

- TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.  
60 ország 45 000 dolgozó
- A világ 15 legnagyobb gyógyszergyártója között van
- Világelső a generikus készítmények gyártásában
- Innovatív készítmény: Copaxone (SM), Azilect (Parkinson)
- Gyógyszer alapanyagok gyártása



### A debreceni telephely



## A MegaPack épülete



5

**GLP:** Helyes Laboratóriumi Gyakorlat

**GCP:** Helyes Klinikai Gyakorlat

### **GMP: Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat**

**GDP:** Helyes Dokumentációs Gyakorlat

**GVP:** Helyes Validálási Gyakorlat

**GEP:** Helyes Műszaki Gyakorlat

**GWP:** Helyes Raktározási Gyakorlat

**GAP:** Helyes Auditálási Gyakorlat

6

## 1. Jogszabályi háttér

### 2005. évi XCV. törvény

az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról

### 44/2005. (X. 19.) EüM rendelet

az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről

### 39/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet

a gyógyszerek minőségbiztosítása érdekében meghatalmazott személy képesítési feltételeiről

7

## 1. Jogszabályi háttér

### 39/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet a gyógyszerek minőségbiztosítása érdekében meghatalmazott személy képesítési feltételeiről

8

## 1. § E rendelet alkalmazásában

- a) gyógyszerészi minőségbiztosítás (pharmaceutical quality assurance): azon előre tervezett és szervezett tevékenységek összessége, amelyeknek célja, hogy a gyógyszerek minősége a kívánt alkalmazás céljának megfeleljen;
- b) meghatalmazott személy (Qualified Person): a gyógyszergyártási és gyógyszer-nagykereskedelmi engedély jogosultja (a továbbiakban: gyógyszergyártási engedély jogosultja) által foglalkoztatott olyan személy, aki a gyártott tételek minőségének értékelése után azok felszabadításáért, valamint - működési területén - a gyógyszerészi minőségbiztosításért felelős.

2. § (1) A gyógyszergyártási engedély jogosultjának működése során szükséges, hogy folyamatosan rendelkezésre álljon legalább egy, a 3. §-ban meghatározott képesítéssel rendelkező meghatalmazott személy.
3. § (1) Meghatalmazott személy olyan egyetemi végzettségi szintet tanúsító vagy ezzel egyenértékűnek elismert oklevéllel rendelkező személy lehet, aki gyógyszerészi, orvosi, állatorvosi, vegyész, gyógyszerkémiai, vegyészmérnöki vagy biológiai tanulmányai során, vagy azt követően az alábbiakban felsorolt alaptantárgyak mindegyikére vonatkozóan elméleti és gyakorlati képzésben részesült:

- a) kísérleti fizika,
- b) általános és szervetlen kémia,
- c) szerves kémia,
- d) analitikai kémia,
- e) gyógyszerészi kémia, ideértve a gyógyszer-analitikát,
- f) általános és alkalmazott biokémia (orvosi),
- g) élettan,
- h) mikrobiológia,
- i) farmakológia (gyógyszertan),
- j) gyógyszer-technológia,
- k) toxikológia,
- l) farmakognózia (növényi és állati eredetű természetes hatóanyagok összetételének és hatásainak tanulmányozása).

A gyártási engedély jogosultja köteles a meghatalmazott személy adatait jóváhagyásra bejelenteni az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (a továbbiakban: OGYÉI). Ha a jelölt eleget tesz az e rendelet által előírt követelményeknek, erről az OGYÉI a képzettséget igazoló dokumentumok alapján határozatot hoz.

