



EURÓPAI BIZOTTSÁG
EGÉSZSÉG- ÉS FOGYASZTÓÜGYI FŐIGAZGATÓSÁG

Egészségügyi rendszerek és termékek
**Gyógyszerek – minőség, biztonságosság és
hatékonyság**

Brüsszel, 2014. augusztus
13. Ares(2014)2674284

EudraLex

A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban

4. kötet

Helyes Gyógyszergyártási gyakorlat Emberi és állatgyógyászati

felhasználásra szánt gyógyszerek II. rész:

Kiindulási anyagként használt aktív anyagokra vonatkozó alapvető követelmények

A dokumentumállapota:Felülvizsgálat.

A változások**okai:**A 1.2. szakasz felülvizsgálata a GMP-útmutató különböző mellékleteinek befejezett felülvizsgálatának figyelembevétele érdekében, és így az I. rész már nem követhető a kiindulási anyagoknál használt hatóanyagok esetében. Ezen túlmenően a II. rész 17. szakasza és az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagaina vonatkozó helyes forgalmazási gyakorlatokról szóló közelgő iránymutatások közötti kapcsolat tisztázása az 1.2 ponttal egészült ki. A 2.21. szakasz 20. mellékletére vonatkozó elavult hivatkozást módosították

A működésbe lépéshatárideje: **2014. szeptember 1.**

Tartalomjegyzék

1 Bevezetés

- 1.1 Célkitűzés
- 1.2 A szabályozás alkalmazhatósága
- 1.3 Hatály

2 Minőségirányítás

- 2.1 Alapelvek
- 2.2 Minőség Kockázatkezelés
- 2.3 A minőségi egység(ek) felelőssége
- 2.4 A termelési tevékenységekért való felelősség
- 2.5 Belső ellenőrzések (önálló ellenőrzés)
- 2.6 Termékminőségi felülvizsgálat

3 Személyzet

- 3.1 Személyzeti képesítések
- 3.2 Személyi higiénia
- 3.3 Tanácsadók

4 Épületek és létesítmények

- 4.1 Tervezés és kivitelezés
- 4.2 Közművek
- 4.3 Víz
- 4.4 Elszigetelés
- 4.5 Világítás
- 4.6 Szennyvizet és hulladékmentességet
- 4.7 Higiénia és karbantartás

5 Feldolgozó berendezések

- 5.1 Tervezés és kivitelezés
- 5.2 Berendezések karbantartása és tisztítása
- 5.3 Kalibrálás
- 5.4 Számítógépes rendszerek

6 Dokumentáció és nyilvántartás

- 6.1 Dokumentációs rendszer és előírások
- 6.2 Berendezések tisztítási és használati nyilvántartása
- 6.3 Nyers anyagok, közvetítők, API címkézési és csomagolási anyagok nyilvántartása
- 6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)
- 6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)
- 6.6 Laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartás
- 6.7 Gyártási tétel rekord felülvizsgálata

7 Anyaggazdálkodás

- 7.1 Általános C ontrollok
- 7.2 Átvételi elismervény és karantén
- 7.3 A bejövő gyártási anyagok mintavétele és vizsgálata
- 7.4 Tárolás
- 7.5 Újraértékelés

8 Gyártás és feldolgozás közbeni ellenőrzések

- 8.1 Termelési műveletek
- 8.2 Időkorlátok
- 8.3 Folyamat közbeni mintavétel és ellenőrzés
- 8.4 Közvetítők vagy API-k keverőelemei
- 8.5 A szennyeződések ellenőrzése

9 Az API-k és közvetítők csomagolása és azonosítása

- 9.1 Általános
- 9.2 Csomagolóanyagok
- 9.3 Címkekibocsátás és ellenőrzés
- 9.4 Csomagolási és címkézési műveletek

10 Tárolás és elosztás

- 10.1 W a lakhatási eljárások
- 10.2 Forgalmazási eljárások

11 Laboratóriumi ellenőrzések

- 11.1 Általános kontrolllok
- 11.2 Közvetítők és API-k tesztelése
- 11.3 Az analitikai eljárások validálása
- 11.4 Analitikai tanúsítványok
- 11.5 Az API-k stabilitásának nyomon követése
- 11.6 Lejárat és ismételt randizás
- 11.7 Tartalék/megőrzési minták

12 Az érvényesítés

- 12.1 Az érvényesítési politika
- 12.2 Validálási dokumentáció
- 12.3 Képesítés
- 12.4 A folyamatok validálásának megközelítései
- 12.5 Folyamat-hitelesítési program
- 12.6 A hitelesített rendszerek időszakos felülvizsgálata
- 12.7 A tisztítás érvényesítése
- 12.8 Vali dati on of Analyti cal Módszerek

13 A vezérlés megváltoztatása

14 Az anyagok elutasítása és újrafelhasználása

- 14.1 Elutasítás
- 14.2 Újrafeldolgozás
- 14.3 Átdolgozás
- 14.4 Az anyagok és oldószerek helyreállítása
- 14.5 Visszatérés

15 Panaszok és visszaemlékezések

16 Szerződéses gyártók (beleértve a Laboratóriumokat is)

17 Ügynökök, brókerek, kereskedők, forgalmazók, újracsomagolók és újracímkezők

- 17.1 Alkalmazhatóság
- 17.2 Az elosztott API-k és közvetítők nyomon követhetősége
- 17.3 Minőségirányítás
- 17.4 API-k és közbensők átsomagolása, újracímkezése és tárolása
- 17.5 Stabilitás
- 17.6 Az információk átadása
- 17.7 A panaszok és visszaemlékezések kezelése
- 17.8 A visszatérések kezelése

18 A sejtkultúra/Természet által előállított API-k egyedi iránymutatása

- 18.1 Általános
- 18.2 A cellabank karbantartása és nyilvántartása
- 18.3 Sejtkultúra/Természet
- 18.4 Betakarítás, elszigetelés és megtisztítás
- 18.5 Vírus eltávolítása/inaktiváció lépései

19 Klinikai vizsgálatokban való alkalmazásra vonatkozó API-k

- 19.1 Általános
- 19.2 Minőség
- 19.3 Felszerelések és létesítmények
- 19.4 A nyers anyagok ellenőrzése
- 19.5 Termelés
- 19.6 Az érvényesítés
- 19.7 Változások
- 19.8 Laboratóriumi ellenőrzések
- 19.9 Dokumentáció

20 Szószedet

Bevezetés

Ezt az iránymutatást 2000 novemberében tették közzé a GMP-útmutató 18. mellékleteként, amely tükrözi az ICH Q7A-val kapcsolatos uniós megállapodást, és amelyet a gyártók és a GMP-felügyeletek önkéntes alapon alkalmaztak. A 2001/83/EK irányelv 46. cikkének f) pontja és a 2001/82/EK irányelv 50. cikkének f) pontja; a 2004/27/EK és a 2004/28/EK irányelvvel módosítottak szerint a gyártási engedély jogosultjai számára új kötelezettségeket kell előírni, hogy csak olyan hatóanyagokat használjanak, amelyeket a kiindulási anyagokra vonatkozóan a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően gyártottak. Az irányelvek továbbá azt állítják, hogy a hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit részletes iránymutatásként kell elfogadni. A tagállamok megállapodtak abban, hogy a GMP-útmutató II. részének létrehozásához szükséges részletes iránymutatások alapját a korábbi 18. melléklet szövegének kell képeznie.

