztatót cserélnek, a terméket is tartalmazó csomagolási egységenként kell mintát venni, miután az összekészítésnél fennáll a keveredés veszélye. Nagyon fontos, hogy keveredés esetén gyorsan meg tudják állapítani, hogy ki a felelős (az eredeti gyártó, vagy a párhuzamos importőr). Ez a termék kivonásnál nyer jelentőséget.

## **10. Referencia minták és ellenminták a gyártó megszűnése esetén**

10.1 Ha egy gyógyszergyártó bezárt és a gyártási engedélyét feladta, visszavonták, vagy szünetelteti, feltételezhetően sok le nem járt gyártási tétele marad forgalomban. Azért, hogy ezek a gyártási tételek a piacon maradhassanak, a gyártónak részletes



intézkedéseket kell tennie a referencia minták és ellenminták (valamint az ehhez kapcsolódó GMP dokumentumok) engedélyezett tárolóhelyre szállításáról. A gyártó kötelessége az illetékes hatóságot megnyugtató módon megoldani a tárolást és szükség esetén biztosítani a hatóság hozzáférését.

10.2 Ha a gyártó nincs abban a helyzetben, hogy megtegye a szükséges intézkedéseket, lehetősége van ezt a tevékenységet delegálni egy másik gyártónak. A forgalombahozatali engedély jogosultja felelős az intézkedések delegálásáért és azért, hogy az illetékes hatóságot minden szükséges információval ellássa. Ezen túlmenően a forgalombahozatali engedély jogosultjának a referencia minták és ellenminták elhelyezésének tervezett módjáról minden olyan tagország illetékes hatóságával egyeztetnie kell, ahol az érintett termék(ek)ből le nem járt gyártási tételek vannak forgalomban.

10.3 A fenti követelmények abban az esetben is érvényesek, ha a gyártóhely, amely megszűnik, az EGT területén kívül van. Ilyen esetben az importőr különösen felelős a megfelelő intézkedések végrehajtásáért és az illetékes hatóságokkal való egyeztetéséért.

**20. melléklet**  
**A minőségügyi kockázatkezelés irányítás**  
**(Quality Risk Management = QRM)**

**Előszó és alkalmazási terület**

Az GMP új 20. melléklete megfelel a minőségügyi kockázat kezelés irányításra (Quality Risk Management = QRM) vonatkozó ICH Q9 irányelvnek. Útmutatást ad a minőségügyi kockázatkezelés irányításának szisztematikus megközelítésére, megkönnyítve a GMP-nek vagy egyéb minőségügyi követelményeknek való megfelelést. Tartalmazza az alkalmazandó elveket és a folyamatok, módszerek és eszközök azon lehetőségeit, amelyek felhasználhatók a formális minőségügyi kockázatkezelés irányítási megközelítések alkalmazásánál.

Az egységesség biztosítására, a GMP I. (Part I.) részét, a Minőségirányításra vonatkozó 1. fejezetet olyan módon dolgozták át, hogy a minőségügyi rendszer keretei magukba foglalják a minőségügyi kockázatkezelés irányításának szempontjait. Hasonló átdolgozást terveznek az irányelv II. részénél (Part II) is. A GMP irányelv további fejezeteit a jövőben úgy dolgozzák majd át, hogy magukba foglalják a minőségügyi kockázatkezelés irányításának szempontjait.

A GMP I. és II. részeiben a minőségügyi irányításra vonatkozó fejezetek revíziójával a minőségügyi kockázatkezelés irányítás a gyártó minőségügyi rendszerének integrált részévé válik. Az 20. mellékletnek nem célja, hogy újabb, hatósági elvárásokat hozzon létre; rendszerezett és nemzetközileg elismert kockázatkezelési módszereket biztosít a lehetséges alkalmazások felsorolásával együtt a gyártók belátása szerint.

Ismert, hogy az ICH Q9 irányelv-t elsődlegesen a humán célú gyógyászati termékek minőségügyi kockázatkezelésére fejlesztették ki. Az 20.melléklet beillesztésével a GMP irányelv olyan előnyei, mint a minőségügyi kockázat kezelés irányításához alkalmazható folyamatok, módszerek és eszközök az állatgyógyászati szektorban is elérhetővé váltak.

Míg a GMP irányelv elsősorban a gyógyszer-gyártóknak szól, az ICH Q9 irányelv befolyással bír egyéb minőségügyi irányelvekre és specifikus részeket tartalmaz a hatóságok részére is. Az összefüggőség és a teljesség érdekében az ICH Q9

irányelvet teljes mértékben átvitték a GMP-be 20. mellékletként.

A hatósági szempontok további tényezőire, mint például az „Inspekciók és az információcsere harmonizálására szolgáló EU Közösségi eljárások gyűjteményének” és néhány minőségügyi irányelvnek az átdolgozására, az EMEA közlése szerint, lépésről lépésre kerül majd sor.

## Bevezetés

A *kockázatkezelés* elveit sikerrel alkalmazzák az üzleti élet és a kormányzati intézkedések számos területén, beleértve a pénzügyet, biztosításokat, foglalkoztatást, közegészségügyet, farmakovigilanciát, valamint az olyan intézményeknél, amelyek a fenti tevékenységeket szabályozzák. Bár mostanában a minőségügyi kockázatkezelés irányításának néhány példáját a gyógyszeriparban is láthatjuk, ezek azonban korlátozottak és nem reprezentálják az összes lehetőséget, amelyet a kockázatkezelés irányításának nyújtania kell. Azonban felismerték a *minőségügyi rendszerek* fontosságát a gyógyszeriparban és nyilvánvalóvá vált, hogy a minőségügyi kockázatkezelés irányítás a hatékony minőségügyi rendszer értékes alkotórésze.

Általánosan ismert, hogy a kockázatot az ártalom előfordulási és súlyossági valószínűségének kombinációjaként határozzák meg. A kockázatkezelés irányítás alkalmazásának egységes értelmezésének elérése a különböző résztvevők között azonban nehéz, mivel mindegyik érdekelt fél különböző lehetséges veszélyeket ismer fel, különböző valószínűséget rendel minden egyes ártalomhoz és különböző súlyosságot tulajdonít az egyes ártalmaknak. A gyógyszerek tekintetében, - bár itt számos résztvevő van, beleértve a betegeket, a gyakorló orvosokat, valamint a kormányzatot és az ipart is-, a betegek védelmét elsőrendű fontosságúnak kell tekinteni a minőségügyi kockázat kezelés irányításával.

Egy gyógyszertermék (beleértve kiindulási anyagait is) gyártása és felhasználása szükségszerűen több kockázati fokozatot foglal magában. Minőségének kockázata a teljes kockázatnak csupán egyik összetevője. Fontos szem előtt tartani, hogy a termék minőségét a termék teljes életciklusában fenn kell tartani, oly módon, hogy a gyógyszertermék minősége szempontjából lényeges tulajdonságok konzisztensek legyenek a klinikai vizsgálatok során alkalmazottakkal. Továbbá a hatékony minőségügyi kockázatkezelés irányítás biztosítja a gyógyszertermék kiváló minőségét a beteg számára azáltal, hogy pro-aktív eszközöket nyújt a fejlesztés és a gyártás során fellépő lehetséges minőségügyi problémák felismerésére és ellenőrzésére. A minőségügyi

kockázatkezelés irányításának alkalmazása ezen kívül megkönnyíti a döntéshozatalt minőségügyi problémák esetében. A hatékony minőségügyi kockázatkezelés irányítás megkönnyíti a jobb és információkkal alátámasztott döntéseket, nagyobb biztonságot jelentő szabályozókat nyújt arra nézve, hogy a cég foglalkozni tudjon a lehetséges kockázatokkal, és képes legyen jótékonyan befolyásolni a közvetlen szabályozás áttekintésének mértékét és szintjét.