## 4. § (1) A meghatalmazott személy

- a) gondoskodik arról, hogy a gyógyszerkészítmények minden gyártási tételét a hatályos jogszabályokban előírtaknak megfelelően és a forgalomba hozatali engedély követelményeivel összhangban gyártsák és ellenőrizzék,
- b) bizonylattal, vagy ezzel egyenértékű, erre a célra szolgáló dokumentummal igazolja - különösen akkor, amikor a gyógyszerkészítményt forgalomba hozzák -, hogy mindegyik gyártási tétel megfelel az a) pontban előírtaknak,
- c) gondoskodik az egyes műveletek végrehajtásának megfelelő dokumentáció naprakész vezetéséről, továbbá megőrzéséről a gyártási tétel lejáratát követő 1 évig, de legalább a gyártástétel felszabadítását követő öt évig. Kérésre ezt az ellenőrzésre jogosult hatóságok képviselőinek rendelkezésére bocsátja.

## 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról

- > A törvény célja, hogy az Európai Közösség jogi aktusai, illetve egyéb nemzetközi jogi szabályok és ajánlások figyelembevételével meghatározza a gyógyszerrel, a gyógyszerellátással, valamint a gyógyszert felhasználók jogaival kapcsolatos alapvető rendelkezéseket.
- > A gyógyszerellátással kapcsolatos feltételrendszer meghatározása az állam feladata. Ennek keretében az állam meghatározza azon követelményrendszert, amely biztosítja, hogy a rászorulóknak biztonságos, hatásos, az előírásoknak megfelelő minőségű gyógyszerekhez juthassanak.

- > **Gyógyszer:** bármely anyag vagy azok keveréke, amelyet emberi betegségek megelőzésére vagy kezelésére állítanak elő vagy azok az anyagok vagy keverékek, amelyek farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállítása, javítása vagy módosítása, illetve az orvosi diagnózis felállítása érdekében alkalmazható
- > magisztrális gyógyszer
- > homeopátiás gyógyszer
- > kábítószer
- > pszichotróp anyag
- > **Gyógyszergyártás:** olyan engedélyhez kötött termelőtevékenység, ahol ellenőrzött ipari körülmények között gyógyszert állítanak elő

- **Gyártási tétel:** a kiindulási anyagoknak, a csomagolóanyagoknak vagy a gyógyszerkészítményeknek az az előre megadott mennyisége, amely ugyanazon gyártási folyamatban vagy egy gyártási sorozatban készült és így azonosnak tekinthető
- **Gyógyszerkönyv:** a gyógyszerkészítés, a gyógyszerminőség, a gyógyszerellenőrzés és a gyógyszerminősítés általános szabályait, valamint az egyes gyógyszerek minőségét és összetételét tartalmazó külön jogszabály szerinti szerv által kiadott, illetve módosított, a gyógyszergyártókra, forgalmazókra, orvosokra és gyógyszerészekre kötelező hivatalos kiadvány

### A törvény hatálya

E törvény hatálya az emberi felhasználásra kerülő gyógyszer gyártására, előállítására, forgalomba hozatalára, forgalmazására és alkalmazására, valamint a vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatára és alkalmazására terjed ki.

### A gyógyszergyártás feltételei

Magyarország területén gyógyszert gyártani - a magisztrális gyógyszerek gyógyszerári előállítását kivéve - a gyógyszerészeti államigazgatási szerv által kiadott, e tevékenység végzésére jogosító engedélye birtokában lehet. A gyógyszer gyártója az a gazdálkodó szervezet, amely rendelkezik a gyógyszer gyártására jogosító hatósági engedéllyel.

- **A klinikai vizsgálat**
- **A gyógyszer forgalomba hozatalának engedélyezése**
- **Az ideiglenes és kivételes forgalomba hozatal**
- **A címke és a betegájékoztató**
- **Gyógyszer-nagykereskedelem**
- **Gyógyszerellátás**
- **Lakossági gyógyszerellátás**
- **Intézeti gyógyszerellátás**
- **Kábítószerként és pszichotróp anyagként minősített gyógyszerekre vonatkozó külön rendelkezések**