1.1 Célkitűzés

Ezeknek az iránymutatásoknak a célja, hogy útmutatást nyújtsanak a megfelelő minőségirányítási rendszer keretében a hatóanyagok gyártásához használt helyes gyártási gyakorlattal kapcsolatban. Célja továbbá annak biztosítása, hogy a hatóanyagok megfeleljenek az általuk feltételezett vagy képviselt minőségi és tisztasági követelményeknek.

Ebben az iránymutatásban a „gyártás” magában foglalja az anyagok átvételével, gyártásával, csomagolásával, átcsomagolásával, címkézésével, átcímkézésével, minőségellenőrzésével, kibocsátásával, tárolásával és forgalmazásával kapcsolatos valamennyi műveletet, valamint a kapcsolódó ellenőrzéseket. A „később” kifejezés olyan ajánlásokat jelöl, amelyeket várhatóan alkalmazni kell, kivéve, ha a GMP-útmutató vonatkozó mellékletei alkalmazhatatlannak bizonyulnak, módosítják, vagy helyébe olyan alternatíva lép, amely bizonyítottan legalább azonos szintű minőségbiztosítást biztosít.

A GMP-útmutató egésze nem terjed ki a gyártásban részt vevő személyzet biztonsági szempontjaira, sem a környezetvédelem szempontjaira. Ezek az ellenőrzések a gyártó saját felelősségi körébe tartoznak, és azokat a jogszabályok más részei szabályozzák.

Ezeknek az iránymutatásoknak nem célja a nyilvántartásba vételi követelmények meghatározása vagy a gyógyszerkönyvi követelmények módosítása, és nem érintik az illetékes hatóság azon képességét, hogy a forgalombahozatali/gyártási engedélyek keretében a hatóanyagokra vonatkozóan különleges nyilvántartási követelményeket állapítson meg. A regisztrációs okmányokban foglalt valamennyi kötelezettségvállalást teljesíteni kell.

1.2 Hatály

Ezeket az iránymutatásokat az emberi és állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagainak gyártására kell alkalmazni. Steril hatóanyagok gyártására csak közvetlenül a hatóanyag sterilizálását megelőző pontig vonatkoznak. A steril hatóanyagok sterilizálására és aszeptikus feldolgozására nem terjed ki, hanem a GMP 2003/94/EK irányelvben megállapított és a GMP-útmutatóban, beleértve annak 1. mellékletét is értelmezett elveivel és iránymutatásaival összhangban kell elvégezni.

Az állatgyógyászati felhasználásra szánt ektoparazitikumok esetében az ezen

iránymutatásokon kívül más szabványok is használhatók, amelyek biztosítják, hogy az anyag megfelelő minőségű legyen.

Ezek az iránymutatások kizárják a teljes vért és a plazmát, mivel a 2002/98/EK irányelv és az ezen irányelvet alátámasztó műszaki követelmények a vér gyűjtésére és vizsgálatára vonatkozó részletes követelményeket állapítják meg, ugyanakkor olyan hatóanyagokat is tartalmaznak, amelyek alapanyagként vérből vagy plazmából állítják elő.

Végül, ezek az iránymutatások nem vonatkoznak az ömlesztve csomagolt gyógyszerekre. Minden egyéb, a GMP-útmutató mellékleteiben, különösen a 2-7. mellékletben leírt eltérések hatálya alá tartozó aktív kiindulási anyagra vonatkoznak, amennyiben bizonyos hatóanyagtípusokra kiegészítő útmutatást lehet találni.

A 17. szakasz iránymutatást ad azoknak a feleknek, akik többek között hatóanyagot vagy köztes anyagot forgalmaznak vagy tárolnak. Ezt az iránymutatást a 2001/83/EK irányelv 47. cikkében említett, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagaina vonatkozó helyes forgalmazási gyakorlatok elveiről szóló iránymutatás egészíti ki.

A 19. szakasz útmutatást tartalmaz, amely csak a vizsgálati gyógyszerek előállításakor használt hatóanyagok gyártására vonatkozik, bár meg kell jegyezni, hogy a vizsgálati készítmény alkalmazása ebben az esetben, bár ajánlott, a közösségi jogszabályok nem írják elő.

Az „aktív anyag kiindulási anyaga” olyan nyersanyag, köztes anyag vagy hatóanyag, amelyet hatóanyag előállításához használnak, és amelyet a hatóanyag szerkezetébe jelentős szerkezeti töredékként építenek be. Az aktív anyag kezdőanyag lehet kereskedelmi cikk, egy vagy több szállítótól szerződés vagy kereskedelmi megállapodás alapján vásárolt vagy házon belül gyártott anyag. Az aktív anyagindító anyagok általában meghatározott kémiai tulajdonságokkal és szerkezettel rendelkeznek.

A gyártónak meg kell jelölnie és dokumentálnia kell annak a pontnak az indokait, ahol a hatóanyag előállítása megkezdődik. Szintetikus folyamatok esetében ez az a pont, ahol az „Aktív anyag kiindulási anyagok” bekerülnek a folyamatba. Más folyamatok (pl. erjedés, kitermelés, tisztítás stb.) esetében ezt az indoklást eseti alapon kell megállapítani. A 1. táblázat iránymutatást ad arra a pontra vonatkozóan, amikor az aktív anyag kiindulási anyagát általában bevezetik a folyamatba. Ettől a ponttól kezdve az ezen iránymutatásokban meghatározott megfelelő GMP-t kell alkalmazni ezekre a közbenső és/vagy hatóanyaggyártási lépésekre. Ez magában foglalná a hatóanyag minőségére gyakorolt hatás érdekében meghatározott kritikus folyamatlépések validálását is. Meg kell azonban jegyezni, hogy az a tény, hogy a gyártó egy folyamat lépésének jóváhagyását választja, nem szükségszerűen határozza meg ezt a lépést kritikusnak. Az ebben a dokumentumban szereplő útmutatást általában az 1. táblázatban szereplő szürke színű lépésekre kell alkalmazni. Ez nem jelenti azt, hogy minden bemutatott lépést be kell fejezni. A hatóanyaggyártásban a GMP szigorúsága növekedni fog, amint a folyamat a korai lépésektől a végső lépésekig, a tisztításig és a csomagolásig halad. A hatóanyagok fizikai feldolgozását, mint például a szemcseméret granulálását, bevonatát vagy fizikai manipulációját (pl. őrlés, mikronizálás), legalább ezen iránymutatások előírásainak megfelelően kell elvégezni. Ezek az iránymutatások nem vonatkoznak a meghatározott „Aktív anyag kezdőanyaga” első bevezetése előtti lépésekre.

