

Berényi Vilmos

GMP audit és inspekciónak a gyakorlatban

• vegyész, analitikai kémiai szakmérnök
 • akkreditált minőségügyi rendszermenedzser
 • regisztrált vezető felülvizsgáló

E-mail: info@wil-zone.hu
berenyi@gmail.com

Mobil: 06-70-327-91-78

www.wil-zone.hu
www.validalas.eu

„Nem az elkövetett hiba, hanem az elvégzett munka minősít...”
 (Tonk Emil)



MSZ EN ISO 19011

„Útmutató irányítási rendszerek auditálásához”

- az auditálás elvei,
- az auditprogramok irányítása,
- az audit tevékenységek
- az auditorok szakértelme
- **bármely irányítási rendszer auditálására;**
- **távauditálási módszerek bevezetése**
- **kockázat fogalmának beemelése**
- új auditálási alapelv a **bizalom**;

2

GMP specifikus előírások

- EMA - GMP/GDP Inspectors Working Group
- EMA - Co-ordination of good-manufacturing-practice inspections
- EMA - Joint Audit Programme
- PIC SOP TEAM INSPECTIONS (PI 031-1) + INSPECTION REPORT FORMAT (PI 013-3)
- FDA Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations
 - Inspection Guides, Inspection Technical Guides
 - Investigations Operations Manual
- 2008 IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline
- 2011 IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline³

Audit:
auditbizonyítékok nyeresére és ezek objektív értékelésére irányuló

- ✓ **módszeres**
- ✓ **független**
- ✓ **dokumentált** folyamat annak meghatározására, hogy az **auditkritériumok** milyen mértékben teljesülnek.

Az audit ügyfele
 Az a szervezet/személy, amely vagy aki auditot KÉR. („fizet érte”)

- **auditálás alatti szervezet**
- **auditor szervezet**

Auditor
 személy, aki auditot végez. személy, akinek megvan a felkészültsége audit-végzésére

Vezető auditor



Auditkritériumok:



Irányvonalak (politikák), eljárások vagy követelmények összessége.

Az auditkritériumokat hivatkozási alapnak használják, hogy ezekkel hasonlítsák össze az audit bizonyítékait.

Auditbizonyíték:

Az auditkritériumra vonatkozó, ellenőrizhető feljegyzések, ténymegállapítások vagy egyéb információk.

- Jogsabályok
- Szerződések
- Gyógyszerkönyv
- Dokumentáció
- Szabványok + GMP
- Hatékonyság

Auditprogram:

egy meghatározott időtartamra tervezett, meghatározott célra irányuló egy audit vagy több audit együttese.

Audittevékenység:

egy auditallal kapcsolatos tevékenységek és intézkedések leírása

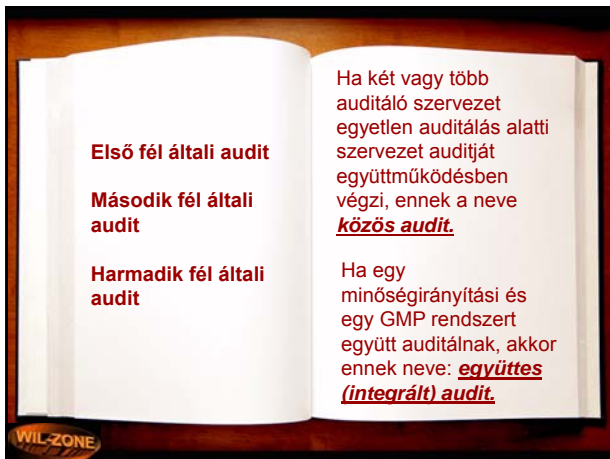
Az audit területe:

egy audit terjedelme és határai

Az audit megállapításai

Az audit következtetése





Első fél általi audit

A „belső auditot” szokás így nevezni.
(GMP: önellenőrzés, self inspection)

Maga a szervezet végzi, vagy az ő megbízásából végzik vezetőségi átvizsgáláshoz és más belső célokra; ez lehet az alap a szervezet számára ahhoz, hogy megfelelési nyilatkozatot tegyen.

- a vezetés eszköze
- a javítás eszköze
- tanítás-tanulás eszköze
- igazolásra szolgálhat

Belső audit

- előző auditok figyelembevétele
- a rendszer megfelel-e a szabvány (GMP) követelményeinek
- bevezetése, működése hatásos-e
- hatékonyság megfelelő-e
- objektivitás, függetlenség biztosítása - saját tevékenységet nem vizsgálunk
- feljegyzések, audit jelentés
- közösen kialakított intézkedési terv

Belső audit

- a szabvány/GMP követelményeit és a belső előírásokat auditálják...
- ...de ne külön szabványpontokat, fejezeteket, hanem folyamatokat auditáljanak
- belső auditorok ismerjék a GMP-t, vagy más szabványokat
- belső auditor: széles látókör, elismertség, elfogadottság, segítőkészség, ismeri a folyamatokat, embereket (vs. „új seprű jól seper, szűzkéz ...”)