Ennek a dokumentumnak a célja az, hogy a minőségügyi kockázatkezelés irányításának szisztematikus megközelítését adja. Alap-, illetve forrásdokumentumként szolgál, amely jelenlegi állapotában független más ICH minőségügyi dokumentumoktól és kiegészíti a már meglévő minőségügyi gyakorlatokat, követelményeket, szabványokat és irányelveket a gyógyszeriparon belül és a hatóságokban. Specifikus módon nyújt iránymutatást a minőségügyi kockázatkezelés irányításának elveire és néhány eszközére, amelyek hatékonyabb és konzisztens kockázat-alapú döntéseket tesznek lehetővé mind a hatósági emberek, mind az ipar számára a gyógyszer alapanyagok és gyógyszertermékek minőségét illetően a termék teljes életciklusa során. Nem célja, hogy a jelenlegi hatósági követelményeken túl új elvárásokat hozzon létre.

Nem mindig alkalmas és nem mindig szükséges, hogy formális minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamatot használjunk (kialakított eszközöket és/vagy olyan belső utasításokat alkalmazva, mint amilyenek pl. a szabvány eljárási utasítások). Az informális minőségügyi kockázatkezelési folyamatok használata (empirikus eszközöket és/vagy belső utasításokat alkalmazva) is elfogadható. A minőségügyi kockázatkezelés irányításának megfelelő alkalmazása megkönnyítheti, de nem teszi elkerülhetővé az iparnak azt a kötelezettségét, hogy megfeleljen a hatósági kötelezettségeknek és nem helyettesíti a megfelelő kommunikációt az ipar és a hatósági emberek között.

### **Alkalmazási terület**

Ez a melléklet a minőségügyi kockázatkezelés irányítás elveit és eszközeit szolgáltatja, amelyek a gyógyszerminőség különböző szempontjaira

alkalmazhatók. Ezek a szempontok a fejlesztést, gyártást, elosztást, valamint a felügyeleti és bemutatási/ellenőrzési folyamatokat foglalják magukba az alapanyagok, gyógyszerészeti (orvosi) készítmények, biológiai és biotechnológiai termékek életciklusán keresztül (beleértve a nyersanyagok, oldószer, segédanyagok, csomagoló és címkéző anyagok használatát a gyógyszertermékekben, a biológiai és biotechnológiai termékekben).

### **A minőségügyi kockázatkezelés irányítás elvei**

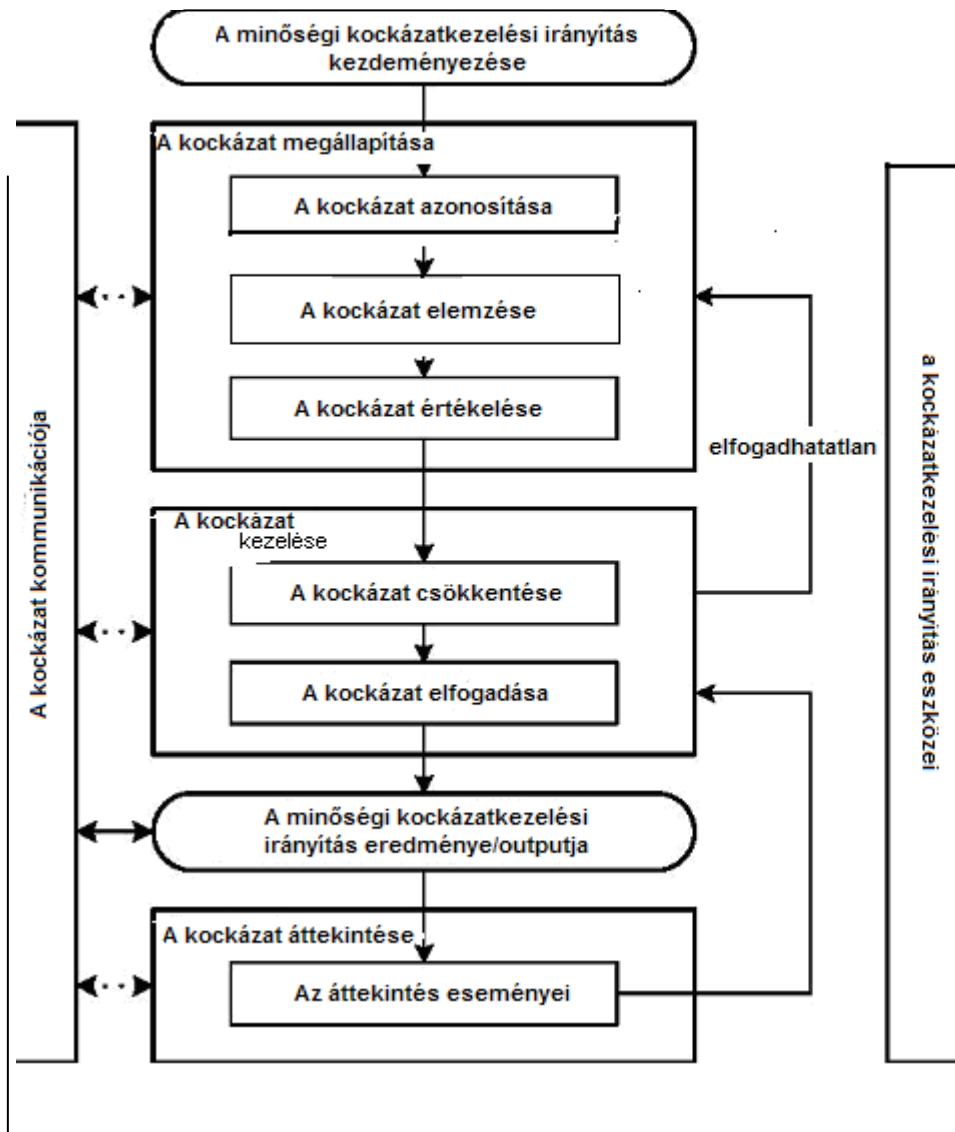
A minőségügyi kockázatkezelés irányításának két fő elve:

- A minőségügyi kockázat értékelésének tudományos ismereteken kell alapulnia és végső soron a betegek védelméhez kell kapcsolódnia, valamint
- A minőségügyi kockázatkezelési folyamat törekvéseinek, formai kialakításának és dokumentáltságának a kockázat szintjével összemérhetőnek kell lennie.

### **Az általános minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat**

A minőségügyi kockázatkezelés irányítás szisztematikus folyamat a gyógyszertermékek minőségügyi kockázatának meghatározására, ellenőrzésére, kommunikációjára és áttekintésére a termék életciklusa során. A mellékelt diagram (1. ábra) vázolja fel a minőségügyi kockázatkezelés irányításának modelljét. Más modellek is használhatók. A keretek esetről esetre változhatnak, de a robusztus folyamatnak magába kell foglalnia valamennyi elem figyelembevételét olyan részletesen, amely összemérhető az előírt kockázattal.

1. ábra: Egy tipikus minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat



A döntési pontokat nem tüntették fel a diagramon, mivel a folyamat bármelyik pontján lehet döntést végrehajtani. Ez a döntés lehet az előző lépéshez való visszatérés vagy további információk keresése a kockázati modellek kialakításához, vagy akár a kockázatkezelési folyamat lezárása ez ilyen döntést támogató információk alapján. Megjegyzendő, hogy a folyamatában szereplő „elfogadhatatlan” nemcsak a törvényes, jogi vagy hatósági követelményekre vonatkozik, hanem a kockázatkezelési folyamat újabb ellenőrzésének

szükségességére.