- **A forgalomba hozatali engedély jogosultjának, a gyógyszer-nagykereskedelmi engedély jogosultjának, illetve a gyógyszerár működtetőjének gyógyszerellátásra vonatkozó felelőssége**
- **A gyógyszerek és a gyógyszerellátás hatósági ellenőrzése**
- **Felelősség a vizsgálati készítmény, illetve a gyógyszer alkalmazásával összefüggésben keletkezett károkért**
- **A gyógyszerfelhasználással kapcsolatos betegjogok**
- **Gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatos általános szabályok**

**44/2005. (X. 19.) EüM rendelet  
az emberi alkalmazásra kerülő  
gyógyszerek gyártásának személyi  
és tárgyi feltételeiről**

21

2. § (1) A gyógyszergyártási engedélyt az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (a továbbiakban: OGYÉI) a Gytv. 4. §-a szerinti eljárás során akkor adja meg, ha a kérelmező rendelkezik olyan - az **1. mellékletében** meghatározott - szakmai feltételekkel, amelyek biztosítják, hogy az általa gyártott vagy harmadik országból importált gyógyszer megfelel a forgalomba hozatali engedélyben rögzített követelményeknek.

22

**1. melléklet a 44/2005. (X. 19.) EüM  
rendeletéhez**

**Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek  
és vizsgálati készítmények gyártásának  
személyi és tárgyi feltételei**

23

- > Fogalom-meghatározások
- > Hatósági ellenőrzések
- > A helyes gyártási gyakorlat betartása
- > A forgalomba hozatali engedélyben foglaltak betartása
- > Minőségbiztosítási rendszer
- > Személyzet
- > Helyiségek és berendezések
- > Dokumentáció
- > Gyártás
- > Minőség-ellenőrzés
- > Szerződéses (alvállalkozók által végzett) munka
- > Panaszok, forgalomból való kivonás és vészhelyzeti kódeltörés
- > Önellenőrzés
- > Címkezés

24

## Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP)



25

### A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelvei

Eudrax Vol. 4

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

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

26

### A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP irányelvei)

I. rész Gyógyszerkészítményekre vonatkozó általános szabályok  
*Part I - Basic Requirements for Medicinal Products*

II. rész Gyógyszerhatóanyagok gyártására vonatkozó alapkövetelmények  
*Part II - Basic Requirements for Active Substances Used as Starting Materials*

III. rész A GMP-hez kapcsolódó dokumentumok  
*Part III - GMP related documents*  
(Gyártóhely alapadatok, Q9 Minőségügyi kockázatkezelés irányítás, Q10 Gyógyszeripari minőségügyi rendszer)

Mellékletek  
*Annexes*

27

### I. rész Gyógyszerkészítményekre vonatkozó általános szabályok

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

28

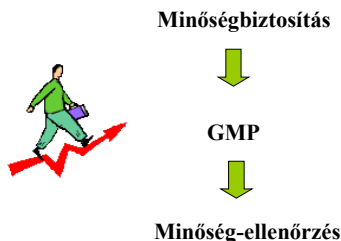
1. melléklet Steril gyógyszerkészítmények gyártása
2. melléklet Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása
3. melléklet Radioaktív gyógyszerek gyártása
6. melléklet Orvosi gázok gyártása
7. melléklet Növényi eredetű gyógyszerek gyártása
8. melléklet Kiindulási anyagok és csomagolóanyagok mintavételezése
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
19. melléklet Referencia minták, ellenminták

## 1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer

2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

### 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.



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

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.**

33

### II. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat – GMP

**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.**

34

### A GMP alapvető követelményei

- I. Világosan meghatározott és a tapasztalatok alapján rendszeresen felülvizsgált gyártási folyamatok, valamint annak igazolása, hogy a gyógyszerek folyamatosan eleget tesznek a minőségi követelményeknek
- II. Kritikus lépések validáltak
- III. Megfelelő források: személyzet, épületek, berendezések, anyagok
- IV. Világosan megfogalmazott eljárások
- V. Képzés
- VI. Hiánytalan feljegyzések a gyártással kapcsolatban, eltérés esetén hibakivizsgálások
- VII. A gyártásra vonatkozó összes feljegyzés hozzáférhetősége, megőrzése a gyártási tétel nyomonkövethetősége érdekében
- VIII. Helyes tárolás és elosztás
- IX. Visszahívási rendszer
- X. Reklamáció kezelés

