

MAGYAR



KÖZLÖNY

A MAGYAR KÖZTÁRSASÁG HIVATALOS LAPJA

Budapest,
2000. március 23.,
csütörtök

25. szám

Ára: 440,- Ft

TARTALOMJEGYZÉK

		Oldal
37/2000. (III. 23.) Korm. r.	Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről	1206
38/2000. (III. 23.) Korm. r.	A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről és ezeknek a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott árához nyújtott társadalombiztosítási támogatásáról szóló 2/1995. (II. 8.) NM rendelet módosításáról	1264
7/2000. (III. 23.) EüM r.	A gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 3/1995. (II. 8.) NM rendelet módosításáról	1264
7/2000. (III. 23.) AB h.	Az Alkotmánybíróság határozata	1265

II. rész JOGSZABÁLYOK

A Kormány rendeletei

A Kormány 37/2000. (III. 23.) Korm. rendelete

az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről

A Kormány az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény (a továbbiakban: Gytv.) 24. §-a (1) bekezdésének *a*) pontjában kapott felhatalmazás alapján az alábbiakat rendeli el:

1. §

(1) Gazdálkodó szervezet [Ptk. 685. § *c*) pont], valamint külföldi vállalkozás magyarországi fióktelepe (a továbbiakban együtt: gazdálkodó szervezet) a Magyar Köztársaság területén gyógyszergyártási tevékenységet [Gytv. 4. § *k*) pont] a Gytv. 5. §-ában foglaltak, valamint e rendelet előírásai szerint folytathat.

(2) A gyógyszerértékesítési tevékenység, valamint az állategészségügyről szóló 1995. évi XCI. törvény hatálya alá tartozó állatgyógyászati készítmények előállításának, illetve gyártásának feltételeit külön jogszabály állapítja meg.

2. §

(1) A gyógyszer gyártására jogosító engedélyt (a továbbiakban: engedély) az Országos Gyógyszerészeti Intézet (a továbbiakban: OGYI) a Gytv. 5. §-a szerinti eljárás során akkor adja meg, ha a kérelmező rendelkezik olyan — az e rendelet *1. számú mellékletében* meghatározott — személyi és tárgyi feltételekkel, amelyek biztosítják, hogy az általa gyártott gyógyszer minősége a gyártást követően megegyezik a forgalomba hozatali engedélyben, illetve galenusi gyógyszerek esetében a Magyar Gyógyszerkönyvben (a továbbiakban: gyógyszerkönyv) vagy Szabványos Vény-minta Gyűjteményben (a továbbiakban: Fo-No) rögzített követelményekkel.

(2) Az (1) bekezdésben meghatározott engedély kiadásának további feltétele, hogy a kérelmező rendelkezzen a gyógyszergyártási tevékenység során okozott kár megtérítésére vonatkozó felelősségbiztosítási szerződéssel.

(3) Az engedély iránti kérelmet az OGYI-hoz 3 példányban a rendelet *2. számú mellékletében* meghatározott adatlapon kell benyújtani. A kérelemhez mellékelni kell

a) a gyógyszerforma — a *3. számú melléklet* szerinti — megjelölését, amelyre az engedélyt kéri;

b) a gyógyszergyártás helyszínének helyszínrajzát;

c) a külön jogszabályban meghatározott szakképesítéshez kötött munkakört ellátó alkalmazott(ak) nevét, a szak-képzettséget igazoló bizonyítvány vagy oklevél számát, valamint munkaköri leírásukat;

d) a speciális tevékenység — *4. számú melléklet* szerinti — megnevezését, valamint

e) a felelősségbiztosítási szerződés másolatát.

(4) Az OGYI a kérelemről — a kézhezvételtől számított 90 napon belül — a Gazdasági Minisztérium Engedélyezési és Közigazgatási Hivatala egyetértésének beszerzését követően dönt.

(5) Az OGYI a határozat meghozatalát megelőzően helyszíni szemlét tart, melynek keretében megvizsgálja, hogy kérelmező rendelkezik-e a gyógyszergyártáshoz szükséges személyi és tárgyi feltételekkel, valamint megfelelő dokumentációs és minőségbiztosítási rendszerrel.

(6) Olyan gyógyszerfajta gyártása esetén, amelynek törzskönyvezése nem tartozik az OGYI hatáskörébe, a helyszíni szemlén, az illetékes törzskönyvező hatóság is részt vesz. Az ellenőrzés idejéről az OGYI értesíti az illetékes törzskönyvező hatóságot.

3. §

Kábítószernek, pszichotrop anyagnak és készítménynek minősülő, valamint a kábítószeres tiltott gyártáshoz használt egyes vegyi anyagokkal végzett tevékenységek szabályozásáról szóló külön jogszabály hatálya alá tartozó gyógyszerek, valamint azok gyártásával csak az foglalkozhat, aki az e tevékenységre jogosító engedéllyel is rendelkezik.

4. §

(1) A gyógyszergyártási engedély jogosultja gondoskodik

a) az általa forgalmazott gyógyszerek

aa) minőség-ellenőrzéséről, illetőleg minőségtanúsításáról, valamint a minőségtanúsítással összefüggő számítógépes rendszer működtetéséről,

ab) a minőségvizsgálathoz szükséges külön jogszabályban meghatározott feltételeknek megfelelő laboratórium biztosításáról,

ac) forgalomból való kivonásának és lefoglalásának végrehajtásáról;

b) az *1. számú mellékletben* meghatározott nyilvántartások vezetéséről és a gyógyszergyártási tételből legalább két teljes vizsgálatra alkalmas gyári csomagolási egységnek a megjelölt felhasználhatósági határidőt követő egy évig történő megőrzéséről;

c) az általa nem megfelelőnek ítélt gyógyszer hibájának és gyártási számának a forgalomba hozatali engedélyező hatóság számára történő bejelentéséről;

d) az általa gyártott és forgalomba hozott nem megfelelő minőségű gyógyszer forgalmazásának leállításáról és a minőségi hibának a forgalomba hozatalát engedélyező hatóság számára történő bejelentéséről;

e) a megrendelődöz kiszállított gyógyszer forgalomból való kivonásának elrendelését követően a gyógyszer vagy annak gyártási tétele összegyűjtésének végrehajtásáról;

f) a selejt megsemmisítéséről és ennek nyilvántartásáról;

g) a raktári ügyrend elkészítéséről.

(2) A raktárból kiszállított termékekről minőségi bizonylatot kell kiállítani a megrendelő részére. A kiszállított termékek gyári gyűjtő csomagolását olyan módon kell ellátni a gyártó cégjelzésével, hogy a termékek származási helye utólag is azonosítható legyen.

5. §

(1) A gyártási engedély jogosultja gyógyszergyártási tevékenység hat hónapon túli szüneteltetéséről — a tervezett szüneteltetés időtartamának megjelölésével — az OGYI-t értesíti.

(2) A gyártási engedély jogosultja haladéktalanul bejelenti az OGYI-nak, ha tevékenysége folytatása során a 2. § (3) bekezdésének a)–e) pontjaiban felsorolt körülményekben változás következik be.

6. §

(1) A gyógyszergyártási tevékenység hatósági felügyeletét — az ellátás folyamatosságára is kiterjedően — az OGYI látja el, melynek keretében az OGYI munkatársa jogosult:

a) minden olyan gyártó, raktározó, kiszállító egység és laboratórium ellenőrzésére, amelyet a gyógyszergyártási engedély jogosultja gyártással vagy a gyártással kapcsolatos vizsgálatok elvégzésével bízott meg,

b) bármely olyan irat megtekintésére, amely az ellenőrzés tárgyával — különös tekintettel a gyártási folyamatra — kapcsolatban van.

(2) A helyszíni ellenőrzésen — ha a gyártott gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyezése nem tartozik az OGYI hatáskörébe — a forgalomba hozatali engedély kiadására jogosult illetékes hatóság is részt vesz. Az ellenőrzés idejéről az OGYI értesíti az illetékes hatóságot.

(3) Az OGYI, illetve a közreműködő illetékes hatóság jogosult jegyzőkönyv felvétele mellett minta és ellenminta vételére, ha a gyógyszer minősége, összetétele csak a laboratóriumi vizsgálattal állapítható meg.

(4) A helyszíni gyártásellenőrzésről az OGYI jegyzőkönyvet vesz fel, melynek egy példányát a gyártási engedély jogosultjának, valamint a Gazdasági Minisztérium Engedélyezési és Közigazgatási Hivatalának is megküldi.

(5) Az OGYI — a gyógyszergyártó kérelmére — a helyszíni gyártásellenőrzés során felvett jegyzőkönyv alapján hatósági bizonyítványt állíthat ki. A hatósági bizonyítvány tartalmazza:

a) a gyártó azonosító adatait (megnevezés, telephely),

b) amennyiben az ellenőrzés konkrét gyógyszerkészítménnyel vagy gyógyszerforma gyártásával kapcsolatos, annak azonosító adatait,

c) a helyszíni ellenőrzés időpontját, valamint

d) a bizonyítvány keltét.

(6) Ha az ellenőrzés során az OGYI megállapítja, hogy a gyártó a tevékenység folytatása során a Gytv.-ben, illetve e rendeletben foglalt rendelkezéseket megsérti, határozattal

a) elrendeli a jogsértő állapot megszüntetését;

b) megtiltja a jogsértő magatartás további folytatását;

c) elrendeli, illetve kezdeményezi az emberi életet, egészséget, testi épséget veszélyeztető gyógyszer vagy annak gyártási tétele forgalomból történő kivonását.

(7) Abban az esetben, ha az észlelt hiányosságokat a megadott határidőn belül a gyártási engedély jogosultja nem szünteti meg, a gyártási engedélyt az OGYI visszavonja.

7. §

Az OGYI e rendelet alapján hozott határozatait ellen benyújtott jogorvoslati kérelmekről az Egészségügyi Minisztérium dönt. A fellebbezést az Egészségügyi Minisztériumnak címezve, az OGYI-hoz kell benyújtani.

8. §

E rendelet rendelkezéseit értelemszerűen alkalmazni kell az emberi vér, illetve vérkészítmények gyűjtése, kivizsgálása, feldolgozása, tárolása és felszabadítása során.

9. §

(1) Ez a rendelet — a 8. § kivételével — a kihirdetését követő 15. napon lép hatályba.

(2) E rendelet 8. §-a 2000. július 1. napján lép hatályba.

(3) E rendelet hatálybalépésével egyidejűleg hatályát veszti

a) az egészségügyről szóló 1972. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 16/1972. (IV. 29.) MT rendelet 24—26. §-a, valamint

b) az egészségügyről szóló 1972. évi II. törvény gyógyszerüggyel kapcsolatos egyes rendelkezéseinek végrehajtásáról szóló 20/1972. (XII. 20.) EüM rendelet 4—6. §-a.

(4) A gyógyszer gyártója az Állami Katasztrófa és Védelmi Készlet kezelőjével gyógyszer értékesítésére vonatkozóan, csak olyan szerződéses jogviszonyt létesíthet, amelyben a gyártó vállalja — a gyógyszer gyártási és minősége megőrzésének hatánapja közötti felezőidőpontban — a termék visszavásárlását. A visszavásárlásra egyebekben a Ptk. visszavásárlásra vonatkozó 374. §-a az irányadó.

(5) Az e rendelet hatálybalépését megelőzően kiadott gyógyszergyártási engedélyek alapján a gyógyszergyártási

tevékenység e rendelet hatálybalépését követő 6. hónap első napjáig folytatható.

(6) Ha az (5) bekezdésben meghatározott tevékenységi engedéllyel rendelkező gazdálkodó szervezet a gyógyszer-gyártási tevékenységet folytatni kívánja, ezt a rendelet hatálybalépését követő 60 napon belül — a 2. §-ban meghatározott tartalmú új engedély iránti kérelemmel — az OGYI-nál kezdeményezheti. Az OGYI a kérelmező részére a tevékenység folytatásához szükséges engedélyt akkor adja meg, ha megfelel az e rendeletben meghatározott személyi és tárgyi feltételeknek.

(7) Ez a rendelet a Magyar Köztársaság és az Európai Közösségek és azok tagállamai közötti társulás létesítéséről szóló, Brüsszelben, 1991. december 16-án aláírt Európai Megállapodás tárgykörében, a Megállapodást kihirdető 1994. évi I. törvény 3. §-ával összhangban az emberi alkalmazásra szolgáló gyógyászati termékekre vonatkozó „Helyes Gyógyszer-gyártási Gyakorlat” (GMP) elveinek és útmutatóinak meghatározásáról szóló, a Bizottság 91/356/EGK Irányelvvel összeegyeztethető szabályozást tartalmaz.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

1. számú melléklet
a 37/2000. (III. 23.) Korm. rendelethez

AGYÓGYSZER-GYÁRTÁSSZEMÉLYIÉSTÁRGYI FELTÉTELEI

A Helyes Gyógyszer-gyártási Gyakorlat (GMP) nemzetközileg elfogadott szabályai alapján

1. Fejezet

MINŐSÉGIRÁNYÍTÁS

Alapelvek

A gyógyszer-gyártási 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. Ezenkívül, ezek a termékek ne veszélyeztessék a betegeket azzal, hogy nem kielégítő a biztonságuk, a minőségük vagy a hatékonyságuk.

A minőséggel összefüggő feladatok megvalósításáért a gyógyszer-gyártó 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 Gyógyszer-gyártási Gyakorlat — nemzetközi szabályai is beépültek. A dokumentáció mindenre terjedjen ki, és annak hatékonyságát folyamatosan kísérjék figyelemmel.

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

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

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.)

1.1. A minőségbiztosítás széles körű fogalmába beletartozik mindaz, ami önmagában vagy más tényezővel 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 gyógyszer-gyártás szabályait), valamint olyan más szempontokat is, amelyek e szabályokban foglaltakon kívül esnek.

A gyógyszerek gyártásával kapcsolatos minőségbiztosítási 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 ellenőrzik.
- 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 felmérik a minőségbiztosítási rendszer hatékonyságát és alkalmasságát.

A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat — GMP

1.2. 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 minőség-ellenőrzésre 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 ellátórendszerre,
 - 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 végezzék-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 kereskedelemből 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.)

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 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, ezenkívül, 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.

2. Fejezet

SZEMÉLYZET

Elvek

A gyógyszerek hibátlan gyártása, valamint a jó minőség-biztosítási 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. Biztosítania 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 biztosítania 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. Biztosítania 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. Biztosítania 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 megállapíthatóak, 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 valamilyen 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 munkaegészségügyi 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 munkaegészségügyi jogszabályok határozzák meg, hogy a belépéskor végzett első orvosi vizsgálat után milyen időközönként kell azt ismételni.

2.15. Amennyire ez a gyakorlatban elérhető, a legmesszebbmenőkig 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 belépnek, viseljenek az ott folyó munka jellegének megfelelő védőöltözetet.

2.17. A gyártóterületen és a raktárakban tilos az ételmeztelen-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 kézműves eszközök (helyes) használatára.

2.20. A speciális termékek, mint például a steril termékek előállításával kapcsolatos különleges előírások a kiégészítő részben találhatók.

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 csökkenjen 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 keresztszennyeződések 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 rovarirtószerek, 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 keresztszennyeződés 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 szellőzőberendezéseket 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 csapdjuk. 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 keresztszennyeződés és megkönnyíthető a takarítás.

3.15. A gyógyszerkészítmények csomagoló helyiségeit úgy tervezzék meg, és úgy alakítsák ki, hogy a keveredést és a keresztszennyeződést 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 zárt, 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 különítse- nek el mintavevő helyet. Ha a mintát a raktározási terüle-

ten veszik, azt úgy vegyék, hogy az anyag ne szennyeződjék, vagy ne következhessen 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 tartásák.

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

A minőség-ellenőrzés területei

3.26. A minőség-ellenőrző laboratóriumokat különítik 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 tartásák, 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 helyezik 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 takarítóberendezéseket 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 szétszétadására 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 lejárati 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 változtatás-

ról és törlésről feljegyzést kell vezetni. Az adatokhoz csak jelszóval vagy más megfelelő módszer segítségével lehet hozzáférni, 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

4.10. Minőségi előiratok

Készítsék el a kiindulási és a csomagolóanyagok, valamint a késztermékek dátummal ellátott és megfelelően jóváhagyott minőségi előiratát. Ahol szükséges, ott a köztítermékekre 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 köztítermékek és az ömlesztett termékek minőségi előirata

Abban az esetben, ha a köztítermékeket vagy az ömlesztett termékeket vásárolják vagy eladják, vagy a köztítermékek vizsgálatok nyert adatokat a késztermék minősítéséhez használják, 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 kihozatal, 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 hatáserősséget,

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

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

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 előiratoknak 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 megkezdenek, 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 lemerített minden kiindulási anyag gyártási vagy analitikai ellenőrző számát és a mennyiségét (beleértve az esetleg hozzáért átszámított 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 előírástól 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 elkerülhetők 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 megkezdenek, igazolják 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 műveletek 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 műveletek részleteit, feltüntetve a munkába vont berendezéseket és csomagolóeszközöket is,
- g) ahol lehetséges, ott a felhasznált csomagolóanyagok mintapéldányait, hozzájuk kapcsolva a gyártási számoknak (kódoknak), a lejáratú időnek és egyéb rábélyezett 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 egyezsüket.

Műveleti leírások és az elvégzett műveletek dokumentálása

Az anyagátvételt

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. Őrizzék 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,
- visszakiüldések.

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 le-

gyen 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 jelentsek 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 köztitermékeket 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 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 keresztiszennyeződésének megakadályozása

5.18. El kell kerülni, hogy a kiindulási anyagok vagy a termékek más anyagokkal vagy más termékekkel szennyeződjenek. A véletlen keresztiszennyeződések 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 keresztiszennyeződés 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 keresztiszennyeződések szempontjából legérzékenyebb készítmények az injekciók, valamint a nagy dózisban és hosszú időn át szedett gyógyszerek.

5.19. A keresztiszennyeződéseket 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 keresztiszennyezés veszélyét,
- d) azokon a területeken belül, ahol a keresztiszennyeződés veszélye különösen nagy, védőruhát kell használni,
- e) csak jól ismert hatású tisztító és fertőtlenítő eljárásokat alkalmazzanak, mivel a keresztiszennyeződéseket 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 ellenőrzik, hogy a keresztiszennyeződések megelőzésére tett intézkedések elég hatékonyak-e.

Validálás

5.21. A GMP elveinek a betartását tegyék hatékonyabbá azzal, hogy előre leírt eljárások szerint validálást is végezzenek. 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. Ellenőrzik 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 lejárató idő 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 lejárató időn 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, hogymi 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 sajátoságaiknak 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 keresztzennyeződések, a keveredések és a cserék elkerülésére. Ne csoma-

goljanak egymás szomszédságában különböző termékeket, csak ha fizikailag jól elkülöníthetők.

5.45. Mielőtt megkezdik a csomagolási munkát, tisztítsák meg a munkaterületet, a csomagolósort, a szignálógépeket 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 végeztek-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 falkuljanak és ne legyenek letörölhetőek.

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

- a) a csomagok külső sajátosságait,
- b) érintetlenek-e a csomagok,
- c) valóban az előírt terméket és csomagolóanyagot használják-e,
- d) helyesen végeztek-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 lejárató 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, legfőleg 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, úgy, mint 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 mind-ezekon 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 előíratok,
- mintavételi eljárások,
- vizsgálati módszerek, és az elvégzett vizsgálatok dokumentumai (beleértve a vizsgálati lapokat és/vagy a laboratóriumi jegyzőkönyveket),
- az analitikai összefoglaló jelentései és/vagy 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 lejáratí idejét 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 vizsgálat-hoz 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 kritikusán 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 lejáratási 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 őrizték meg, hogy így visszamenőlegesen is nyomon követhetők legyenek a vizsgálatok.

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, megfelelően 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 bocsássonak 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 szerző-

dés 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 megfeleljen.

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. Bízjanak 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. Ha egy gyártó a termék hibás gyártása, minőségi romlása vagy más komoly minőségi hibája miatt valamilyen intézkedést tesz, arról értesítenie kell az illetékes hatóságot.

Visszahívás

8.8. Nevezze 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 meghatalmazott személy legyen független a kereskedelmi egységtől.

8.9. 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.

8.10. A forgalomból való kivonást követő visszahívási eljárást úgy dolgozzák ki, hogy bármikor haladéktalanul alkalmazni lehessen.

8.11. 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.

8.12. A kiszállítást igazoló dokumentumok mindig álljanak a visszahívásért felelős személy rendelkezésére. A dokumentumok nyújtsanak elegendő információt a nagykereskedőről és azokról, akikkel a gyártó közvetlen szál-

lítási kapcsolatban van. (Cím, telefon- vagy faxszám, munkában töltött órák száma, a visszaszállított tételek nagysága és gyártási száma.)