### **Felelőségek**

A kockázatkezelési tevékenységet általában – bár nem mindig – interdiszciplináris csoportok végzik. A kialakítandó csoportoknak a megfelelő területek (pl. minőségügyi egység, üzleti fejlesztés, gépészet, törzskönyvezés, gyártási műveletek, kereskedelem és marketing, jogi, statisztikai és klinikai vizsgálatok) szakértőit kell magukban foglalniuk, ezen kívül a minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamatról jól informált személyeket.

A döntéshozók kötelesek:

- felelőséget vállalni a minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat koordinálásáért a saját szervezetük különböző funkciói és részlegei között; és
- biztosítani, hogy a minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat meghatározott, jól szervezett és ellenőrzött legyen, valamint rendelkezésre álljanak a megfelelő források.

### **A minőségügyi kockázatkezelés irányítás kezdeményezése**

A minőségügyi kockázatkezelés irányítás szisztematikus folyamatokat foglal magába, amelyek célja a kockázat figyelembevételével hozott, tudományos alapú döntések koordinálása, megkönnyítése és javítása. A lehetséges lépések a minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat kezdeményezésére és tervezésére a következők lehetnek:

- A probléma és/vagy a kockázat kérdésének meghatározása, beleértve a kockázat lehetőségének felismerésére vonatkozó feltevéseket.
- Háttér információk és/vagy a lehetséges veszélyre vonatkozó adatok, a kockázat mérése szempontjából meghatározó fontosságú, veszélyre, illetve az emberi egészségre gyakorolt



hatások összegyűjtése.

- A vezető és a szükséges források meghatározása.
- A minőségügyi kockázatkezelés irányítási folyamat időtervének, átadandó anyagainak, valamint megfelelő döntési szintjének meghatározása

### **Kockázat megállapítás**

A kockázat megállapítása a veszélyek meghatározásából, valamint a veszélynek való kitettséggel kapcsolatos kockázatnak az elemzéséből és értékeléséből áll (lásd az alábbiakat). A minőségügyi kockázat becslése a jól definiált probléma leírásával, illetve a szóban forgó kockázattal kezdődik. Ha a kérdéses kockázat jól meghatározott, akkor a kockázatkezelési irányítás megfelelő eszközei (lásd az 5. fejezetben felsorolt példákat), valamint a kockázati kérdés intézéséhez szükséges információk típusai könnyebben megtalálhatók. A kockázat(ok) világos meghatározására, ami a kockázat becsléséhez szükséges, három alapvető kérdés gyakran segítséget nyújthat:

- 1) Mi romolhat el?
- 2) Mi az elromlás valószínűsége?
- 3) Mik a következmények (súlyosság)?

**A kockázat azonosítása** a kockázati kérdésre vagy a probléma leírására vonatkozó veszélyek felismeréséhez szükséges információk szisztematikus felhasználása. Az információk történeti adatokat, elméleti analízist, jól tájékozott véleményeket, valamint az érdekeltektől származó kifogásokat tartalmazhatnak. A kockázat felismerése válaszol a „Mi romolhat el” kérdésre, beleértve a lehetséges következmények felismerését. Ez szolgáltat alapot a minőségügyi kockázatkezelés folyamatának további lépéseire.

**A kockázat elemzés** a felismert veszélyekkel kapcsolatos kockázatok becslése. Minőségügyi vagy mennyiségi folyamat az ártalmak előfordulási valószínűségének és súlyosságának összekapcsolására. Egyes kockázatkezelési eszközökben az

ártalom kimutathatóságának képessége (kimutathatóság) szintén a kockázat becslés tényezője.

**A kockázat értékelés** összehasonlítja a felismert és elemzett kockázatot az adott kockázati kritériumokkal. A kockázatelemzés mindhárom alapvető kérdésre adott válasz érvényességét mérlegeli.

A hatékony kockázat megállapításban az adatsorozat robusztussága fontos, mert meghatározza a kimenetel minőségét. A feltevések és a bizonytalansági tényezők feltárása növeli a kimenetel megbízhatóságát és/vagy elősegíti korlátozottságának felismerését. A bizonytalanság a folyamat nem teljes ismertségének, várható és váratlan változékonyságának tulajdonítható. A bizonytalanság jellegzetes forrásai a hiányos ismeretek a gyógyszerészeti tudományban és a folyamat ismeretében, a veszély forrásai (pl. az eljárás helytelen módszerei, a változékonyság forrásai), valamint a problémák kimutathatóságának valószínűsége. A kockázat megállapításának eredménye a kockázat mennyiségi becslés, vagy a kockázat mértékének minőségi **leírása**. A kockázat mennyiségi kifejezéséhez numerikus valószínűséget alkalmaznak. Más módon a kockázat minőségi jellemzőkkel is kifejezhető, mint „magas”, „közepes”, „alacsony”, amelyeket a lehető legrészletesebben kell meghatározni. Néha „kockázati nyilvántartást” alkalmaznak a jellemzők további meghatározásához a kockázat rangsorolására. A mennyiségi kockázat megállapításban a kockázat becslése a kockázatot előidéző körülmények sorozatával adja meg egy specifikus következmény valószínűségét. Így a minőségügyi kockázatbecslés egyidejűleg hasznos egy konkrét következmény esetében. Más esetekben néhány kockázatkezelési eszköz relatív kockázatmérést használ a súlyosság és a valószínűség többszörös szintjeinek a relatív kockázat teljes felbecslésébe való kombinációjával. A közbenső lépések a nyilvántartási folyamatban időnként mennyiségi kockázatbecslést is alkalmaznak.

### **Kockázat kezelés**

*A kockázat kezelése* a kockázatok csökkentésére és/vagy elfogadására irányuló döntéseket foglalja magába. A kockázat kezelés célja a kockázatnak egy

elfogadható szintre való **csökkentése**. A kockázat kezelésre fordított erőfeszítéseknek a kockázat jelentőségével arányosnak kell lennie. A döntéshozók különböző eljárásokat alkalmazhatnak, beleértve a költség-haszon elemzést a kockázat kezelés optimális szintjének megállapítására.

A kockázat kezelés a következő kérdésekre összpontosít:

- A kockázat meghalad-e egy elfogadható szintet?
- Mit lehet tenni a kockázat csökkentésére vagy megszüntetésére?
- Mi a megfelelő egyensúly a haszon, a kockázatok és a források között?
- Keletkeznek-e újabb kockázatok a felismert kockázatok kezelése következtében?

**A kockázat csökkentése** az előírt (elfogadható) szintet meghaladó minőségügyi kockázatok (1. ábra) enyhítésére vagy elkerülésére irányuló eljárásokra összpontosít). A kockázat csökkentése azokat a tevékenységeket tartalmazza, amelyek a veszély súlyosságának és valószínűségének enyhítésére irányulnak. A veszélyek és minőségügyi kockázatok kimutathatóságának javítása is a kockázat kezelési stratégia része lehet. A kockázatcsökkentő intézkedések bevezetése új kockázatokat vezethet be a rendszerbe vagy növelheti egyéb meglévő kockázatok jelentőségét. Így a kockázat megállapítás felülvizsgálata alkalmas lehet a kockázat csökkentésének bevezetése után bekövetkező lehetséges kockázati változások azonosítására és kiértékelésére.

**A kockázat elfogadás** a kockázat elfogadására irányuló döntés. A kockázat elfogadása hivatalos döntés lehet a maradékkockázat elfogadására vagy lehet passzív döntés, amikor a maradékkockázat nincsen meghatározva. A veszélyek egyes típusainál még a legjobb kockázatkezelési irányítási gyakorlat sem tudja a kockázatot teljesen eltüntetni. Ilyen körülmények között megegyezhetnek abban, hogy megfelelő minőségügyi kockázatkezelési irányítási stratégiát alkalmaznak és hogy a minőségügyi kockázatot egy meghatározott (elfogadható) szintre csökkentik. Ez a meghatározott (elfogadható) szint sok paramétertől függ és eseti

alapon kell dönteni.