Az iránymutatás fennmaradó részében az Active Pharmaceutical Összetevő (API) kifejezést ismételten alkalmazzák, és az „Aktív anyag” kifejezéssel felcserélhetőnek kell tekinteni. A II. rész 20. szakaszában szereplő szöveget csak a II. rész összefüggésében alkalmazható. Ugyanezen kifejezések némelyikét a GMP-útmutató I. része már

meghatározza, ezért ezeket csak az I. rész összefüggésében kell alkalmazni.

Táblázat:Ezen útmutató alkalmazása az API gyártására

A gyártás típusa	Ezen útmutató alkalmazása az ilyen típusú (szürke) lépésekre gyártás				
Vegyi anyag Gyártás	Az API kezdőanyagainak előállítása	Az API kezdőanyagának bevezetése a folyamatba	A közbenső(k) gyártása	Elszigeteltség valamint megtisztulás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
Állatból származó API források	Szerv, folyadék vagy szövet gyűjtése	Vágás, keverés és/vagy kezdeti feldolgozás	Az API kezdőanyagának bevezetése folyamat	Elszigeteltség valamint megtisztulás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
Növényi forrásokból kivont API	A létesítmény összegyűjtése	Vágás és kezdetű extrahálás(ok)	Az API kezdőanyagának bevezetése a folyamatba	Elszigeteltség valamint megtisztulás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
API-ként használt növényi kivonatok	A növények gyűjtése	Vágás és vágás kezdetű kivonás		Tovább kivonás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
API, amely a következőkből áll: kompakt vagy porított gyógynövények	Növények gyűjtése és/vagy termesztése és a betakarítás	Vágás/ingázás			Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
Biotechnológia:erjedés/sejtenyésztés	A Master cellabank és a working cellabank létrehozása	A működő cellabank karbantartása	Sejtkultúra és/vagy erjedés	Elszigeteltség valamint megtisztulás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás
„Klasszikus” fermentáció API előállításához	A cellabank létrehozása	A cellabank karbantartása	A sejtek erjedésbe történő bevezetése	Elszigeteltség valamint megtisztulás	Fizikai feldolgozás, valamint csomagolás

Increasing GMP requirements

Minőségirányítás

2.1 Alapelvek

2.10 A minőségnek a gyártásban részt vevő valamennyi személy felelősségi körébe kell tartoznia.

2.11 Minden gyártónak létre kell hoznia, dokumentálnia és végre kell hajtania egy hatékony rendszert a minőség kezelésére, amely magában foglalja a vezetőség és a megfelelő gyártó személyzet aktív részvételét.

2.12 A minőségirányítási rendszernek magában kell foglalnia a szervezeti struktúrát, eljárásokat, folyamatokat és erőforrásokat, valamint azokat a tevékenységeket, amelyek szükségesek annak biztosításához, hogy az API megfeleljen a minőségre és tisztaságra vonatkozó tervezett előírásoknak. Minden minőséggel kapcsolatos tevékenységet meg kell határozni és dokumentálni kell.

2.13 Olyan minőségi egység(ek)nek kell lenniük, amely független a termeléstől, és amely mind a minőségbiztosítási (QA), mind a minőségellenőrzési (QC) feladatokat *teljesíti*. Ez történhet külön minőségbiztosítási és minőségellenőrzési egységek, vagy egyetlen egyén vagy csoport formájában, a szervezet méretétől és szerkezetétől függően.

2.14 Meg kell határozni az intermedierek és API-k kibocsátására jogosult személyeket.

2.15 A minőséggel kapcsolatos valamennyi tevékenységet az elvégzésének időpontjában rögzíteni kell.

2.16 A megállapított eljárásoktól valóbármilyen eltérést dokumentálni és indokolni kell. A kritikus eltéréseket ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot és annak következtetéseit dokumentálni kell.

2.17 A minőségi egység(ek) általi értékelés kielégítő befejezése előtt egyetlen anyagot sem szabad kiengedni vagy felhasználni, kivéve, ha megfelelő rendszerek állnak rendelkezésre az ilyen felhasználás lehetővé tételére (pl. az 10.20. szakaszban leírt karantén alá helyezés vagy a nyersanyagok vagy közbensők használata az értékelés befejezéséig).

2.18 Eljárásokkal kell rendelkezni a felelős irányítás időben történő bejelentésére a szabályozási ellenőrzések, a GMP súlyos hiányosságai, a termékhibák és a kapcsolódó intézkedések (például a minőséggel kapcsolatos panaszok, visszahívások, szabályozási intézkedések stb.) tekintetében.

2.19 A minőségi célkitűzés megbízható eléréséhez átfogóan megtervezett és megfelelően végrehajtott minőségbiztosítási rendszerre van szükség, amely magában foglalja a helyes gyártási gyakorlatot, a minőségellenőrzést és a minőségkockázat-kezelést.

2.2 Minőség Kockázatkezelés

2.20 A minőségbiztosítási kockázatkezelés a hatóanyag minőségét érintő kockázatok értékelésének, ellenőrzésének, kommunikációjának és felülvizsgálatának módszeres folyamata. Proaktívan és visszamenőlegesen egyaránt alkalmazható.

2.21 A minőségbiztosítási rendszernek biztosítania kell, hogy:

- a minőségi kockázat értékelése tudományos ismereteken, a folyamattal kapcsolatos tapasztalatokon és végső soron a hatóanyag felhasználójával folytatott kommunikáción keresztül a beteg védelméhez való kapcsolódáson alapul.
- a minőségi kockázatkezelési folyamat erőfeszítésének, alakiságának és dokumentálásának szintje arányos a kockázat szintjével

A minőségi kockázatkezelés folyamataira és alkalmazására vonatkozó példák többek között a GMP-útmutató III. részében találhatók.

2.3 A minőségi egység(ek) felelőssége

2.30 A minőségi egység(ek)et minden minőséggel kapcsolatos kérdésben be kell vonni.

2.31 A minőségi egység(ek)nek felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk az összes megfelelő minőségi dokumentumot.

