

**EudraLex**

**Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai**

**4. Kötet**

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek  
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának  
EU Útmutatói**

**1. Rész**

**3. Fejezet: Helyiségek és Berendezések**

**A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai:** Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

**A dokumentum státusza:** Felülvizsgálat

**A változtatások okai:** Csak a 6. szakaszt érte változtatás az 5. Fejezetben is szereplő keresztszennyeződések megelőzésére vonatkozóan.

**Hatályosság kezdete:** 2015. március 1. Mindenesetre a 6. szakaszban említett toxikológiai értékelést végre kell hajtani:

- a 2015. június 1-től kezdődően minden nem-dedikált létesítménybe újonnan bevezetett gyógyszerre;
- 2015. december 1. előtt azon gyógyszerek esetében, amelyeket 2015. május 31-én már gyártottak egy közös gyártóüzemben, amely kizárólag emberi felhasználásra szánt gyógyszereket állít elő, vagy mind emberi felhasználásra szánt gyógyszereket és állatgyógyászati készítményeket is állít elő;
- 2016. június 1. előtt azon állatgyógyászati készítmények esetében, amelyeket 2015. május 31-én már gyártottak egy olyan közös gyártóüzemben, amely kizárólag állatgyógyászati készítményeket gyárt.

## **ALAPELV**

A helyiségeket és a berendezéseket úgy kell elhelyezni, kialakítani, megépíteni, igazítani és fenntartani, hogy azok megfelelőek legyenek a végrehajtandó műveletek elvégzéséhez. Az elrendezésüknek és kialakításuknak úgy kell történnie, hogy azok minimalizálják a hibázás kockázatát, lehetővé tegyék a hatékony tisztítást és karbantartást, illetve megakadályozzák a keresztszennyeződést, a por és kosz felgyülemelését, illetve általánosságban bármilyen a termékminőséget hátrányosan befolyásoló esemény létrejöttét.

## **HELYISÉGEK**

### ***Általánosságok***

- 3.1 A helyiségeket olyan környezetben kell elhelyezni - a gyártás védelmezését figyelembe véve -, amely minimális szennyezési kockázatot jelent az anyagokra és a termékekre nézve.
- 3.2 A helyiségek fenntartásánál óvatosan kell eljárni, így biztosítván, hogy a javítási és karbantartási műveletek nem jelentenek semmilyen veszélyt a termékek minőségére nézve. Tisztítani kell őket, és ahol az alkalmazható, az előírt eljárások szerint fertőtleníteni is.
- 3.3 A megvilágításnak, hőmérsékletnek, páratartalomnak és légkezelésnek megfelelőnek kell lennie, hogy közvetlenül vagy közvetve se lehessenek negatív befolyással a gyógyszerre a gyártás vagy raktározás során, vagy a berendezések pontos működésére.
- 3.4 A helyiségeket úgy kell kialakítani és felszerelni, hogy maximális védelmet nyújtsanak a rovarok vagy egyéb állatok behatolása ellen.
- 3.5 Meg kell történnie a megfelelő óvintézkedéseknek a jogosulatlan emberek behatolásának megakadályozására. A gyártási, raktározási és minőség-ellenőrzési területek nem használhatóak olyan emberek számára közlekedési útvonalként, akik nem azokon a területeken dolgoznak.

### ***Gyártási terület***

- 3.6 A gyártási létesítmények megfelelő kialakításával és működtetésével, minden termékre nézve meg kell előzni a keresztszennyeződések létrejöttét. A keresztszennyeződések megelőzésére vonatkozó intézkedések nagyságrendjének arányban kell állniuk a kockázatok mértékével. QRM elvek szerint kell történnie a kockázatok megállapításának és ellenőrzésének.

A kockázat nagyságától függően, szükséges lehet a helyiségek és a berendezések gyártási és/vagy csomagolási műveletekhez való dedikálása, az egyes gyógyszerek által jelentett kockázat kontrollálása végett.

A gyártáshoz dedikált létesítmények szükségeltetnek, ha egy gyógyszer kockázatot jelent, mert:

- i. a kockázatot nem lehet megfelelően kontrollálni műveleti és/vagy technikai intézkedések segítségével,
- ii. a toxikológiai értékelésből származó tudományos adatok alapján a kockázat nem kontrollálható (pl. a magas fokú szenzibiláló hatású anyagok - mint a béta-laktámok - által jelentett allergén potenciál) vagy
- iii. a toxikológiai értékelésből származó, releváns maradékanyag-határértékeket nem lehet validált analitikai módszerrel elégséges módon meghatározni.

További útmutatás található az 5. Fejezetben és a 2., 3., 4., 5. és 6. Mellékletekben.