### **Kockázat-kommunikáció**

**A kockázat kommunikációja** a kockázatra és a kockázatkezelési irányításra vonatkozó információk megosztását jelenti a döntéshozók és mások között. A felek a kockázatkezelési irányítási folyamat bármely szakaszában kapcsolatba léphetnek (lásd 1. ábra: szaggatott nyilak). A minőségügyi kockázatkezelési irányítási folyamat outputját/eredményét alkalmas módon kell kommunikálni és dokumentálni (lásd 1. ábra: tömör nyilak). A kommunikáció érdekelt felei lehetnek például a hatósági emberek és az ipar, az ipar és a beteg, egy cégen belüli felek, az ipar és a hatóságok, stb. között. Az ipar és a hatóságok között a minőségügyi kockázatkezelési irányítási döntésekre vonatkozó kommunikációt a szabályozókban és irányelvekben meghatározott létező csatornákon át lehet befolyásolni.

### **A kockázat felülvizsgálata**

A kockázatkezelési irányítás a minőségügyi irányítási rendszer lényeges része. Tartalmaznia kell az események átvizsgálásának és monitorozásának mechanizmusát.

A kockázatkezelési irányítási folyamat outputját/eredményeit felül kell vizsgálni, hogy figyelembe lehessen venni az új ismereteket és tapasztalatokat. Ha minőségügyi kockázatkezelési irányítási folyamatot kezdeményeztek, akkor ezt a folyamatot folyamatosan alkalmazni kell azokra az eseményekre, amelyek befolyásolhatják az eredeti minőségügyi kockázatkezelési irányítási döntést, ártalom tervezett lépésekről van szó (pl. a termék minőségügyi felülvizsgálat, inspekciók, auditok, változások kezelése), akár nem tervezettekről (pl. hibák kivizsgálása a gyökerektől, visszahívás/kivonás). Valamennyi átvizsgálás gyakorisága a kockázat szintjén alapul. A kockázat felülvizsgálata magában foglalhatja a kockázatelfogadási döntések újragondolását (4.4.fejezet).

## A kockázatkezelés irányítás metodikája

A minőségügyi kockázatkezelési irányítás a döntéshozatal tudományos és gyakorlati megközelítését segíti elő. Dokumentált, átlátható és reprodukálható módszereket nyújt a minőségügyi kockázatkezelési irányítás lépéseinek végrehajtására a kockázat valószínűségének, súlyosságának, néha pedig kimutathatóságának megállapítására vonatkozó ismeretek alapján.

A minőségügyi kockázatokat hagyományos módon sokféle informális úton állapítják meg és kezelik (empirikus és/vagy belső eljárási utasítások), amelyek például a megfigyelések, tendenciák vagy egyéb információk összesítésén alapulnak. Ezek a megközelítési módok további hasznos információkat nyújtanak, amelyek elősegítik az olyan tárgykörök kezelését, mint a reklamációk, minőségügyi hibák, eltérések és a források allokációja.

Továbbá a gyógyszeripar és a hatósági emberek meg tudják állapítani a kockázatot és kezelni tudják azokat a felismert kockázatkezelési irányítási eszközökkel és/vagy belső utasításokkal (pl. standard műveleti utasítás, SOP). Az alábbiakban az ilyen eszközöknek egy teljességre nem törekvő listája található (további részleteket lásd az I. mellékletben és a 8. fejezetben):

- Alapvető kockázatkezelési irányítást könnyítő módszerek (folyamatábrák, ellenőrző lapok, stb.)
- Hibamód- és hatáselemzés (Failure Mode Effects Analysis = **FMEA**)
- Hibamód-, hatás és kritikusság-elemzés (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis = **FMECA**)
- „Hibafa” elemzés (Fault Tree Analysis = **FTA**)
- A kritikus ellenőrzési pontok veszélyelemzése (Hazard Analysis and Critical Control Points = **HACCP**)
- Veszély- és működőképesség-elemzés (Hazard Operability Analysis = **HAZOP**)

- Előzetes veszélyelemzés (Preliminary Hazard Analysis = **PHA**)
- A kockázatok rangsorolása és szűrése
- Támogató statisztikai eszközök

Ezek az eszközöknek alkalmazhatók a gyógyszer alapanyagok és a gyógyszerkészítmények minőségét meghatározó speciális területeken. A minőségügyi kockázatkezelési irányítás módszereit és az azokat támogató statisztikai módszereket kombináltan lehet alkalmazni (pl. valószínűségi kockázatmegállapítás). A kombinált alkalmazás rugalmasságot kölcsönöz, amely megkönnyítheti a minőségügyi kockázatkezelési irányítás elveinek felhasználását.

Az minőségügyi kockázatkezelési irányítás szigorúságának és formaiságának az elérhető ismereteket kell tükrözniük és összemérhetőnek kell lenniük a vizsgált probléma bonyolultságával és/vagy kritikusságával.

### **A minőségügyi kockázatkezelési irányítás integrálása a gyógyszeriparba és a hatósági tevékenységekbe**

A minőségügyi kockázatkezelési irányítás olyan eljárás, amely a minőségügyi rendszerekbe való integrálása esetében támogatja a tudományos alapú és gyakorlati döntéseket (lásd II. melléklet). Mint ezt a bevezetésben kifejtettük, a minőségügyi kockázatkezelési irányítás használata nem oldja fel a gyógyszeriparnak azt a kötelezettségét, hogy megfeleljen a hatósági követelményeknek. A hatékony minőségügyi kockázatkezelési irányítás azonban megkönnyítheti a jobb és információkon alapuló döntést, a hatósági embereknek nagyobb biztonságot kölcsönöz annak megállapítására, hogy egy cég mennyire képes foglalkozni a lehetséges kockázatokkal és befolyásolhatja a közvetlen hatósági ellenőrzés mértékét és szintjét. A minőségügyi kockázatkezelési irányítás ezen kívül mindegyik fél részére megkönnyítheti a források jobb kihasználását.

Mind az ipari, mind a hatósági emberek oktatása a minőségügyi

kockázatkezelési irányítás műveletei terén elősegítik a döntéshozó folyamatok megértését és bizalmat ébresztenek a minőségügyi kockázatkezelési irányítás eredményeit illetően.

A minőségügyi kockázatkezelési irányítást integrálni kell a meglévő folyamatokba és alkalmas módon kell dokumentálni. A II. melléklet olyan példákat hoz fel, amelyekben a minőségügyi kockázatkezelési irányítási folyamat számos gyógyszeripari folyamatban használható információt nyújthat. Ezek a példák csak illusztratív célokat szolgálnak, nem tekinthetők végleges vagy kimerítő listának. A példáknak nem célja, hogy a jelenlegi szabályzatokban lefektetett követelményeken túl újabb elvárásokat hozzanak létre.

Példák az ipar és a hatósági folyamatok területén (lásd II. melléklet):

- Minőségügyi irányítás

Példák az ipari folyamatok és tevékenységek területén (lásd II. melléklet):

- Fejlesztés
- Létesítmény, berendezés és közművek
- Anyagkezelés
- Gyártás
- Laboratóriumi ellenőrző és stabilitási vizsgálat
- Csomagolás és címkézés

Példák a hatósági műveletek területén (lásd II. mellékletet):

- Inspekció és értékelési folyamatok

Bár a hatósági döntések továbbra is regionális alapon történnek, a minőségügyi kockázatkezelési irányítás elveinek közös értelmezése és alkalmazása elősegítheti a kölcsönös bizalmat és megkönnyítheti a szabályozók közötti egyértelmű döntéseket az azonos információk alapján. Ez az együttműködés fontos lehet a minőségügyi kockázatkezelési irányításba integrálódó és az azt támogató politika és útmutatások kifejlesztésében.