EU-GMP

- A gyógyszerek gyártásával kapcsolatos minőségbiztosítás feladatai:
- (...)
- Rendszeres önellenőrzést és/vagy auditot végeznek, amellyel felméri a minőségbiztosítási rendszer hatékonyságát és alkalmasságát.

11

EU-GMP

- hogy nyomon lehessen követni, milyen mértékben valósulnak meg a GMP elvei
- hogy megállapíthassák milyen javító/helyesbítő intézkedésekre van szükség (CAPA)
- független módon és részletekbe menően
- ha kell, külső szakemberek bevonásával
- írásos feljegyzést kell vezetni
- az eltéréseket és a helyesbítő intézkedéseket is dokumentálni kell

12

EU-GMP

Kötelező területek:

- személyzeti ügyek,
- helyiségek, berendezések,
- dokumentumok,
- gyártás,
- minőség-ellenőrzés,
- kiszállítás, forgalmazás,
- panaszok és visszahívások,
- maga az önellenőrzés.

13

Az önellenőrzés típusai, mélysége

- Keresztellenőrzés
- Bejárások
- Folyamat-auditok
- Termék-auditok, projekt-auditok
- Esemény-auditok (reklamáció, deviáció)
- Rendszerauditok
- Be nem jelentett auditok
- Utóauditok
- Dokumentum-felülvizsgálat (szerződés) ¹⁴

Második fél általi audit

A külső auditok azokat, amelyeket általában második, vagy harmadik fél által végzett auditnak neveznek.

Második fél által végzett auditokat olyan felek hajtanak végre, amelyek érdekeltek a szervezetben, például annak vevői vagy általuk megbízott más személyek.

vevői audit

Reklamációk kezelése
Rendelés-feldolgozás

A szerződés teljesítésének módja, szolgáltatási színvonal
Megbízhatóság, kapacitás-menedzsment
Üzletmenet-folytonosság

Harmadik fél általi audit

Harmadik fél által végzett auditokat külső, független auditáló szervezetek

hajtanak végre, például olyanok, amelyek bejegyzést (regisztrálást) vezetnek vagy tanúsítványt adnak az ISO 9001 vagy egyéb szabvány követelményeinek való megfelelésről.

Hatóságok:

engedélyezés – helyszíni szemle (audit jellegű)

felügyelet – ellenőrzés, illetve inspekciónak (audit)

olykor
mintavétel
egybekötve

Általános audit célok

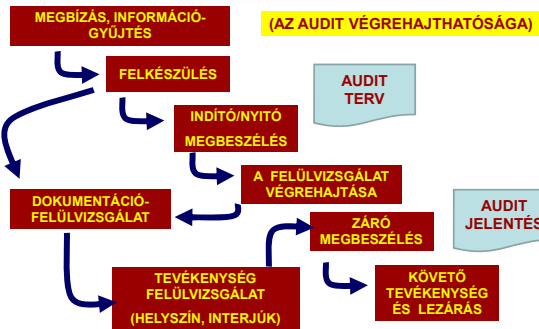
- az előírt követelményeknek való megfelelés, vagy alkalmasság igazolása;
- a rendszer mennyire hatékonyan elégíti ki az előírt minőségi célokat;
- lehetőséget nyújt az auditálandó szervezetnek minőségirányítási rendszerének további fejlesztésére;
- hatósági előírásoknak, jogszabályoknak való megfelelés igazolása;
- tanúsítás, engedély megszerzése

17

A folyamatauditok kérdései

- Írja le a folyamatot lépésről-lépésre! Mi a folyamat egyetlen (fő) egysége? Mutasson egy példát!
- Milyen dokumentumok találhatóak a folyamat során? Tervezés történik? „Meghatározták-e a folyamatot?” Célok
- Mik a fő felelősségek? (végrehatás, ellenőrzés)
- Milyen nyilvántartásokat vezetnek?
- Az elvégzett tevékenységek és ellenőrzések igazolhatók?
- A kronológia megfelelő?
- Milyen erőforrások szükségesek? Külső erőforrások biztosítása, beszerzése. Helyszín, rend, tisztaság.
- A végeredményre milyen követelmények vannak? (határidő, mennyiség, minőség, funkcionális), hogyan ellenőrzik? A folyamat alkalmas a célok elérésére?
- „mi van akkor, ha...?”
- A folyamat szabályozott? Mindez dokumentált?