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

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

8.15. Értékeljék időről időre 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 megállapíthatassák 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 megállapítható-e, 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.

10. Fejezet

KIEGÉSZÍTŐ SZABÁLYOK

1. Steril gyógyszerkészítmények gyártása

Alapelvek

A steril készítmények gyártására speciális követelmények érvényesek annak érdekében, hogy a mikrobiológiai, illetve a részecske- és pirogénszennyeződés veszélye minimális legyen. Sok múlik az érintett személyzet begyakorlottságán, képzettségén és hozzáállásán. A minőségbizto-

sítás fontossága különösen nagy, és az ilyen típusú gyártásnak szigorúan követnie kell a gondosan megalapozott és validált készítési módszereket és eljárásmodokat. (A sterilitással vagy más minőségi szempontokkal kapcsolatban nem szabad kizárólagosan valamilyen végső sterilizáló eljárásban vagy a késztermék-ellenőrzésben megbízni.)

A steril termékek esetében nem elegendő a késztermék minőségi és sterilitási vizsgálati eredményeire alapozni.

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

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 szerelvények és a készítmény előkészítésének, 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 sterilizálnak, a másodikba azok, amelyeket néhány vagy minden fázisban aszeptikusan állítanak elő.

3. A steril készítmények gyártására szolgáló tiszta helyiségeket a környezettől megkívtant 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 levegőtisztasági 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 steril gyógyszerkészítmények gyártásánál négy tisztasági fokozat különböztethető meg:

Az „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 $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ (ez irányérték) homogén légsebességet kell biztosítsanak.

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

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

A lebegő szemcsékre az alábbi táblázat adja meg a fokozatokhoz tartozó határértékeket:

Fokozat	Nyugalmi (b) állapot		Munkavégzés alatti állapot	
	Max. megengedett részecskeszám/m ³ az adott méretben, illetve felett			
	0,5 µ m	5 µ m	0,5 µ m	5 µ m
A	3 500	0	3 500	0
B(a)	3 500	0	350 000	2 000
C(a)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D(a)	3 500 000	20 000	nem meghatározott (c)	nem meghatározott (c)

Megjegyzés:

(a) A „B”, „C” és „D” levegőtisztasági fokozatok elérése érdekében a légcserék számát a helyiség méretével, a teremben lévő berendezésekkel és személyzettel összefüggésben kell meghatározni. A levegőrendszert az „A”, „B”, „C” és „D” fokozatokban megfelelő szűrőkkel (például HEPA-szűrők) kell ellátni.

(b) A szabályokban a „nyugalmi” állapotra megadott maximálisan megengedett részecskeszám kb. az US Federal Standard 209E szabványnak és az ISO-besorolásnak a következők szerint: az „A” és „B” fokozatok a 100; M 3,5; ISO 5; a „C” fokozat a 10000; M 5,5; ISO 7; és a „D” fokozat 100 000, M 6,5; ISO 8 besorolásoknak felel meg.

(c) Erre a területre vonatkozó követelmény és határérték a végzett műveletek természetétől függ.

Az alábbi táblázatban példák vannak a különböző tisztasági fokozatokban elvégzendő műveletekre (lásd a 11. és 12. pontokat is).

Fokozat	Példák műveletekre a végsterilizett termékeknél (lásd 11. pont)
A	Termékek töltése, amikor rendkívüli a kockázat
C	Oldatkészítés, amikor nagy a kockázat Termékek töltése
D	Oldatok és szerelékek előkészítése az ezt követő töltésre

Fokozat	Példák műveletekre aszeptikus készítményeknél (lásd 12. pont)
A	Aszeptikus előkészítés és töltés
C	Szűrésre kerülő oldatok készítése
D	Szerelékek kezelése mosás után

A táblázatban „nyugalmi” állapotra megadott részecskeszám feltételeket kezelők jelenléte nélkül kell elérni, egy rövid, 15—20 perces (irányérték) „takarítási” periódus (Clean Up) után, a műveletek befejezését követően. Az

„A” fokozatra a táblázatban megadott részecskeszám-állapotokat a termék közvetlen környezetében kell fenntartani mindaddig, amíg a termék vagy a nyitott tartály a környezet hatásának ki van téve. Elfogadott, hogy töltés közben a töltési pontnál nem lehet mindig bizonyítani a részecskeszám követelmények megfelelését, tekintettel arra, hogy magából a termékből keletkezhetnek részecskék vagy cseppek.

4. A különböző fokozatok működés közbeni részecskeszám ellenőrzése érdekében a különböző fokozatú tiszta helyiségeket ellenőrizni kell.

5. 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.

A gyártási műveleteken kívül további mikrobiológiai ellenőrzésre is szükség van, például a rendszerek validálása a tisztítási és a fertőtlenítési munkák elvégzése után.

A működés közbeni tiszta terek mikrobiológiai ellenőrzéséhez ajánlott határértékek:

Fokozat	Ajánlott határértékek a mikrobiológiai szennyezésre (a)			
	levegőmintá CFU/m ³	ülepítő lemez (átm. 90 mm) CFU/4 óra (b)	kontakt- lemez (átm. 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.

6. 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

7. Izolátor technológiát abban az esetben alkalmaznak, amikor a közvetlen emberi beavatkozást csökkenteni akarják a gyártás folyamán. Ennek az az eredménye, hogy jelentősen kisebb lesz az aszeptikusan gyártott termékek környezettől származó mikrobiológiai szennyeződésének valószínűsége. Az izolátor- és átadó-berendezéseknek szá-

mos változata létezik. Az izolátort és a háttérkönyezetet úgy kell megtervezni, hogy a kívánt levegőminőség a megfelelő fokozatok számára megvalósítható legyen. Az izolátorokat különféle anyagokból készítik, amelyek többékevésbé hajlamosak a kilyukadásra vagy a szivárgásra. Az átadó-berendezések skálája az egyajtóstól a kétajtós kivitelten keresztül a teljesen tömített, sterilizőt is magában foglaló kivitelig terjed.

Az anyagok bevitele az egységbe, illetve a kivétele onnan, a legjelentősebb szennyezés-források egyike. Az izolátoron belüli terület általában az a hely, ahol a nagykozkatú munka folyik, bár megemlíthető, hogy a lamináris léggellátás nem mindig tartható fenn az egész munkaterületen úgy, ahogy azt tervezték. A háttérkönyezet számára szükséges levegőtisztaság besorolása az izolátor kialakításától és alkalmazásától függ. A levegőtisztaságnak ellenőrzöttnek és aszeptikus feldolgozáshoz legalább „D” fokozatúnak kell lennie.

8. Az izolátorokat csak megfelelő validálás után lehet alkalmazni. 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.

9. Az ellenőrzést rutinszerűen kell végezni, és ennek tartalmaznia kell az izolátor és a kesztyű/ujj rendszer szivárgási tesztjét.

Formázó/töltő/záró technológia

10. 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 légzuhanyal szereltek fel, legalább „C” fokozatú környezetben lehet felállítani, biztosítva „A”/„B” fokozatú öltözet használatát. Végsterilizésre kerülő termékek gyártása esetén az ilyen gépeket legalább „D” fokozatú környezetben kell felállítani.

A speciális technológia miatt legalább az alábbiaknak kell különleges figyelmet szentelni: berendezéskialakítása és kvalifikálása, validálása és a helyben tisztítás (CIP — cleaning-in-place), illetve a helyben sterilizálás (SIP — sterilisation-in-place) reprodukálhatósága, a háttérkönyezet, amelybe a berendezést telepítették, a kezelő(k) betanítása és ruházata, valamint a berendezés kritikus zónájába történő beavatkozások, ideértve bármiféle aszeptikus szerelést, amely a töltést közvetlenül megelőzi.

Végsterilizált termékek

11. A szerelékek és a legtöbb termék előkészítését a részecske- és mikrobiológiai szennyezés veszélyének csökkentése érdekében (a szűrés és a sterilizálás szempontjának megfelelő) legalább „D” fokozatú környezetben kell végezni. Ahol a mikrobiológiai szennyeződés veszélye rend-

kívül nagy (például azért, mert a termék a baktériumok növekedését serkenti, vagy a sterilizálás előtt hosszabb ideig kell tárolni, vagy szükségszerűen nem zárt tartályokban történik a feldolgozás), legalább „C” fokozatú környezetben kell az előkészítést végezni. A végsterilizált termékeket legalább „C” fokozatú környezetben kell töltetni.

Ahol a környezetből származó mikrobiológiai szennyeződés veszélye különösen nagy (például mert a töltési művelet lassú, vagy a terméktartályok szájnnyílása 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

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

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.

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

Részlegesen lezárt terméktartályokat, ilyeneket használnak a fagyasztva-szárításnál, teljes lezárás előtt vagy „A” fokozatú környezetben, „B” fokozatú háttérrel, vagy zárt szállítótálcákon, „B” fokozatú környezetben kell szállítani.

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

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

14. Az ilyen területeken alkalmazott személyzet minden tagja (ideértve a tisztítással és a karbantartással foglalkozókat is) rendszeres oktatást kell kapjon a steril termékek megfelelő gyártásánál fontos rendszabályokról. 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.

15. 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.

16. 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 abnormális nagyságú, vagy típusú szennyezés kibocsátását okozhatja; kívánatos az ilyen körülményekre irányuló vizsgálatok rendszeres lefolytatása. Megbízott szakembernek kell döntenie azokról az intézkedésekről, amelyeket a túlzott mikrobiológiai kockázatot jelentő személyekkel kapcsolatban kell hozni.

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

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

19. 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.

Az egyes tisztasági fokozatokhoz szükséges ruházat leírása az alábbiakban következik:

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

„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 kázmza alól, amit az öltözet nyakrészébe kell begyűmni; 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 szárait a lábbelibe, a ruhaujjat a kesztyűbe kell beletűrni. A védőruházat gyakorlatilag nem bocsáthat ki magából szálakat vagy apró szemcséket, és az emberi testről származó részecskéket sem szabad áteresztenie.

20. Az utcai ruházat nem vihető be a „B” és „C” fokozatú terekbe vezető öltözőhelyiségekbe. Az „A/B” fokozatú terekben minden dolgozó számára tiszta, steril (sterilizált vagy megfelelően fertőtlenített) védőruhát kell biztosítani minden egyes munkamenethez, vagy legalább naponta, ha ezt az ellenőrzési eredmények igazolják. A kesztyűket a műveletek

közben rendszeresen fertőtleníteni kell. A maszkokat és a kesztyűket legalább műszakonként cserélni kell.

21. 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 részecskekibocsátás veszélyét.

Helyiségek

22. 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.

23. 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.

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

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

26. 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 padlóössze-folyóknál a visszaáramlást bűzelzárókkal vagy vízzárakkal kell megakadályozni.

27. 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.

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

29. Szűrt-levegős 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 kell legyen (irányérték). Különös figyelmet kell fordítani a legveszélyesebb

terület védelmére, azaz arra a közvetlen környezetre, aminek a termék és a termékkel érintkező letisztított szerelvények 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 szennyezésmentesítése és a tiszta térből távozó levegő kezelése bizonyos műveletek esetén szükségessé válhat.

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

31. Gondoskodni kell jelzőrendszerrel, 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

32. „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).

33. Amennyire csak lehetséges, a berendezéseket, a szerelvényeket 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.

34. Ha a berendezés karbantartását a tiszta helyiségben végezték, a helyiséget, ahol lehetséges a műveletek újraindítása előtt ki kell tisztítani, fertőtleníteni és/vagy sterilizálni, amennyiben a javítás idején a tisztasági és/vagy csíra-mentességi követelményeket nem tudták megőrizni.

35. 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 előállítani, tárolni és elvezetni, hogy az megakadályozza a baktériumok szaporodását, például 700 °C feletti hőfokon állandóan keringetve.

36. 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

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

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

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

Műveletek

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

41. Mikrobiológiai eredetű készítményeket nem szabad más gyógyszertermékek feldolgozására használt gyártóterekben készíteni, illetve letölteni; azonban az elölt organizmusokból vagy baktériumkivonatokból származó vakcinák inaktiválás után letölthetők ugyanazokban a helyiségekben, ahol egyéb gyógyszerkészítményt töltenek.

42. Az aszeptikus folyamatok validálása magában kell foglalja a folyamat táptalajjal végzett szimulálását is. Az alkalmazott táptalajforma általában egyenértékű kell legyen a termék kiszerezési formájával. A folyamatszimulációs tesztnak a lehető legszorosabban kell követnie a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamatot, és tartalmaznia kell a kritikus gyártási lépések mindegyikét. A folyamatszimulációt adott időközönként, továbbá a berendezések, illetve a folyamat bármely jelentősebb módosítása után meg kell ismételni. A táptalajletöltéshez felhasznált gyógyszeres tartályok száma elegendő kell legyen a megalapozott kiértékeléshez. Kis gyártási tétel esetén a táptalajletöltéshez használt gyógyszeres tartályok száma legalább azonos kell legyen a gyártástétel méretével. A szennyeződétségi szintje 95%-os megbízhatósági szinten 0,1%-nál kisebb kell legyen.

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

44. 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.

45. 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.

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

47. Tiszta helyiségekben szállkibocsátó anyagok és gyógyszeres tartályok lehető legkisebb számban lehetnek.

48. Ahol ez lehetséges, intézkedéseket kell hozni a késztermék részecske-szennyeződésének megakadályozására.

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

50. A szerelékek, a tartályok, a berendezések mosása, szárítása és sterilizálása, valamint a felhasználása közötti időt a legrövidebbre kell meghatározni, és a raktározási feltételektől függően az időhatárokat kell megszabni.

51. Az oldatkészítés elkezdése és az oldatok sterilizálása, 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.

52. A sterilizálás előtt a mikrobiológiai szennyezettséget ellenőrizni kell. A sterilizálást közvetlenül megelőző szennyezettségi szintre vonatkozó szigorú határértéket kell meghatározni, amely az alkalmazott eljárástól függ. 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.

53. Aszeptikus munkavégzésre szolgáló tiszta helyiségben lévő szerelékeket, gyógyszeres tartályokat, berendezéseket, illetve bármiféle egyéb szükséges tárgyat sterilizálni kell, illetve a falba résmentesen 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.

54. Minden új eljárásmód hatásosságát validálni kell. A validálást a teljesítési adatok alapján menetrendszerű időközönként, illetve a folyamatban vagy a berendezésekben végrehajtott bármiféle jelentősebb változtatást követően igazolni kell.

Sterilizálás

55. Minden sterilizálási folyamatot validálni kell. Különösen fontos ez akkor, ha az alkalmazott sterilizálási módszer nincs leírva a hatályos Magyar vagy az Európai Gyógy-

szerkönyvben, vagy ha olyan terméknel alkalmazzák, amely nem egyszerű 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.

56. Mielőtt egy sterilizáló eljárást elfogadnak, fizikai mérésekkel és — ahol lehet — mikrobiológiai vizsgálatokkal igazolni kell azt, hogy az eljárás a termékhez megfelelő és a sterilizálható rakománykialakításától 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.

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

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

59. A sterilizálás ellenőrzésére csak kiegészítő módszerként szabad biológiai indikátorokat alkalmazni. Ezeket a gyártók utasításai szerint kell ellenőrizni.

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

60. Félre nem érhető 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 sterilizált-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.

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

Hősterilizálás

62. 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.

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

64. Elegendő időt kell hagyni arra, hogy a teljes rakomány elérje a kívánt hőfokot, mielőtt a sterilizálási idő mérése megkezdődik. Ezt a felmelegedési időt minden kezelendő rakománytípusnál meg kell határozni.

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

Nedves hő

66. 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.

67. A zárt tartályban lévő termékek kivételével mindazt, amit a termékeken kívül sterilizálni kell, olyan anyagba kell csomagolni azokat, 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 kell érintkezzen a sterilizáló közeggel.

68. 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

69. 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

70. 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 termékekre. Az ultraibolya (UV-) besugárzás sterilizáló eljárás-ként nem fogadható el.

71. A sterilizálási eljárás alatt mérni kell a sugárdózist. Erre a célra a sugárzásadagolótól független sugármennyiség-mérőket kell használni, amelyeknek a terméket tény-

legesen 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.

72. Biológiai indikátorokat csak kiegészítő ellenőrzésre szabad használni.

73. A validálásnak bizonyítania kell, hogy figyelembe vették a csomagok tömörségének változásából adódó hatásokat.

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

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

Sterilizálás etilénoxiddal

76. 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 idő és feltételek mellett a maradék gáz és a reakciótermékek mennyisége a termék vagy anyag típusának megfelelő, előre meghatározott, elfogadható értékre csökken.

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

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

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

80. 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.

81. Sterilizálás után a rakományt ellenőrzött módon, szellőztetés mellett kell tárolni, hogy a maradék gáz és a reakciótermékek mennyisége a meghatározott szintre csökkenjen.

Végső tartályokban nem sterilizálható gyógyszerkészítmények szűrése

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

83. Mivel a szűrési módszer az egyéb sterilizálási eljárásokhoz képest több veszéllyel jár, ajánlható a második szűrés sterilizált, mikroorganizmus-visszatartó szűrőn át, közvetlenül a töltés előtt. A végső sterilizálást a töltési ponthoz lehető legközelebb kell elvégezni.

84. A szűrők szálladása minimális legyen.

85. A sterilizált szűrő épségét megfelelő módszerrel, mint például buborékpont, diffúzió 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 levegőszűrők épségét használat után, az egyéb szűrőket megfelelő időközönként kell ellenőrizni.

86. Ugyanazt a szűrőt egymunkapnál hosszabb ideig csak akkor szabad használni, ha az ilyen használatot validálták.

87. A szűrő a szűrés során nem gyakorolhat káros hatást a termékre, és nem bocsáthat ki anyagokat.

A steril termékek gyártásának befejezése

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

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

90. 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.

Minőség-ellenőrzés

91. A késztermék sterilitásvizsgálata legyen az utolsó, amivel a sterilitást bizonyítják. A vizsgálatot az adott termék(ek)re kell validálni.

92. Azokban az esetekben, amikor a parametrikus fel szabadítást engedélyezték, különös figyelmet kell fordítani a teljes gyártási folyamat validálására és monitorozására.

93. A sterilitásra vett mintáknak az egész gyártási tételt kell képviselniük, de különösen fontosak a legnagyobb szennyeződési valószínűségű helyekről vett minták, hogy abból a részből származzanak, ahol a legnagyobb valószínűséggel fertőződhetett. Például:

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

b) végső tartályokban hősterilizált termékeknel meg kell fontolni a rakomány feltehetően leghidegebb részéből történő mintavételt.

2. Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása

Egy biológiai eredetű gyógyszer hatóság 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) Mikrobatenyészetek, 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 ágenssek. (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 az 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 sejt kultúrák 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), oltásuk 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 tege.

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 kereszt-szennyeződési 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 kereszt-szennyeződést 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 kereszt-szennyeződés elkerülésére megtették a szükséges óvintézkedéseket. Elölt vakcinákkal és toxoidokkal egyidőben csak akkor végezhető 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 kórokozókkal (patogénnel) 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 kórokozókkal 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 tervezik 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 légtömörség 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 gonadotrop 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 az 1998. évi XXVIII. törvény szabályozza. A biológiai eredetű gyógyszerek termeléséhez és ellenőrzéséhez használt álla-

tokat a termelés és az ellenőrzés helyiségétől elkülönítetten kell tartani, és folyamatosan ellenőrizni kell az egészségi állapotát azoknak az állatoknak, amelyekről bizonyos kiindulási anyagok származnak, vagy amelyeket minőség-ellenőrzésre, illetve gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatokra használnak, a tapasztalatokat pedig fel kell jegyezni. Azok számára, akik ilyen helyen dolgoznak, speciális öltözéket 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 intermediér és a letöltés előtti (bulk) állapotú biológiai eredetű gyógyszerek minőségi jellemzőinek a megadását mindig meg kell követelni.

Termelés

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, hacsak lehet, 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 rokoni nemzedék váltásból eredhet, az olyan gyógyszerek termelését, amelyeket mikrobiológiai úton tenyésztettek, vagy embrióban vagy állati szövetekben szaporított sejtenyészetekből 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 szennyeződéseknek 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, sejtvonallal (cell lines) vagy sejt törzsekkel (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, ami 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 keresztaszennyeződés 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 a 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 szennyeződésmentes 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 (arosol képződhet), és hogy meg lehessen azt akadályozni, hogy a gázok élő mikroorganizmusokat ragadjanak magukkal, az ilyen műveleteket jól záró rendszerben kell végezni.