## Fogalom-meghatározások

**Döntéshozó(k)** – Olyan személy(ek), aki(k) megfelelő hozzáértéssel és felhatalmazással rendelkezik(nek) alkalmas és időszerű minőségügyi kockázatkezelési irányításra vonatkozó döntések meghozására.

**Kimutathatóság** – képesség egy veszély létezésének, jelenlétének vagy tényének felfedezésére vagy meghatározására.

**Ártalom** – egészségkárosodás, beleértve azt a károsodást, amelyet a termék minőségének vagy elérhetőségének elvesztése idéz elő.

**Veszély** – az ártalom lehetséges forrása (ISO/IEC 51.)

**A termék életciklusa** – a termék életének valamennyi fázisa a kezdeti fejlesztéstől a marketingen keresztül a termék felhasználásáig.

**Minőség** – az a mérték, amennyire egy termékhez, rendszerhez vagy folyamathoz tartozó tulajdonságok sorozata teljesíti a követelményeket (lásd ICH Q6a meghatározása az alapanyagok és gyógyszertermékek minőségére.)

**Minőségügyi kockázatkezelési irányítás** – szisztematikus eljárás a gyógyszertermék minőségére irányuló kockázat megállapítására, kezelésére, kommunikációjára és felülvizsgálatára a termék életciklusa során.

**Minőségügyi rendszer** – A minőségügyi politikába beépülő rendszer szempontjainak összessége, amely biztosítja, hogy a minőségügyi követelmények teljesüljenek

**Követelmények**– a beteg, vagy képviselőinek (pl. egészségügyi szakemberek, hatósági emberek vagy törvényhozók) explicit vagy implicit szükségletei. Ebben a dokumentumban a „követelmények” nemcsak a törvény által meghatározott,

törvényhozói vagy hatósági követelményekre vonatkoznak, hanem a fenti szükségletekre és elvárásokra is.

**Kockázat** – az ártalom előfordulási valószínűségének és súlyosságának kombinációja (ISO/IEC 51.).

**Kockázat elfogadás** – a kockázat elfogadására irányuló döntés (ISO szabvány 73).

**Kockázatelemzés** – az azonosított veszéllyel kapcsolatos kockázat becslése.

**Kockázat megállapítás** – szisztematikus eljárás azoknak az információknak a beszerzésére, amelyek elősegítik a kockázatkezelési irányítási folyamaton belül meghozandó kockázati döntést. A veszély azonosításából, valamint az ilyen veszélynek való kitettséggel kapcsolatos kockázat elemzéséből és értékeléséből áll.

**Kockázat kommunikáció** – A kockázatra és a kockázatkezelésre vonatkozó információk megosztása a döntéshozók és egyéb érdekelték között.

**Kockázat kezelés** – a kockázatkezelés irányítási döntésekbe beépülő tevékenységek (ISO 73)

**Kockázat értékelés** – A becsült kockázat összehasonlítása adott kockázati kritériumokkal a kockázat jelentőségének meghatározására mennyiségi vagy minőségi fokozatokat használva.

**Kockázat azonosítás** – az információk szisztematikus felhasználása a lehetséges ártalomforrások (veszélyek) azonosítására a kérdéses kockázatra vagy a probléma leírására vonatkoztatva.

**Kockázatkezelés irányítás** – a minőségügyi irányítási politika, eljárások és gyakorlatok szisztematikus alkalmazása a kockázat megállapítására,

befolyásolására, kommunikációjára és átvizsgálására.

**Kockázat csökkentés** – az ártalom előfordulási valószínűségének és ezen ártalom súlyosságának csökkentésére hozott intézkedések.

**A kockázat felülvizsgálata** – a kockázatkezelési irányítási folyamatok monitorozásának, illetve outputjának/eredményeinek átvizsgálása, értelemszerűen figyelembe véve a kockázatra vonatkozó új ismereteket és tapasztalatokat.

**Súlyosság** – a veszély lehetséges következményeinek mértéke.

**Érdekeltek** – valamennyi egyén, csoport vagy szervezet, amely befolyásolhatja a kockázatot, illetve annak hatása alá kerülhet, vagy felismeri, hogy annak hatása alá került. A döntéshozók is érdekelt felek lehetnek. Ennek az irányelvnek a célkitűzései szerint az elsődleges érdekelték a betegek, az egészségügyi szakemberek, a hatóságok és az ipar.

**Trend** – statisztikai fogalom, amely valamely változó(k) változási sebességének irányára vonatkozik.

## Hivatkozások

ICH Q8 Pharmaceutical development

ISO/IEC Guide 73:2002 – Risk management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Irányelv for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA) IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2<sup>nd</sup> Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guideliness for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total *Quality Control?*; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

## I. Melléklet

### A kockázatkezelés irányítás módszerei és eszközei

A melléklet célja, hogy általános áttekintést adjon arról a néhány olyan elsődleges eszközökről, illetve az ezekre való hivatkozásokról, amelyeket az ipar, illetve a hatósági emberek alkalmazhatnak a minőségügyi kockázatkezelés irányításában. A hivatkozások beillesztése segítséget nyújt a kiválasztott eszközről való további ismeretek, illetve a részletek megszerzésére. A lista nem kimerítő. Meg kell jegyezni, hogy egyik eszköz, vagy eszközkészlet sem alkalmazható minden olyan helyzetben, amelyben a minőségügyi kockázatkezelési irányítás eljárását kell használni.

### A kockázatkezelés irányítását elősegítő alapvető módszerek

A kockázatkezelési irányítás felépítéséhez általánosan használt néhány egyszerű technika a döntéshozatal megkönnyítésére az adatok elrendezésével:

- Folyamatábrák
- Ellenőrző kártyák
- Folyamati térkép
- Ok és hatás-diagrammok (más néven Ishikawa vagy „halszájka” diagram)

### Hibamód- és hatáselemzés (Failure Mode Effects Analysis = FMEA)

FMEA (lásd IEC 60812) értékelést ad a folyamatok lehetséges hibás működéséről és azok kimenetelére és/vagy annak a termék teljesítőképességére gyakorolt hatásáról. Ha a hibás működés megállapítást nyert, alkalmazható a kockázat csökkentése a lehetséges hibák megszüntetésére, megfékezésre, csökkentésére vagy ellenőrzés alatt való tartására. Az FMEA a termék és a folyamat ismeretén alapul. FMEA a komplex folyamatok elemzését metodikailag kezelhető lépésekre tördeli szét. Hatékony eszköz a hibák, a hibákat előidéző tényezők, valamint az ilyen hibák által előidézett lehetséges hatások főbb módozatainak összegzésére.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

Az FMEA a kockázatok prioritásának megállapítására és a kockázat kezelés tevékenységek monitorozására alkalmazható.

Az FMEA a berendezésekre és a létesítményekre alkalmazható a gyártási folyamatok és azoknak a termékekre vagy a folyamatra gyakorolt hatásának elemzésére használható. Azonosítja azokat az elemeket/folyamatokat a rendszeren belül, amelyek azt sebezhetővé teszik. Az FMEA outputját/eredményeit a további elemzések alapjául, illetve a források elrendezésének irányítására lehet felhasználni.