2.32 A független minőségi egység(ek) fő feladatait nem kell átruházni. Ezeket a felelősségeket

írásban kell leírni, és nem feltétlenül az alábbiakra kell korlátozni:

1. Minden API kiadásavagy elutasítása. Intermedierek felszabadítása vagy elutasítása a gyártó vállalaton kívüli felhasználásra;
2. A nyersanyagok, köztes anyagok, csomagolás és címkézési anyagok kibocsátására vagy elutasítására szolgáló rendszer létrehozása;
3. Az API forgalmazás céljából történő felszabadítása előtt felülvizsgálja a kritikus folyamatlépések befejezett gyártási tételeit és laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásait;
4. Annak biztosítása, hogy a kritikus eltéréseket megvizsgálják és megoldják;
5. Valamennyi előírás és gyártási utasítás jóváhagyása;
6. A közbenső API-k minőségét befolyásoló valamennyi eljárás jóváhagyása;
7. A belső ellenőrzések (önvizsgálatok) végrehajtásának biztosítása;
8. A közbenső és az API-szerződések gyártóinak jóváhagyása;
9. A köztes vagy API-minőséget potenciálisan befolyásoló változások jóváhagyása;
10. Az érvényesítési protokollok és jelentések felülvizsgálata és jóváhagyása;
11. A minőséggel kapcsolatos panaszok kivizsgálásának és megoldásának biztosítása;
12. Annak biztosítása, hogy hatékony rendszereket használjanak a kritikus berendezések karbantartására és kalibrálására;
13. Az anyagok megfelelő vizsgálatának és az eredmények jelentésének biztosítása;
14. Annak biztosítása, hogy rendelkezésre álljanak olyan stabilitási adatok, amelyek alátámasztják az API-k és/vagy adott esetben az intermedierek ismételt vizsgálatát vagy lejáratí idejét és tárolási körülményeit; valamint
15. Termékminőségi felülvizsgálatok elvégzése (a 2.5. szakaszban meghatározottak szerint)

2.4 A termelési tevékenységekért való felelősség

A termelési tevékenységekért való felelősséget írásban kell leírni, és nem feltétlenül az alábbiakra kell korlátozni:

1. A közbensők vagy API-k előállítására vonatkozó utasítások írásbeli eljárások szerinti előkészítése, felülvizsgálata, jóváhagyása és terjesztése;
2. API-k és adott esetben intermedierek előállítása az előre jóváhagyott utasításoknak megfelelően;
3. Az összes gyártási tételre vonatkozó nyilvántartás felülvizsgálata, valamint azok befejezésének és aláírásának biztosítása;
4. Annak biztosítása, hogy minden termelési eltérést bejelentsenek és értékeljenek, valamint hogy megvizsgálják a kritikus eltéréseket, és a következtetéseket rögzítsék;
5. Annak biztosítása, hogy a termelőlétesítmények tiszták és adott esetben fertőtlenítsék;
6. Annak biztosítása, hogy a szükséges kalibrálásokat elvégezzék és nyilvántartást vezessenek;
7. A helyiségek és berendezések karbantartásának és nyilvántartásának biztosítása;
8. Az érvényesítési jegyzőkönyvek és jelentések felülvizsgálatának és jóváhagyásának biztosítása;
9. A termékben, az eljárásban vagy a berendezésekben javasolt változtatások értékelése; valamint
10. Annak biztosítása, hogy az új és adott esetben módosított létesítmények és berendezések képzetek legyenek.

2.5 Belső ellenőrzések (önálló ellenőrzés)

2.50 Az API-k GMP-elveinek való megfelelés ellenőrzése érdekében a jóváhagyott ütemtervnek megfelelően rendszeres belső ellenőrzéseket kell végezni.

2.51 Az ellenőrzési megállapításokat és a korrekciós intézkedéseket dokumentálni kell, és a cég felelős vezetésének tudomására kell hozni. Az elfogadott korrekciós intézkedéseket időben és hatékonyan kell végrehajtani.

2.6 Termékminőségi felülvizsgálat

2.60 Az API-k rendszeres minőségi felülvizsgálatát a folyamat következetességének ellenőrzése céljából kell elvégezni. Az ilyen felülvizsgálatokat általában évente kell elvégezni és dokumentálni, és legalább a következőket kell tartalmaznia:

- A kritikus folyamat közbeni ellenőrzés és a kritikus API-vizsgálat eredményeinek felülvizsgálata;
- Valamennyi olyan tétel felülvizsgálata, amely nem felel meg a megállapított előírásoknak;
- Az összes kritikus eltérés vagy eltérés és a kapcsolódó vizsgálatok felülvizsgálata;
- A folyamatokban vagy analitikai módszerekben végrehajtott változások áttekintése;
- A stabilitás-ellenőrzési program eredményeinek áttekintése;
- A minőséggel kapcsolatos jelentések, panaszok és visszahívások felülvizsgálata; valamint
- A korrekciós intézkedések megfelelőségének felülvizsgálata.

2.61 E felülvizsgálati eredményeit értékelni kell, és értékelni kell, hogy szükség van-e korrekciós intézkedésekre vagy meghosszabbításra. Az ilyen korrekciós intézkedés okait dokumentálni kell. Az elfogadott korrekciós intézkedéseket időben és hatékonyan kell végrehajtani.

3 Személyzet

3.1 Személyzeti képesítések

3.10 Megfelelő számú, megfelelő oktatással, képzéssel és/vagy tapasztalattal rendelkező személyzetnek kell rendelkeznie az intermedierek és API-k gyártásának elvégzéséhez és felügyeletéhez.

3.11 Írásban meg kell határozni az intermedierek és API-k gyártásában részt vevő valamennyi személyzet felelősségét.

3.12 A képzést rendszeresen szakképzett személyeknek kell végezniük, és legalább azokat a műveleteket kell lefedniük, amelyeket a munkavállaló végez, valamint a GMP-nek a munkavállaló feladataihoz kapcsolódóan. A képzésről szóló feljegyzéseket meg kell őrizni. A képzést rendszeresen értékelni kell.

3.2 Személyi higiénia

3.20 A személyzetnek jó higiéniai és egészségügyi szokásokat kell gyakorolnia.

3.21 A személyzetnek tiszta ruhát kell viselnie, amely alkalmas arra a gyártási tevékenységre, amellyel részt vesz, és ezt a ruházatot szükség esetén át kell cserélni. Szükség esetén további védőruházatot, például fejet, arcot, kezét és karburkolót kell viselni, hogy védjük az intermediereket és az API-kat a szennyeződéstől.

3.22 A személyzetnek kerülnie kell az intermedierekkel vagy API-kkal való közvetlen érintkezést.

3.23 A dohányzást, az evést, az ivást, a rágást és az élelmiszer tárolását a gyártási területektől elkülönülő egyes kijelölt területekre kell korlátozni.