Az audit folyamata



Felkészülés

- Berendezés, anyag, termék, rendszer eszköz és dokumentumlistával kezdődjön!
- A legfelső szintű dokumentációt!
- A szervezeti struktúra
- A korábbi hibák, visszahívások, reklamációk
- Méret, bonyolultság és alkalmazási terület
- Megbízás, auditcsoport vezető, auditcsoport, az audit célja, területe és kritériumai
- **Az audit végrehajthatóságának meghatározása**
- Kapcsolatfelvétel az auditálandó szervezettel
- **Űrlapok!!!** – audit követelmények

20

Az auditterv

- Az auditcsoport vezetője készíti el
- Formális módon el kell fogadnia az ügyfélnek és az auditált félnek...!
- Az auditterv képezi az alapját az
 - audit ügyfele,
 - az auditcsoport és
 - az auditálás alatti szervezet
 közötti megállapodásnak az audit végrehajtását illetően
- Részletességének mértéke tükrözze az audit területét és bonyolultságát

21

Az auditterv tartalma

- az audit céljai;
- az audit kritériumai és hivatkozási alapul szolgáló dokumentum;
- az audit területe, beleértve az auditálandó szervezeti és működési egységek, valamint folyamatok meghatározását;
- a helyszíni audittevékenységek elvégzésének dátumai és helyszínei;
- a helyszíni audittevékenységek várható időpontja és időtartama, beleértve az auditálás alatti szervezet vezetőségével és az auditcsoporton belül tartandó megbeszéléseket;

22

Az auditterv tartalma 2

- az auditcsoport tagjainak és a kísérő személyeknek szerepe és felelősségi köre;
- megfelelő erőforrások biztosítását az audit kritikus területeihez;
- az auditálás alatti szervezet erre az auditra kijelölt képviselőjének megnevezése;
- az audit munkanyelve és a jelentés nyelve, ha ez eltér az auditor és/vagy az auditálás alatti szervezet nyelvétől;
- a logisztikai intézkedések (utazás, helyszíni berendezések stb.);
- a bizalmas kezeléssel kapcsolatos kérdések;
- az auditból következő teendők.

23

A DOKUMENTÁCIÓ AUDITJA

- Kellően dokumentált-e a rendszer?
- Kielégítő és egyértelmű (szervezet, folyamatok, termék/szolgáltatás természetéből adódó követelmények)
- Megfelel-e a „szabványnak” és nem mond-e ellent más követelményeknek, szabályozásoknak? (Kizárások, vevői, jogszabályi követelmények)
- Belső ellentmondások, egységesség
 - Kereszthivatkozások!
- Terjedelmi, formai megfelelés vizsgálat

A DOKUMENTÁCIÓ AUDITJA

- Nem túlzottan rövid? Nem túl bonyolult?
- Nem érthető, nem szisztematikus?
- Kettős felelősségek, felelősség-hiányok
 - „meg kell határozni”, „rögzíteni kell”
- Nem mondja meg mit, ki, hogyan végez és mit dokumentál?
- Speciális folyamatok, esetek, eltérések leírása

A nyitóértekezlet levezetése

1. a **résztevők** bemutatása és szerepük;
2. az audit **céljainak, területének és kritériumainak** megerősítése;
3. az audit **időbeosztása**, szünetek, köztes megbeszélések, a záróértekezlet időpontja,
4. az audit végrehajtása során alkalmazott módszerek és eljárások, **mintavétel** kiválasztott.
5. az auditcsoport és az auditálás alatti szervezet közötti hivatalos **kapcsolattartás** egyeztetése;
6. annak megerősítése, hogy az audit során milyen **nyelvet** használnak;

26

A nyitóértekezlet levezetése

7. annak megerősítése, hogy az audit során lesz **tájékoztatás** az audit előrehaladásáról;
8. annak megerősítése, hogy az erőforrások és egyéb, az auditcsoport által igényelt feltételek rendelkezésre állnak;
9. az információ **bizalmas** kezelése;
10. annak megerősítése, hogy az auditcsoport részére gondoskodtak, a szükséges egyéb eljárásokról;
11. annak megerősítése, hogy a szükséges **kísérők** rendelkezésre állnak, szerepük és személyük tisztázott;
12. a **jelentés** módja; beleértve a nemmegfelelőségek fokozatainak meghatározását;
13. tájékoztatás az audit **megszakításának** feltételeiről;
14. tájékoztatás az audit végrehajtásával és következtetéseivel **kapcsolatos esetleges fellebbviteli** rendszerről.

Űrlapok

- Jelenléti ív, részvételi igazoló lap
 - Nyitó, záró, audit teljes idején, vezetők
- Eltérésjelentés megfelelő számú példánya
- (Dokumentum átadás-átvétel)
- (Audit következtetés – helyszíni report)
- Ellenőrző lista???