35

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

A minőség-ellenőrzés a gyógyszergyártásnak, GMP-nek az a területe, amely a mintavétellel, a minőségi előíratok elkészítésével, a vizsgálatok elvégzésével, ezenkívül a szervezés, a dokumentálás és a felszabadítás ügyével foglalkozik. Mindezek révén biztosítható az, hogy a szükséges vizsgálatokat kizáróan elvégezzék, és hogy a minőségük pontos megállapítása nélkül ne lehessen az anyagokat felhasználásra, a termékeket pedig kereskedelmi forgalomba hozatalra felszabadítani.



36

**A minőség-ellenőrzés néhány alapkövetelménye:**

- Szükséges vizsgálatok elvégzése
  - kiindulási anyagok, csomagolóanyagok, közti-termékek, ömlesztett termékek, késztermékek, környezeti feltételek monitorozása
- Megfelelő helyiségek, képzett személyzet, jóváhagyott eljárások
- Vizsgálati módszerek validálása
- Vizsgálati eredmények feljegyzése, minőségi követelményekkel való összehasonlítás
- Eltérések feljegyzése, kivizsgálása
- Ellenminta

**Minőségirányítás  
(összefoglalás)**

- |  |                            |  |
|--|----------------------------|--|
| ➢ GMP szabályozás, minőségügyi fejlesztése | szabályozás, rendszer      | ➢ Vizsgálatok                          |
| ➢ Beszállítók minősítése                   |                            | ➢ Ellenőrzések                         |
| ➢ Mintavétel                               |                            | ➢ Termelés felügyelet                  |
| ➢ Döntéshozatal kapcsolatos kérdésekben    | minőséggel                 | ➢ Monitorozó vizsgálatok               |
| ➢ Oktatás                                  |                            | ➢ Felszabadítás/visszautasítás         |
| ➢ Validálás                                |                            | ➢ Kivizsgálás és jelentés              |
| ➢ Dokumentáció felülvizsgálat, jóváhagyás  | felülvizsgálat, jóváhagyás | ➢ Visszahívások, reklamációk           |
|  |                            | ➢ Önellenzés                           |
|  |                            | ➢ Éves termék-felülvizsgálat           |
|  |                            | ➢ Minőségi követelmények meghatározása |

**1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer****2. Személyzet****3. Helyiségek és berendezések****4. Dokumentáció****5. Gyártás****6. Minőség-ellenőrzés****7. Kiszervezett tevékenységek****8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás****9. Önellenzés****A gyógyszerek hibátlan gyártása, valamint a jó minőségbiztosítási rendszer létrehozása és működtetése az emberek megbízhatóságán alapszik.**

- Elegendő számú, kellően képzett, megfelelő gyakorlattal rendelkező személyzet. Egy személy feladatköre ne érje el azt a mértéket, amely már a minőség rovására mehet.
- Szervezeti felépítés
- Munkaköri leírás, felelőségek
- Kezdeti és fenntartó oktatás
- Higiénés program
- Gyógyszergyártó területeken csak a kijelölt munkahelyen szabad tartózkodni, és csak olyan műveleteket lehet végezni, melyeket előírtak.
- Földre leesett gyógyszereket, csomagolóanyagokat felvenni csak a hulladékátrolóba való helyezés (megsemmisítés) céljára lehet.
- Előírt tisztasági és higiéniai előírásokat szigorúan be kell tartani.