3.24 A fertőző betegségben szenvedő vagy a szervezet felszínén nyitott elváltozásokkal rendelkező személyzet nem folytathat olyan tevékenységeket, amelyek az API-k minőségének veszélyeztetését eredményezhetik. Minden olyan személyt, akinél (orvosi vizsgálat vagy felügyeleti megfigyelés útján) nyilvánvaló betegség vagy nyílt elváltozás áll fenn, ki kell zárni a tevékenységekből, amennyiben az egészségi állapot hátrányosan befolyásolhatja az API-k minőségét mindaddig, amíg az állapotot meg nem javítják, vagy a szakképzett egészségügyi személyzet nem állapítja meg, hogy a felvétel nem veszélyeztetné az API-k biztonságát vagy minőségét.

3.3 Tanácsadók

3.30 Az intermedierek vagy API-k gyártásával és ellenőrzésével foglalkozó tanácsadóknak megfelelő oktatással, képzéssel és tapasztalattal kell rendelkezniük, illetve ezek kombinációjával kell rendelkezniük ahhoz, hogy tanácsot adjanak a megtartásuk tárgyát képező témában.

3.31 Nyilvántartást kell vezetni, amely tartalmazza az e tanácsadók által nyújtott szolgáltatás nevét, címét, képesítését és típusát.

4 Épületek és létesítmények

4.1 Tervezés és kivitelezés

4.10 Az intermedierek és API-k gyártásához használt épületeket és létesítményeket úgy kell elhelyezni, megtervezni és megépíteni, hogy megkönnyítsék a tisztítást, karbantartást és a gyártás típusának és szakaszának megfelelő műveleteket. A létesítményeket úgy is meg kell tervezni, hogy a lehető legkisebbre csökkentsék a lehetséges szennyeződést. Amennyiben a köztes vagy API-re mikrobiológiai előírásokat állapítottak meg, a létesítményeket úgy kell kialakítani, hogy adott esetben korlátozzák a kifogásolható mikrobiológiai szennyező anyagoknak való kitettséget.

4.11 Az épületeknek és létesítményeknek megfelelő teret kell biztosítani a berendezések és anyagok rendezett elhelyezéséhez, hogy megelőzzék a keveredést és a szennyeződést.

4.12 Amennyiben maga a berendezés (pl. zárt vagy zárt rendszerek) biztosítja az anyag megfelelő védelmét, az ilyen berendezés a szabadban is elhelyezhető.

4.13 Az anyagoknak és a személyzetnek az épületen vagy létesítményeken keresztül történő áramlását úgy kell megtervezni, hogy megelőzzék a keveredést vagy a szennyeződést.

4.14 A következő tevékenységekre meghatározott területeket vagy egyéb ellenőrzési rendszereket kell meghatározni:

- A beérkező anyagok átvétele, azonosítása, mintavétele és karanténja, kibocsátásig vagy elutasításig;
- Quarantine kiadás előtt vagy elutasítása közbensők és API-k;
- Az intermedierek és API-k mintavétele;
- Tartott elutasított anyagok előtt további elrendezés (pl., visszatérés, újrafeldolgozás vagy megsemmisítés)
- A kibocsátott anyagok tárolása;

- Gyártási műveletek;
- Csomagolási és címkézési műveletek;és...Laborációs műveletek.

4.15 A személyzet számára megfelelő, tiszta mosó- és WC-létesítményeket kell biztosítani.Ezeket a mosólétesítményeket szükség szerint meleg és hideg vízzel, szappannal vagy mosószerrel, légszárítóval vagy egyszeres törülközővel kell felszerelni.A mosó- és WC-létesítményeket el kell különíteni, de könnyen hozzáférhetőnek kell lenniük a gyártási területektől.Adott esetben megfelelő zuhany- és/vagy öltöztetési lehetőséget kell biztosítani.

4.16 A laboratóriumi területeket/műveleteket általában el kell különíteni a termőterületektől.Egyes laboratóriumi területek, különösen a folyamat közbeni ellenőrzésekre használt területek a termelési területeken helyezkedhetnek el, feltéve, hogy a gyártási folyamat működése nem befolyásolja hátrányosan a laboratóriumi mérések pontosságát, és a laboratórium és annak működése nem befolyásolja hátrányosan a gyártási folyamatot vagy a közbenső vagy API-t.

4.2 Közművek

4.20 Minden olyan közműnek, amely hatással lehet a termék minőségére (pl. gőz, gázok, sűrített levegő, fűtés, szellőzés és légkondicionálás) minősítést kell kapnia és megfelelően ellenőriznie kell, és intézkedéseket kell hozni a határértékek túllépése esetén.E közüzemi rendszerek rajzainak rendelkezésre kell állniuk.

4.21 Adott esetben megfelelő szellőző-, légszűrő- és kipufogórendszereket kell biztosítani.Ezeket a rendszereket úgy kell megtervezni és gyártani, hogy a lehető legkisebb legyen a szennyeződés és a keresztszennyeződés kockázata, és a gyártási szakasznak megfelelően a légnyomás, a mikroorganizmusok (adott esetben), a por, a páratartalom és a hőmérséklet szabályozására szolgáló berendezéseket is magában kell foglalni.Különös figyelmet kell fordítani azokra a területekre, ahol az API-k ki vannak téve a környezetnek.

4.22 Ha a levegőt a termelőterületekre viszik vissza, megfelelő intézkedéseket kell tenni a szennyeződés és a keresztszennyeződés kockázatának ellenőrzésére.

4.23 A tartósan beépített csővezetéseket megfelelően meg kell határozni.Ez az egyes vonalak, dokumentációk, számítógép-vezérlő rendszerek vagy alternatív eszközök azonosításával valósítható meg.A csővezetéseket úgy kell elhelyezni, hogy elkerüljék a köztes vagy API szennyeződésének kockázatát.

4.24 A lefolyóknak megfelelő méretűeknek kell lenniük, és szükség esetén légleállást vagy megfelelő eszközt kell biztosítani a hátfónázás megakadályozására.

4.3 Víz

4.30 Az API-k gyártása során felhasznált vízről igazolni kell, hogy alkalmas a tervezett felhasználásra.

4.31 Eltérő indok hiányában a technológiai víznek legalább meg kell felelnie az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ivóvízminőségre vonatkozó iránymutatásainak.

4.32 Ha az ivóvíz (potenciális) víz nem elegendő az API minőségének biztosításához, és szigorúbb kémiai és/vagy mikrobiológiai vízminőségi előírásokat kell előírni, meg kell határozni a fizikai/kémiai jellemzőkre, a teljes mikrobiális számra, a kifogásolható szervezetekre és/vagy az endotoxinokra vonatkozó megfelelő előírásokat.

4.33 Amennyiben a folyamat során felhasznált vizet a gyártó egy meghatározott minőség elérése érdekében kezeli, a kezelési eljárást validálni és ellenőrizni kell a megfelelő

beavatkozási határértékekkel.