28

Az audit alapelvei

- **Etikus (tisztességes) magatartás**
 - „becsületesen, gondosan és felelősséggel”, felkészülten, pártatlanul, érzékenyen
- **Tisztességes (tárgyilag)os beszámolás** szóban és írásban
 - pozitívumok; megfelelések
 - eltérések, nyitott kérdések, akadályok
- **Kellő szakmai gondosság**
 - igyekezet és ítélőképesség alkalmazása
 - megfelelő felkészültség (legalább a mintavételhez)
- **Bizalmasság** (érzékeny és bizalmas ügykezelés)
- **Függetlenség**
 - a pártatlanság és az objektivitásának alapja
- **Bizonyítékokon alapuló megközelítés**
 - megbízható és reprodukálható auditkövetkeztetések
 - igazolható bizonyítékok és mintavétel

29

Általános követelmények

- *módszeres, tervezett, dokumentált*
- alakiság
- objektivitás
- támadhatatlanság
- teljes körűség
- mintavételezés

30

Mintavétel

- Reprezentatív, véletlenszerű („a zárt ajtó”, a „leesett címke”, „a csellengő ember”)
- Mélysége => “nem a bűnösségig!”
(min. 3-4, max. 12)



- Objektív bizonyítékok feltárása a cél!
- Ki vegye a mintát?
- Általános vagy kirívó mintát kérünk? (változások, bejárás)
- Teljes dosszié, post-it, kuka, faliújság

Bizonyítékok gyűjtése

- kikérdezéssel (interjú)
 - felelős vezető
 - minőségbiztosító
 - munkatárs
- a dokumentáció és feljegyzések átvizsgálásával,
- a területen folyó tevékenységek és meglévő körülmények megfigyelésével. kimondott/látott Információk <=> szabályozás
- faliújság, szemétkosár, adatbázisok...

Objektív bizonyítékok

- Létező
- Érzelmektől mentes
- Dokumentálható
- Mérhető
- Minősíthető
- Ellenőrizhető
- Reprodukálható

33

JELENTÉS KÉSZÍTÉS

A felülvizsgálat alapadatai
Megfelelőségek, tételes kronologikus leírás
Eltérések, kategorizálás
Helyesbítő tevékenységek meghatározása
– teendők, felelősök, határidők (auditor?)
Végső következtetés, vélemény, javaslat
Ellenőrző lista
Aláírások, elosztás
Csoport esetén a felülvizsgálók közösen készítik

Javító tevékenység

„tevékenység egy észlelt eltérés – vagy hatásának - megszüntetésére”

Helyesbítő tevékenység

„tevékenység egy észlelt eltérés vagy más nem kívánatos helyzet **okának** kiküszöbölésére”

Megelőző tevékenység

„tevékenység egy **lehetséges eltérés** vagy más lehetséges nem kívánatos helyzet okának kiküszöbölésére”

Nemmegfelelőségek

- utasítás <=> ISO 9001, GMP, jogszabály
- gyakorlat <=> utasítás
- nincs eljárás
- **nincs (nem egyértelmű) követelmény**
- a gyakorlat nem hatékony (nincs output)
- A gyakorlat nem következetes
- a tevékenység (ellenőrzés) nem igazolható – nem dokumentált

36

Ami ki kell hogy verje a biztosítékot

- Következetlenség
- Tudatlanság
- Rendezetlenség
- Szennyezettség, személyi higiénia hiánya
- Előírásnak nem megfelelő munkavégzés
- Feliratozás hiánya
- Dokumentumvezetési hiányok, eltérések
- Szabályozatlan változtatások (dokumentum, folyamat)
- Meg nem felelő termékek és szolgáltatások
- Belső auditon:
 - Szükségtelen költségek, hatékonyságvesztés

37

„Forró” audit helyzetek

- **Kronológia** nem megfelelő
- **Hiányos**, vagy késői (előre elkészített) dokumentum-kitöltés
- Rossz **adatjavítás**, javítás az előírásokban
- **Korábbi auditok** hibáinak nem megfelelő lezárása
- Nem nyomonkövethető, **mi történik** valójában

38

„Forró” audit helyzetek

- Pontatlan, hiányzó **kereszthivatkozás**
- **A rendszerbe fel nem vett, lejárt, visszavont** dokumentumok és feljegyzések
- A feljegyzés **nagyon későn** érkezik
- **Lejárt** anyag, termék használata
- **Címkézetlen** tároló edények

39

„Forró” audit helyzetek

- Hazugság, **megtévesztés** válik nyilvánvalóvá
 - áruklódó fénymásoló/nyomtató hibák
 - áruklódó eltérő tollhasználat
 - áruklódó laphiány, sorszámtorlódás
 - áruklódó anyagi jellemzők
 - a másolat nem a „hamisítás” után készül...
 - A file elnevezése/dátuma alapján
 - A szemétkébe dobott dokumentumok alapján
 - Kereszthivatkozások eltérése nyomán
 - Visszadátumozások veszélyei és mellékhatásai

40

Rosszul kezdődő audit-kérdések

- „Nagyon remélem, hogy...?”
- „Ugye...?”
- „Létezik egyáltalán ...?”
- „Miért nem úgy csinálják úgy, hogy...?”
- „Mesélje el nekem, hogy...”
- „Azt hallottam valakitől, hogy...”