37. Ha lehetséges, a táptalajt a készítés helyén sterilizálják. Ahol megoldható, használjanak a készülékekhez közvetlenül csatlakozó sterilizáló szűrőket akkor, amikor a gázoikat, a táptalajt, a savakat és lúgokat, valamint a habzágátolókat 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 sterilizációs 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. 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 keresztszennyeződések 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 légnyomása 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 bejárati ajtóknál légszilipet kell kialakítani. A teljesen zárt munkaterületekben 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 terméket egyidőben 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 befejeztek 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. Orvosi gázok gyártása

Alapelvek

Mivel az orvosi gázok gyártása speciális ipari folyamat, ezeket a gázokat általában nem gyógyszergyárakban gyártják, és a gyártóik nem ismerik a gyógyszergyártásra vonatkozó szabályokat. Mindezek ellenére az orvosi gázok a gyógyszerek közé tartoznak, és a gyártásukkor eleget kell tenni az alábbi részletes előírásoknak:

Személyzet

1. A gyártástételek felszabadításáért felelős meghatalmazott személynek jól kell ismernie az orvosi gázok gyártását és ellenőrzését, valamint ezen a téren gyakorlati ta-

pasztalattal kell rendelkeznie. A személyzet minden tagjának ismernie kell az orvosi gázokra vonatkozó GMP előírásokat, és tudatában kell lennie annak, hogy ezen előírásoknak milyen jellegzetes szempontjai vannak, valamint azzal, hogy mint gáz formájú gyógyszerek milyen veszélyekkel járhatnak a betegekre.

Helyiségek és berendezések

2. Az orvosi gázokat általában zárt berendezésekben gyártják, ebből következőleg a termékek környezetből származó szennyeződése minimális, viszont fennállhat a más gázokkal való keresztszennyeződés lehetősége.

3. Azért, hogy el lehessen kerülni a keveredési veszélyt, legyen a helyiségekben elegendő tér a gyártási, a töltési és a vizsgálati műveletekhez. Legyenek a helyiségek tiszták, és tartsák rendben őket, hogy ezzel is elősegítsék a rendezett munkavégzést.

4. A töltőhelyiség mérete legyen elegendő nagy, és a belső elrendezése tegye lehetővé, hogy

a) a különböző gázok és különböző méretű palackok számára felirattal jelzett, jól elkülönített területeket alakíthassanak ki,

b) az üres és a teli palackok kétséget kizáróan elkülöníthetők legyenek, és

c) világosan meg lehessen különböztetni az egyes palackok állapotát (például „töltésre vár”, „töltött”, „vizsgálatra vár”, „felszabadított”).

Ezek az elkülönítési fokozatok az ott folyó összes művelet természetétől, méretétől és összetettségétől függenek, és vagy padlóra festett jelekkel, válaszfalakkal, korlátokkal, címkékkel vagy jelzésekkel kell megoldani.

5. Szükséges, hogy a különböző gázok mindig a saját tartályukba kerüljenek, és hogy a különböző gázokat szállító csövek ne legyenek kapcsolatban egymással.

Az elosztórendszerekhez olyan töltőcsatlakozások kapcsolódjanak, amelyek csak az adott gáz vagy gázkeverék szelepjéhez illeszthetők azért, hogy ne lehessen nem megfelelő tartályokat az elosztórendszerhez hozzákapcsolni. (Az elosztórendszerek használatát és a tartályok szelepjének csatlakozását vagy országos vagy nemzetközi előírások szabályozhatják.).

6. A javítások vagy a karbantartási műveletek ne veszélyeztessék az orvosi gázok minőségét.

7. Az orvosi célú és a nem orvosi célú gázokat egymástól elkülönítetten kell tölteni, és a palackok ezek között az elkülönített területek között ne cserélődjenek.

8. Csak abban az esetben elfogadható az, hogy orvosi és a nem orvosi célra szolgáló gázpalackokat ugyanarról a töltősorról, de különböző területen töltik, ha biztosítják, hogy a nem orvosi célra szolgáló gáz minősége legalább olyan minőségű, mint az orvosi gázé, és a palackokat a jelen szabályokban leírt speciális követelmények szerint készítik elő.

9. A nem orvosi gázok töltéséhez használt töltőszelepek ne legyenek képesek a visszaszívásra, hogy ezáltal az orvosi gázok szennyeződése elkerülhető legyen. Az orvosi gázok palackjai technikai szempontból is legyenek alkalmasak. A palackok kivezető csövét hamisítást kizáró pecséttel (zárszalaggal) lássák el.

10. Akkor szállíthatók ugyanabban a tartályban hűtött folyékony orvosi gázok és nem orvosi célú gázok, ha a nem orvosi gáz minősége legalább ugyanolyan, mint az orvosi gázé.

Előállítás és minőség-ellenőrzés

11. A gáz gyártásakor a minőséget és a szennyeződés mértékét folyamatosan kövessék (monitorozzák).

12. A folyékony hűtött orvosi gázoknak az elsődleges tartályukból való bármiféle áttöltését jóváhagyott írásos utasítás szerint kell végezni, hogy mindenfajta szennyeződést el lehessen kerülni.

13. Csak akkor elegyíthetők az új szállítmányból származó gázok a nagy gáztartályokban levő korábbi szállítmányokból származó azonos gázokhoz,

— ha az új szállítmány vizsgálati mintáját az elegyítés előtt megfelelőnek találták, de;

— ha a gáz egykomponensű, akkor a mintát vagy a tároló tartályban kialakult kevert elegyből kell venni, vagy annak bizonyítására, hogy a töltősort kiürítették azután, hogy az új szállítmányt a tároló tartályba beengedték, az első letöltött palackból;

— ha azonban a végtermék kevert gázelegy, akkor minden alkotórészt külön kell megvizsgálni.

14. Az orvosi gázok esetén ki kell jelölni, hogy melyik elosztófej tartozik egykomponensű és melyik keverékgázhoz.

15. A töltő berendezések és a csövek gáztalanítását és tisztítását írásban lefektetett eljárás szerint kell végezni, és azt hogy eltávolítottak-e belőlük minden mosogatószert vagy más szennyező anyagot, mielőtt a töltősort használatra felszabadították, ellenőrizni kell.

16. Új palackok és használatra visszaküldött cserepalackok belső vizuális ellenőrzését csak valamiféle nyomáspróba elvégzése után végezzék el.

17. A töltés előtt az alábbi ellenőrzéseket kell elvégezni:

— szemrevételezzenek minden egyes szelepet és tartályt, hogy van-e rajtuk benyomódás, ívhegesztési nyom, másfajta sérülés, esetleg olaj vagy zsír;

— ellenőrizzék minden egyes tartály vagy hűtőkeverék edényzet szelepcsatlakozását, hogy az valóban az adott gáznak megfelelő típus-e;

— ellenőrizzék, hogy a hidrosztatikai vizsgálatot az előírásnak megfelelően végezték-e el, és minden egyes tartályon feltüntették-e az utolsó hidrosztatikai vizsgálat dátumát;

— ellenőrizzék azt is, hogy minden egyes tartályon rajta van-e a színkód és van-e rajta felirat.

18. A töltésre visszaküldött cserepalackokat az alábbiak szerint készítsék elő:

A palackokban maradó mindennemű gázt el kell távolítani úgy, hogy minden palackot lefújatnak, és ezt követően mindegyiket ki kell tisztítani, vagy úgy, hogy bizonyos mennyiségű gázt beléjük nyomnak, és utána kifújatják, vagy úgy, hogy a tartályokat legalább 150 mbar-nak megfelelő értékre vákuumozzák. Mint alternatíva alkalmazható a maradék gáz teljes analízise minden egyes palackból. Arra is figyelni kell, hogy a palackokat a lefújtás idején megfordítsák, hogy ezzel az esetleges folyékony szennyező anyagok eltávolítását elősegítsék.

19. Ellenőrizni kell megfelelő módon, hogy a palackok meg vannak-e töltve.

20. Ha egykomponensű gázokat több palack töltésére alkalmas elosztórendszerrel töltenek akkor minden esetben, amikor a palackokat az elosztón cserélik, minden egyes elosztófejnél a terméknek legalább egy palackját vizsgálják meg azonosságra és tisztaságra.

21. Abban az esetben, amikor az egykomponensű orvosi gázokat egyenként, egyedi töltő művelettel töltik le, a töltési ciklus minden megszakításakor legalább egy palack tartalmát azonosítsák, és végezzék el a kvalitatív vizsgálatát. Megszakítatlan töltési ciklusnak az egy műszakban, ugyanazon a berendezésen, egyazon személy által végzett, azonos gyártástétel letöltése tekintendő.

22. Ha a végtermékként keletkező gázt két különböző gáznak egy palackban való elegyítésével állítják elő, akkor minden palack tartalmát azonosítani kell, és az egyik gázra vonatkozóan kvalitatív vizsgálatot kell végezni, valamint minden elosztófejnél az elegyet alkotó másik gáz azonosítására legalább egy palackot meg kell vizsgálni.

23. Ha a végtermékként keletkező orvosi gáz három komponensét elegyítik egy palackban, akkor minden palack tartalmának két komponensét kell azonosítani, és ezek kvalitatív vizsgálatát is el kell végezni, a harmadik komponens pedig minden elosztófejnél legalább egy palackban azonosítani kell.

Ha a gázokat a gyártáson a töltés előtt elegyítik (például dinitrogén-oxid és oxigénkeverék), akkor a töltés alatt folyamatos analízist kell megvalósítani.

24. Ha a palackba több mint egy gázt töltenek, akkor a töltési műveletnek biztosítania kell, hogy minden palackban előírás szerinti módon keveredjenek a gázok, és teljesen homogének legyenek.

25. Minden letöltött palackot megfelelő módszerrel meg kell vizsgálni, hogy nincs-e rajta valamilyen lyuk (ilyen módszer például az, hogy a szelep környékén lyukellenőrzésre készített oldatot alkalmaznak).

26. Abban az esetben, amikor a felhasználóhoz való szállításra a kriogén eljárással készített folyékony gázokat kriogén tartályokba töltik, minden tartály tartalmát azonosítani kell, és el kell végezni a kvalitatív vizsgálatukat.

27. Ha a töltő cég bizonylattal igazolja a nagy tartályából vett minta analitikai eredményét, akkor azokban a kriogén

tartályokban, amelyeket a vevő küld vissza, és azokban, amelyeket mozgó szállító tartályokból a helyszínen töltenek fel újra, nem szükséges a gázokat töltés után megmintázni.

28. A mintákat nem kell megőrizni, csak ha erre külön utasítás van.

Feliratozás

29. Minden palackot felirattal és színkóddal kell ellátni. A gyártási szám másik címkén is feltüntethető.

Raktározás — felszabadítás

30. A töltést követően minden palackot addig kell karanténban tartani, amíg a meghatalmazott személy fel nem szabadítja.

31. A gázpalackokat tárolják fedett helyen, és ne tegyék ki extrém hőmérsékleti hatásoknak. A raktározási terület legyen tiszta, száraz, jól szellőző és ne legyenek ott gyúlékony anyagok.

32. A raktári rendszer tegeye lehetővé a különböző gázoknak és a teli, illetve üres palackoknak az elkülönített tárolását, valamint a raktározott anyagoknak a rotációját.

5. 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.

Gyártási 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 növényleírását, makro- vagy mikroszkópos vizsgálatokat;

— megfelelő azonosítási vizsgálatokat, az ismert hatóanyagok azonosítási vizsgálatait vagy jellemzőit; hiteles referencia mintát 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 élődi 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 fertőzéseket és a nyers növényi szállítmányok egységességének hiányát.

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

6. 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 keresztszennyeződés veszélyét,
- az instabil és/vagy a steril anyagok mintavételezésére vonatkozó óvrendszabályokat,

- az anyagok, a tartályok és a címkék látható sajtásá-gainak a megfigyelését, és ezek fontosságát,
- minden váratlan vagy szokatlan körülmény feljegye-zésének 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 tartályok-nak csupán egy részéből vegyenek mintát, ha validált eljá-rással biztosítani tudják, hogy a kiindulási anyagok egyet-len tartálya sincs hibásan címkézve.

3. E validálási eljárásnak figyelembe kell vennie leg-alább az alábbi szempontokat:

- a gyártó és a szállító megbízhatóságát és a gyógyszer-iparra vonatkozó GMP követelményekben való jártassá-gát,
- a kiindulási anyag gyártójának minőségbiztosítási rendszerét,
- azokat a feltételeket, amelyek között a kiindulási anyagot gyártják és ellenőrzik,
- a kiindulási anyagnak és az abból készítendő gyógy-szereknek a sajtáságait.

Csak mindezek tisztázása után lehetséges felmentés a kiindulási anyagok minden beérkező tartályának megmin-tázása 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 vezeté-sével rendszeresen végzett — a gyártó minőségbiztosító rendszerére irányuló — audit vagy egy független akkredi-táló testület bizonyítja.

Kevésbé valószínű, hogy a validálás kielégítő lehet ak-kor,

- ha a kiindulási anyagot olyan közvetítőtől vagy ügy-nöktől veszik, ahol a gyártás eredete ismeretlen vagy a gyártót nem ellenőrizték audittal,
- ha a kiindulási anyagot parenterális készítmények-hez 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 minták-nak a számát is, amelyeknek a keveréke alkotja az összetett mintát. Ehhez figyelembe kell venni az anyag tulajdonsá-gait, a keverékminta homogenitását, és azt is, hogy a szál-lítót mennyire ismerik.

Csomagolóanyagok

5. A csomagolóanyagok mintavételi tervének elkészíté-sekor legalább az alábbiakat figyelembe kell venni: az anyag beérkezett mennyiségét, a megkívánt minőséget, az anyag fajtáját (például elsődleges csomagolóanyagok, nyomtatott csomagolóanyagok vagy nyomtatott elsődle-ges csomagolóanyagok), az előállítási módszereket és a csomagolóanyag-gyártó minőségbiztosítási rendszerének auditokra alapított ismeretét. A minták számát statisztikai alapon kell meghatározni, és mintavételi tervben kell elő-írni.

7. Folyadékok, krémek és kenőcsök gyártása

Alapelvek

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

Helyiségek és berendezések

1. A termékek előállítására és továbbítására zárt rend-szereket használnak, hogy így elkerülhessék a szennye-ződéseket. Azokon a helyeken, ahol a termékek vagy a nyitott, megtisztított tartályok a levegővel szabadon érint-keznek, szűrt levegőellátást kell biztosítani.

2. A hordókat, a tartályokat, a csővezetékeket és a pum-pákat úgy tervezzék meg, és úgy szerelik össze, hogy könnyen tisztíthatók, és ha kell, könnyen fertőtleníthetők legyenek. A berendezések tervezésekor figyeljenek arra, hogy ne legyenek olyan zúgok és csőszakaszok, ahol anyag-maradékok gyűlhetnek össze, és mikrobák szaporodhat-nak el.

3. Ahol lehet, kerüljék az üveggerendezések használatát. Lehetőleg elsőrendű minőségű rozsdamentes acélfelüle-tek érintkezzenek a termékekkel.

Gyártás

4. A folyadékok, a krémek és a kenőcsök készítéséhez olyan vizet használnak, amelynek a kémiai és mikrobi-ológiai minőségét előírás szabályozza, és amelynek a minő-ségét állandóan ellenőrzik. A mikrobák elszaporodásának elkerülése érdekében gondoskodjanak a vízellátó rendsze-rek karbantartásáról. Ha fertőtlenítőszerrel fertőtlenítik ezeket a rendszereket, validálják az ezt követő öblítés hatékonyságát, vagyis igazolják a vegyszer biztonságos el-távolítását.

5. Mielőtt a hordóban érkezett anyagokat a raktározá-sukra szolgáló nagy tartályokba betöltik, ellenőrizzék az anyagok minőségét.

6. Ha az anyagokat csővezetékeken szállítják, ügyelje-nek a helyes továbbítási irányra.

7. Olyan anyagokat, mint például kartonfélék vagy fa-raklapok, 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.

8. 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) *Kétiütemű 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 szelepecsonkon 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 mintavételezésükénél és a vizsgálatoknál. Különösen fontos, hogy a szelepgyártók minőségbiztosítási rendszerét a gyógyszergyártók audittal ellenőrizzék.

5. Minden folyadékot (például a folyékony vagy gázalmazállapotú hajtógázokat) meg kell szűrni, hogy a 0,2 µm-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 tartásuk 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 érjék 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.

9. 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.

Vegyék 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 tekintsek, mint a számítógépes rendszer teljes életciklusának egy részét. Az életciklusba beletartoznak a tervezés lépései, a minőségi előírások, a programozás, a vizsgálatok végzése, a kiszállítási 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 napra kész. 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 software. A softwarek használója tegyen meg minden ésszerű intézkedést azért, hogy ezek a minőségbiztosítási rendszer eleveivel 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 azonosítását, 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. Tegyük 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. Ellenőrizték 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 őrzik 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 használatba vételéhez szükséges időtől 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 tisztáznia és rögzítenie kell a tételeket felszabadító személy azonosságát is.

10. Ionizáló sugárzás alkalmazása gyógyszergyártásban

Bevezetés

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

A besugárzásnak két fajtáját alkalmazzák:

- radioaktív forrásból származó gamma-sugárzást,
- gyorsítóknak 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 (béta-sugár) előtt halad el, amely a terméket annak áthaladási útvonalán előre-hátra letapo-
gatja.

Felelősségek

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 visszavezethetőnek 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 abszorbanancia-változásuk mérésére. Ha ezekhez különböző eszközt használnak, akkor minden egyes eszköznek meg kell állapítani az abszolút abszorbananciáját.

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 (abszorbanancia-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 üzemből sem fordulhat elő, hogy a besugárzási dózisban úgy következzen be változás, hogy arról a működtető nem tud.

13. A megbízhatóság igazolásához szükséges:

- a besugárzás körülményeinek megfelelő tervezése;
- a sugárdózis eloszlási térképe;
- dokumentumok;
- 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 sugárforrás aktivitása és helyzete;
- a sugárforrás és a tartály távolsága;
- időmérő berendezéssel vagy a továbbító szerkezet sebességével szabályozott besugárzási időtartam;
- 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, tételesenkénti 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, tételesenkénti 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 sugárelnyelőképes termékutánzatok vannak, vagy egy olyan típusú termék, ami a többi termék tulajdonságait képviseli. Helyezzenek el dózimetrieket 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 dózimétert helyezzenek be a rendszerbe.

18. A dózimetriek elhelyezése a besugárzási tartályok méretétől függ. Például $1\text{ m} \times 1\text{ m} \times 0,5\text{ m}$ űrtartalmú

tartály méretig legalkalmasabb, ha a dózimetrieket 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 dózimetrieket 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 dózimetrieket kell használni. Alkalmazhatók rutin dózimetriek, de a várható legkisebb és legnagyobb sugárdózis helyén tanácsos melléjük összehasonlító dózimétert 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 dózimetriekkel észlelhető legkisebb sugárdózis nagyságát, amit ezen rutin dózimetriek 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 sugárnyaláb jellemzőitől (elektronenergia, átlagos sugáráram, sugárnyalábszélesség és egyenmőség);
- a továbbító szerkezet sebességétől;
- a termék összetételétől és sugárelnyelő képességétől;
- a sugárkibocsátó nyílás és a termék adott része közti anyag összetételétől és sugárelnyelő képességétől, valamint a vastagságától;
- 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 termékutáncat 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 lejárásának 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 állítani 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 ellenőrzésekre 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 környezeti higiéniés felmérését vagy a termék besugárzás előtti ellenőrzését aszerint, hogy a forgalomba hozatali engedélyben ez hogyan van rögzítve.

*11. Vizsgálati készítmények gyártása**Bevezetés*

E kiegészítés kidolgozására annak érdekében született megegyezés, hogy az ellenőrzés megszervezését önként vállaló országok és a vizsgálati készítmények gyártói olyan referencia alappal rendelkezzenek, amelynek alapján közös szabályokat bocsáthatnak ki az összes szerződő ország részére.

Megjegyzés: A rendelet szabályai alkalmazandóak a klinikai kipróbálásra szánt minták előállításakor is. Jelen kiegészítés a nem rutin eljárással előállított klinikai minták gyártási gyakorlatára vonatkozik. Ebben az esetben a klinikai fejlesztés kezdeti lépéseinél a termék jellemzése valószínűleg nem teljes. Ezek a gyakorlati eljárások a klinikai ellátmány megrendelését, odaszállítását és visszaküldését is magukba foglalják, amelyek összhangban vannak az 1997-ben felülvizsgált GCP szabályaival.