4.34 Amennyiben a nem steril API gyártója azt tervezi, vagy azt állítja, hogy steril (gyógyszeres) gyógyszer előállítására alkalmas, a végső izolálási és tisztítási lépésekben felhasznált vizet ellenőrizni és ellenőrizni kell az összes mikrobaszám, a kifogásolható szervezetek és az endotoxinok tekintetében.

4.4 Elszigetelés

4.40 A nagy szenzibilizáló anyagok, például penicillinek vagy cefalosporinok előállítása során célzott termelési területeket kell alkalmazni, amelyek magukban foglalhatják a létesítményeket, a levegőkezelő berendezéseket és/vagy a technológiai berendezéseket.

4.41 A meghatározott termőterületeket akkor is figyelembe kell venni, ha fertőző jellegű vagy magas farmakológiai aktivitású vagy toxicitású anyagról van szó (pl. bizonyos szteroidokról vagy citotoxikus daganatellenes szerekről), kivéve, ha validált inaktivációs és/vagy tisztítási eljárásokat hoznak létre és tartanak fenn.

4.42 Megfelelő intézkedéseket kell hozni és végrehajtani annak érdekében, hogy megakadályozzák a személyzetből, anyagokból stb. származó keresztszennyeződést egyik kijelölt területről a másikkra.

4.43 A rendkívül mérgező, nem gyógyszerészeti anyagok, például gyomirtók és peszticidek előállítása (beleértve a mérést, őrlést vagy csomagolást) nem szabad olyan épületekkel és/vagy berendezésekkel végezni, amelyeket API-k előállításához használnak. Ezeknek a rendkívül mérgező, nem gyógyszerészeti anyagoknak a kezelését és tárolását el kell különíteni az API-któl.

4.5 Világítás

4.50 Minden területen megfelelő világítást kell biztosítani a tisztítás, a karbantartás és a megfelelő üzemeltetés megkönnyítése érdekében.

4.6 Szennyvizet és hulladékmentességet

4.60 Az épületekből és a környező területekről származó szennyvizeket, hulladékokat és egyéb hulladékokat (például az előállításból származó szilárd anyagokat, folyadékokat vagy gáznemű melléktermékeket) biztonságosan, időben és egészségügyi módon kell ártalmatlanítani. A hulladékanyag-tartályokat és/vagy csöveket egyértelműen meg kell határozni.

4.7 Higiénia és karbantartás

4.70 Az intermedierek és API-k gyártásához használt épületeket megfelelően kell karbantartani és megjavítani, valamint tiszta állapotban kell tartani.

4.71 Írásban meg kell határozni a higiéniai felelősséget, és le kell írni az épületek és létesítmények tisztításához használt takarítási ütemterveket, módszereket, felszereléseket és anyagokat.

4.72 Szükség esetén írásos eljárásokat kell kidolgozni a megfelelő rágcsálóirtók, rovarölők, gombaölők, fertőtlenítőszeres, valamint tisztító- és fertőtlenítőszeres használatára a berendezések, nyersanyagok, csomagoló-/címkéző anyagok, köztes anyagok és API-k szennyeződésének megelőzése érdekében.

5 Feldolgozó berendezések

5.1 Tervezés és kivitelezés

5.10 Az intermedierek és API-k gyártásához használt berendezéseknek megfelelő kialakításúnak és megfelelő méretűnek kell lenniük, és megfelelő elhelyezéssel kell rendelkezniük a tervezett használatra, tisztításra, szanitizálásra (adott esetben) és karbantartásra.

5.11 A berendezéseket úgy kell kialakítani, hogy azok a felületek, amelyek érintkeznek a nyersanyagokkal, közbensőkkel vagy API-kkal, ne változtassák meg az intermedierek és API-k minőségét a hivatalos vagy más meghatározott előírásokon túl.

5.12 A gyártóberendezések csak a minősített működési tartományon belül használhatók.

5.13 Megfelelő módon meg kell határozni a köztes vagy API előállítása során használt főbb berendezéseket (pl. reaktorokat, tárolóedényeket) és tartósan beépített feldolgozóvezetéseket.

5.14 A berendezések működéséhez kapcsolódó anyagok, például kenőanyagok, fűtőfolyadékok vagy hűtőközegek nem érintkezhetnek az intermedierekkel vagy API-kkal annak érdekében, hogy minőségük a hivatalos vagy más meghatározott előírásokon túl megváltozzon. Az ettől való eltéréseket értékelni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anyag célra való alkalmasságát ne ériék káros hatások. Ahol csak lehetséges, élelmiszer-minőségű kenőanyagokat és olajokat kell használni.

5.15 Szükség esetén zárt vagy zárt berendezést kell használni. Nyitott berendezés használata vagy a berendezés kinyitása esetén megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében.

5.16 A berendezések és a kritikus berendezések (pl. műszer- és közüzemi rendszerek) esetében egy sor aktuális rajzot kell fenntartani.

5.2 Berendezések karbantartása és tisztítása

5.20 Meg kell határozni a berendezések megelőző karbantartására vonatkozó ütemterveket és eljárásokat (beleértve a felelősség kiosztását is).

5.21 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni a berendezések tisztítására és későbbi, intermedierek és API-k gyártásához történő felhasználásra történő kibocsátására. A tisztítási eljárásoknak elegendő adatot kell tartalmazniuk ahhoz, hogy az üzemeltetők reprodukálható és hatékony módon megtisztíthassák az egyes berendezéstípusokat. Ezeknek az eljárásoknak a következőket kell tartalmazniuk:

- Felelősségvállalás a berendezések tisztítására;
- Cleaning menetrendek, beleértve, adott esetben, fertőtlenítő ütemezések;
- A módszerek és anyagok teljes leírása, beleértve a tisztítószerek tisztítására használt hígítását;
- Amennyiben szükséges, az egyes felszerelések szétszerelésére és összeszerelésére vonatkozó utasítások a megfelelő tisztítás biztosítása érdekében;
- Utasítások eltávolítására vagy törlésére a korábbi tétel azonosítása;—Útmutatások a tiszta berendezések szennyeződés elleni védelmére használat előtt;—A berendezés tisztaságának ellenőrzése közvetlenül használat előtt, ha lehetséges;és -Ha szükséges, a feldolgozás befejezése és a berendezések tisztítása között eltöltött maximális idő megállapítása.

5.22 A berendezéseket és eszközöket ki kell tisztítani, tárolni, és adott esetben fertőtleníteni vagy sterilizálni kell, hogy megelőzhető legyen egy olyan anyag szennyeződése vagy átvitele, amely a köztes vagy API minőségét a hivatalos vagy más megállapított előírásokon túl

megváltoztatná.