41

Rosszul kezdődő audit-válaszok

- Rendszerint/Általában/Főként/Legtöbbször
- Néha/Alkalmasszerűen
- „Normálisan...”
- „Őszintén szólna...” „Teljesen őszintén...”
- „Úgy gondolom...”
- „Azt hiszem...” „Úgy tippem...”
- „Úgy vélem...”
- „Feltételezem, hogy...” „Talán...”
- „Ezt úgy szoktuk csinálni, hogy...”
- „Ezt már úgyis elmondták önnek korábban”⁴²

Audit-esetek...

- **Visszautasító magatartás**
 - „Ez nem is úgy van”
 - „Ez nem szükséges”
 - „Nincs ilyen GMP követelmény, mutassa meg, hol van!”
- **Elnézést kérő attitűd**
 - „Ez az első eset, hogy bekövetkezett”
 - „Biztos csak az audit miatt történhetett”
 - „Sohasem fog többé előfordulni”
 - „Már évek óta így csináljuk”
- A korábbi FDA-auditon nem volt probléma ezzel”

Speciális GMP-rendszerelemek

- Termék törzskönyvezés, regulatory affairs
- Gyógyszer-mellékhatás figyelés
- Gyógyszerhamisítás
- Marketing, kereskedelem
- Beszerezés, beszállítók, alvállalkozók
- Gyógyszerfinanszírozás, OEP Ki a vevő?
- Kockázatelemzés
- Klinikai tesztek, GCP
- Gyógynövény-termesztés
- Informatikai rendszerek
- Stabilitás vizsgálatok, lejáratir idő mgmt

44

A rendszerauditok 6+1 eleme - FDA

Drug Pilot Inspection Program, 2002.02.01., „New Quality Concept”, „Quality Systems Model”

- **Minőségi rendszer**
- **Létesítmények és berendezések**
- **Termelés/gyártás**
- **Anyagkezelés**
- **Laboratóriumok**
- **Csomagolás és címkézés**
- Számítógépesített rendszerek

45

A rendszerauditok elemei

- Általános információk az audit partnerről
 - múlt, termékkör, telephelyek, szervezeti felépítés, létszám, auditok-inspekciók, megfelelések, tanúsítványok, SMF
- Dokumentációs rendszer
 - SOP for SOP, rendszer jellege, szintjei, jóváhagyás módja, rendelkezésre állás, felülvizsgálat, archívum, tárolási idők, formanyomtatványok, külső dokumentumok, törzslista
- Felelőségek, munkaköri leírások
 - kulcsemberekre, helyettesítés (QP), kompetenciák, kapcsolattartás (reklamáció), fő felelőségek (lista szerint)
- Oktatás, képzés
 - SOP, oktatási program, megvalósulás, GMP-oktatások, hiányzók, jegyzőkönyv(ek), hatékonyság-értékelés, külsős mts-ak és diákmunkások, tanácsadók, vendégek, dokumentumok oktatása, mintavevők

A rendszerauditok elemei

- Reklamáció és visszahívás
 - SOP, panaszkezelés, jelzési lehetőségek, felelőségek, átfutási idők, más tételek bevonása, gyökér ok, számszerűség, a visszahívás tesztje
- Eltérések, deviációk, CAPA
 - SOP, jelleg szerinti számtan (összes, nyitott), egy-két eset, átfutási idők, NMF termék
- Változáskezelés
 - rendszerben történő változások, jogszabály, gyógyszerkönyv, engedélyezés, átfutás, számtan
- Önellenőrzés, belső audit
 - audit program, teljeskörűség, auditorok száma, képzése, munkaterülete, függetlenség, utolsó éves audit megvalósulás, számtan

47

A rendszerauditok elemei

- Anyagkezelés, raktározás és logisztika
 - beérkezés, átvevő terület, bejövő tételek (vak) ellenőrzése
 - karantén és felszabadított készletek, virtuális/fizikai
 - alapanyag mintavétel részletei
 - címkézés, raktárkészlet, készletmozgások
 - tárolási hőmérsékletek, hőtérkép és monitorozás (műszer)
 - lejáratok figyelése, FIFO-FEFO (újvizsgálat)
 - speciális területek (hűtő, mérge, címke, csomagolóanyag)
 - végtermék raktár, rend, a tárolás körülményei
 - raktárak telítettsége, kapacitása (számtan)
 - visszautasított és visszaküldött készletek tárolása
 - expedíciós terület
 - készletvédelem, hozzáférés-korlátozás