Fogalmak

E kiegészítés alkalmazásában:

Klinikai vizsgálat (Clinical trial): Gytv. 4. § j) pont.

Megbízó (Sponsor): személy, társaság, intézmény vagy szervezet, aki/amely felelős a klinikai vizsgálat bevezetéséért, irányításáért és/vagy a pénzügyi támogatásáért.

Összehasonlító készítmény (Comparator product): a vizsgálati készítmény vagy a forgalomban lévő termék (úgy mint aktív kontrol) vagy placebo, amelyeket a klinikai vizsgálatoknál referenciaként használnak.

Szállítás/Kiküldés (Shipping/Dispatch): a klinikai vizsgálathoz megrendelt gyógyszerek összegyűjtését, szállításhoz való csomagolását és elküldését magába foglaló tevékenység.

A termék minőségi jellemzőinek előírata (Product Specification File): a termékre vonatkozó összes olyan információt tartalmazó előírat, amely a gyártásra, a csomagolásra, a minőség-ellenőrzésre, a gyártási tétel felszabadítására és a szállításra vonatkozik.

Utasítás (Order): a kutatás alatt álló termék bizonyos egység számának előállítására, csomagolására és/vagy szállítására vonatkozó útmutatás.

Vak (Blinding): olyan eljárás, amelyben egy vagy több vizsgálatba bevont személy nem ismeri a kezelés elrendezését. Egyszeri-vak általában azt jelenti, hogy csak a vizsgálatba bevont személy, a kettős vak pedig azt, hogy nem csak a vizsgálatba bevont személy, hanem a vizsgálatvezetők, a monitorozó és néha az adott feldolgozó sem ismeri a kezelés elrendezését.

Vizsgálatvezető (Investigator): a vizsgálat gyakorlati kivitelezéséért, valamint a vizsgálatba bevont egyének (alanyok) sértetlenségéért, egészségéért és biztonságáért felelős személy.

Minőségbiztosítás

1. A forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező klinikai minták esetében bizonyos gyártási folyamatokat nem lehet a rutinyártásnál megkívánt mértékben validálni. A termékspecifikációk és a gyártási előíratok változhatnak a fejlesztés közben. A gyártási műveletek menet közbeni összetetté válása nagy hatékonyságot kíván a minőségbiztosítási rendszertől.

2. Az előállító által tervezett, kialakított és kiteljesített minőségbiztosító rendszert írásban kell rögzíteni, figyelembe véve a klinikai mintákra alkalmazott GMP elveket.

3. A csomagolást és a címkézést gyakran az ömlesztett termék felszabadítása után végzik el, figyelembe véve a különböző vizsgálatok sajátos követelményeit. Ezek a műveletek a klinikai vizsgálatok szabályszerű elvégzéséhez igen fontosak. Ebből a szempontból az önellenőrzés vagy a független minőségbiztosítási auditok jelen melléklet 9.2. pontja értelmében a minőségbiztosítás rendszerének sajátos részét képezik.

Személyzet

4. Bár nyilvánvaló, hogy a műveletbe bevont személyek száma csekély, mégis a gyártásért és a minőség-ellenőrzésért külön-külön személyeket kell felelőssé tenni. Minden gyártási műveletet egy világosan azonosított felelős

személy ellenőrzése alatt kell elvégezni, és a minőség-ellenőrzési vizsgálatokba bevont személyzetnek különös gondossággal kell eljárnia. Azok a személyek, akik a vizsgálati készítményt felszabadítják, megfelelően képzettek kell legyenek a minőségügyi rendszerekben, a GMP és más olyan szabályokban, amelyek az ilyen típusú termékekre vonatkoznak. E személyek függetlenek kell legyenek a gyártóktól.

Helyiségek és berendezések

5. A klinikai minták gyártása során előfordulhat, hogy különböző termékekkel azonos helyiségekben és azonos időben folynak műveletek, ezért itt a szennyeződések és kereszt-szennyeződések okozta mindenfajta veszély kiküszöbölésére alkalmazott megfelelő eljárások szükségessége fokozódik.

6. E kiadvány 3.6. pontjában megjelölt különleges termékek előállításának tekintetében megengedhető a kampánymunka, ha kijelölt helyen zárt berendezésekben végzik. Mivel nem biztos, hogy az anyagok toxicitása teljesen ismert, az eszközök tisztítása különleges fontosságú; figyelemmel kell lenni arra, hogy a termék és a segédanyagok oldhatósága milyen mértékű a különböző tisztítószer használata esetén.

7. Steril termékeknek a sterilizáló felszerelés validálásának mértékét nem szabad csökkenteni. Az aszeptikus eljárások validálása különleges problémákat jelenthet, ha a gyártási tétel mérete kicsi; ezekben az esetekben lehetséges, hogy a letöltött egységek számánál többet nem tudnak előállítani. A letöltés és zárás gyakran kézi eljárást igényel, ami a sterilitás szempontjából nagy kihívást jelent, így a környezet monitorozására nagy figyelmet kell fordítani.

Dokumentáció

8. A minőségi követelmények (kiindulási anyagok, elsődleges csomagolóanyagok, közti- és ömlesztett termékek és késztermékek esetében), a gyártási előiratok, a gyártási és csomagolási utasítások az új tapasztalatok eredményeképpen gyakran cserélődhetnek. Minden új változatnál figyelembe kell venni a legutóbbi dátumot, és utalni kell az előző változatra, hogy a követhetőség biztosítva legyen. A változtatások okát le kell jegyezni.

9. Lehet olyan eset, amikor nem szükséges gyógyszer-technológiai előirat (Master Formula) és műveleti utasítás (Processing Instruction), de minden gyártási művelethez és az ezzel kapcsolatos tevékenységekhez világos és a műveletnek megfelelő előírásokat és gyártási lapokat kell készíteni. A dokumentáció utolsó változatának elkészítésekor különösen fontos a rutinyártásban alkalmazandó gyártási lapok elkészítése.

10. A gyártási lapokat a klinikai vizsgálat befejezése után még legalább 2 évig meg kell őrizni, vagy legalább 2 évvel a formális félbeszakítás után, vagy a felhasználható hatósági követelményeknek megfelelően.

Utasítás

11. Ez az utasítás bizonyos számú egység gyártását és/vagy csomagolását és/vagy szállítását írja elő. Az utasítást csak a megbízó (sponsor) adhat a klinikai kipróbálásra szánt minták gyártójának. Ezt írásba kell foglalni (még ha elektronikus úton továbbítják is), precíznek kell lennie a félreértések elkerülésére, előírás szerint hitelesíteni kell, és meg kell felelnie a hitelesített termék minőségi jellemzői előiratának.

A termék minőségi jellemzőinek előirata

12. Ez az előirat-gyűjtemény a termékre vonatkozó összes olyan szükséges információt tartalmazza, amely a gyártásra, a csomagolásra, a minőség-ellenőrző vizsgálatokra, a felszabadításra, a raktározási körülményekre és/vagy a kiszállításra vonatkozik. Ezeket egy helyen, a termék minőségi jellemzőinek előiratában kell tartani. Az előirat felújítását dátum szerint dokumentálni kell, biztosítva a követhetőséget az előző változattal kapcsolatban.

Gyógyszergyártási előirat és műveleti utasítások

13. Ezek a dokumentumok a tapasztalatok alapján változtathatók, azonban figyelemmel kell lenni arra, hogy a változtatás esetleg befolyást gyakorol a stabilitásra és mindezeket túl a késztermék gyártási tételeinek bioekvivalenciájára.

A változtatásokat a felelős személy által hitelesített írásos utasítás alapján kell végrehajtani és világosan dokumentálni.

Csomagolási előírások

14. Amennyiben „vak” vizsgálatra szánt címkéket használnak, a klinikai minták csomagolása és címkézése természetesen bonyolultabb, a hibák lehetősége nagyobb, és azokat nehezebb felfedezni, mint a már engedélyezett termékek esetében. Ennek megfelelően a felülvizsgálat műveleteit, mint például címkék számának egyeztetését és a csomagolósor letisztítását stb., valamint a minőség-ellenőrző személyzet független ellenőrzését sűrűbbé és hatékonyabbá kell tenni. A vizsgálati készítményeket minden, a vizsgálatban részt vevő személy részére egyedileg kell csomagolni.

15. A klinikai vizsgálati készítményeket egyedileg kell csomagolni minden, a klinikai vizsgálatba bevont személy részére. A csomagolási előiratok a rendelkezéseken kell alapuljanak. Az engedélyezett készítmények nagy sorozatú gyártásával szemben a kísérleti készítmények gyártási sorozataiból lehet részleteket úgy csomagolni, hogy különböző csomagolási számot és különböző csomagolási előiratok vonatkozzanak egy adott idő alatt végzett csomagolási folyamatra.

16. A csomagolási egységek számát a csomagolás műveleteinek megindítása előtt meg kell határozni, figyelembe

véve a minőség-ellenőrzés elvégzéséhez szükséges egységek és a megőrizendő minták számát. A csomagolási és címkézési műveletek végén az összes egység számát egyeztetni kell.

Címkézési előírások

17. A címkéknek tartalmazniuk kell:

- a) a megbízó nevét,
- b) a gyógyszer adagolási formáját, a kezelés módját, az egy egységnyi adag tartalmát (és a készítmény nevét, azonosítását, valamint a hatáserősséget az induló vizsgálatban),
- c) a gyártási számot és/vagy az azonosító számot, amely jelzi a tartalmat és a csomagolási eljárást,
- d) a vizsgálatban résztvevők azonosító számát, ahol ez szükséges,
- e) a használati utasítást,
- f) a „csak klinikai vizsgálatra használható” megnevezést,
- g) a vizsgálatvezető nevét (ha nem szerepel mint azonosító a vizsgálat hivatkozási számában),
- h) a vizsgálat hivatkozási azonosítóját tekintetbe véve a vizsgálat helyének megjelölését és a vizsgálatvezetőjét,
- i) az eltartási körülményeket,
- j) a felhasználhatóság idejét (napi használat, a lejárat idő vagy az újraellenőrzés idejét, ahol alkalmazható,
- k) „gyermektől elzárva tartandó” jelzést, kivéve, ha a készítményt csak kórházban lehet használni,

A külső csomagoláson fel lehet tüntetni a jelképet vagy pictogramot, azért, hogy világosan érthető legyen a tájékoztatás, hivatkozva az előbb felsoroltakra, valamint azt is, hogy „az üres dobozt vagy fel nem használt készítményeket vissza kell adni” szövegrészt.

Kiegészítő tájékoztatást lehet kiemelni, például figyelmeztetést vagy kezelési utasítást, ahol alkalmazható, az előírásoknak megfelelően. Minden címketípus egy-egy példányát mellékelni kell a gyártási laphoz.

18. Ha külső csomagoláson a 17. a)–k) pontok adatai rajta vannak, akkor a közvetlen csomagoláson is fel kell tüntetni a 17. a)–f) pontok adatait.

19. Amennyiben a külső csomagoláson a 17. a)–k) pontjában leírtak megjelennek és a közvetlen csomagoláson, amely bliszter vagy kisebb egység mint például ampulla, a 17. a)–f) pontokban felsorolt adatokat nem lehet feltüntetni, akkor a 17. a), c) és d) pontok adatait, valamint a kis ampullák esetén a beadás módját legalább a belső csomagoláson kell feltüntetni.

20. A lejárat idő meghosszabbítása esetén kiegészítő címkét kell ráhelyezni a klinikai vizsgálatba bevont gyógyszerkészítményre. A kiegészítő címkének tartalmaznia kell az új lejárat időt és ugyancsak a gyártási számot. Ezt a címkét rá lehet ragasztani a korábbi lejárat időre, de minőség-ellenőrzési okok miatt nem lehet az eredeti gyártási számra. Ezt a műveletet a klinikai vizsgálat monitoro-

zója vagy a klinikai vizsgálóhely gyógyszerésze elvégezheti speciális eljárás és a szabványműveleti előírás szerint, valamint a szerződésben foglaltaknak megfelelően. Az eljárást egy második személynek kell ellenőriznie. Ezt a kiegészítő címkézést világosan dokumentálni kell, és fel kell tüntetni a klinikai vizsgálat adatai között, valamint a gyártási lapokon.

Gyártási és csomagolási lapok

21. A gyártási és csomagolási lapoknak olyan részleteknek kell lenniük, hogy az egymás utáni műveletek pontosan nyomon követhetők legyenek. Ezeknek a lapoknak tartalmazniuk kell minden gyártással összefüggő megjegyzést, amely lehetővé teszi a gyártási műveletek megjavítását és az alkalmazott eljárás értékelését.

A gyártás kiindulási anyagai

22. A kiindulási anyagok befolyásolják a gyártott termékek minőségét. Ezért a kiindulási anyagok fizikai, kémiai tulajdonságait meg kell határozni, a minőségi követelményeit dokumentálni és ellenőrizni kell. A hatóanyag minőségi követelményeinek olyan részletesnek és átfogónak kell lennie, amennyire ez lehetséges, és az ismeretek jelenlegi állását kell tartalmaznia. A ható- és segédanyagok minőségi előírásait rendszeresen újra kell értékelni.

23. A ható- és segédanyagok minőségére vonatkozó részletes adatokat készenlétben kell tartani, hogy a termék minőségét figyelemmel kísérhessék abban az esetben is, ha a gyártás során valamilyen változás következett be.

Gyártási műveletek

24. A fejlesztési fázis időszakában az eljárások nincsenek mindig validálva, ez bonyolulttá teszi a kritikus paraméterek és a gyártásközi ellenőrzések előzetes ismeretét, tudniillik csak az említett ismeretek alapján lehetne ellenőrizni a gyártás kritikus lépéseit. Ilyen esetekben általában az előzetes gyártási paraméterek és gyártásközi vizsgálatok az analógiák gyakorlatából vezethetők le. A kulcsszemélyzetnek óvatosságnak kell lennie a megfelelő előírások elkészítésekor, és ezeket a gyártás folyamatán nyert tapasztalatok alapján folyamatosan módosítani kell.

25. A gyártási műveletek ellenőrzésének nagyon fontos része a kihozatal elszámolása. A valódi és az elméleti kihozatal össze kell vetni, és minden szokatlan eltérést ki kell vizsgálni.

26. Az alkalmazható vírus inaktiválás vagy más biológiai eredetű szennyeződés nem lehet több, mint a hatóságilag engedélyezett. A kutatás alatt álló termék tisztítási eljárása legyen szigorú és vegye figyelembe a nem teljesen ismert toxicitást is. Ha az egyes eljárások mint például a keverés nincsenek validálva, utólagos minőség-ellenőrzés szükséges.

Összehasonlításra használt gyógyszer alkalmazható elvek

27. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a klinikai mintát forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező termékkel hasonlítják össze, figyelmet kell fordítani az összehasonlításra használt gyógyszer sértetlenségének és megfelelő minőségének biztosítására (végső kiszerezési forma, csomagolóanyagok, raktározási körülmények stb.). Ha jelentős változtatást kell végrehajtani a terméken, akkor adatoknak (például stabilitás, összehasonlító kioldódás) kell rendelkezésre állniuk annak bizonyítására, hogy ezek a változtatások nem befolyásolják a termék eredeti minőségi jellemzőit.

28. Mivel a lejárati idő az eredeti csomagoláson rajta van, és ez a készítmény részére előírt, azt nem lehet alkalmazni abban az esetben, ha másik csomagolási egységbe kerül az anyag. A megbízó felelőssége az, hogy figyelembe vegye a termék sajátosságait, a csomagolóanyag minőségi jellemzőit és azokat a tárolási körülményeket, ahova a gyógyszer kerül, meg kell határozni ismét a lejárati időt, amit a címkére kell írni. Ez az új lejárati idő nem lehet hosszabb, mint az eredeti. Amennyiben stabilitási adatok nincsenek, vagy stabilitási vizsgálatokat nem végeztek a klinikai vizsgálatok alatt, ez az új lejárati idő nem lehet több, mint az eredeti lejárati idő és az újra csomagolás ideje között eltelt időszak 25%-a, vagy maximum az újracsomagolást követő 6 hónap.

Randomizációs kód

29. A klinikai minták csomagolásánál használt bármely randomizációs kód eredetét, elosztását és visszataratását műveleti utasításban kell leírni.

„Vak” vizsgálati eljárások

30. A „vak” vizsgálati minták megfelelő azonosítására kódrendszert kell alkalmazni. Ezzel a kóddal, valamint a randomizációs jegyzékkel együtt megfelelően kell tudni azonosítani a terméket, beleértve azt is, hogy a „vak” vizsgálatok elkezdése előtt a termék kódjai és a gyártási száma összevethető és követhető legyen.

31. A „vak” vizsgálati termékek mintáit meg kell őrizni.

Minőség-ellenőrzés

32. Miután az eljárásokat nem standardizálják, azaz nem teljesen validálják, a végtermék vizsgálatokor sokkal nagyobb jelentőségű annak biztosítása, hogy minden gyártási tétel megfeleljen a minőségi követelményeknek.

33. A minőség-ellenőrzésnek különös figyelemmel kell lennie arra, hogy a készítmény megegyezzen azon minőségi mutatókkal, amelyek a gyógyszer hatásosságát hordozzák, nevezetesen:

— a terápiás vagy egységnyi adag pontossága: homogenitás, egységes hatóanyag-tartalom (content uniformity);

— a hatóanyag felszabadulása: oldhatóság, megoszlási hányados, kioldódási idő stb.;

— a stabilitás felbecsülése, szükség esetén gyorsított vizsgálati körülmények között; a tárolási feltételek előzetes meghatározása és a termék lejárati ideje.

Szükség esetén a minőség-ellenőrzés során a „vak” vizsgálati gyógyszerek megjelenésbeli, valamint szag- és ízazonosságát is igazolni kell.

34. A készítmény minden gyártási tételéből mintát kell megőrizni, amiért az a gyártó vagy az az importőr felelős, aki a gyártási tételt felszabadította. A vizsgálathoz használt eredeti tartályban, vagy pedig alkalmas ömlesztett-termék-tartályban kell eltartani legalább egy évig a lejárati időn túl, vagy két évig a klinikai vizsgálat befejezése után, ha az hosszabb. Ha a mintát nem lehet tárolni abban a csomagban, amelyben a vizsgálatban használták, úgy megfelelő stabilitási adatok álljanak rendelkezésre, amelyek igazolják az alkalmazott csomagolásban érvényes lejárati időt.

A gyártási tételek felszabadítása

35. A készítmény felszabadítása gyakran két lépcsőből áll, a végső csomagolás előttiből és az azutániból:

— ömlesztett termék minősítése: ki kell terjednie minden ide tartozó tényezőre, beleértve a gyártási körülményeket, a gyártásközi vizsgálatok eredményeit, a gyártási dokumentációk áttekintését, és az adatok összehasonlítását a Termék Minőségi Jellemzőinek Előiratával és az Utasítással;

— késztermék minősítése: az ömlesztett termék minősítését kiegészítve minden ide vonatkozó tényezőre ki kell terjednie, beleértve a csomagolási körülményeket, a gyártásközi vizsgálatok eredményeit, a csomagolási dokumentációk áttekintését és az adatok összehasonlítását a Termék Minőségi Jellemzőinek Előiratával és az Utasítással.

Szerződéses gyártás és analízis

36. A szerződésnek — egyebek között — világosan rögzítenie kell, hogy a gyógyszert klinikai vizsgálatokra használják. A szerződő felek között nagyon szoros együttműködésnek kell fennállnia.

Reklamációk

37. Bármely, a reklamációval kapcsolatosan elvégzett vizsgálat eredményét meg kell tárgyalni a gyártó és a megbízó között (ha ezek nem azonosak), vagy a gyártás és a vonatkozó klinikai vizsgálat felelős személyei között annak érdekében, hogy felbecsülhessék azok lehetséges befolyását a vizsgálatra és a termék kifejlesztésére.

Visszahívás

A vizsgálati készítmények visszavételére eljárást kell kidolgozni, és ezt a visszavételt dokumentálni szükséges

(például nem megfelelő készítmény visszahívása, a klinikai vizsgálat befejezése utáni visszaszállítás, a lejárt készítmény visszaszállítása).

38. Azokról értesülnie kell a megbízónak, a vizsgálatvezetőnek és a monitorozónak, továbbá a visszahívásért felelős személy(ek)nek, ahogyan ez e kiadvány 8. fejezetében le van írva.

Szállítás, visszaküldés, megsemmisítés

39. A fel nem használt termékek szállítását, visszaküldését és megsemmisítését írásban rögzített előírások szerint kell végezni.