3.7 A helyiségeket lehetőleg úgy kell kialakítani, hogy lehetővé tegyék, hogy a gyártás a műveletek sorrendiségének megfelelően és a megkövetelt tisztasági szintekre vonatkozó logikai sorrendben összekötött területeken menjen végbe.

3.8 A megfelelő munka- és gyártásközi területnek lehetővé kell tennie a berendezések és anyagok logikus elhelyezését, így minimalizálva a különböző gyógyszerek vagy komponenseik összekeverésének kockázatát, és minimalizálja bármely gyártási vagy ellenőrzési lépés kihagyásának vagy rosszkor történő alkalmazásának a kockázatát.

3.9 Ahol a kiindulási és csomagolóanyagok, gyártásközi vagy ömlesztett termékek a környezettel érintkeznek, ott a belső felületeknek (falak, padlók és plafonok) simának, repedésektől és rossz illeszkedésektől mentesnek kell lenniük, nem válhatnak le róluk részecskék, illetve lehetővé kell tenniük a könnyű és hatékony tisztítást, és ha szükséges, a fertőtlenítést is.

3.10 A csőhálózatot, a lámpatesteket, a szellőzőnyílásokat és az egyéb szolgáltató rendszereket úgy kell kialakítani és elhelyezni, hogy elkerüljék a nehezen tisztítható helyek, mélyedések kialakulását. Amennyire csak lehetséges, hozzáférhetőnek kell lenniük a karbantartások céljára, a gyártóterületeken kívülről is.

3.11 A csatornáknak megfelelő méretűeknek kell lenniük és rendelkezniük kell bűzelzáró csapdákkal. A nyitott csatornák kialakítását mellőzni kell, ahol az lehetséges, de ha mégis szükségesek, akkor sekélynek kell lenniük, hogy lehetővé tegyék a könnyű tisztítást és fertőtlenítést.

- 3.12 A gyártási területeket légáramlás-ellenőrző létesítmények (beleértve a hőmérsékletet, és ahol szükséges, a páratartalmat és szűrést is) segítségével hatékonyan kell szellőztetni, tekintettel a bennük kezelt termékekre, a kivitelezett műveletekre és a külső környezetre.
- 3.13 Általános esetben a kiindulási anyagok kimérését egy erre a célra létesített külön helyiségben kell végezni.
- 3.14 Azokban az esetekben, ahol por keletkezik (pl. mintavételezés során, leméréskor, keveréskor és műveletek végrehajtásakor, száraz termékek csomagolásakor), külön óvintézkedéseket kell tenni a keresztszennyeződés elkerülésére és a tisztítás elősegítésére.
- 3.15 A gyógyszerek csomagolására szánt helyiségeknek specifikusan megtervezettnek és kialakítottaknak kell lennie az összekeveredések és keresztszennyeződések megakadályozása végett.
- 3.16 A gyártási területeknek jól megvilágítottaknak kell lenniük, különösképpen ahol vizuális on-line ellenőrzések történnek.
- 3.17 Lehetséges gyártásközi ellenőrzéseket végezni a gyártási területen belül, amennyiben biztosított, hogy azok nem hordoznak magukban semmilyen kockázatot a gyártásra nézve.

### ***Raktárterületek***

- 3.18 A raktárterületeknek elegendő kapacitással kell rendelkezniük, hogy lehetővé tegyék a különböző kategóriákba tartozó anyagok és termékek rendezett tárolását: kiindulási és csomagolási anyagok, köztitermékek, ömlesztett és késztermékek, karanténban lévő termékek, visszautasított, felszabadított, visszaküldött vagy visszahívott termékek.
- 3.19 A raktárterületeket úgy kell kialakítani vagy módosítani, hogy biztosítva legyenek a helyes raktározási körülmények. Különösen tisztának és száraznak kell lenniük és az elfogadható hőmérsékleti határok között kell tartani őket. Ahol különleges raktározási körülmények szükségeltetnek (pl. hőmérséklet, páratartalom tekintetében), ott ezeket biztosítani kell, ellenőrizni és monitorozni.
- 3.20 A bevételezési és kiadási öblöknek védelmet kell nyújtania az időjárás viszontagságaitól az anyagok és termékek számára. A bevételezési területeket úgy kell kialakítani és berendezni, hogy lehetővé tegyék a bejövő anyagok raktározás előtti tisztítását, ahol az szükséges.
- 3.21 Ahol a karantén státuszú területek elkülönítésével biztosítják, ott ezen területeket egyértelműen meg kell jelölni és csak erre felhatalmazott személyek által szabad hozzáférhetőnek lennie. Bármilyen, a fizikai karantént helyettesítő rendszernek, azzal azonos szintű biztonságot kell nyújtania.