A rendszerauditok elemei

- Beszállítói értékelés, kiszervezett tevékenységek
 - SOP, szállítók, szolgáltatók, alvállalkozók (teljeskörűség)
 - szerződések, követelmények, beszerzés folyamata (SOP)
 - szállítói auditok (tervezés, végrehajtás)
 - nevezzen meg alvállalkozókat, szolgáltatókat!
- Kockázatelemzés
 - módszertan, területei, módszerei, résztvevők köre
- Kvalifikálás, validálás, kalibrálás
 - Validálási Aplanterv, fő felelősségek, 2015: szállítás és csomagolás validálása, retrospektív validálás
 - SOP: Kvalifikálási és kalibrálási elvárt pontosságok, gyakoriság, program, végrehajtók
 - Mérőeszköz és berendezés nyilvántartás
 - Saját kalibrálások elvégzése, etalonok, dokumentálás

A rendszerauditok elemei

- Gyártás és gyártásközi ellenőrzések
 - Gyártási szám koncepció, indítás.
 - A személyek és az anyagok-termékek útja, mozgása
 - Bejutás a területre, kézmosás, beöltözés
 - HVAC, nyomáskonceptiók, visszaforgatás mértéke
 - Szennyeződés, keresztzennyeződés és termékcserre lehetőségei (zsilip, Δp , címkézés), tevékenységek szétválasztása. Dedikálási technikák, kampányok.
 - Bemérő terület, üzembiztonsági tárolási területek, a csomagolás területe, hulladék tárolás
 - Tevékenységek megtekintése: munkatársak, beöltözés, dokumentálás, gyártási lapok, IPC
 - Takarítás és tisztítás, tisztításvalidálási és tisztításellenőrzési módszertan

A rendszerauditok elemei

- Kritikus rendszerek és karbantartás
 - terv, megvalósulás, karbantartói felelősségek, dokumentálás
 - vízrendszer, vízminőségek
 - rágcslóirtási és rovarcsapda-módszerek, ellenőrzés, alvállalkozó
- Higiéné, tisztaság és fertőtlenítés
 - higiénés terv, riasztások, OOS-ek, kivizsgálások
 - visszacsatolás, oktatások
- Gyártási lapok áttekintése
 - teljes nyomonkövetés, visszakeresés (intermediér, alapanyag)
- Termék Minőségi Felülvizsgálat
 - kapcsolat a valósággal, fő számok, példák

51

A rendszerauditok elemei

- Laboratóriumok
 - mintavétel, mintavételei jegyzőkönyvek
 - a minta útja, minta beérkeztetés, azonosítás, LIMS
 - minőségi előíratok, analitikai módszerek
 - alapadatok, számolások, keresztellenőrzések
 - OOS-ek, számszerűleg, analitikai kivizsgálás, deviáció, ismételt vizsgálatok, visszacsatolás
 - GcLP (térfogtmérés, tömegmérés, pH, reagensek, eluensek, oszlopok, alapvető felszerelések)
 - nagyműszerek, elektronikus adatok, kromatogramok
 - standardok kezelése, munkastandardok kimérése
 - CoA kiadása
 - ellenminták, referencia minták, stabilitási minták

52

A rendszerauditok elemei

- Tétel felszabadítás, elutasítás
 - végtermék mintavétel
 - QP feladatai, ellenőrzések, a felszabadítási eljárás módja, helyettesítés, bizonylatok
 - a felszabadításhoz szükséges dokumentumok, a tétel fizikai megtekintése, címkézés, elektronikus műveletek
- Átdolgozás, visszadolgozás, homogenizálás
 - engedélyezés, következmények (stab. vizsgálat)
- Számítógépesített rendszerek
 - Validálási és kvalifikálás módszertan, VMP, változáskövetés
 - Készletkezelő rendszer, LIMS, PLC-k
 - Adatmentések, tesztelések, jogosultság-kezelés

A GMP kulcsponti elemei

- keresztzennyeződés, gyógyszer-csere megakadályozása
- azonosítás és nyomon követés előre-hátra,
- visszavezethetőség (műszerek, standardok, módszerek)
- státuszjelölés anyagra, gépre, helyiségre
- írott és jóváhagyott utasítások
- igazolt tevékenységek – napló és jegyzőkönyv-vezetés
- validálás, kvalifikálás
- kockázatelemzés
- gyógyszerkönyvnek való megfelelés