## 2.2. Személyzet

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

- Gyártó / laboratóriumi területen csak az előírt védőöltözetben / védő-eszközöket viselve lehet tartózkodni
- Kozmetikumok használata, ékszerek, karóra viselése tilos a gyógyszergyártó területeken
- Ételt, italt, rágógumit a gyártó/laboratóriumi területre bevinni nem lehet
- Dohányozni csak a kijelölt területen szabad



41

## 2.2. Személyzet

TEVA Gyógyszergyár Zrt.



Kézlenyomat

42

## 2.2. Személyzet

TEVA Gyógyszergyár Zrt.



Tüsszentés

(Egy tüsszentéssel akár 200.000 mikroorganizmust permetezünk szét.)

43

## 2. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer

2. Személyzet

### 3. Helyiségek és berendezések

4. Dokumentáció

5. Gyártás

6. Minőség-ellenőrzés

7. Kiszervezett tevékenységek

8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás

9. Önellenőrzés

44

### 2.3. Helyiségek és berendezések

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

Alapvető szempontok a helyiségek megtervezése kapcsán:

- Por, piszok lerakódásának megelőzése a szennyeződés kockázatának elkerülésére
- Gyógyszercsere és keresztzennyeződés kockázata minimális legyen
- Hatékony tisztítás, fertőtlenítés
- Világítás, hőmérséklet, nedvességtartalom, légcseres megfelelő legyen
- Rovaroktól, rágcsálóktól, időjárástól védelem



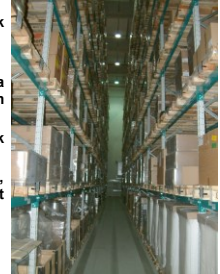
45

### 2.3. Helyiségek és berendezések

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

Alapvető követelmények a raktár területekre vonatkozóan:

- Érzéketlen, tároló területek különüljenek el egymástól
- Elegendő kapacitású tároló terület
- Legyenek tiszták, szárazak, a hőmérséklet elfogadható határértéken belül legyen
- Elkülönített hely kiindulási anyagok megmintázására
- Visszautasított, visszaküldött, visszahívott anyagok elkülönített helyen
- Biztonságos, őrzött helyen:
  - erős hatású anyagok
  - nyomtatott csomagolóanyagok



46

### 2.3. Helyiségek és berendezések

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

A minőség-ellenőrzés területei:

- A minőség-ellenőrző laboratóriumokat különítsék el a gyártóterülettől.
- Az ellenőrző laboratóriumokat úgy tervezzék meg, hogy alkalmasak legyenek a bennük végzett munkára.
- Az érzékeny műszereket elkülönített helyiségben kell tárolni, hogy a rezgéstől, az elektromos interferenciától és a pára kedvezőtlen hatásaitól megvédjék.

47

### 2.3. Helyiségek és berendezések

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

Gyártó berendezések

- Jól tisztítható
- Karbantartható
- Ne jelentsen veszélyt a termékre
- Hibás berendezések eltávolítása, megjelölése



48

## 2.3. Helyiségek és berendezések

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

### Mérlegek és mérő műszerek

- Megfelelő mérési tartomány
- Pontosság
- Kalibrálás / hitelesítés



49

## 2. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
- 4. Dokumentáció**
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

50

## 2.4. Dokumentáció

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

**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.**

51

## 2.4. Dokumentáció

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

### A dokumentáció célja:

- Minőségi követelmény biztosítása az összes anyagra, gyártási és ellenőrzési módszerre
- Biztosítani, hogy mindenki tudja mit csinál és mikor csinálja
- Gyártástétel történetének nyomon követése
- Legyenek összhangban gyártási, forgalomba hozatali engedéllyel
- Félreérthetetlen tartalommal rendelkezzenek
- Könnyen áttekinthető, szabványosított alak
- Olvasható kitérés
- Gyártási és vizsgálati dokumentumokat akkor készítsék, amikor a műveleteket végzik
- Rendszeres felülvizsgálat, naprakész
- Különösen fontos, hogy a termék felszabadítása előtt a meghatalmazott személy (Q.P.) könnyen hozzáférhessen az adatokhoz