5.23 Amennyiben a berendezéseket ugyanazon köztes vagy API egymást követő tételeinek folyamatos előállítására vagy kampánygyártására szánják, a berendezéseket megfelelő időközönként ki kell tisztítani a szennyező anyagok (pl. lebomló anyagok vagy kifogásolható mikroorganizmusok) felhalmozódásának és átvitelének megelőzése érdekében.

5.24 A keresztszennyeződés megelőzése érdekében a nem dedikált berendezéseket a különböző anyagok gyártása között meg kell tisztítani.

5.25 Meg kell határozni és indokolni kell a szermaradékok elfogadási kritériumait, valamint a tisztítási eljárások és tisztítószer kiválasztását.

5.26 A berendezés tartalmát és tisztaságát megfelelő eszközökkel azonosítani kell.

5.3 Kalibrálás

5.30 Az intermedierek vagy API-k minőségének biztosításához elengedhetetlen ellenőrző-, mérési, mérési, nyomon követési és vizsgálati berendezéseket írásos eljárásoknak és meghatározott ütemtervnek megfelelően kell kalibrálni.

5.31 A berendezések kalibrálását a hitelesített szabványoknak megfelelően nyomon követhető szabványok alkalmazásával kell elvégezni, ha vannak ilyenek.

5.32 A kalibrálások nyilvántartását meg kell őrizni.

5.33 A kritikus berendezések jelenlegi kalibrálási állapotának ismertnek és ellenőrizhetőnek kell lennie.

5.34 Nem szabad olyan műszereket használni, amelyek nem felelnek meg a kalibrálási kritériumoknak.

5.35 A kritikus műszerekre vonatkozó, jóváhagyott kalibrálási szabványoktól való eltéréseket meg kell vizsgálni annak megállapítása érdekében, hogy ezek hatással voltak-e az e berendezés használatával gyártott köztes vagy API(-k) minőségére az utolsó sikeres kalibrálás óta.

5.4 Számítógépes rendszerek

5.40 AGMP-hez kapcsolódó számítógépes rendszereket validálni kell. A validálás mélysége és terjedelme a számítógépes alkalmazás sokféleségétől, összetettségétől és kritikus jellegétől függ.

5.41 A megfelelő telepítési képesítésnek és üzemeltetési képesítésnek bizonyítania kell, hogy a számítógépes hardverek és szoftverek alkalmasak a kijelölt feladatok elvégzésére.

5.42 A kereskedelmi forgalomban kapható, minősített szoftverek nem igényelnek azonos szintű tesztelést. Ha egy meglévő rendszert nem validáltak a telepítés időpontjában, akkor visszamenőleges hitelesítést lehet végezni, ha megfelelő dokumentáció áll rendelkezésre.

5.43 A számítógépes rendszereknek elegendő ellenőrzéssel kell rendelkezniük ahhoz, hogy megakadályozzák a jogosulatlan hozzáférést vagy az adatok megváltozását. Ellenőrizni kell az adatok hiányosságainak megelőzését (pl. a rendszer kikapcsolása és nem rögzített adatok). Nyilvántartást kell készíteni minden adatváltozásról, az előző bejegyzésről, aki megtette a változtatást, és amikor történt a változás.

5.44 A számítógépes rendszerek üzemeltetésére és karbantartására írásos eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk.

5.45 Amennyiben a kritikus adatokat manuálisan adják be, a bejegyzés pontosságát további

ellenőrzésnek kell alávetni. Ezt egy második operátor vagy maga a rendszer teheti meg.

5.46 Fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni azokat a számítógépes rendszerekkel kapcsolatos eseményeket, amelyek befolyásolhatják az intermedierek vagy API-k minőségét, illetve a nyilvántartások vagy vizsgálati eredmények megbízhatóságát.

5.47 A számítógépes rendszer módosításait a változtatási eljárás szerint kell végrehajtani, és azokat hivatalosan engedélyezni, dokumentálni és tesztelni kell. Nyilvántartást kell vezetni minden változásról, beleértve a hardveren, a szoftveren és a rendszer bármely más kritikus elemén végrehajtott módosításokat és fejlesztéseket is. Ezeknek a nyilvántartásoknak bizonyítaniuk kell, hogy a rendszer validált állapotban van.

5.48 Ha a rendszer meghibásodása vagy meghibásodása a rekordok tartós elvesztését eredményezné, tartalékrendszert kell biztosítani. Valamennyi számítógépes rendszer esetében létre kell hozni az adatvédelem biztosítására szolgáló eszközöket.

5.49 Az adatok a számítógépes rendszeren kívül más módon is rögzíthetők.

6 Dokumentáció és nyilvántartás

6.1 Dokumentációs rendszer és előírások

6.10 Az intermedierek vagy API-k gyártásával kapcsolatos valamennyi dokumentumot az írásbeli eljárásoknak megfelelően kell elkészíteni, felülvizsgálni, jóváhagyni és szétosztani. Az ilyen dokumentumok lehetnek papíron vagy elektronikus formában.

6.11 Az összes dokumentum kibocsátását, felülvizsgálatát, hatályon kívül helyezését és visszavonását a felülvizsgálat történetének fenntartásával kell ellenőrizni.

6.12 Eljárást kell kialakítani az összes megfelelő dokumentum (például fejlesztési történeti jelentések, méretezési jelentések, műszaki transzfer jelentések, folyamathitelesítési jelentések, képzési nyilvántartások, gyártási nyilvántartások, ellenőrzési nyilvántartások és forgalmazási nyilvántartások) megőrzésére. Meg kell határozni ezeknek a dokumentumoknak a megőrzési időtartamát.

6.13 A gyártási, ellenőrzési és forgalmazási nyilvántartásokat a gyártási tétel lejáratí időpontját követően legalább évig meg kell őrizni. Az ismételt vizsgálati időpontokkal rendelkező API-k esetében a gyártási tétel teljes eloszlása után legalább 3 évig meg kell őrizni a nyilvántartást.

6.14 Amikor a bejegyzések rögzítésre kerülnek, azokat letörölhetetlenül kell elhelyezni az ilyen bejegyzésekre szolgáló helyeken, közvetlenül a tevékenységek elvégzése után, és azonosítani kell a bejegyzést végző személyt. A bejegyzések helyesbítését dátummal és aláírással kell ellátni, és az eredeti bejegyzést még mindig olvashatóvá kell tenni.

6.15 A megőrzési időszak alatt a nyilvántartások eredeti példányainak vagy másolatainak könnyen hozzáférhetőnek kell lenniük abban a létesítményben, ahol az ilyen nyilvántartásokban leírt tevékenységek történtek. Elfogadhatók azok a nyilvántartások, amelyek elektronikus vagy egyéb módon azonnal letölthetők egy másik helyről.

