

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

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

1. Rész

3. Fejezet: Helyiségek és Berendezések

A részletes iránymutatások 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 iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az 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 keresztzennyeződések megelőzésére vonatkozóan.

Hatályosság kezdete: 2015. március 1. Mindenesetre a 6. szakaszban említett toxikológiai értékelést el kell végezni:

- 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 legyártottak egy közös gyártóüzemben, amely vagy 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 legyártottak 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

Általános elvek

- 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 biztosítva, hogy a javítási és karbantartási műveletek nem jelentenek semmilyen veszélyt a termékek minőségére nézve. A helyiségeket takarítani kell, és ahol az alkalmazható, írott eljárások szerint fertőtleníteni is.
- 3.3 A megvilágításnak, hőmérsékletnek, páratartalomnak és légkezelésnek megfelelőnek kell lenniük, hogy sem közvetlenül, sem közvetve ne lehessenek negatív befolyással a gyógyszerre a gyártás vagy raktározás során, vagy a berendezések helyes 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 hozni a megfelelő óvintézkedéseket 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 termék esetén meg kell előzni a keresztszennyeződést. A keresztszennyeződések megelőzésére vonatkozó intézkedések nagyságrendjének arányosnak kell lenniük a kockázatok mértékével. Minőségügyi Kockázatkezelési elvek szerint kell történnie a kockázatok meghatározásának és kontrollálásának.

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

Amennyiben egy gyógyszer kockázatot jelent, akkor gyártáshoz dedikált létesítmények szükségesek, ha:

- 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 értékeléssel meghatározott, 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 preferáltan úgy kell kialakítani, hogy lehetővé legyen téve, hogy a gyártás a műveletek sorrendiségének, és a megkövetelt tisztasági szintekre vonatkozó logikai sorrendnek megfelelően összekötött területeken történjen.
- 3.8 A megfelelő munka- és gyártásközi raktárterületnek lehetővé kell tennie a berendezések és anyagok logikus elhelyezését, így minimalizálva a különböző gyógyszerek vagy komponenseik összekeverésének kockázatát, és minimalizálva bármely gyártási vagy ellenőrzési lépés kihagyásának, vagy rosszkor történő alkalmazásának a kockázatát.
- 3.9 Ahol az alap- és csomagolóanyagok, a 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 búzelzáró csapdákkal. A nyitott csatornák kialakítását mellőzni kell – ahol az lehetséges –, de ha mégis szükségesek, akkor sekélynek kell lenniük, hogy lehetővé legyen téve a könnyű tisztítás és fertőtlenítés.
- 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 az alapanyagok 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 megakadályozására és a takarítás elősegítésére.
- 3.15 A gyógyszerek csomagolására szánt helyiségeknek specifikusan megtervezettnek és kialakítottnak kell lenniük az összekeveredések és keresztszennyeződések megakadályozása miatt.
- 3.16 A gyártási területeknek jól megvilágítottnak kell lenniük, különösképpen ahol vizuális on-line ellenőrzések történnek.

3.17 Abban az esetben lehetséges gyártásközi ellenőrzéseket végezni a gyártási területen belül, amennyiben biztosított, hogy azok semmilyen módon nem jelentenek veszélyt a gyártásra.

Raktárterületek

3.18 A raktárterületeknek elegendő kapacitással kell rendelkezniük, hogy lehetővé tegyék a különböző kategóriákba tartozó anyagok és termékek rendezett tárolását: alap- és csomagolási anyagok, közti-termékek, 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. Különösképpen tisztának és száraznak kell lenniük, illetve az elfogadható hőmérsékleti határok között kell tartani őket. Ahol különleges raktározási körülmények szükségesek (pl. hőmérséklet, páratartalom tekintetében), ott ezeket biztosítani kell, ellenőrizni és monitorozni.

3.20 A bevételezési és kiadási öblőknek védelmet kell nyújtaniuk az anyagok és termékek számára az időjárás viszontagságaival szemben. A bevételezési területeket úgy kell kialakítani és berendezni, hogy ahol az szükséges, lehetővé legyen téve a bejövő anyagok raktározás előtti megtisztítása.

3.21 Ahol a karantén státuszú területek elkülönítésével biztosítják, ott ezeket a területeket egyértelműen meg kell jelölni és csak az erre felhatalmazott személyek által szabad hozzáférhetőnek lenniük. Bármilyen, a fizikai karantént helyettesítő rendszernek, azzal azonos szintű biztonságot kell nyújtania.

3.22 Az alapanyagok mintavételezéséhez normál esetben külön helyiséget kell biztosítani. Ha a mintavételezést a raktározási területen végzik, akkor azt a szennyezést vagy keresztszennyeződést megakadályozó módon kell végrehajtani.

3.23 A visszautasított, visszahívott és visszaküldött anyagok vagy termékek számára 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 megfeleléségének szempontjából, és külön 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 ellenőrző laboratóriumokat úgy kell kialakítani, hogy megfeleljenek az ott végzendő műveletek elvégzésére. Elegendő helyet kell biztosítani az összekeveredések és a

keresztszennyeződések megakadályozására. Megfelelő és elegendő raktárhellyel kell rendelkezniük a minták és feljegyzések tárolására.

- 3.28 Szükséges lehet elkülönített területek létrehozása az érzékeny eszközök vibrációtól, elektromos interferenciától, párától stb. való védelmére.
- 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 öltözőcsere, mosás és toalette célra kialakított létesítményeknek könnyen elérhetőnek kell lenniük és a méretüknek arányosnak kell lennie a használók számával. A toalettek nem nyílhatnak közvetlenül a gyártási vagy raktárterületekre.
- 3.32 A karbantartó 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 tárolni.
- 3.33 Az állatházakat jól el kell különíteni a többi területtől, és külön bejárattal (az állatok megközelítéséhez) és légkezelő létesítményekkel kell ellátni.

BERENDEZÉSEK

- 3.34 A gyártóberendezéseket úgy kell kialakítani, elhelyezni és fenntartani, hogy megfelelőek legyenek a feladatok elvégzésére.
- 3.35 A javítási és karbantartási műveletek nem jelenthetnek semmilyen veszélyt a termékek minőségére.
- 3.36 A gyártási berendezéseket úgy kell kialakítani, hogy könnyen és teljes mértékben megtisztíthatóak legyenek. Részletes és írott eljárások szerint kell tisztítani, és csak tiszta és száraz állapotban szabad tárolni azokat.
- 3.37 A mosó és tisztító berendezéseket úgy kell kiválasztani és használni, hogy ne lehessenek szennyezési források.
- 3.38 A berendezéseket minden hibát és szennyeződési kockázatot megelőző módon kell üzembe helyezni.
- 3.39 A gyártási berendezések nem jelenthetnek semmilyen veszélyt a termékekre. A gyártási berendezéseknek 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 tartományú és precizitású mérlegeknek és mérőberendezéseknek kell rendelkezésre állniuk.
- 3.41 A mérő-, súlymérő-, adatrögzítő- és ellenőrző 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 részletezve vannak a mikrobiológiai szennyezési határok és a vizsgálandó mennyiségek.
- 3.44 A meghibásodott berendezéseket – ha lehetséges – el kell távolítani a gyártási és minőség-ellenőrzési területekről, vagy legalább jelölni kell rajtuk, hogy hibásak.