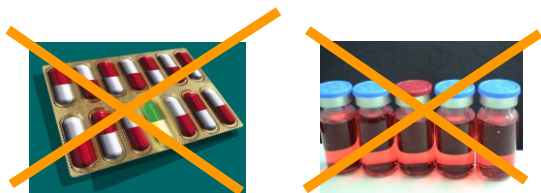
52

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
- 5. Gyártás**
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

Az előállítandó termék **megfelelő minőségének** biztosítása érdekében, a gyártási tevékenységet:

- GMP-t követve
- gyógyszergyártási engedéllyel, forgalomba hozatali engedéllyel összhangban
- világosan megfogalmazott műveleti leírások szerint kell elvégezni.
- A gyártást és annak felügyeletét csak az arra illetékes személyeknek szabad végezniük.
- Minden beérkező anyagot **ellenőrizzenek**
- 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.

**El kell kerülni, hogy a kiindulási anyagok vagy a termékek más anyagokkal vagy termékekkel szennyeződjenek!**



- Elkülönített területek vagy időbeni elválasztás
- Megfelelő légzsílip, légelszívás
- Védőruha
- Tisztító, fertőtlenítő eljárások
- Zárt rendszerű gyártás



## Nyílt rendszerű gyártás



## Zárt rendszerű gyártás



57

## A validálás

A GMP előírásai alapján meg kell határozni, hogy milyen validációs munkára van szükség a gyártási folyamatok kritikus lépéseinek ellenőrzéséhez.

A létesítmények, berendezések, folyamatok jelentős változásait, melyek a termék minőségére hatást gyakorolhatnak validálni kell.

- Folyamat validálás
- Berendezés validálás
- Tisztítás validálás
- Számítógépes rendszerek validálása

58

## A validálás tervezése

## Validálási Alapterv (Validation Master Plan, VMP)

- A validálás célkitűzései
- A validációs tevékenység szervezeti felépítése
- A validálni kívánt létesítmények, rendszerek, berendezések és folyamatok összesítése
- Validálási dokumentumok (protokollok, jelentések formátuma)
- Tervezés, határidők
- Változáskövetés
- Hivatkozás meglévő dokumentumokra

59

## A validálás dokumentációja

- Protokoll, mely tartalmazza a kvalifikálás és validálás folyamatát. Tartalmazza a kritikus lépéseket és elfogadhatósági határértékeket. Felülvizsgált, jóváhagyott!
- Összegző jelentés, melyben minden eltérést, következtetést feljegyeznek. Ha a tervhez képest változás van, indoklással együtt kell dokumentálni.

60

## 2.5. Gyártás

- Folyamat validálás
  - Prospektív
  - Egyidejű (concurrent)
  - Retrospektív
- Tisztítás validálás
- Változás követés (change control)
- Újravalidálás

61

## 2. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás

### 6. Minőség-ellenőrzés

7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

62

## 2.6. Minőség-ellenőrzés

A laboratóriumok szabályos működése:

- személyzete
  - helyiségei
  - berendezései
- legyenek **alkalmasak** arra a feladatra, amit a különböző termékek megkívánnak.

63

## 2.6. Minőség-ellenőrzés



64

## 2.6. Minőség-ellenőrzés



Gyógyszergyár Zrt.



Kioldódás-vizsgáló készülék

65

## 2.6. Minőség-ellenőrzés



Gyógyszergyár Zrt.



Izolátor

66

## 2.6. Minőség-ellenőrzés



Gyógyszergyár Zrt.

Függetlennek kell lennie a gyártástól.