54

Kiemelt GMP-szemponatok

- felelősségek
- keresztellenőrzések, önellenőrzések
- OOS- és deviáció kezelés, változáskövetés
- hulladék-kezelés
- QA függetlensége, kulcsemberek végzettsége
- Visszahívás, panaszkezelés
- FIFO-FEFO
- karantén
- fertőtlenítőszeres
- felszabadítás, Q. P.
- gyártási engedély
- ellátó rendszerek (HVAC, víz, gőz), sterilizálás⁵⁵

Alapanyaggyártók auditja

- CEP – DMF
- Gyártók, kereskedők, brókerek
- Átcsomagolás, átcimkézés
 - Gyógyszerhamisítás?
- GMP vs vegyipar
- Hol válik nyitottá a folyamat?
- Tiszta tér... - végső lépés
- Gyártási engedély
- Átminősítés

56

Alapanyaggyártók auditja

- TSE/BSE-mentesség
- GACP, peszticidek
- szennyezésprofil
- köztitermékek tárolása
- próbagyártás
- kiszereleési műveletek!
- reprocessing, reworking, homogenizálás
- oldószer-kezelés
- átcsomagolás, átcimkézés:
nyomonkövetés!

57

Nem GMP-szervezetek

- ISO 9001
- ISO 17025 - laboratóriumok
- ISO 22000, HACCP - élelmiszerek
- ISO 15378 – primer csomagolóanyagok gyártása
- MSZ EN 15593 A higiénia biztosítása élelmiszer-csomagolások gyártásakor
- ISO 13485 – gyógyászati segédeszközök
- ISO 22716:2007 Kozmetikumok Helyes Gyártási Gyakorlata (GMP)

58

Nem GMP-szervezetek

- Tanúsítás, akkreditáció jellege, területe
- Tevékenységek, ellenőrzések igazolása
- Keresztellenőrzések igazolása
- Független mintavétel, mintavétel minden gyártási tételből
- Minőségbiztosítási szerepkör („a vezetőség képviselője”)
- Kockázat-alapú megközelítés!
- Számítógépes rendszerek
- Légtechnika

59

Nem GMP-szervezetek

- Visszaforgatott alapanyagok???
- Gyártási tétel fogalma (gyártás-szállítás)
 - visszahívás lehetősége?
- GMP-oktatás
- Kártevők elleni védekezés
- Kvalifikálás, Validálási fogalom
- Végső nyitott lépés infrastruktúrája (töltés, mosás, csomagolás),
 - „legalább akadály legyen”
 - lámpatestek

60

FDA audit(or)ok

- Check-list alapján dolgoznak
- A GMP-t mint utasítást fogják fel
- Nem specializálódnak
- A **csalás**-hamisítás jelére azonnal fellépnek, sőt keresik ennek lehetőségét!
- Fókuszban a papírmunka
- Inkább vizsgálat, mint „menedzsment élmény” (sherif, vagy **detektív**) - bíróság
- Az első kimondott szó felelőssége
- Nem környezetbarátságukról híresek

61

FDA audit(or)ok

- Bárhová bemehetnek, bárkivel beszélhetnek
- Nem kérhetnek pénzügyi és marketing adatokat, kutatási irányokat
- Nem kérhetnek személyes adatokat
- Nem kérnek belső audit anyagokat
- Ami ma megfelel, az holnap már nem...
- Ami ma átmegy az auditon, az holnap hiba, vagy fejlesztési cél lehet.
- Amit az egyik auditor megfelelőnek tart, azt nem biztos, hogy egy másik is annak tartja.

62

FDA audit(or)ok

- if it is not documented,
..... it is a rumor
- if it's documented, but not signed
..... its graffiti
- in God we trust – all others show data

63

FONTOS!

- **Az első 30 percben eldől:** átmész, vagy megbuksz!



64

Felkészülés

- Egyszeri átvilágítás, munkaterv – ragaszkodás a célokhoz mindvégig, írásos számonkéréssel
- Berendezés, anyag, termék, rendszer eszköz és dokumentumlistával kezdődjön!
- Időt hagyni az érdemi munkára
- Időt hagyni arra, hogy mindenki megértse a követelményeket
- Mindennek egy felelőse legyen!
- QA: rendőr vagy tanácsadó?

65

Felkészülés

- Mindenki tudjon róla!
- Legyen főpróba!
- Legyen az inspekción háttérközpontja kialakítva! (backoffice)
- Legyen egy vezető! Company host
- Legyen egy írnok!
- Legyen egy futár! (mobilszámokkal)
- Legyen kísérő (ha szétválnak, akkor is!)
- Készüljünk jellemző mintákkal!