Szállítás

40. A vizsgálati készítmények szállítását a megbízó (sponsor) által kiadott szállítási utasítás értelmében kell elvégezni.

41. A szállítmányt a vizsgálat vezetőjéhez csak egy kétlépéses kibocsátási eljárás után, vagyis: a termék minőségvizsgálat utáni felszabadítása („technikai zöld fény”) és a megbízó (sponsor) által, a termék használatára feljogosító felhatalmazás („szabályozási zöld fény”) megadása után szabad elindítani. Mindkét felszabadítást feljegyzésben rögzíteni kell.

42. A csomagolásnak biztosítani kell azt, hogy a gyógyszer a szállítás és a közbelső tárolás során jó állapotú maradjon, és a külső csomagolás szállítás közbeni bármely felnyitása vagy hamisítása könnyen felismerhető legyen.

43. A megbízónak meg kell arról bizonyosodnia, hogy a szállítmányt a tényleges címzett megkapta, és ezt a tényt elismerte.

44. A szállítmányok részletes felsorolását a gyártónak folyamatosan vezetnie kell. Ennek különösképpen ki kell terjednie a címzettek azonosítására.

45. A vizsgálati készítmények szállítása az egyik kipróbálási helyről a másikra csak kivételes esetben lehetséges, akkor engedhető meg, ha a termék nagyon drága, a klinikai kipróbálás céljára csak kis mennyiség biztosítható, vagy szükségállapot esete áll fenn. Erről a szállítási módról Szabvány Műveleti Előírást kell készíteni, amelyben pontosan meg kell határozni, hogy mely tárolási helyről szállítják a terméket (a megbízó ellenőrzése alatt álló raktárból, a vizsgálati hely gyógyszer-tárából vagy a vizsgálatvezetőtől). A szállítandó termékek tárolása a vizsgálatvezető felelőssége. Elegendő figyelmet kell fordítani és ellenőrizni kell a terméket, mielőtt egy másik kipróbálási helyen alkalmaznák. Legtöbb esetben a terméket vissza kell szállítani a megbízóhoz újra címkézés és teljes körű minőségellenőrzés céljából. Az új felszabadítással bizonyítják a termék megfelelését.

Visszaküldés

46. A vizsgálati készítményeket megegyezésben rögzített körülmények között — amelyeket a megbízó határozott meg — kell visszaküldeni, ezt írásban kell rögzíteni, és a felhatalmazott személyzetnek jóvá kell hagynia.

47. A visszaküldött vizsgálati készítményeket világosan meg kell különböztetni és az egyéb mintáktól elkülönített területen kell tárolni. A visszaküldött gyógyszerekről nyilvántartást kell vezetni.

Megsemmisítés

48. A fel nem használt vizsgálati készítmények megsemmisítéséért a megbízó felelős. A vizsgálati készítményeket az előállító ezért csak a megbízó előzetes felhatalmazása alapján semmisítheti meg.

49. A megsemmisítési műveletek rögzítését úgy kell elvégezni, hogy minden egyes műveletről el kell számolni. A feljegyzéseket a megbízó őrzi.

50. Ha a megsemmisítésre a gyártót kérik fel, akkor annak a megbízó számára megsemmisítési bizonylatot vagy megsemmisítési elismervényt kell adnia. Ezeknek a bizonylatoknak világosan kell azonosítani az érintett gyártási tételeket, és a ténylegesen megsemmisített mennyiséget rögzíteni kell.

12. Emberi vérből vagy emberi plazmából származó gyógyszeregyártása

Alapelvek

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 által közvetített vírusátvitel megelőzésére egyrészt a kiindulási anyagokat és azok eredetét, másrészt a további műveleteket, köztük a vírusok eltávolítását és inaktiválását ellenőrizni kell.

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.

Megjegyzés: Ha jogszabály másként nem rendelkezik jelen melléklet általános fejezetei az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerekre is vonatkoznak. Ezenkívül annak néhány kiegészítése, mint a „Steril gyógyszerkészítmények”, az „Ionizáló sugárzás használata a gyógyszergyártásban” és a „Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása” is alkalmazható.

Ezen speciális szabályok nem vonatkoznak a méhlepényvérből származó gyógyszerek gyártására és felhasználására, gyártásuk esetén rendelet általános szabályai az irányadóak.

Minőségbiztosítás

1. A minőségbiztosítási tevékenységnek a gyártás minden vonatkozására ki kell terjednie a véradótól, a vérvételi zsáktól és az alvadásgátló oldatoktól kezdve, a gyűjtésen, a tároláson, a szállításon és a gyártási műveleteken át a minőség-ellenőrzésig és a késztermék kiszállításáig.*

2. Csak olyan vért és plazmát szabad feldolgozni, amelyet az illetékes hatóság által felügyelt és engedélyezett vérellátó állomásokon gyűjtöttek.

3. A vérkészítmények közti frakcióival rendszerint nem végzik el mindazokat a kvalitatív és kvantitatív vizsgálatokat, amelyek a kiindulási anyagok vizsgálati követelményeiben szerepelnek. Amennyiben a köztitermék (beleértve a plazmát is) előállítójának működését az a hatályos jogszabályok szerint engedélyezték, és rendszeresen ellenőrzik, valamint ott a megbízhatóság és következetesség hosszú ideje megvalósult, úgy elegendő a köztitermék előállítójának a bizonylata.

4. Az alkalmasnak ítélt véradókra (donorokra) vonatkozó ellenőrző vizsgálatok eredményei a vérgyűjtő állomások minőségre vonatkozó dokumentumainak részét képezik, és ezeknek — a személyes adatok védelméről szóló külön jogszabályokban foglaltak figyelembevételével — hozzáférhetőnek kell lenniük a gyártó számára is.

Helyiségek, berendezések

5. A vérgyűjtés végezhető erre a célra kijelölt külön helyiségekben vagy legalábbis olyanokban, amelyeket a gyűjtés idején kizárólag erre a célra használnak. A vér és a plazma feldolgozását csak e célra szolgáló helyiségekben szabad végezni, de a csomagolási műveleteknél ez nem követelmény.

6. A keresztszennyeződések megelőzése érdekében csak a kijelölt célra használhatók azok a helyiségek és berendezések, amelyekben a gyártás során a vírus eltávolítását vagy inaktiválását végzik. Ezeket el kell választani azoktól a helyiségektől és berendezésektől, amelyeket a nem kezelt termékekhez használnak.

Vérgyűjtés (blood collection)

7. A véradók bőrének fertőtlenítésére használt eljárást világosan meg kell fogalmazni, és igazolni kell a hatásosságát. A módszer pontos betartásához ragaszkodni kell.

8. A kiválasztás során minden egyes véradó azonosságát fel kell jegyezni és az azonosságról a véna megszurása előtt is meg kell győződni. Kézi aferezis esetén harmadszori azonosításként leginkább a felirat ellenőrzése szükséges akkor, amikor a komponenseket a szétválasztást követően visszajuttatják.

* Meg kell jegyezni, hogy — bár kívánatos lenne — a 2. fejezetben leírt szervezeti felépítés, amelyben a főmunkaidős termelési osztályvezető minőségi ellenőrzési vezető és a meghatalmazott személy alkalmazásának szükségessége szerepel, e felépítés nem szükségképpen alkalmazható a vérgyűjtő és a plazmaferezis központokra.

9. Különösképpen ügyelni kell a levett minták pontos címkézésére és kódszám szerinti azonosítására.

10. Olyan helyi rendszert kell alkalmazni, amellyel minden egyes levett, szállításra szánt vér vagy plazma útját követni lehet akár a donortól, illetve a vérvételi zsáktól kiindulva, akár visszafelé a készterméktől kezdve, beleértve a felhasználó kórház vagy a hivatásos egészségügyi diplomás személyét is. Általában a felhasználó felelőssége annak a személynek az azonosítása, aki a vért kapta.

11. Gyűjtést követő intézkedések: olyan szabványos műveleti előírást kell készíteni, amely leírja a vérgyűjtő helyek és a gyártó vagy frakcionáló üzem közötti kölcsönös információs rendszert, hogy ennek segítségével tájékoztatni tudják egymást, akkor,

— ha a véradás után derül ki, hogy a véradó nem felel meg a véradókra vonatkozó egészségügyi követelményeknek;

— ha kiderül, hogy a vírusmarkerek vizsgálatát nem az előírt módon végezték el;

— ha a véradó vérsavójában új ellenanyag jelent meg (szerokonverzió) vagy olyan fertőző betegség tört ki rajta, amit a korszerű ismeretek szerint olyan ágensek okoznak, amelyek véradással átvihetők (például HBV, HCV vagy más nem-A, nem-B, nem-C hepatitisz vírusok, HIV—1 és HIV—2 vagy más vírusok);

— ha annál, aki a vért kapta, a transzfúzió után olyan fertőzés lépett fel, ami a véradóval kapcsolatba hozható, vagy rá visszavezethető.

Ezekben az esetekben mindenképpen el kell végezni a tétel dokumentumainak átvizsgálását és a késztermék újraellenőrzését. Az adott tétel kivonását azonban alaposan meg kell fontolni, ehhez figyelembe kell venni olyan körülményeket is, mint az adott betegség, a megjelent új ellenanyag típusa, az egyesített vér- vagy plazmamennyiség (pool) nagysága, a véradás és az új ellenanyag megjelenése között eltelt idő hossza, a termék tulajdonságai és a gyártási eljárás.

Gyártás és minőség-ellenőrzés

12. A vér, a plazma és a köztitermékek előírt tárolási hőmérsékletének betartását mérni kell a vérgyűjtő állomások és a gyártóhelyek közötti szállításkor vagy a különböző gyártóhelyek közötti szállítás folyamán ellenőrizni és validálni kell. Ugyanez vonatkozik a termékek szállítására is.

13. Minden vér- és plazmavétel előtt, illetve minden esetben, mielőtt ezekből a vérekből vagy plazmákból származó készítményeket kiszállításra vagy frakcionálásra fel szabadítanak, vizsgálni kell az alábbi betegségtípusú ágenseket jelző markereket, és ezeknek nem szabad kimutatónak lenni:

— HBs AG, validált és érzékeny ELISA vagy RIA módszerrel vizsgálva,

— HIV—1 és HIV—2 ellenanyagai,

- HCV ellenanyagai,
- szifilisz ellenanyagai.

Más vírusokra vonatkozóan is meg kell fontolni a vizsgálatok szükségességét, mert az újabb szakmai ismeretek fényében kiderülhet valamelyikről, hogy fertőző ágens, vagy az is lehetséges, hogy közben megfelelő módszert dolgoztak ki valamelyiknek a kimutatására.

14. Mivel bizonyos gyártási műveletek veszélyeztethetik a terméket, figyelmet kell fordítani az alábbi szempontokra:

- nem megfelelő kezelés miatt vagy szennyezett környezetből baktériumok kerülhetnek a termékbe, és ez a pirogénok feldúsulásához vezethet;

- a gyártáshoz használt reagensekkel (így a szövetekből kivont enzimekkel, mint a pepszinnel vagy a trombinnal, illetve az affinitás-kromatográfiához használt monoklonális ellenanyagokkal) vírusok kerülhetnek bele;

- a gyártási eljárások révén kémiai szennyező anyagok juthatnak bele, mint például enzimek (pepszin), oldószerrek, felületaktív anyagok, valamint a kromatográfia révén antitestek és más ligandumok.

15. A tisztítási eljárásokat és a steril előkészítés hatékonyságát rendszeresen kell ellenőrizni és validálni.

16. A egyesítés (poolozása) és frakcionálás céljára fenntartott egyedi plazmaegységek címkéjén legalább az alábbi adatokat kell feltüntetni: a vér-, illetve plazmavétel azonosító számát, a vérgyűjtő hely nevét és címét, a gyűjtőtartály gyártási számát, a plazma teljes térfogatát vagy tömegét, a használt vértartósító oldat típusát és mennyiségét, a levétel, illetve készítés (plazma reparálás) dátumát.

17. Azért, hogy a vér, illetve a plazma mikrobiológiai szennyeződésének és az idegen anyagok belekerülésének a valószínűsége a legkisebb legyen, a vér, illetve a plazma egyesítését és felolvasztását legalább D tisztaságú helyiségben kell végezni, és eközben a dolgozónak arcvédő maszkot és kesztyűt kell viselnie.

A vérvételi zsákok felnyitására, a plazma egyesítésére és felolvasztására vonatkozó módszereket rendszeresen ellenőrizni kell.

18. Azokat a termékeket, amelyekből a vírusokat már eltávolították vagy amelyekben a vírusokat már inaktívtették, jól különítsék el azoktól, amelyekkel ezeket a műveleteket még nem végezték el.

19. A vírusok eltávolítására vagy inaktíválására használt módszerek validálását ne a gyártóhelyiségekben végezzék el, nehogy a validálásra használt vírusokkal beszennyezzék a rutinszerűen gyártott termékeket.

Frakcionálás és tisztítási eljárások

a) Kicsapásos módszerek

20. Fizikai módszerek: A VIII. faktor és a fibrinogén előállításának első lépéseként gyakran alkalmazzák a fagyasztásos kicsapás (krioprecipitáció) módszerét. Ez a módszer a virológiai biztonság szempontjából nem határos, következésképpen

a végtermék előállításakor egyéb tisztítási eljárásokat is alkalmazni kell, így például az etanolon kívül más szerekkel végzett kicsapást (precipitáció) vagy kromatográfias elválasztást, valamint vírusinaktiválási eljárásokat. A krioprecipitátumától megfosztott plazmát (a kriofelülűsöt) egyéb alvadási faktorok vagy plazmafehérje oldatok nyerésére lehet használni.

21. Fizikai-kémiai módszerek: Ezek közül legelterjedtebbek a Cohn-módszerből kifejlesztett etanolos frakcionálási eljárások, főként albumin és immunglobulinok elválasztására. Ezek a módszerek általában több lépésből állnak, és mindegyik lépést speciális követelményeknek megfelelően kell elvégezni, mivel a termék minősége ezek-től függ. Egyes lépések bizonyos feltételek mellett az esetleges vírusszennyeződések hatékony csökkentését eredményezhetik, ezért az etanol és a protein koncentrációját a megengedett határértékek feltüntetésével pontosan kell megadni, éppúgy mint az ellenőrzés módját.

22. Kémiai szerek: Egyes plazmaszarmazékok kicsapására más tisztítási eljárásokkal együtt alkalmazott kémiai szereknek, mint az etilakridinlaktátnak, a metanolnak, az ammóniumsulfátnak, a polietilén-glikolnak és a kationaktív detergenszeknek a használatára vonatkozóan is szükség van megfelelő előírásokra. Ezek között az anyagok között vannak olyanok, amelyek a virológiai biztonságot is befolyásolják.

b) Szilárd fázisú elválasztások és szűrési módszerek

23. A plazmaszarmazékok feldolgozásában ezeknek a módszereknek három típusa játszik egyre növekvő szerepet. Ezeket esetenként egymással, máskor más kicsapásos módszerekkel kombinálják:

- géliszűrés, főleg a jelentősen eltérő méretű alkotórészek elválasztására vagy sótalánításra;

- ioncserés és hidrofób-kölcsönhatású kromatográfia;

- affinitás-kromatográfia, amely a matrixon rögzített immunológiai vagy egyéb receptorral való kölcsönhatáson alapul.

Ezeknek az eljárásoknak a szelektivitása és termelékenysége elsősorban az anyagok minőségétől és olyan tényezőktől függ, mint az oszlop kapacitása, a termékben levő protein fajtája és koncentrációja, a pufferek ionerőssége és pH-ja, valamint az átfolyási sebesség és a hőmérséklet. Ezért a minőségi előíratokban az összes szükséges adatot az elfogadhatósági határértékekkel együtt meg kell adni, az ellenőrzés adatait pedig az ellenőrzési naplóban kell rögzíteni.

24. Különböző szennyeződéseknek, mint a pigmenteknek, a lipoproteineknek stb. eltávolítására használnak még néhány további anyagot, így aktív szenet, bentonitot és kolloid szilikagélt. Ezeknek az anyagoknak a jellemző sajátosságait és szennyeződésmérségét a minőségi előíratokban részletesen meg kell adni, a technológiai előíratokban pedig a felhasználásuk körülményeit kell részletezni.

25. A technológiai előíratokban az oszlopok tárolására és konzerválására, a tartósító szerek kioldására és az oszlopok

regenerálására vonatkozó utasításokat is meg kell adni. Az élesre szűrésre és a steril, a dia- vagy ultraszűrésre használt eljárásokat szintén a technológiai előiratokban kell leírni.

Ellenminták tárolása

26. Megfelelő tárolási feltételek mellett minden egyesített vér- vagy plazmamennyiségből (pool-ból) vett mintát legalább egy évvel tovább kell megőrizni, mint a kiindulási anyagból készült leghosszabb lejáratú idejű termék tárolási ideje.

Alakos elemek és a teljes vér

27. A minőség folyamatos figyelését (monitorozását) úgy kell elvégezni, hogy felfedezhető legyenek a minőségi jellemzőktől való nagyobb eltérések.

28. Vörösvérsejt- vagy teljesvér-készítmények kiadása előtt meg kell nézni, hogy nem következett-e be bennük hemolízis vagy aggregáció képződés. A vérlemezke (trombocita) koncentrációkat az örvénylési jelenség (swirling hatás) alapján kell ellenőrizni.

29. A felhasználás nélkül visszaküldött sejt-, vérlemezke- és teljesvér-készítményeket általában nem szabad újra kiadni (lásd 5.65. pont).

13. A gyógyszerhatóanyag gyártása

Bevezetés

„A gyógyszerhatóanyag gyártás szabályai” kiadásának célja, hogy gyakorlati segítséget nyújtson a gyógyszerhatóanyagok gyártói számára „A Helyes Gyógyszergyártás Szabályai” és az azt kiegészítő speciális irányelvek megvalósításában. Megjelöli azokat a fő területeket, amelyek a gyárak ellenőrzésekor különösen fontosak. Utal a „Helyes Gyógyszergyártás Szabályai”-ra ott, ahol megegyezik, a különbségeket pedig kiemeli.

1. Személyzet

Lásd a melléklet 2. fejezetét, kivéve a hatóság által megbízott személy (Qualified Person) speciális feladatait.

2. Helyiségek

Lásd a melléklet 3. fejezetét, értelemszerűen alkalmazva a gyógyszerhatóanyag gyártására.

3. Készülékek

3.1. A gyártásra használt készülékeket úgy kell megtervezni, kialakítani, elhelyezni és karbantartani, hogy azok

- alkalmasak legyenek a tervezett felhasználásra,
- könnyen tisztíthatók legyenek,
- a termék és a tartályok szennyeződési veszélye a gyártási eljárás folyamán a lehető legkisebb legyen, és
- a folyamatok könnyen legyenek validálhatók.

3.2. Írásban rögzített szabályok szerint kell a gyártó és a vizsgáló berendezéseket használni, tisztítani (ha szükséges sterilizálni) és karbantartani. Azokat a készülékeket, amelyeket többféle gyártásra használnak, alaposan ki kell tisztítani mielőtt egy másik anyag gyártását kezdik meg bennük, és tisztaságukat ellenőrizni kell.

3.3. Ahol szükséges, bizonyítani kell, hogy a gyártásra vagy a vizsgálathoz használt készülékek alkalmasak-e annak a feladatnak az elvégzésére, amelyre szánták őket.

3.4. Folyamatellenőrző rendszert kell alkalmazni ott, ahol szükséges. A mérő-, regisztráló és az ellenőrző berendezéseket megfelelő időközönként alkalmas módszerrel kalibrálni és ellenőrizni kell. Azokat a feljegyzéseket, amelyeket ezekről a mérésekről készítettek, meg kell őrizni.

4. Higiénia

4.1. A higiénés programot írásban kell lefektetni. Ennek a programnak tartalmaznia kell a helyiségek és a berendezések tisztítási rendjét, a víz minőségére vonatkozó előíratot, az áru gyártására és kezelésére vonatkozó higiénés utasításokat, valamint a személyzet egészségével, higiénés magatartásával és öltözetével kapcsolatos előírásokat.

4.2. Az írásos programot végre kell hajtani és rendszeresen fel kell rá hívni az érdekeltek figyelmét, különösen a továbbképzések alkalmával.

4.3. A gyártási folyamatok jellegének megfelelő védőöltözetet kell viselni.

5. Dokumentáció

5.1. Utasítások és gyártási előirat

5.1.1. A gyártás, a tárolás és a minőség-ellenőrzés minden lépésére vonatkozóan írásos utasítást kell készíteni, és ezeket a változásoknak megfelelően, rendszeresen javítani kell.