### **Hibamód-, hatás- és kritikusság-elemzés (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis = FMECA)**

Az FMEA kiterjeszhető a következmények, előfordulási valószínűségük és kimutathatóságuk fokára irányuló vizsgálok beépítésére, ezáltal a módszer a hibás működés, a hatások és a kritikusság elemzésének módszerévé alakul (FMECA; lásd IEC 60812). Az ilyen elemzés véghez viteléhez meg kell állapítani a termék vagy a folyamat specifikációit. Az FMECA képes azonosítani azokat a helyeket, ahol a további megelőző intézkedések meghozatala alkalmas lenne a kockázat minimalizálására.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

FMECA gyógyszeripari alkalmazása legtöbbször a gyártási folyamatokkal összefüggő hibákra és kockázatokra irányul, bár nem korlátozódik ezekre az alkalmazásokra. Az FMECA outputja egy relatív kockázati "pontszám" minden egyes hibás működésre, amely a hibás működések rangsorolására használható a relatív kockázat alapján.

### **Hibafa-elemzés (Fault Tree Analysis = FTA)**

Az FTA eszköz (lásd IEC 61025) olyan megközelítés, amely a termék vagy folyamat funkcionalitásának hibáját tételezi fel. Ez az eszköz egyszerre csak egy rendszer

(vagy alrendszer) hibáit elemzi, de többszöri hibaesetet is egyesíthet az oki láncolat azonosításával. Az eredményeket ábrszerűen, hibás működések „fája” formájában tüntetik fel. A „fa” minden egyes szintjén a hibás működések kombinációit logikai kötőszókkal írják le (ÉS, VAGY, stb.). Az FTA a szakembernek az oki tényezők azonosításában tanúsított hozzáértésén alapul.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

Az FTA-t a hiba eredendő okához vezető út megállapításához lehet felhasználni. Az FTA-t a reklamációk és eltérések kivizsgálásához lehet alkalmazni abból a célból, hogy világossá válják azok eredendő oka és biztosítani lehessen, hogy a tervezett javítások teljes mértékben megoldják a kifogást és ne vezessenek újabb problémához (azaz egy probléma megoldása még egy különböző problémát okozzon). A hibafa-elemzés hatékony eszköz annak értékelésére, hogy mennyire befolyásolják az összetett tényezők az adott problémát. Az FTA inputja a hibás működések vizuális bemutatását tartalmazza. Hasznos mind a kockázat megállapítására, mind a monitorozó programok kifejlesztésére nézve.

### **A kritikus ellenőrzési pontok veszélyelemzése (Hazard Analysis and Critical Control Points = HACCP)**

HACCP szisztematikus, pro-aktív és megelőző eszköz a termék minőségének, megbízhatóságának és biztonságának biztosítására (lásd WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Strukturális megközelítés, amely technikai és tudományos elveket használ a tervezésnek, fejlesztésnek, gyártásnak és a termék felhasználásának tulajdonítható veszély(ek) ellentétes következményeivel kapcsolatos kockázatok elemzésére, értékelésére, megelőzésére és befolyásolására.

HACCP a következő hét lépésből áll:

- (1) veszélyelemzés végrehajtása és a megelőző intézkedések azonosítása a folyamat minden egyes lépésére;
- (2) a kritikus ellenőrzési pontok meghatározása;
- (3) a kritikus határértékek megállapítása;



- (4) a kritikus ellenőrzési pontokat monitorozó rendszer létrehozása;
- (5) a meghozandó javító intézkedések meghatározása abban az esetben, ha a monitorozás a kritikus ellenőrzési pontok ellenőrizhetetlen állapotát jelzi;
- (6) a HACCP rendszer hatékony működését bizonyító rendszer létrehozása;
- (7) a feljegyzéseket megőrző rendszer létrehozása

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

A HACCP-t a fizikai, kémiai és biológiai veszélyekkel kapcsolatos kockázatok azonosítására és kezelésére lehet használni (beleértve a mikrobiológiai szennyeződést). HACCP akkor a leghasznosabb, ha a termékre és a folyamatra vonatkozó ismeretek elegendően átfogóak a kritikus ellenőrzési pontok azonosításának támogatására. A HACCP elemzés outputja az a kockázatkezelési irányítási információ, amely megkönnyíti a kritikus pontok monitorozását nemcsak a gyártási folyamatban, hanem az életciklus egyéb fázisaiban is.

### **Veszély- és működőképesség-elemzés (Hazard Operability Analysis = HAZOP)**

A HAZOP (lásd IEC 61882) azon az elméleten alapul, amely feltételezi, hogy a kockázati eseményeket a tervezés vagy működés szándékától való eltérések okozzák. Szisztematikus „ötletbörze”-technika a veszélyek azonosítására ún. vezérszavak használatával (pl. nem több, egyéb mint, része valaminek, stb.). A vezérszavakat a meghatározó paraméterekre (pl. szennyezés, hőmérséklet) alkalmazzák abból a célból, hogy elősegítsék a normál használattól vagy a tervezett szándéktól való eltérések azonosítását. Gyakran olyan személyek munkacsoportját alkalmazzák, akiknek szakértelme magában foglalja a folyamat vagy termék tervezését és alkalmazását is.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

A HAZOP a gyártási folyamatokra alkalmazható, beleértve a kiszervezett termelést (bérmunka) és a formulálást, valamint a gyógyszer-alapanyagok és gyógyszerkészítmények beszállítóit, berendezéseit és létesítményeit. Elsősorban a gyógyszeriparban alkalmazzák a folyamatbiztonság veszélyeinek értékelésére. Mint

a HACCP esetében is, a HAZOP elemzés outputja a kritikus műveletek listája a kockázatkezelési irányítás számára. Ez megkönnyíti a kritikus pontok szabályszerű monitorozását a gyártási folyamatban.

### **Előzetes veszélyelemzés (Preliminary Hazard Analysis = PHA)**

A PHA a hibára vagy veszélyre vonatkozó korábbi tapasztalatok és ismeretek alkalmazásán alapuló elemzési eszköz a jövőbeli veszélyek, veszélyes helyzetek vagy olyan események azonosítására, amelyek ártalmakat idézhetnek elő, valamint előfordulásuk valószínűségének becslésére egy adott tevékenységben, létesítményben vagy rendszerben.

Az eszköz részei:

- 1) A kockázati esemény lehetőségének azonosítása.
- 2) Az eredményként bekövetkező egészségi sérülés vagy ártalom minőségügyi értékelése.
- 3) A veszély relatív rangsorolása a súlyosság és a bekövetkezési valószínűség kombinációjával és 4) a lehetséges helyreállító intézkedések azonosítása.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

A PHA hasznosnak bizonyulhat a meglévő rendszerek elemzésénél vagy a veszélyek prioritásának megállapításánál ott, ahol a körülmények előre teszik szükségessé az eddig használthoz képest az átfogóbb technikát. Alkalmazható termékre, folyamatra vagy létesítmények tervezésére, valamint a veszély értékelését az általános terméktípusra, majd a termék-osztályra, végül a specifikus termékre vonatkozóan. A PHA-t leginkább a fejlesztés korai fázisában alkalmazzák, amikor még kevés az információ a tervezés részleteire és a műveleti folyamatokra; így gyakran a további tanulmányok előfutára lehet. A PHA-ban azonosított veszélyeket jellegzetes módon együtt értékelik a kockázatkezelési irányítás egyéb eszközeivel, mint például az ebben a fejezetben leírtakkal.