66

Felkészülés

- Beléptetés - eljárás szerint
- Ki legyen jelen? A „nem audit képes” emberek
- Angol – amerikai nyelv – tolmács szerepe (figyelmeztet, gondoz, alakít...)
- Az egyedül sétáló auditor „elszabadult ágyú” – ki a felelős ezért?
- A szünetekben elkövetett beszélgetések életveszélyt jelenthetnek!
- Az inspektor és a látogatók beöltözése – laborokban, raktárakban is! Engedmények? Tilos!

67

Mit (ne) tegyünk?

- Az audit előtt egy vezető nézze végig a helyszínt, de ők ekkor semmiképpen ne találkozzanak!
- Bemutatkozás és első válaszok: az egység vezetője tegye
- Szakértők jelenlétét meg kell határozni
- A bejárás során mindenhol érzékelhető legyen, hogy munka folyik. Ne legyen „csellengés”
- Ne 5 perccel az inspektor előtt takarítsanak fel!
- Ne legyen tömegjelenet, csak azok legyenek ott, akik feltétlenül szükségesek

68

Mit (ne) tegyünk?

- A jelenlevők tudjanak válaszolni a kérdésekre (és ne csak a vezetők!)
- A feltett kérdésre mindig csak egy ember válaszoljon. Nem szabad közbeszólni.
- Csak a kérdésre válaszolni!
- Eljárásra hivatkozni!
– ‘I’m following the approved written procedures and instructions’.
- Tilos a háttérbeszélgetés, suttogás!
- A kérdést sohasem bíráljuk! „Ez hülyeség...”
- Ne magyarázkodjunk! Ne kérjünk elnézést!
- **Ne** kérjünk tanácsot! „Önnek mi lenne a megfelelő megoldás?”

69

Mit (ne) tegyünk?

- Az aktuális – rendellenes - állapotot ne fogjuk az auditra!
- Vetessük le vele az ékszert, mosassunk vele kezet!
- Ne hagyjuk, hogy az auditor kézzel érintsen anyagot vagy terméket, esetleg beleírjon egy dokumentumba!
- Hagyjuk, hogy az auditor fényképet készítsen, de jegyezzük fel, hol tette (???)
- Ne legyen elől felesleges dokumentáció
- Ne előtte keressük meg, amit kér (stopper indul: 5-10 perc)

70

Mit (ne) tegyünk?

- Mondja meg, ha nem érti a kérdést!
- Mondja meg, ha nem tudja a választ! Ne találgasson!
- Mindig mondjon igazat!
- Semmit sem mondjon négy szemközt!
- Ne palástoljon semmit!
- Ne nevekre, titulusokra hivatkozzon!
- Fogalmazzon röviden, tömören és szakszerűen!
- Ne bizalmaskodjon!
- Ne okoljon senkit és semmit!
- Ne húzza szándékosan az időt!

71

Mit (ne) tegyünk?

- Címkézett dokumentumok, post-itek
- Saját jegyzetpapírok szerepe
- Szemét, szemetes – bukó tétel lehet!
- A falra kitett dokumentumok, faliújság – bukó tétel lehet!
- Ne adjunk egy egész dossziét a kezébe!
- Amit átadunk, előtte fússuk át és ha lehet, másoljuk le
- Audit előtt néhány nappal alakítsuk ki az „audit képes” dokumentumok, dossziék listáját
- Ne kérdezzünk rá, hogy „mit ír”...!

72

Mit (ne) tegyünk?

- A kávészünetben és ebédszünetben ne a bejárás során kapott ruhában legyünk!
- A WC-k és mosdók állapotát is ellenőrizzük!
- Ne tartsunk radírt, ceruzát és korrektorfestéket!
- Az audit céljára szánt helyszínen ne legyenek dossziék
- A cég igyekezzen eleget tenni az auditor kéréseinek, de jelezze és indokolja meg, ha egy kérést nem tud vagy nem akar teljesíteni!
- „Zárt ajtó” figyelemfelhívó hatása
- Mobiltelefonálás

73

Mit (ne) tegyünk?

- **Visszautasító magatartás**
 - „Ez nem is úgy van”
 - „Ez nem szükséges”
 - „Nincs is ilyen GMP követelmény, mutassa meg, hol van!”
- **Elnézést kérő attitűd**
 - „Ez az első eset, hogy bekövetkezett”
 - „Sohasem fog többé előfordulni”
 - „Már évek óta így csináljuk”
 - „A korábbi FDA-auditon nem volt probléma ezzel”

74

Mit (ne) tegyünk?

- Ne bagatellizáljon!
- Ne sápítozzon!
- Ne poénkodjon!
- Ne essen pánikba !
- Ne számítson arra, hogy „ezt elfelejtette”
- Ne veszítse el a fejét! Ne vitázzon és ne kritizáljon!
- Legyen udvarias!
- A céget ne feketítse be, még akkor sem, ha...!
- Az inspektor hallgatását soha ne töltsse ki beszéddel !

75