5.1.2. El kell készíteni minden egyes gyógyszerhatóanyagnak a gyártási előíratát, amelyben fel kell sorolni minden nyersanyagot és csomagolóanyagot, feltüntetve azok mennyiségét és minőségét, továbbá részletezni kell a gyógyszerhatóanyag gyártását és minőség-ellenőrzését. Az előiratokban lehetőség szerint állandó nagyságú gyártástételeket kell megadni.

5.1.3. Az utasítások és a gyártási előíratok tartalmáért, valamint a gyártó vállalaton belüli szétosztásáért a gyártásban és a minőség-ellenőrzésben jártas szakembereknek kell a felelősséget vállalniuk. Az utasításokat és a gyártási előíratokat pontosan kell keltezni, és alá kell írni.

5.1.4. A gyártási előírat nem tartalmazhat kézzel írott javítást vagy megjegyzést. Ha változtatásra van szükség, újra kell írni az előíratot. Az elévült előíratot vissza kell vonni, de dokumentumként meg kell őrizni. A gyártási előírat sokszorosítására olyan módszert kell alkalmazni, amely hibás másolatok készítésének a lehetőségét kizárja.

5.1.5. Kivételes esetben, mint a kísérleti gyártást követő első gyártások folyamán, szükség lehet a gyártási előirat kiegészítésére. Minden kiegészítést alá kell írni a felelős személyeknek. A kiegészített előiratot késedelem nélkül új előíratra kell átcsereálni.

5.2. Gyártási dokumentáció

5.2.1. A köztitermékek és a gyógyszerhatóanyagok minden gyártási tételéről gyártási lapot kell vezetni. Ezen szerepelnie kell a gyártási előirat lényeges részeinek, és miután a lapot a gyártás folyamán kitöltötték, tartalmaznia kell a következőket:

- a termékeknek vagy a gyártási lépésnek a nevét, valamint a gyártási tétel számát és méretét,
- a különböző előállítási lépések időpontját,
- a gyártás minden részletét, beleértve azt is, hogy melyik készüléket alkalmazták,
- az előállítás során felhasznált minden nyersanyag gyártási vagy azonosítási számát (vagy analitikai vizsgálati számát),
- az elvégzett gyártásközi ellenőrzésekkel kapcsolatos feljegyzéseket és a kapott eredményeket (beleértve a kitermelést is),
- mindazt részletezve és a felelős aláírásával ellátva, ami a gyártási előirattól eltért (ki kell vizsgálni minden váratlan eltérést és mérlegelni kell, hogy befolyásolja-e a termék minőségét),
- minden visszanyert anyagot és az ezekhez alkalmazott eljárásokat,
- a műveletet végző személyek kézjegyét, valamint az előállítási folyamatért felelős személy aláírását és az aláírás idejét,
- a gyártástételre vonatkozó minden vizsgálati adatot vagy utalást arra, hogy ezek hol találhatóak,
- a gyártástétel felszabadítására vagy elutasítására vonatkozó döntést és a döntésért felelős személy aláírását annak időpontjával.

5.2.2. Ha a körülmények indokoltá tették, és külső gyártót is igénybe vettek, ezt a tényt a gyártási lapon fel kell tüntetni [lásd Szerződésen alapuló gyártás és analízis (bér-munka)].

5.3. A gyártási dokumentumoknak és az ellenmintáknak a megőrzése

5.3.1. A gyártási lapot úgy kell megőrizni, hogy a gyógyszerhatóanyag gyártása és minőségének ellenőrzése nyomán követhető legyen.

5.3.2. A gyógyszerhatóanyagokról, és ha szükséges, a köztitermékekről készített feljegyzéseket és az ellenmintákat legalább egy évvel a lejáratú időn túl meg kell őrizni.

6. Gyártás

6.1. Gyártási folyamatok

6.1.1. A gyártást a gyártási előirat szerint kell végezni.

6.1.2. Meg kell határozni, melyek azok a lépések, amelyeknek a pontos betartása különösen fontos a gyógyszerhatóanyag minősége szempontjából, és ezeket validálni kell.

6.1.3. A gyártást megfelelően képzett személyeknek kell irányítani és végrehajtani.

6.1.4. A gyártáshoz használt készülékeken, tartályokon és jelentősebb eszközökön egyértelműen fel kell tüntetni a készítmény nevét és gyártási számát.

6.1.5. A napi tevékenységre vonatkozó feljegyzéseknek minden gyártórészlegben elérhetőnek kell lenniük.

6.2. Nyersanyagok

6.2.1. Írásos utasítás szerint kell minden nyersanyagot beérkeztetni, zárolni, mintázni és megvizsgálni azt, hogy megfelel-e a követelményeknek, továbbá ugyancsak írásos utasítás szerint kell felszabadítani vagy elutasítani, raktározni, címkézni és kiadni.

6.3. Köztitermék

6.3.1. A köztitermékeket, ha szükséges meg kell vizsgálni, hogy megfelelnek-e a követelményeknek, gondosan kell címkézni és a sajátosságainak megfelelő módon kell raktározni.

6.4. Csomagolás

6.4.1. Gondosan meg kell választani a csomagolóanyagokat. Ne legyen káros hatásuk az anyagra, de védjék meg azt a külső hatásoktól és az esetleges szennyeződésektől.

6.4.2. Különleges figyelmet kell fordítani minden lépésnél a csomagolási tévedések elkerülésére.

6.4.3. Azt a tartályt, amiben az anyag van, egyértelműen meg kell jelölni a termék nevével, és fel kell tüntetni rajta a következőket:

- az anyag minőségét,
- a gyártási számát,
- a lejáratú idejét (ha van),
- a figyelmeztetéseket (ha szükséges),
- a raktározási feltételeket (ha a szokásostól eltérőek), és
- a gyártó nevét.

7. Minőség-ellenőrzés

7.1. Minden gyártónak legyen önálló minőségbiztosítási és/vagy minőség-ellenőrző egysége, amelynek vezetője közvetlenül a cég igazgatóságának felelős.

A minőségbiztosítási egység fő feladatai:

- a) jóvá kell hagynia:
 - a nyersanyagok, a gyógyszerhatóanyagok, és ha szükséges, a köztitermékek minőségi követelményeit és a vizsgálati módszereit,
 - a mintavételi eljárásokat,
 - a gyártási és személyi higiénés előírásokat, és
 - a termék minőségével kapcsolatos egyéb utasításokat,
- b) vállalnia kell a felelősséget a gyógyszerhatóanyagok és — ha szükséges — a köztitermékek felszabadításáért vagy visszautasításáért,
- c) biztosítani kell a gyógyszerhatóanyag stabilitásának figyelését,
- d) felelősnek kell lennie a gyógyszerhatóanyagok minőségére vonatkozó panaszok kivizsgálásáért.

7.2. Minden gyártónak legyen ellenőrző laboratóriuma. A laboratóriumnak legyen megfelelő személyzete és legyen kellően felszerelve a minőség-ellenőrzési vizsgálatok elvégzéséhez. Írásban rögzített módszerek szerint kell dolgozni. A műszereket megfelelő időnként kalibrálni kell, és megfelelő minőségű reagenseket kell használni.

7.3. Amennyiben külső laboratórium igénybevétele szükséges, ezt a tényt az analitikai adatok mellett fel kell tüntetni [lásd Szerződésen alapuló gyártás és analízis (bér-munka)].

7.4. Önellenőrzés

7.4.1. Valamennyi előállítási művelet és előírt vizsgálatok szigorú betartásának érdekében tanácsos, ha minden gyártó kijelöl egy szakértőt vagy szakértői csoportot, hogy az valamennyi gyártási és ellenőrzési folyamat felett rendszeres és független ellenőrzést gyakoroljon. Ezek a szakértők a gyártási és ellenőrzési folyamatok felülvizsgálatakor olyan függetlenül járhatnak el, amennyire csak lehet.

8. Raktározás

A gyógyszerhatóanyagokat a gyártó által végzett stabilitási vizsgálatok alapján megállapított körülmények között kell tárolni.

9. Kiszállítás

A gyógyszerhatóanyagok minden egyes gyártási tételének a kiszállításáról feljegyzést kell vezetni, hogy ez szükség esetén lehetővé tegye a tétel visszahívását.

10. Panaszok és minőségi kifogások

10.1. A gyártó köteles írásos utasításban rögzíteni, hogy egy gyógyszerhatóanyag minőségével kapcsolatos kifogás esetén miként kell eljárnia. Azonnal tegyenek meg minden szükséges intézkedést a panaszok alapos kivizsgálására és minden tény írásbeli rögzítésére.

10.2. A gyártónak megfelelő információ-visszakereső rendszert kell működtetnie, amely ismétlődő tévedés vagy mulasztás esetén lehetővé teszi bármely termék gyártásának az ismételt nyomon követését.

11. Visszautasított anyagok

11.1. A gyártónak írásba kell foglalnia, hogy mi a teendő a visszautasított anyagokkal, legyenek azok nyersanyagok, köz-titermékek, csomagolóanyagok vagy gyógyszerhatóanyagok. A visszautasított anyagokat gondosan meg kell jelölni, és elkülönítve kell tárolni aszerint, hogy megsemmisítésre vagy átdolgozásra vár-e, vagy hogy visszaküldik-e a szállítónak.

Jelen melléklet alkalmazása szempontjából:

1. *Átdolgozás (Reprocessing)*: A termék nem megfelelő minőségű gyártástételének vagy annak egy részének újra megmunkálása a gyártás egy adott lépésétől kezdve azért,

hogy egy vagy több művelet elvégzése után a termék minősége elfogadható legyen.

2. *Biogenerátor (Biogenerator)*: Zárt rendszer, akárcsak a fermentor, amelybe biológiai ágenseket és olyan anyagokat táplálnak be, amelyek lehetővé teszik az ágensek szaporodását vagy azt, hogy azok egyéb anyagokat termeljenek a hozzáadott anyagok által kiváltott reakciók segítségével. A biogenerátorokhoz általában szabályzó és ellenőrző műszerek, valamint összekötő anyagbetápláló és anyag-elvezető tartozékok illeszkednek.

3. *Biológiai ágensek (Biological agents)*: Kórokozó vagy nem kórokozó mikroorganizmusok (beleértve a génszettel létrehozott mikroorganizmusokat is), sejtkultúrák és endoparaziták.

4. *Cilinder (Cylinder)*: Magas nyomású gáz tárolására alkalmas hengertartály.

5. *Csomagolás (Packaging)*: Azok a tevékenységek, beleértve a töltést és a címkézést is, amelyeket az ömlesztett terméken el kell végezni, hogy késztermék váljék belőle.

A steril töltés általában nem tekinthető csomagolásnak, mert ebben az esetben az elsődleges tartályba töltött termék, amely még nincs végső csomagolásban, jelenti az ömlesztett terméket.

6. *Csomagolóanyag (Packaging material)*: A gyógyszer-csomagolásához használt mindennemű anyag, kivéve azokat a külső burkoló anyagokat, amelyek a ládázáshoz vagy a szállításhoz szükségesek. Megkülönböztetünk elsődleges és másodlagos csomagolóanyagokat aszerint, hogy felhasználásukkor közvetlen kapcsolatban vannak-e a termékkel vagy nem.

7. *Egyeztetés vagy elszámolás (Reconciliation)*: Az elméletileg kiszámolható mennyiségek összevetése a valóságban elkészült termékeknek és a felhasznált anyagoknak a mennyiségével, figyelembe véve a szokásos eltéréseket.

8. *Ellenőrzött térség (Controlled area)*: Olyan (belső) térség, amelyet úgy építettek meg, és úgy működtetnek, hogy ott szabályozni lehessen a szennyeződések esetleges bejutását és a véletlenül kiszabaduló élő organizmusok következményeit (kb. „D” tisztasági fokozat fogadható el). A megvalósuló szabályozás mértékét a műveletekben alkalmazott mikroorganizmusok tulajdonságaitól tegyék függővé, de legalábbis a közvetlen külső térhez képest negatív légnyomás legyen itt, legyen lehetőség a levegővel érkező kis mennyiségű szennyeződések eltávolítására.

9. *Elosztórendszer (Manifold)*: Olyan készülék vagy berendezés, amely lehetővé teszi, hogy egy vagy több gáztartályt egyidejűleg töltsenek meg ugyanabból a forrásból.

10. *Elzárás vagy zárt térbe helyezés (Containment)*: Olyan tevékenység, amelynek a célja valamely biológiai ágens vagy bármely más egy meghatározott téren belül tartani.

10.1. *Elsődleges elzárás (Primary containment)*: Olyan elzárási rendszer, amely megakadályozza a biológiai ágens kijutását a közvetlen munkakörnyezetbe. Ez magába fog-

lalja zárt konténerek vagy biztonsági biológiai kabinok használatát a biztonságos kivitelezési folyamatok mellett.

10.2. *Másodlagos elzárás (Secondary containment)*: Olyan elzárási rendszer, amely megakadályozza, a biológiai ágens kijutását a külső környezetbe vagy más munkaterületekre. Ez magába foglalja speciális levegőellátással rendelkező helyiségek használatát, zsilipek és/vagy sterilizátorok beépítését a kijutó anyagok részére és a biztonságos kivitelezési folyamatokat. Sok esetben ez hozzájárulhat az elsődleges elzárás hatékonyságához.

11. *Egzotikus szervezet (Exotic organism)*: Biológiai ágens, melynek esetében a szóban forgó betegség vagy nem létezik az adott országban, adott földrajzi területen, vagy ez az ágens a megbetegedést megelőző felmérések tárgya. Előfordulhat, hogy egy országban vagy adott földrajzi területen megsemmisítő programot teljesítenek.

12. *Feljegyzés (Record)*: Lásd a 4. fejezetet.

13. *Fertőzött (Infected)*: Idegen biológiai ágenssel szennyezett és így fertőzés terjesztésére alkalmas.

14. *Folyékony gázok (Liquifiable gases)*: A normál töltési hőmérséklet és nyomás mellett is folyékony állapotban levő gázok cilindertartályban tárolva.

15. *Folyékony gáz tartálya (Cryogenic vessel)*: Különlegesen alacsony hőmérsékletű folyékony gáz tárolására alkalmas tartály.

16. *Gyártásközi ellenőrzés (In-process control)*: Az ellenőrzésnek az a formája, amelyet a gyártás folyamán végeznek el, egyrészt abból a célból, hogy szüntelenül kövessék a gyártás lefolyását, másrészt azért, hogy ha szükséges, igazítsanak rajta és ezáltal biztosítsák, hogy az megfeleljen az előírásoknak. A gyártásközi ellenőrzés részeként kell tekinteni a környezetnek és a berendezések technológiai paramétereinek az ellenőrzését is.

17. *Gyógynövény (Medicinal plant)*: Gyógyászati célra használt teljes növény vagy annak egy része.

18. *Gyógyszerhatóanyag (Active pharmaceutical ingredient)*: Minden olyan anyag, amelynek meghatározott farmakológiai hatása van.

19. *Gyógyszerhatóanyag-gyártás (Manufacture)*: A gyógyszerhatóanyag előállításának teljes folyamata, kezdve az anyagok átvételétől a gyártási műveleteken és a csomagoláson át a kiszállításhig.

20. *Kalibrálás (Calibration)*: Az a műveleti sor, amelynek segítségével meghatározott feltételek mellett a mérőberendezések vagy a mérőrendszerek által mutatott értékek, illetve a mérőedényeken megjelölt értékek és a referencia standardok jól ismert értéke között megállapítható az összefüggés.

21. *Karantén (Quarantine)*: A kiindulási és csomagolóanyagoknak, a köztitermékeknek, az ömlesztett termékeknek és késztermékeknek elkülönítése fizikailag vagy egyéb hatékony módon a felszabadításig, illetve visszautasításig.

22. *Keresztszennyeződés (Cross contamination)*: A kiindulási anyagokba vagy a termékekbe került olyan szennyeződés, amelyet más anyag vagy más termék okoz.

23. *Késztermék (Finished product)*: Az a gyógyszer, amely átment a gyártás minden lépésén, beleértve a végső csomagolás műveletét is.

24. *Kiindulási anyag (Starting material)*: A gyógyszerek készítéséhez használt minden anyag, kivéve a csomagolóanyagokat.

25. *Köztitermék (Intermediate product)*: Azok a termékek, amelyek a gyártási folyamatnak még csak egy részén mentek keresztül, és amelyek csak további gyártási lépések után válhatnak ömlesztett termékké.

26. *Kvalifikálás (Qualification)*: Ezzel a tevékenységgel bizonyítják, hogy a berendezések szabályosan működnek, és adott esetben a kívánt eredményt lehet velük elérni. Esetenként, ha a validálás fogalmát kiterjedt értelemben használják, úgy abba beleérthető a kvalifikálás is.

27. *Lejárati idő (Expiry date)*: A gyártó által megadott, nem kódolt formájú időpont, amely a gyógyszerhatóanyag stabilitásán alapul és amelyen túl az újraértékelés nélkül már nem használható fel.

28. *Légszilip (Air lock)*: Két vagy több helyiség között lévő zárt terület, amelynek két vagy több ajtaja van. Légszilipek vannak például a különböző tisztasági fokozatú helyiségek között, hogy be- és kilépéskor meggátolják a levegő káros áramlását. Külön légszilipek készülnek az anyagok és az emberek számára.

29. *Minőség-ellenőrzés (Quality control)*: Lásd az 1. fejezetet.

30. *Minőségi előirat (Specification)*: Lásd a 4. fejezetet.

31. *Növényi eredetű gyógyszer (Herbal medicinal product)*: Olyan gyógyszer, melynek hatóanyaga növényi alapanyag és/vagy növényi drog készítmény.

32. *Nyers gyógynövény (Crude plant, Vegetable drug)*: Friss vagy szárított gyógynövény vagy annak része.

33. *Nyersanyag (Raw material)*: Minden olyan anyag, amelyet a gyógyszerhatóanyag gyártásához használnak.

34. *Oltócsíra alapanyag (Seed lot)*

34.1. *Oltócsíra alapanyag rendszer (Seed lot system)*: Olyan rendszer, amelyben egy terméknek az egymást követő gyártástételei ugyanabból az oltócsíra törzsanyag tételből (master seed lot) meghatározott számú passzálást követően származnak. A mindennapi gyártásokhoz az oltócsíra szaporítóanyag tételeket (working seed lot) használják. A késztermék az oltócsíra szaporítóanyag tételből származik, és az oltócsíra törzsanyag-tételtől számítva nem passzálható többször, mint ahány passzálással készült az a vakcina, amelyet a klinikai kipróbáláskor alkalmaztak, és megfelelőnek bizonyult a hatékonyság és gyógyszerbiztonság szempontjából. Az oltócsíra törzsanyag tétel és az

oltócsíra szaporítóanyag tétel eredetét és passzázs történetét föl kell jegyezni.

34.2. *Oltócsíra törzsanyag tétel (Master seed lot)*: Mikroorganizmus-tenyészet, melyet egy tenyészetből egy művelettel több részre osztanak oly módon, hogy egységessége, stabilitása, a szennyezések elkerülése biztosítva legyen. A folyékony formában levő oltócsíra törzsanyag tételeket általában $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy az alatt kell tárolni, a liofilizált oltócsíra törzsanyag tételeket pedig olyan hőmérsékleten kell eltartani, amelyen a stabilitásuk biztosan nem változik.

34.3. *Oltócsíra szaporítóanyag tétel (Working seed lot)*: Az oltócsíra törzsanyag tételből származó, gyártáshoz felhasználható mikroorganizmus-tenyészet. Az oltócsíra szaporítóanyag tételeket tartályokba osztva, úgy kell eltartani, mint az oltócsíra törzsanyag tételeket.

35. *Ömlesztett termék (Bulk product)*: Minden olyan termék, amelynek a végső csomagolás kivételével valamennyi gyártási lépését befejezték.

36. *Radioaktív gyógyszer (Radiopharmaceutical)*: Olyan használatra kész gyógyszerterméket jelent, amely egy vagy több, gyógyászati célra alkalmas radioaktív izotópot (radionuclids) tartalmaz.

37. *Rendszer (System)*: Szabályozott forma használata, amelyben a kölcsönösen egymásra ható tevékenységek és technikák egységes szervezetet képeznek.

38. *Sejtbank (Cell bank)*

38.1. *Sejtbankrendszer (Cell bank system)*: Olyan rendszer, amely által egy terméknek ugyanabból a pontosan azonosított és szennyeződésmentes törzssejtállományából (master cell bank) származó sejtek tenyészetéből készítik a termék egymást követő gyártástételeinek (batches) a sorozatát. A törzssejtállományból (master cell bank) származó több tartályba szétosztott termékből készítik a szaporító sejtállományt (working cell bank). Egy sejtbank rendszert azon az eredményen kívül, amit a mindennapos gyártás folyamán érnek el, az addigi passzázsok számával vagy a populáció megkétszereződésének a számával lehet validálni.