## **A kockázatok rangsorolása és szűrése**

A kockázatok rangsorolása és szűrése a kockázatok összehasonlításának és rangsorba való állításának eszköze. A komplex rendszerek kockázati besorolásához általában a többszörös, eltérő mennyiségi és minőségi tényezők értékelése szükséges minden egyes kockázatra. Ez az eszköz az alapvető kockázati kérdést annyi összetevőre bontja le, amennyi szükséges a kockázatban szereplő tényezők rögzítéséhez. Ezeket a tényezőket egy relatív kockázati eredménytáblázatban összesítik, amely azután a kockázatok rangsorolására alkalmazható. A "szűrők," súlyozó faktorok vagy a kockázati eredménytábla levágási („cut-off”) értékeinek formájában használhatók fel a méretezéshez, vagy beleillesztik a kockázatrangsorolást a vezetési vagy politikai célkitűzésekbe.

### **Lehetséges felhasználási terület(ek)**

A kockázatok rangsorolását és szűrését inspekciókkal/auditokkal a hatósági emberek vagy az ipariak a gyártási helyszínek prioritásának megállapítására alkalmazhatják. A kockázat-rangsorolási módszerek különösen azok a helyzetekben segítenek, amikor a kockázatok portfóliója és a kezelendő következmények eltérőek és nehéz azokat egyetlen eszközzel összehasonlítani. A kockázat kezelés hasznos, ha a vezetésnek mind a mennyiségi, mind a minőségügyi kockázatokat ugyanazon a szervezeti kereten belül kell kiértékelnie.

### **Támogató statisztikai eszközök**

A statisztikai eszközök támogathatják és megkönnyíthetik a minőségügyi kockázatkezelési irányítást. Hatékony adatmegállapítást, az adatsorozat szignifikanciájának megállapításában nyújtott segítséget tesznek lehetővé és megkönnyítik az ésszerű döntéshozatalt. Az alábbi lista tartalmazza a gyógyszeriparban általánosan használt alapvető statisztikai eszközt:

(i) Ellenőrző kártyák, például:

- Elfogadási ellenőrző kártyák (lásd ISO 7966)
- Ellenőrző kártyák számtani átlagokkal és figyelmeztető

határértékekkel (lásd ISO 7873)

- Összegző kártyák (lásd ISO 7871)
- Shewhart ellenőrző kártyák (lásd ISO 8258)
- -Súlyozott mozgó átlagok

(ii) Kísérlet tervezés (DOE)

(iii) Hisztogramok

(iv) Pareto kártyák

(v) Folyamati képesség-elemzés

## **II. Melléklet**

### **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás lehetséges alkalmazásai**

A melléklet célja azonosítani a minőségügyi kockázatkezelési irányítás elveinek és eszközeinek az ipar és a hatósági emberek által történő felhasználását. Az egyedi kockázatkezelési eszközök kiválasztása azonban teljes mértékben a specifikus tényezőktől és körülményektől függenek.

A példák illusztratív célúak és csak javaslatokat tesznek a minőségügyi kockázatkezelési irányítás lehetséges alkalmazásaira. Ez a melléklet nem szándékozik az érvényes hatósági követelményeken túlmenő újabb elvárásokat állítani.

### **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás, mint az integrált minőségügyi irányítás része**

#### **Dokumentálás**

A hatósági elvárások jelenlegi bemutatásának és alkalmazásának áttekintése.

A SOP-ok, irányelvek, stb. szükségessége és/vagy tartalmának kialakítása, stb.

#### **Képzés és oktatás**

A személyzet iskolázottságán, tapasztalatain és munkakultúráján alapuló kezdeti és/vagy folyamatos képzési alkalmak megfelelőségének meghatározása, valamint az előző oktatás periodikus értékelése (pl. hatékonyságának megállapítása).

Azonosítani azokat az oktatási, tapasztalati, minősítéseket és fizikai képességeket, amelyek lehetővé teszik, hogy a személyzet megbízhatóan hajtsa végre egy adott műveletet a termék minőségére gyakorolt ellentétes hatás nélkül.

## **Minőségi kifogások**

Alapot ad a feltételezett minőségi kifogások, reklamációk, tendenciák, eltérések, kivizsgálások, a specifikáción kívül eső eredmények, stb., a minőségre gyakorolt lehetséges hatásának azonosításához, értékeléséhez és kommunikálásához.

Megkönnyíti a kockázat kommunikációt és a jelentős termék-hiányosságokkal kapcsolatos megfelelő intézkedések megtételét, összhangban a hatóságokkal (pl. visszahívás/kivonás)

## **Auditálás/Inspekciók**

A belső és külső auditok célterületének és gyakoriságának meghatározására a következő tényezőket kell számításba venni:

- Az aktuális jogszabályi háttér
- A cég vagy létesítmény általános megfelelőségi állapota és története
- A cég minőségügyi kockázatkezelési irányítási tevékenységének robusztussága
- A helyszín összetettsége
- A gyártási folyamat bonyolultsága
- A termék és terápiai jelentőségének összetettsége
- A minőségi hibák száma és jelentősége (pl. visszahívás/kivonás)
- Az előző auditok/inspekciók eredményei
- z épület, berendezés, folyamatok, a kulcsemberek nagyobb változásai
- A termék gyártásával kapcsolatos tapasztalatok (pl. gyakoriság, mennyiség, gyártási tételek száma)
- A hivatalos ellenőrző laboratóriumok vizsgálati eredményei

## **Időszakos felülvizsgálat**

Az adatokból készült trendek eredményeinek kiválasztása, értékelése és bemutatása az éves termék minőségügyi felülvizsgálatban.

A monitorozási adatok bemutatása (pl.: a revalidálás alkalmasságának vagy a mintavételben bekövetkezett változás értékelésének alátámasztására).

## **A változások kezelése/a változások követése**

A változások kezelése a gyógyszeripari fejlesztés és a gyártás során felhalmozódott ismeretek és információk alapján.

A változásoknak a késztermék elérhetőségére gyakorolt hatásának értékelése

Létesítmény, berendezés, anyag, gyártási folyamat változása vagy technikai transzfer következtében létrejött, a termék minőségére gyakorolt hatás értékelése.

A változás bevezetését megelőző megfelelő intézkedések meghatározása, pl.: további vizsgálatok, (újra)minősítés, (újra)validálás vagy a hatósági emberekkel való tárgyalás.

## **Folyamatos fejlődés**

A folyamatok állandó fejlődésének elősegítése a termék életciklusán keresztül.

## **A Minőségügyi kockázatkezelési-irányítás, mint a hatósági tevékenység része**

### **Inspekción és értékelési tevékenységek**

A források átcsoportosításának elősegítése, beleértve pl. az inspekción tervezését és gyakoriságát, illetve az inspekción és az értékelés intenzitását ( lásd az „Auditálás” fejezetet a II. 1. mellékletben).

A minőségi hibák, a potenciális visszahívás/kivonás az inspekción során megállapított hibák jelentőségének értékelése.

Hatósági nyomon követés (follow up) a reinspekción alkalmasságának és típusának meghatározására.

Az ipar által szolgáltatott információk értékelése, beleértve a gyógyszeripari fejlesztési információkat.

A javasolt változtatás vagy változtatások hatásának értékelése.

Azoknak a kockázatoknak az azonosítása, amelyeket az inspektoroknak és értékelőknek meg kell tárgyalniuk, annak érdekében, hogy elősegítsék a jobb megértését annak, hogy milyen módon lehetne kezelni a kockázatokot, vagy hogyan történik a kockázat kezelés (pl. parametrikus felszabadítás, Folyamat Analitikai Technológia (PAT)).

### **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás, mint a fejlesztés része**

A minőségi termék és gyártási folyamat tervezése abból a célból, hogy egyértelműen lehessen gondoskodni a termék szándékolt teljesítőképességéről (lásd ICH Q8).