- 3.22 A kiindulási anyagok mintavételezéséhez normál esetben külön helyiséget kell biztosítani. Ha a mintavételezést a raktározási területen végzik, akkor azt a szennyezést vagy keresztszennyeződést megelőző módon kell végrehajtani.
- 3.23 A visszautasított, visszahívott és visszaküldött anyagok vagy termékek számára külön elkülönített területeket kell biztosítani.
- 3.24 A magas aktivitással rendelkező anyagokat vagy termékeket biztonságos és őrzött területeken kell tárolni.
- 3.25 A nyomtatott szöveggel ellátott csomagolóanyagok kritikusnak minősülnek a gyógyszer megfelelőségének szempontjából, és különös figyelmet kell biztosítani ezen anyagok biztonságos és őrzött tárolására.

### ***Minőség-ellenőrzési Területek***

- 3.26 Normál esetben a Minőség-ellenőrző Laboratóriumokat el kell választani a gyártási területektől. Ez különösképpen fontos a biológikumok, mikrobiológikumok és radioaktív izotópok ellenőrzését végző laboratóriumok eseteit tekintve, melyeket szintén el kell választani egymástól.
- 3.27 Az ellenőrzési laboratóriumokat úgy kell kialakítani, hogy megfeleljenek a bennük elvégzett műveletek számára. Elegendő helyet kell biztosítani az összekeveredések és keresztszennyeződések elkerülésének céljából. Megfelelő és elegendő tárolóhellyel kell rendelkezni a minták és feljegyzések tárolására.
- 3.28 Szükséges lehet elkülönített területek létrehozása az érzékeny eszközök vibrációtól, elektromos interferenciától, párától stb. való védelme végett.
- 3.29 Speciális követelmények vonatkoznak a különleges anyagokkal (pl. biológiai vagy radioaktív minták) dolgozó laboratóriumokra.

### ***Kiegészítő Területek***

- 3.30 A pihenő és étkezési területeket el kell választani a többi területtől.
- 3.31 Az öltözköcsere, mosás és toalette célú létesítményeknek egyszerűen elérhetőnek kell lenniük és méretüknek arányosnak kell lennie a felhasználók számával. A toalettek nem nyílhatnak közvetlenül a gyártási vagy raktárterületekre.
- 3.32 A karbantartási műhelyeket a lehető legjobban el kell különíteni a gyártási területektől. Amennyiben alkatrészeket vagy eszközöket tárolnak a gyártási területen, akkor azokat külön helyiségekben vagy zárható szekrényekben kell tartani.

3.33 Az állatházakat jól el kell különíteni a többi területtől, és külön bejáratral (az állatok megközelítéséhez) és légkezelő létesítményekkel kell rendelkezniük.

## **BERENDEZÉSEK**

3.34 A gyártóberendezést úgy kell kialakítani, elhelyezni és fenntartani, hogy megfeleljen rendelt feladatának elvégzésére.

3.35 A javítási és karbantartási műveletek nem jelenthetnek semmilyen veszélyt a termékek minőségére nézve.

3.36 A gyártási berendezést úgy kell kialakítani, hogy könnyen és teljesen megtisztítható legyen. Részletes és írott eljárások szerint kell tisztítani és csak tiszta és száraz állapotban lehet tárolni.

3.37 A mosó és tisztító berendezést úgy kell kiválasztani és használni, hogy az ne lehessen szennyezés forrása.

3.38 A berendezést úgy kell üzembe helyezni, hogy az lehetetlenné tegyen bármilyen hiba- vagy szennyezési kockázatot.

3.39 A gyártási berendezés nem jelenthet semmilyen veszélyt a termékekre nézve. A gyártási berendezések a termékkel kapcsolatba lépő részei nem lehetnek olyan mértékben reaktívak, bomlóak vagy abszorbatívak, hogy azok hatással lehessenek a termék minőségére, és így veszélyt jelenthessenek.

3.40 A gyártási és ellenőrzési műveletekhez megfelelő skálával és precizitással rendelkező mérlegeknek és mérőberendezéseknek kell rendelkezésre állniuk.

3.41 A mérő-, súlymérő-, adatrögzítő- és ellenőrzési berendezéseket meghatározott időközönként kalibrálni és ellenőrizni kell megfelelő módszerek szerint. Az ilyen vizsgálatokról készült feljegyzéseket meg kell őrizni.

3.42 A rögzített csöveken egyértelműen jelölni kell a tartalmukat és - ahol az alkalmazható - az áramlási irányt.

3.43 A desztillált, ionmentesített és - ahol az alkalmazható - az egyéb vízvezetékeket fertőtleníteni kell olyan írott eljárások szerint, amelyekben a mikrobiológiai szennyezéshatárok és a vizsgálandó mennyiségek részletezve vannak.

3.44 A meghibásodott berendezést - ha lehetséges - el kell távolítani a gyártási és minőség-ellenőrzési területekről, vagy legalább jelölni kell rajtuk, hogy hibásak.