38.2. *Törzssejtállomány (Master cell bank)*: A pontosan azonosított sejt kultúra sejtjeit egy műveleti lépéssel osztják szét tartályokba. A tartályokat azután együtt, vagyis azonos módon dolgozzák fel, ezáltal biztosítva a teljes azonosságukat, és egyformán tárolják, hogy a stabilitásuk ne változzon. A törzssejtállományt általában $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten tárolják.

38.3. *Szaporító sejtállomány (Working cell bank)*: Törzssejtállományból származó olyan sejtenyészet, amelyet a

gyártásra szánt sejtenyészetek előállításához használnak. A szaporító sejtállományt általában $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten tárolják.

39. *Sejtenyészet (Cell culture)*: A soksejtű szervezetekből izolált sejtek in-vitro sejt növekedésének az eredménye.

40. *Sterilitás (Sterility)*: A sterilitás az élő organizmusok hiányát jelenti. A sterilitásvizsgálatok feltételeit a hatályos Magyar Gyógyszerkönyv és az Európai Gyógyszerkönyv írja elő.

41. *Szabványműveleti előírat*: Elvégzendő műveletek leírása, óvintézkedések és rendszabályok, melyek direkt vagy indirekt formában kerülnek a gyógyszergyártási folyamat-tal összefüggésbe.

42. *Számítógépes rendszer (Computerized system)*: A rendszer magába foglalja a bevitt adatokat, az elektronikus folyamatokat, a szolgáltatott információkat, akár közlésről akár automatikus ellenőrzésről van szó.

43. *Tiszta tér (Clean area)*: Olyan tér, ahol az anyagi részecskéknek és a mikrobiológiai szennyezettségnek a mértékét környezet-ellenőrzéssel határozzák meg, és amelyet úgy használnak, hogy oda ne juthasson be, és ott ne képződhessen szennyeződés, de az esetleg ott lévő szennyeződés onnan eltávolítható legyen. A környezet-ellenőrzéssel meghatározható tisztasági fokozatok „Steril gyógyszerkészítmények” fejezetben találhatóak meg.

44. *Tiszta zárt tér (Clean contained area)*: Olyan zárt tér, amelyet úgy alakítottak ki és úgy működtetnek, hogy egyidejűleg ellássa mind a tiszta tér, mind a zárt tér feladatát.

45. *Validálás vagy megbízhatóság igazolása (Validation)*: A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat, vagyis a GMP elveivel összhangban végzett bizonyítási eljárás, amelynek segítségével igazolható, hogy az adott folyamat, művelet, berendezés, anyag, tevékenység vagy rendszer valóban eleget tesz az előírt kívánalmaknak (lásd még kvalifikálás).

46. *Visszanyerés (Recovery)*: A gyártás egy adott lépésénél a régebben gyártott és megfelelő minőségű gyártástételek teljes mennyiségét vagy bizonyos részét hozzáadják egy másik jó gyártástételhez.

47. *Visszaszállítás (Return)*: A gyógyszer visszaszállítása a gyártónak vagy a nagykereskedőnek.

48. *Zárt tér (Contained area)*: Olyan terület, amely megfelelően kezelt és szűrt levegővel van ellátva, és úgy működtetik, hogy megakadályozza azt, hogy a belső területről származó biológiai ágensek a külső környezetet szennyezzék.

2. számú melléklet a 37/2000. (III. 23.) Korm. rendelethez

KÉRELEM
GYÓGYSZERGYÁRTÁSI ENGEDÉLY VAGY GYÓGYSZERGYÁRTÁSI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁIRÁNT

Alulírott

- új gyógyszergyártási engedély
 sz. engedélye módosítása

iránt az alábbi kérelméhez az alábbi adatokat szolgáltatja:

1. A kérelmező

1.1. pontos neve (külföldi cég esetén, ha az előbbtől különbözik, az eredeti neve is):

.....
.....

1.2. székhelye, címe, a magyarországi központ és az engedélyezendő telephelyek (ha a központ külföldön van, annak címe is):

.....
.....

1.3. telefon-, telefax-szám, E-mail:

.....

1.4. a gyógyszergyártáson kívül folytatott tevékenységek felsorolása:

.....
.....

1.5. ha már van gyógyszergyártási engedélye, az mire vonatkozik?

(lásd 3. és 4. számú melléklet)

.....

2. A gyógyszergyártási engedélykérelem, illetve a meglévő engedély módosítása az alábbiakra vonatkozik:

2.1. egy gyógyszer gyártására csomagolására (lásd 3. és 4. számú melléklet), ami

2.1.1. Magyarországon a törzskönyvbe bejegyzett

2.1.2. Magyarországon a törzskönyvbe nem bejegyzett

2.1.3. a Magyar Gyógyszerkönyv, a Szabványos Vényminták (FoNo) vagy OGYI-engedély alapján gyártani kívánt galenikum

2.2. egyféle gyógyszerforma gyártására csomagolására (lásd 1. és 2. számú melléklet), ami

2.2.1. Magyarországon a törzskönyvbe bejegyzett

2.2.2. Magyarországon a törzskönyvbe nem bejegyzett

2.3. többféle gyógyszerforma gyártására csomagolására (lásd 1. és 2. számú melléklet), amelyek

2.3.1. Magyarországon a törzskönyvbe bejegyzettek

2.3.2. Magyarországon a törzskönyvbe nem bejegyzettek

2.3.3. a Magyar Gyógyszerkönyv, a FoNo vagy OGYI-engedély alapján gyártani kívánt galenikumok

3. A 2. pontban megnevezett gyógyszerformák gyártásának

3.1. minden lépését saját telephely(ek)en végzik el

a telephely(ek) megnevezése:

.....

3.2. a termék gyártásának egyes lépéseit bér munkában más cég végzi

3.2.1. a bér munkában végzett gyártási lépés(ek) megnevezése, illetve felsorolása:

.....

.....

3.2.2. a bér munkát végző cég(ek) érvényes gyártási engedélyének száma és kiadásának dátuma:

.....

.....

4. Szervezési és személyi feltételek

4.1. Hány fő dolgozik a gyártás, minőség-ellenőrzés és raktározás területén összesen: ebből

4.1.1. egyetemi végzettségűek száma:

4.1.2. középszintű szakképzettségűek száma:

4.1.3. betanított munkások száma:

4.2. Biztosított-e az állandó orvosi felügyelet a dolgozók számára?

igen nem

4.2.1. ha igen, akkor erről feljegyzést vezetnek-e:

igen nem

4.3. A 2. pontban megnevezett gyógyszerformákkal folytatott tevékenység(ek) — gyártás, csomagolás, címkézés stb. — irányításáért felelős vezető

neve:

képzettsége:

szakmai gyakorlata ebben vagy az ehhez kapcsolódó munkakörben: év

4.4. A 2. pontban megnevezett gyógyszerformákkal, illetve tevékenységekkel kapcsolatos minőségbiztosításért (a termékek minőségéért, felszabadításáért vagy visszautasításáért) felelős önálló vezető

neve:

képzettsége:

szakmai gyakorlata ebben vagy ehhez kapcsolódó munkakörben: év

4.5. A kérvényezett tevékenység(ek) elvégzéséért közvetlenül felelős személy(ek) megnevezése (kisebb cég esetén a 4.3. pontban megnevezett személlyel azonos lehet)

neve:

képzettsége:

szakmai gyakorlata ebben vagy ehhez kapcsolódó munkakörben: év

5. Tárgyi feltételek

5.1. A 2. pontban megnevezett tevékenységek elvégzésére rendelkezésre állnak-e megfelelő alapterületű és a technológiai műveletek sorrendjét követő, alkalmas felszereltségű, a műveleteknek megfelelő levegőellátású és higiénés színvonalú helyiségek, amelyek teljesítik a GMP alapelveit:

5.1.1. igen

5.1.2. részben

5.1.3. nem

5.1.2. vagy 5.1.3. pont szerinti válasz esetén, a gyógyszergyártási kérelem benyújtására magyarázatot kell adni:

.....
.....

5.2. A kérvényezett tevékenység(ek) elvégzésére rendelkezésre állnak-e alkalmas és megfelelően kvalifikált gépek és berendezések?

5.2.1. igen

5.2.2. részben

5.2.3. nem

5.2.2. vagy 5.2.3. pont szerinti válasz esetén, a gyógyszergyártási kérelem benyújtására magyarázatot kell adni:

.....
.....

5.3. A kérvényezett tevékenység(ek) ellenőrzésére rendelkezésre áll-e megfelelő műszerezettségű minőség-ellenőrző laboratórium?

5.3.1. igen

5.3.2. részben

5.3.3. a minőség-ellenőrzést szerződéses alapon külső laboratórium végzi

Ez esetben a laboratórium neve, címe, és ha a laboratóriumot akkreditálták, akkor az akkreditálást végző szerv megnevezése, az akkreditálás dátuma, valamint annak megadása, hogy az akkreditálás milyen tevékenységre vonatkozik:

.....
.....

5.3.4. nem

5.4. Van-e megfelelő felszereltségű higiénés laboratóriuma, ahol a környezetre, a felhasznált vízre és a termékekre vonatkozó mikrobiológiai vizsgálatokat el tudják végezni?

5.4.1. igen

5.4.2. a higiénés vizsgálatokat szerződéses alapon külső laboratórium végzi

Ez esetben a laboratórium neve, címe, ha a laboratóriumot akkreditálták, akkor az akkreditálást végző szerv megnevezése, az akkreditálás dátuma, valamint annak megadása, hogy az akkreditálás mire vonatkozik:

.....

5.4.3. nem

5.5. A kérvényezett tevékenységhez a megfelelő mennyiségű és minőségű víz előállítását biztosítani tudják-e?

5.5.1. igen

5.5.2. részben

5.5.3. vásárolja, ez esetben az előállító cég neve, címe, gyártási engedélyének száma és az engedély kiadásának dátuma:

.....

5.5.4. nem

5.6. Rendelkezik-e a kérvényezett tevékenységhez szükséges kapacitású egymástól elkülönített anyag, csomagolóanyag, félkész termék és készáru raktárral?

5.6.1. igen

5.6.2. részben

5.6.3. bértárolást végez

Ez esetben a bértárolást végző cég neve, címe, e tevékenységre vonatkozó engedélyének száma és dátuma:

.....

5.6.4. nem

5.7. A kérvényezett tevékenység folyamatvalidálására kidolgozott-e tervet, és ennek alapján validálták-e a folyamatokat?

5.7.1. igen

5.7.2. részben

5.7.2. pont szerinti válasz esetén magyarázat szükséges:

.....

5.7.3. nem

5.8. Rendelkezik-e fejlesztési tevékenységgel?

Ez a tevékenység milyen területre irányul?

6. Dokumentáció

6.1. A kérvényezett tevékenység megkezdése előtt elkészítették-e és a felelős személyek jóváhagyólag aláírták-e a tevékenység végzéséhez, valamint az elvégzett műveletek igazolásához szükséges dokumentumokat [például gyártási előirat, csomagolási előirat, műveleti utasítások, higiénés előirat, gyártási és csomagolási lap, mintavételi utasítás és minőségi előirat minden kiindulási anyagra, végtermékre és csomagolóanyagra, GMP oktatási tananyag, minőségi kézikönyv, a gyártó hely alapadatainak gyűjteménye (ún. Site Master File, részletesebben lásd az OGYI-P-55-1996 iránymutatásában), a dokumentumok kibocsátásának és visszavonásának rendje stb.]?

6.1.1. igen

6.1.2. részben

6.1.3. nem

6.1.2. és 6.1.3. szerinti válasz esetén magyarázat szükséges:

.....
.....

6.2. A kérvényezett tevékenységre vonatkozóan dokumentálni tudják-e az egyes tételek gyártását gyártási lappal, a beérkező anyagok és a kiszállított készítmények minőség-ellenőrzésére és minősítésére vonatkozó adatokat, a kiszállítások nyilvántartását, a nem megfelelő anyagok és termékek sorsát stb.?

6.2.1. igen

6.2.2. részben

6.2.3. nem

6.2.2. és 6.2.3. pont szerinti válasz esetén magyarázat szükséges:

.....
.....

6.3. Számítógépes adatnyilvántartás esetén megfelelő szabályokhoz van-e kötve, hogy ki, mikor, milyen feltételekkel vihet be vagy módosíthat adatokat a rendszerben?

igen

nem

7. Folyamatos minőség-ellenőrzés és minőségtanúsítás (bizonylatkiadás)

7.1. Biztosítani tudja-e, hogy a kérvényezett tevékenység elvégzéséhez csak olyan kiindulási anyagokat használ föl, amelyeket kölcsönösen jóváhagyott minőségi előirat szerint maga a kérvényező cég is ellenőrzött, vagy amelynek gyártóhelyét helyszíni ellenőrzéssel (audit) maga is jónak találta, és amelynek a GMP irányelveket kielégítő minőségi bizonyítványa minden esetben rendelkezésre áll?

7.1.1. igen

7.1.2. részben

7.1.3. nem

7.1.2. és 7.1.3. pont szerinti válasz esetén magyarázat szükséges:

.....
.....

7.2. Biztosítani tudja-e, hogy a kérvényezett tevékenység eredményeképpen elkészült gyógyszerkészítmény(ek) minden tételének a minőségét az előírt követelmények szerint ellenőrzi, és azt gyártási tételenként tanúsítja (bizonylatolja)?

7.2.1. igen

7.2.2. nem

7.2.2. pont szerinti válasz esetén magyarázat szükséges:

.....

Dátum:

.....
 cégszerű aláírás

3. számú melléklet a 37/2000. (III. 23.) Korm. rendelethez

Gyógyszerformák megnevezése

Steril gyógyszerformák

injekciók

infúziók

por injekcióhoz (porampullák)

szemcseppek

szemkenőcsök

oltóanyagok

(stabil) vér- és plazmaszármazékok

Szilárd gyógyszerformák

porok

granulátumok

tabletták (ideértve a bevont, nyújtott hatású, pezsgő-, rágó- és nyelv alatti tablettákat is)

(kemény és lágy) kapszulák

porok sziruphoz

Lágy gyógyszerformák

kenőcsök (ideértve a krémeket és géleket is)

kúpok (végbél-, hüvelykúpok, hüvelygolyók)

tapaszok

Folyékony gyógyszerformák

oldatok, bevételre szánt cseppek

szuszpenziók, emulziók

aeroszolok (ideértve a hab-aeroszolokat is)

- állati vagy növényi eredetű kivonatok
 homeopata készítmények
 Orvosi gázok
 Gyógyszerhatóanyagok
 Radioaktív gyógyszerek
 izotóppal jelzett szerek
 készletek radioaktív jelzésre (KIT-ek)
 radioaktív izotópgenerátorok
 Egyéb gyógyszerformák (például gyógyszeres pálcák, szövetragasztók, tamponok stb., felsorolás):

4. számú melléklet a 37/2000. (III. 23.) Korm. rendelethez

Speciális tevékenységek

- Aqua destillata (Magyar Gyógyszerkönyvi minőségű) víz gyártása forgalmazás céljából
 Klinikai vizsgálatra szánt vizsgálati készítmény gyártása
 Antibiotikum tartalmú gyógyszerek gyártása
 Citosztatikum tartalmú gyógyszerek gyártása
 Hormontartalmú gyógyszerek gyártása
 Homeopátiás gyógyszerek gyártása
 Hemodializáló oldatkonzentrátumok gyártása
 Steril hatóanyagok gyártása
 Gyógyszeranyagok csomagolása
 Magyarországon törzkönyvezett gyógyszerek csomagolása
 Külföldön törzkönyvezett gyógyszerek bémunkában vállalt csomagolása
 Antibiotikum tartalmú gyógyszerek csomagolása
 Citosztatikum tartalmú gyógyszerek csomagolása
 Hormontartalmú gyógyszerek csomagolása
 Homeopátiás gyógyszerek csomagolása
 Állati vagy növényi eredetű drogok csomagolása
 Klinikai minták (vizsgálati készítmény) csomagolása
 Gyógyszerek átcímkézése (adatmódosítása)
 Gyógyszerhatóanyagok gyártása
 Egyéb (megnevezendő):

A Kormány
38/2000. (III. 23.) Korm.
rendelete

**a társadalombiztosítási támogatással rendelhető
gyógyszerekről és ezeknek a társadalombiztosítási
támogatás alapjául elfogadott árához nyújtott
társadalombiztosítási támogatásáról szóló
2/1995. (II. 8.) NM rendelet módosításáról**

A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. §-a (2) bekezdésének *q*) pontjában kapott felhatalmazás alapján a Kormány a következőket rendeli el:

Melléklet a 38/2000. (III. 23.) Korm. rendelethez

Az R. 4. számú melléklete, 3. Immunbiológiai készítmények alcím alatt az alábbi szövegrészekkel egészül ki:

[3. Immunbiológiai készítmények

Törzskönyvi szám	Megnevezés	Kiszerezés	TB támogatás	
			(%)	(Ft)
70.138	MICRhoGAM humán Rho(D) immunglobulin, ultraszűrt	25× 2,5 ml előretöltött fecskendő	0	0]
„60.148	Mencevax AC (Meningococcus poliszacharid vakcina)	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer	—	655
60.148	Mencevax AC (Meningococcus poliszacharid vakcina)	10 adag liofilizált vakcina + 5 ml oldószer	0	0
60.150	Meningococcal polysaccharide vaccine A+C	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer egyszerhasználatos steril fecskendőben	50	655
60.149	Menpovax A+C (Meningococcus vakcina A+C szero- csoport)	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer	—	655
60.149	Menpovax A+C (Meningococcus vakcina A+C szero- csoport)	10× 1 adag liofilizált vakcina + 10× 0,5 ml oldószer	0	0''

**A Kormány tagjainak
rendeletei**

Az egészségügyi miniszter
7/2000. (III. 23.) EüM
rendelete

**a gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló
3/1995. (II. 8.) NM rendelet módosításáról**

A gyógyszerterek létesítéséről és működésük egyes szabályairól szóló 1994. évi LIV. törvény 42. §-a (2) bekezdésének *a*) pontjában, valamint az emberi felhasználásra

1. §

A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről és ezeknek a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott árához nyújtott társadalombiztosítási támogatásáról szóló 2/1995. (II. 8.) NM rendelet (a továbbiakban: R.) 4. számú melléklete e rendelet *melléklete* szerint módosul.

2. §

Ez a rendelet a kihirdetését követő 5. napon lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény 24. §-a (2) bekezdésének *g*) pontjában kapott felhatalmazás alapján a következőket rendelem el:

1. §

A gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 3/1995. (II. 8.) NM rendelet (a továbbiakban: R.) 1. számú melléklete e rendelet *melléklete* szerint módosul.

2. §

Ez a rendelet a kihirdetését követő 5. napon lép hatályba.

Dr. Gógl Árpád s. k.,
egészségügyi miniszter

*Melléklet**a 7/2000. (III. 23.) EüM rendelethez*

Az R. 1. számú melléklete II. csoport, Csak vényre kiadható gyógyszerek főcím, 3. Immunbiológiai készítmények alcím alatt a következő szövegrészekkel egészül ki:

Megnevezés	Kiszerezés
[+ <i>Mannozym 0,1% Zymosan 50× 1 ml</i> szuszpenzió	
„+ Mencevax AC (Meningococcus polyszacharid vakcina)	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer
+ Mencevax AC (Meningococcus polyszacharid vakcina)	10 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer
+ Meningococcal polysaccharide vaccine A+C	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer egyszerűhasználatos steril fecskendőben
+ Menpovax A+C (Meningococcus vakcina A+C szerocsoport)	1 adag liofilizált vakcina + 0,5 ml oldószer
+ Menpovax A+C (Meningococcus vakcina A+C szerocsoport)	10× 1 adag liofilizált vakcina + 10× 0,5 ml oldószer”

III. rész HATÁROZATOK**Az Alkotmánybíróság határozatai****Az Alkotmánybíróság
7/2000. (III. 23.) AB
határozata****A MAGYAR KÖZTÁRSASÁG NEVÉBEN!**

Az Alkotmánybíróság jogszabályok alkotmányellenességének utólagos megállapítására irányuló indítvány tárgyában meghozta a következő

határozatot:

Az Alkotmánybíróság a szociális igazgatásról és szociális ellátásokról szóló 1993. évi III. törvény módosításáról szóló 1997. évi LXXXIV. törvény 13. § (2) bekezdése

a) aa) pontja, (5) és (6) bekezdése, és ezzel összefüggésben a nyugellátások és baleseti nyugellátások, valamint a nyugdíjszerű rendszeres szociális ellátások emeléséről szóló 187/1997. (X. 31.) Korm. rendelet 12. § (2) és (3) bekezdése alkotmányellenességének megállapítására és megsemmisítésére irányuló indítványt elutasítja.