- Alapanyagok, csomagolóanyagok, késztermékek vizsgálata
- Tisztítás validálás
- Minőség-ellenőrzési módszerek kidolgozása, validálása, végrehajtása
- Termékek stabilitásának nyomon követése
- Részvétel reklamációk kivizsgálásában
- Környezet monitorozás

67

## 2.6. Minőség-ellenőrzés



Gyógyszergyár Zrt.

- Dokumentáció (a „2.4. Dokumentáció” részt is figyelembe véve):
  - 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.

68

- A gyártási lapokhoz kapcsolódó analitikai vizsgálatok dokumentumait a **gyártástétel lejárati idejét követő 1 évig**, de legalább a gyártási tétel **felszabadítását követő 5 évig** meg kell őrizni.
- 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).
- 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

**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.

### Vizsgálat

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

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

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

- Megkülönböztetett figyelmet fordítsanak a térfogatmérő edények pontosságára, a laboratóriumi reagensek és oldatok, a referenciaanyagok és a táptalajok minőségére.
- Azokat a laboratóriumi reagenseket, amelyeket hosszú időn át használnak, lássák el a készítés dátumával és a készítőjük aláírásával.

73

## Termék stabilitás vizsgálatok

- 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)
- A folyamatos stabilitási program célja, hogy a terméket a lejáratú ideje (shelf life) végéig monitorozzák, és megállapítsák, hogy az előírt tárolási körülmények között a termék megfelel, illetve meg fog felelni a minőségi követelményeknek.
- A folyamatos stabilitási programról írásbeli protokollt kell készíteni a 4. Fejezet (Dokumentáció) irányelveit követve. Az eredményeket jelentésben kell összefoglalni. A folyamatos stabilitási programban használt berendezéseket (többek között a stabilitás-vizsgálati kamrákat) a 3. Fejezet (Helyiségek és berendezések) elvei szerint kell kvalifikálni és karbantartani.

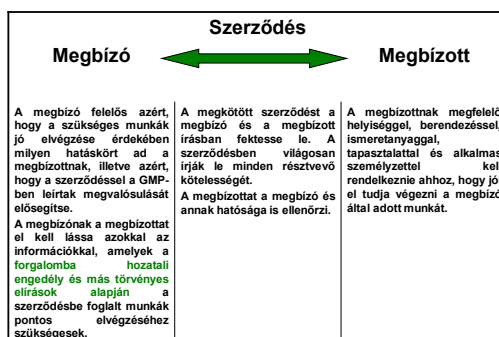
74

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés

## 7. Kiszervezett tevékenységek

8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás
9. Önellenőrzés

75

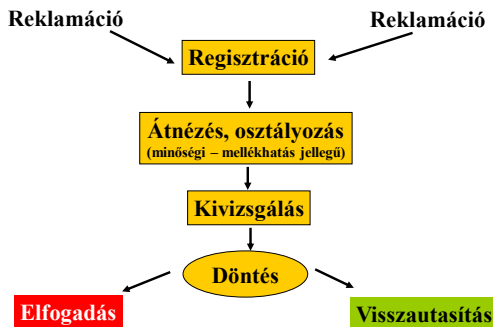


76

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek

## 8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás

9. Önellenőrzés



- Már forgalomba került termék ismert vagy vélt hibája miatt szükség esetén azonnal és hatékonyan vissza lehessen hívni.
- **Hatóság értesítése**

1. Gyógyszeripari minőségügyi rendszer
2. Személyzet
3. Helyiségek és berendezések
4. Dokumentáció
5. Gyártás
6. Minőség-ellenőrzés
7. Kiszervezett tevékenységek
8. Panaszok, minőségi hibák és forgalomból való kivonás

## 9. Önellenőrzés

- Milyen mértékben valósulnak meg GMP követelményei
- Szükséges javító intézkedésekre javaslattevél
- Támogatást nyújt a folyamatos minőség javítás biztosításában
- Adott időnként, előre megszerkesztett program szerint

**Köszönöm a figyelmet!**