A termék teljesítőképességére irányuló ismeretek bővítése az anyagi sajátosságok széles területén (pl. szemcseméret-eloszlás, nedvességtartalom, folyási tulajdonságok), a gyártási lehetőségekre és a gyártási folyamat paramétereire vonatkozóan.



A nyersanyagok/alapanyagok, oldószerek, a gyógyszeripari hatóanyagok (API), kiindulási anyagok, segédanyagok vagy csomagolóanyagok kritikus sajátságainak megállapítása.

Megfelelő specifikációk megállapítása, kritikus folyamati paraméterek meghatározása, valamint a gyártásközi ellenőrzésének megállapítása (pl. a gyógyszerfejlesztésből származó információk felhasználása a minőségi sajátság klinikai jelentőségére, illetve a gyártás során történő ellenőrizhetőségére vonatkozóan).

A minőségi sajátságok változatosságának csökkentése:

- a késztermék- és anyag hibáinak csökkentésével
- a gyártási hibák redukálásával

A további vizsgálatok (pl. bioekvivalencia, stabilitás) szükségességének megállapítása a méretnövelésre és a technológiai transzferre vonatkozóan.

A „megtervezett tér” = „design space” koncepció alkalmazása (lásd: ICH Q8).

## **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás létesítmények, berendezések és ellátórendszerek részére**

### **A létesítmény/berendezés tervezése**

Az épületek és létesítmények tervezésénél megfelelő zónákat kell meghatározni az olyan tényezőkre, mint pl.,

- az anyag- és személyforgalom
- a keresztszennyezés minimalizálása
- a kártevő- és rágcsálóirtás céljából tett intézkedések
- a keveredések megelőzése
- nyitott, illetve zárt rendszerű berendezések
- tiszta terek, illetve izolált technológiák
- dedikált vagy különálló létesítményekre / berendezésekre

A termékkel érintkező megfelelő anyagok meghatározása berendezésekhez és tartályokhoz (pl. a megfelelő minőségű rozsdamentes acél, tömítő- és kenőanyagok kiválasztása)

A megfelelő ellátórendszerek meghatározása (pl. gőz, gázok, áramforrás, sűrített levegő, fűtés, szellőzés és légkondicionálás (HVAC), víz).

A megfelelő megelőző karbantartás biztosítása a kapcsolódó berendezésekhez (pl. a szükséges tartalék alkatrészek leltára).

### **A létesítmény higiéniai szempontjai**

A termék megóvása környezeti veszélyektől, beleértve a vegyi, mikrobiológiai és fizikai veszélyeket, (pl. a megfelelő ruházat, köpeny meghatározása, higiéniai előírások)

A környezet védelme a gyártott termékre vonatkozó veszélyektől (pl. a személyzet, a

keresztzennyeződés lehetősége)

### **A létesítmények/berendezések/ellátó rendszerek minősítése**

A létesítmények, épületek és gyártó berendezések és/vagy a laboratóriumi műszerek minősítési területének és mértékének meghatározása (beleértve a megfelelő kalibráló módszereket)

### **A berendezések tisztítása és a környezet ellenőrzés/környezet monitorozás**

A tervezett használaton alapuló törekvések és döntések megkülönböztetése (pl. több- illetve egy célú, gyártási tételenkénti vagy folyamatos termelés)

Az elfogadható (specifikált) tisztítás validálási határok meghatározása

### **Kalibráció/megelőző karbantartás**

Megfelelő kalibrációs és karbantartási terv felállítása.

### **Számítógépes rendszerek és számítógépes vezérlésű berendezések**

A számítógépes hardver és szoftver (pl., moduláris, strukturált, hiba toleranciás) kiválasztása.

A validálás mértékének meghatározása, pl.:

- a kritikus működési paraméterek azonosítása
- a követelmények és a tervezés megválasztása
- a kódok áttekintése
- a vizsgálatok és vizsgáló módszerek foka
- az elektronikusan rögzített adatok és aláírások megbízhatósága

## **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás, mint az anyagkezelés része**

### **A beszállítók és szerződéses gyártók kiválasztása és értékelése**

A beszállítók és a szerződéses gyártók átfogó értékelésének kidolgozása (pl. auditálás, beszállítókkal kötött minőségügyi szerződések).

### **Kiindulási anyagok**

A kiindulási anyagok változékonyságával kapcsolatos különbségek és lehetséges minőségügyi kockázatok meghatározása (pl. a gyártmány kora, szintézis-út).

### **Anyagfelhasználás**

Karanténba helyezett anyag felhasználhatóságának meghatározása (pl. további belső feldolgozásra).

A újradolgozás, átdolgozás alkalmasságának meghatározása, visszáruk felhasználása.

### **Tárolási, logisztikai és disztribúciós körülmények**

A megfelelő tárolási és szállítási feltételek fenntartásához biztosított intézkedések alkalmasságának meghatározása (pl. hőmérséklet, páratartalom, a tartály kialakítása).

A tárolási vagy szállítási feltételekben bekövetkezett eltéréseknek a termék minőségére gyakorolt hatásának meghatározása (pl. a hűtlánc irányítása) egyéb ICH irányelvekkel együtt.

Az infrastruktúra fenntartása (pl. a megfelelő szállítási körülmények, belső tárolás biztosításához szükséges kapacitás, a veszélyes és ellenőrzött anyagok kezelése,

vámvizsgálat).

A gyógyszerkészítmények elérhetőségének biztosításához szükséges információk nyújtása (pl. az ellátó lánc kockázatainak rangsorolása).

## **A Minőségügyi kockázatkezelési irányítás, mint a gyártás része**

### **Validálás**

A verifikálási, kvalifikálási és validálási tevékenységek alkalmazási területének és mértékének azonosítása (pl. analitikai módszerek, folyamatok, berendezések és tisztítási módszerek).

A nyomon követési (follow up) tevékenységek mértékének meghatározása (pl. mintavétel, monitorozás és újvalidálás).

***A kritikus és nem kritikus folyamat-lépések megkülönböztetése a validálási tanulmány megtervezésének megkönnyítésére***

### **Gyártásközi mintavétel & vizsgálat (IPC)**

A gyártásközi ellenőrző vizsgálat gyakoriságának és terjedelmének értékelése (pl. csökkentett vizsgálat a bizonyítottan ellenőrzött feltételek között).

A folyamat-analitikai technológiák (PAT) értékelése és hitelesítése összefüggésben a parametrikus és valós idejű felszabadítással.

### **A gyártás tervezése**

A megfelelő gyártás-tervezés meghatározása (pl.: dedikált, kampány és konkurens/egyidejű termelési folyamatok sorrendje).

## **A Minőségügyi kockázatkezelés irányítás, mint a laboratóriumi ellenőrzés és a stabilitási vizsgálatok része**

### **A specifikációkon kívül eső eredmények**

A lehetséges alapvető okok és a javító intézkedések felderítése a specifikációkon kívül eső eredmények vizsgálata során.

### **Újravizsgálati idő/a lejáratidő**

Az intermedierek, segédanyagok és kiindulási anyagok megfelelő tárolásának és vizsgálatának értékelése.

## **A Minőségügyi kockázatkezelési irányítás, mint a csomagolás és címkézés része**

### **A csomagolás megtervezése**

A másodlagos csomagolás megtervezése az elsődlegesen csomagolt termék védelmének céljából (pl. a termék autentikusságának/hitelességének, a címke olvashatóságának biztosítása).

### **A tartály lezárási rendszerének kiválasztása**

A tartály lezárási rendszerét jellemző kritikus paraméterek meghatározása.

### **A címkék ellenőrzése**

A keveredés lehetőségét is figyelembe vevő címkeellenőrző műveletek megtervezése, beleértve a különböző termékcímkéket és az azonos címkék különböző változatait.