Az Alkotmánybíróság ezt a határozatát a Magyar Közönyben közzéteszi.

INDOKOLÁS**I.**

1. Az indítványozók a házastársi pótlék intézményének megváltozott szabályaival kapcsolatban az Alkotmány 8. § (2) bekezdésének, valamint 70/E. §-ában foglaltaknak a sérelmét állítják. Álláspontjuk szerint a jogalkotó alapvető jogot változtatott meg és vont el számtalan jogosulttól azáltal, hogy a továbbiakban annak a személynek kell a házastársi pótlékot folyósítani, akire nézve azt megállapították. Ily módon a jogosult személyének megváltoztatásával — amint írják — a „házastársi pótlékhoz való alapvető jogosultságtól megfosztotta a saját jogú nyugellátásban részesülőt.” Ráadásul „az újonnan jogosultként megnevezett személy jövedelménél a rendszeres szociális ellátások összeszámításra kerültek, — ily módon csökkentésre került a társadalombiztosítás és a szociális törvény keretében folyósított havi ellátás összege”.

Az indítványozók a kifogásolt jogszabályi rendelkezések alkotmányellenességének megállapítását és megsemmisítését kérték.

2. Az indítvány által érintett jogszabályi rendelkezések a következők:

a) Az Alkotmány:

„8. § (2) A Magyar Köztársaságban az alapvető jogokra és köteleességekre vonatkozó szabályokat törvény állapítja meg, alapvető jog lényeges tartalmát azonban nem korlátozhatja.”

„70/E. § (1) A Magyar Köztársaság állampolgárainak joguk van a szociális biztonsághoz: öregség, betegség, rokkantság, özvegység, árvaság és önhibájukon kívül bekövetkezett munkanélküliség esetén a megélhetésükhöz szükséges ellátásra jogosultak.

(2) A Magyar Köztársaság az ellátáshoz való jogot a társadalombiztosítás útján és a szociális intézmények rendszerével valósítja meg.”

b) A társadalombiztosításról szóló 1975. évi II. törvény (a továbbiakban: Tb. tv.) — mely 1997. december 31-ig volt hatályban — a következőt mondta ki:

„36. § (3) A saját jogú nyugellátásban részesülő a Kormány rendelkezései szerint házastársi pótlékra is jogosult.”

c) A társadalombiztosításról szóló 1975. évi II. törvény végrehajtására kiadott 89/1990. (V. 1.) MT rendelet (a továbbiakban: Vhr.) — mely 1997. december 31-ig volt

hatályban — a házastársi pótlékról a következőket rögzítette:

„212. (1) Házastársi pótlékra az jogosult, akinek a saját jogú nyugellátása a havi 5200 forintot nem éri el. Ez az összeghatár a nyugellátások emelésére vonatkozó külön jogszabály szerint emelkedik.

(2) Az öregségi és a rokkantsági nyugdíjast az után a vele együtt élő házastársa után illeti meg házastársi pótlék,

a) aki az állandó özvegyi nyugdíjra jogosító életkort (T. 60. §) betöltötte vagy rokkant, és

b) akinek a nyugellátása, baleseti nyugellátása, keresete, jövedelme az özvegyi nyugdíj legkisebb összegét [182. § (1) bek.] nem haladja meg.

(3) Az öregségi, a munkaképtelenségi járadékost és a növelt összegű öregségi, munkaképtelenségi járadékost az után a vele együtt élő házastársa után illeti meg házastársi pótlék,

a) aki az özvegyi járadékra, illetőleg a növelt összegű özvegyi járadékra jogosító életkort elérte vagy munkaképtelen, és

b) akinek a nyugellátása, baleseti nyugellátása, keresete, jövedelme az özvegyi nyugdíj legkisebb összegét [182. § (1) bek.] nem haladja meg.”

d) A szociális igazgatásról és szociális ellátásokról szóló 1993. évi III. törvény (a továbbiakban: Szt.) módosításáról szóló 1997. évi LXXXIV. törvény (a továbbiakban: T.) 13. § (2) bekezdése hatályon kívül helyezte azt az előírást, melynek értelmében a települési önkormányzat rendszeres szociális segínyt állapított meg annak a személynek, aki a 62. életévét betöltötte, és megélhetése más módon nem volt biztosított.

A 13. § (5) bekezdése szerint: „1997. december 31-ét követő időponttól nem állapítható meg új jogosultság házastársi pótlékra, valamint házastárs után járó jövedelem-pótlékra, továbbá a 62. életévet, illetőleg a reá irányadó nyugdíjkorhatárt betöltött személy esetén rendszeres szociális járadékra.”

(6) bekezdése szerint: „Az 1998. január 1-je előtti időponttól megállapított házastársi pótlékot és házastárs után járó jövedelem-pótlékot 1998. január 1-jétől annak a személynek kell változatlan feltételekkel folyósítani, akire nézve azt megállapították.”

e) A házastársi pótlékot 1998. január 1-jétől felváltó s egyben a rendszeres szociális segély helyébe lépő szociális ellátás az időskorúak járadéka, melyről a T. 6. §-a által beiktatott szövegrész a következőket rögzíti:

„32/B. § (1) Az időskorúak járadéka a megélhetést biztosító jövedelemmel nem rendelkező időskorú személyek részére nyújtott támogatás. A települési önkormányzat időskorúak járadékában részesíti azt a 62. életévét, illetőleg a reá irányadó nyugdíjkorhatárt betöltött személyt, akinek

a) havi jövedelme, valamint

b) saját és vele együtt lakó házastársa, élettársa jövedelme alapján számított egy főre jutó havi jövedelme nem haladja meg az öregségi nyugdíj mindenkori legkisebb összegének 80%-át, egyedülálló esetén 95%-át.

(2) Az (1) bekezdésben megjelölt reá irányadó nyugdíjkorhatár alatt a Tny. 7. § (4)—(5) bekezdésében szabályozott nyugdíjkorhatárt kell érteni.

(3) Nem állapítható meg az időskorúak járadéka, illetve a folyósítást meg kell szüntetni, ha a személy

a) előzetes letartóztatásban van, elzárás, illetőleg szabadságvesztés büntetését tölti;

b) 3 hónapot meghaladó időtartamban külföldön tartózkodik.”

f) E törvényi változtatáshoz kapcsolódóan rendelkezett úgy a nyugellátások és baleseti nyugellátások, valamint a nyugdíjszerű rendszeres szociális ellátások emeléséről szóló 187/1997. (X. 31.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R.), hogy

„12. § (2) Meg kell szüntetni a pótlék, illetve a jövedelem-pótlék folyósítását, ha a jogosult

a) a nyugellátásának, nyugdíjszerű rendszeres szociális ellátásának — ide nem értve a vakok személyi járadékát —, valamint az 5. § (2) bekezdésben megjelölt mezőgazdasági járadékainak együttes összege meghaladja az öregségi nyugdíj mindenkori legkisebb összegét,

b) véglegesen külföldre távozott.

(3) Szüneteltetni kell a pótlék, illetve jövedelem-pótlék folyósítását, ha a jogosult jövedelme meghaladja az öregségi nyugdíj mindenkori legkisebb összegét.”

g) Az államigazgatási eljárás általános szabályairól szóló 1957. évi IV. törvény (a továbbiakban: Ae.):

„61. § (5) A határozatot nem lehet módosítani vagy visszavonni, ha ez jóhiszeműen szerzett és gyakorolt jogot sértene.”

II.

Az indítvány nem megalapozott.

1. Az 1997. december 31-ig hatályban volt egységes Tb. tv. több egymástól lényegesen eltérő karakterű ellátást szabályozott egy kódexben, amelyek az időskorú személyek ellátására szolgáltak. Egy joganyagban kerültek szabályozásra az előzetes feltételek teljesítésétől (szolgálati idő, járulékfizetési kötelezettség) függő saját jogú nyugdíjak, valamint az ezek kiegészítésére szolgáló ellátások némelyike (pl. a jelen esetben érintett házastársi pótlék). Ez utóbbiakat azok kaphatták, akik nem rendelkeztek rendszeres bevételekkel, vagy csak nagyon csekély összegű jövedelmük volt és az egyéb feltételeknek is megfeleltek. Tartalmukat tekintve tehát ezek már akkor is rászorultságon alapuló szociális ellátások voltak. Így például házastársi pótlékra az az öregségi és rokkantsági nyugdíjas volt jogosult, akinek a saját jogú nyugdíja a külön jogszabály által meghatározott havi összeget nem érte el, és az után a vele együtt élő házastársa után illette meg, aki az állandó özvegyi nyugdíjra jogosító életkort betöltötte vagy rokkant volt, és akinek saját nyugdíja, illetve jövedelme a minimális özvegyi nyugdíj összegét nem haladta meg.

Nem megalapozott ezért az indítványozók érvelésének az az eleme, mely szerint abból a tényből, hogy a jogalkotó a házastársi pótlék intézményéről a Tb. tv. keretein belül rendelkezett, arra lehet következtetni, hogy az a nyugellátással megegyező karakterű ellátás.

Az 1993-ban elfogadott Szt. megalkotásával a jogalkotó megteremtette a szociális biztonság megvalósulásának következetesen tagolt strukturális intézményi alapjait, és folyamatos jogszabály-módosítással igyekezett szétválasztani annak egyes — különböző karakterű — elemeit. Az 1998. január 1-jével hatályba lépett új T. megalkotásával a jogalkotó az időskorúak ellátása terén is elválasztotta egymástól a nyugdíjak és a szociális ellátások intézményét.

2. Az új T. módosította a házastársi pótlék intézményi kereteit és némileg átalakította a jogosultság egyes feltételeit, de nem változtatta meg lényegesen annak jogi természetét. A házastársi pótlék jellegét tekintve eredetileg a saját jogú nyugdíj kiegészítésére szolgáló olyan rendszeres pénzbeli ellátás volt, mely nem kötődött a szolgálati időhöz, valamint a járulékfizetési kötelezettség teljesítéséhez. Ennek rendeltetése a kirívóan alacsony nyugdíjjal rendelkezők háztartásában élő, és más megélhetési forrással nem rendelkező házastárs szociális támogatása volt.

A hatályban lévő új szabályozás kiemelte a házastársi pótlék intézményét a korábbi társadalombiztosítási struktúrából. 1997. december 31-ét követően a házastársi pótlékra új jogosultság nem állapítható meg. A házastársi pótlékot a hatályos joganyagban — jellege és funkciója szerint — felváltó intézmény az időskorúak járadéka, mely a megélhetéshez szükséges jövedelemmel nem rendelkező időskorúak számára nyújtandó támogatás. A jogalkotó szándéka szerint az a nyugdíjkorhatárt betöltött személy részesülhet időskorúak járadékában, akinek havi jövedelme, valamint saját és vele együtt lakó házastársa (élettársa) jövedelme alapján számított egy főre jutó havi jövedelme nem haladja meg az öregségi nyugdíj mindenkori összegének 80%-át, egyedülálló esetén 95%-át. A jogalkotó egyben rögzíti, hogy a települési önkormányzat a jogosultság feltételeit két évente legalább egyszer felülvizsgálja.

Az 1998. január 1-je előtt megállapított házastársi pótlékok azonban továbbra is folyósítandók, de most már annak, akire nézve azt megállapították [T. 13. § (6) bekezdés], és aki ezt követően is rendelkezik a jogosultsági feltételekkel. Az új szabályozás értelmében tehát nem az alacsony összegű saját jogú nyugdíj kerül kiegészítésre — a házastársra tekintettel —, hanem az utóbbi jogán kell a házastársi pótlékot folyósítani.

A végrehajtás körében az R. rögzíti, hogy mely esetekben kell megszüntetni a korábban megállapított pótlékok, illetve jövedelem pótlékok folyósítását, ennek egyik elemeként a jogalkotó az egységes elvek alapján juttatott rendszeres szociális ellátások összegét együttesen veszi figyelembe — hasonlóan az öregségi járadékra jogosultak jogosultsági feltételeihez —, és valamennyi rászorult esetében — a diszkriminációt elkerülendő — az öregségi

nyugdíj mindenkori legkisebb összegét tekinti mércének. (Az összeszámítás alól kivétel a vakok személyi járadéka.)

3. Az indítványozók szerint a megváltozott jogszabályi rendelkezések sértik a szociális biztonsághoz való jogot.

Az Alkotmány 70/E. §-a szerint az állam többféle típusú szociális intézmény segítségével köteles a szociális biztonságról gondoskodni. Az indítványban érintett házastársi pótlék esetében nyilvánvalóan az egyéb szociális ellátások közé tartozó segélyezési karakterű ellátásról van szó. Ezen ellátások módosítására, átalakítására, átcsoportosítására az állam széles körű jogosítványokkal rendelkezik. [26/1993. (IV. 29.) AB határozat, ABH 1993. 196, 199, 200.] Annak megítélésekor, hogy a ténylegesen élvezett szolgáltatásokból mit és hogyan lehet alkotmányosan megvonni, a szociális jogok annyiban játszanak szerepet, hogy az elvonások folytán a szociális ellátás mértéke egészében nem csökkenhet a 70/E. § szerint megkövetelhető minimális szint alá. [43/1995. (VI. 30.) AB határozat, ABH 1995. 188, 192; 32/1998. (VI. 25.) AB határozat, ABH 1998. 251, 254.] A 32/1998. (VI. 25.) AB határozat pedig a következőket állapította meg: „az Alkotmány 70/E. §-ában meghatározott szociális biztonsághoz való jog a szociális ellátások összessége által nyújtandó olyan megélhetési minimum állami biztosítást tartalmazza, amely elengedhetetlen az emberi méltósághoz való jog megvalósulásához.” (ABH 1998, 251, 254.) Az Alkotmánybíróság továbbá azt is kimondta, hogy a szociális biztonság nem jelent sem biztosított jövedelmet, sem pedig azt, hogy az állampolgárok egyszer elért életszínvonala a gazdasági viszonyok kedvezőtlen alakulása következtében ne csökkenhetne [5/1998. (III. 1.) AB határozat, ABH 1998, 82, 84—85.]. Ebből eredően az egyéb szociális ellátások körébe tartozó szolgáltatások keretében az arra rászorultaknak csak arra van alapvető joguk, hogy az ellátás iránti igényük elbírálása azonos szempontok alapján, tárgyilagosan, hátrányos megkülönböztetés nélkül, az elbírálásra vonatkozó eljárási szabályok korrekt alkalmazásával történjen, de nincs joguk meghatározott mértékű rendszeres jövedelemre.

4. Az indítványozók álláspontja szerint a sérelmezett jogszabályi rendelkezések sértik az Alkotmány 8. § (2) bekezdésében foglaltakat, mely szerint alapvető jogokra és köteleességekre vonatkozó szabályokat törvényben kell megállapítani.

Ezzel összefüggésben az Alkotmánybíróság felhívja a figyelmet arra, hogy a korábbi szabályozás túlnyomórészt rendeleti szintű volt (a Tb. tv. csak említést tett a házastársi pótlékról) és éppen az új szabályozás emelte törvényi szintre a házastársi pótlék leglényegesebb elemeinek jogszabályi rögzítését, azzal, hogy a végrehajtási előírások továbbra is alsóbb szintű normákban kerültek szabályozásra.

Az Alkotmánybíróság egyúttal nem tartja megalapozottnak az indítványozók azon érvelését sem, miszerint a sérelmezett törvényi rendelkezés ellentétes a Tb. tv. előírásaival. Szükségesnek tűnik megjegyezni, hogy a Tb. tv.

1997. december 31-ig volt hatályban, míg a sérelmezett jogi szabályozás 1998. január 1-jével lépett életbe.

5. Az indítványozók utaltak arra is, hogy az R. törvényi szabályozásba ütközik, mivel álláspontjuk szerint az Áe.-ben foglaltakat sérti, hogy a Nyugdíjfolyósító Igazgatóság „visszavonó” határozatok sorát hozza meg, s ezzel „jóhiszeműen szerzett és gyakorolt jogokat” sért.

A Tb. tv. végrehajtásáról szóló Vhr. igen részletesen szabályozta a határozathozatal eseteit, s e körben szolt a megállapító és elutasító határozatok mellett azokról az esetekről is amikor az ellátás csökkentéséről, szüneteltetéséről, vagy éppen megszüntetéséről kellett határozatot hozni, arra tekintettel, hogy a jogosult körülményeiben változás állt be (pl. túllépte a jogosultsági összeghatárt, vagy a meghatározott jövedelemszintet stb.). A házastársi pótlék ebből a szempontból már korábban is feltételektől függő ellátás volt, így ebben az összefüggésben fel sem merülhet a — hagyományos értelemben vett — szerzett jogok kérdése.

Mindezeket túl az indítványozók által vitatott új döntések nem a korábbi határozatok visszavonása, hanem — a módosított törvényi szabályoknak megfelelő — új, önálló határozatok formájában születtek. Az új jogi szabályozás eredményeként a címzett változása is egy olyan feltételbeli módosulás amelynek eredményeként a korábbi házastársi pótlék folyósításának megszüntetésére (és nem az arról szóló határozat visszavonására) került sor, azonban ezzel egyidejűleg az új címzett számára — amennyiben az egyéb feltételek fennálltak — a házastársi pótlék megállapítása egy új, önálló határozat formájában történt. Mind a megszüntető, mind pedig az új jogosultnak szóló határozat olyan önálló döntésnek minősül, amely ellen a jogorvoslati lehetőség, valamint a közigazgatási határozat bíróság előtti felülvizsgálatának lehetősége biztosított.

Megalapozatlan tehát az indítványozóknak az az álláspontja, amellyel az Áe. 61. § (5) bekezdésében foglaltaknak a megsértésére hivatkoznak.

6. Fentiekre tekintettel az Alkotmánybíróság megállapította, hogy a jogalkotó a sérelmezett jogszabályi rendelkezés megalkotásával nem sértette meg az Alkotmány — indítványozók által megjelölt — szakaszait, ezért az Alkotmánybíróság a rendelkező részben foglaltak szerint határozott.

Az Alkotmánybíróság a határozat közzétételét az ügy jelentőségére és az ügyvel kapcsolatos közérdeklődésre tekintettel rendelte el.

Dr. Németh János s. k.,
az Alkotmánybíróság elnöke

Dr. Bagi István s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Németh János s. k.,
az Alkotmánybíróság elnöke,
az aláírásban akadályozott
dr. Bihari Mihály
alkotmánybíró helyett

Dr. Czucz Ottó s. k.,
előadó alkotmánybíró

Dr. Erdei Árpád s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Harmathy Attila s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Holló András s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Kiss László s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Kukorelli István s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Strausz János s. k.,
alkotmánybíró

Dr. Tersztyánszkyné
dr. Vasadi Éva s. k.,
alkotmánybíró

Alkotmánybírósági ügyszám: 197/B/1998.

Szerkeszti a Miniszterelnöki Hivatal, a szerkesztőbizottság közreműködésével.
A szerkesztőbizottság elnöke: dr. Bártfai Béla, társelnöke: Nyéki József.
A szerkesztésért felelős: dr. Müller György. Budapest V., Kossuth tér 1—3.
Kiadja a Magyar Hivatalos Közlönykiadó. Felelős kiadó: dr. Korda Judit vezérigazgató.
Budapest VIII., Somogyi Béla u. 6. Telefon: 266-9290.

Előfizetésben megrendelhető a Magyar Hivatalos Közlönykiadónál
Budapest VIII., Somogyi Béla u. 6., 1394 Budapest 62. Pf. 357, vagy faxon 318-6668.
Előfizetésben terjeszti a Magyar Hivatalos Közlönykiadó a FÁMA Rt. közreműködésével. Telefon/fax: 266-6567.
Információ: Tel./fax: 317-9999, 266-9290/245, 246 mellék.
Példányonként megvásárolható a kiadó Budapest VIII., Somogyi B. u. 6. (tel./fax: 267-2780) szám alatti közlönypultjában.
Éves előfizetési díj: 42 336 Ft. Egy példány ára: 110 Ft 16 oldal terjedelemtől, utána + 8 oldalanként + 55 Ft.
A kiadó az előfizetési díj évközbéli emelésének jogát fenntartja.

HU ISSN 0076—2407

00.0491 — Nyomja a Magyar Hivatalos Közlönykiadó Lajosmizsei Nyomdája. Felelős vezető: Burján Norbert.