6.16 A leírások, utasítások, eljárások és nyilvántartások megtarthatók eredetiként vagy valódi másolatként, például fénymásolatként, mikrofilmként, mikrofilmként vagy az eredeti feljegyzések más pontos másolataként. Amennyiben olyan redukáló technikákat alkalmaznak, mint például a mikrofilmezés vagy az elektronikus nyilvántartás, a megfelelő lekérdező berendezésnek és a nyomtatott példány előállítására szolgáló eszköznek azonnal rendelkezésre kell állnia.

6.17 Meg kell határozni és dokumentálni kell a nyersanyagokra, adott esetben a köztes

anyagokra, az API-kra, valamint a címkézési és csomagolási anyagokra vonatkozó előírásokat. Ezenkívül az előírások megfelelőek lehetnek bizonyos egyéb anyagokra, például technológiai segédanyagokra, tömítésekre vagy más anyagokra, amelyeket intermedierek vagy API-k előállításánál használnak, és amelyek kritikus hatást gyakorolhatnak a minőségre. Meg kell határozni és dokumentálni kell a folyamat közbeni ellenőrzésekre vonatkozó elfogadási kritériumokat.

6.18 Ha a dokumentumokon elektronikus aláírást használnak, azokat hitelesíteni és biztonságosnak kell tekinteni.

6.2 Berendezések tisztítási és használati nyilvántartása

6.20 A nagyobb berendezések használatának, tisztításának, szanitálásának és/vagy sterilizálásának és karbantartásának nyilvántartásában fel kell tüntetni a berendezésben feldolgozott egyes tételek dátumát, időpontját (adott esetben), termékét és gyártási számát, valamint a tisztítást és karbantartást végző személyt.

6.21 Ha a berendezést egy közbenső vagy API gyártására szánják, akkor nem szükséges egyedi felszerelési nyilvántartást készíteni, ha a közbenső vagy API tételeit nyomon követhető sorrendben követik. Abban az esetben, ha külön berendezést alkalmaznak, a tisztítási, karbantartási és használati nyilvántartások a tételnyilvántartás részét képezhetik, vagy külön is karbantarthatók.

6.3 Nyers anyagok, közvetítők, API címkézési és csomagolási anyagok nyilvántartása

6.30 Nyilvántartást kell vezetni, beleértve a következőket:

- A gyártó neve, az API-k minden egyes nyersanyag-, köztes anyag- vagy címkézési és csomagolóanyag-tételének azonosítója és mennyisége; a szállító neve; a szállító ellenőrzési száma(i), ha ismertek, vagy más azonosító száma; az átvételkor kiosztott szám; és az átvétel időpontja;
- Az elvégzett vizsgálatok vagy vizsgálatok eredményei és az ebből levont következtetések;
- Az anyagok felhasználásának nyomon követése;
- Az API-címke és a csomagolóanyagok vizsgálatának és felülvizsgálatának dokumentációja a megállapított előírásoknak való megfelelés érdekében; valamint

—Az elutasított nyersanyagokra, köztes anyagokra vagy API-címkézésre és csomagolóanyagokra vonatkozó végleges határozat.

6.31 A főcímkét (jóváhagyott) a kibocsátott címkével való összehasonlítás céljából fenn kell tartani.

6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)

6.40 A gyártási tételtől a gyártási tételig tartó egységesség biztosítása érdekében minden közbenső és API-re vonatkozó fő gyártási utasításokat egy személynek kell elkészítenie, kelteznie és alá kell írnia, és a minőségegység(ek)ben részt vevő személynek függetlenül ellenőriznie, kelteznie kell és alá kell írnia.

6.41 A fő gyártási utasításoknak a következőket kell tartalmazniuk:

- A gyártás alatt álló közbenső vagy API neve és adott esetben azonosító okmány-referenciakód;
- A különleges minőségi jellemzők azonosításához kellően egyedi névvel vagy kóddal megjelölt nyersanyagok és közbensők teljes jegyzéke;

- Az egyes felhasználandó nyersanyagok vagy köztes anyagok mennyiségének vagy arányának pontos kimutatása, beleértve a mértékegységet is. Amennyiben a mennyiséget nem rögzítették, az egyes tételméretekre vagy termelési arányokra vonatkozó számításokat is figyelembe kell venni. Indokolt esetben a mennyiségek módosításait is figyelembe kell venni;
- A termelési hely és a felhasználandó főbb termelőberendezések;
- Részletes gyártási utasítások, beleértve a következőket:
 - a követendő szekvenciák,
 - az alkalmazandó folyamatparaméter-tartományok,
- mintavételi utasítások és folyamat közbeni ellenőrzések, adott esetben azok elfogadási kritériumaival együtt,
- az egyedi feldolgozási lépések és/vagy adott esetben a teljes folyamat befejezésének határideje; valamint
- várható hozamtartományok a feldolgozás megfelelő fázisaiban vagy időszakaiban;
- Adott esetben különleges jelölések és óvintézkedések, vagy kereszthivatkozások; valamint
- A köztes vagy API tárolására vonatkozó utasítások, amelyek biztosítják a használatra való alkalmasságát, beleértve adott esetben a címkézést és a csomagolóanyagokat, valamint a különleges tárolási feltételeket.

6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)

6.50 Az egyes közbenső és API-kra vonatkozó gyártási tételekre vonatkozó nyilvántartásokat kell készíteni, és az egyes tételek gyártására és ellenőrzésére vonatkozó teljes körű információkat kell tartalmazniuk. A gyártási tételre vonatkozó nyilvántartást a kiadás előtt ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az a megfelelő gyártási utasítás helyes változata és olvashatóan pontos másolata legyen. Ha a gyártási tételre vonatkozó jegyzőkönyvet a fődokumentum egy külön részéből állítják elő, a dokumentumnak hivatkoznia kell a jelenleg használt főgyártási utasításra.

6.51 Ezeket a nyilvántartásokat a kibocsátáskor dátummal és aláírással ellátott egyedi tételszámmal vagy azonosító számmal kell számozni. Folyamatos gyártás esetén a termékkód a dátummal és idővel együtt egyedi azonosítónak szolgálhat a végleges szám kiosztásáig.

6.52 A tételgyártási nyilvántartások (tételgyártási és ellenőrzési nyilvántartások) minden jelentős lépésének befejezésére vonatkozó dokumentációnak tartalmaznia kell a következőket:

- Időpontok és adott esetben időpontok;—A főbb berendezések (pl. reaktorok, szárítógépek, malmok stb.)
- Az egyes tételek egyedi azonosítása, beleértve az alapanyagok, közbensők vagy a gyártás során felhasznált újrafeldolgozott anyagok tömegét, mérését és tételszámát;
- Aktuális eredmények rögzített kritikus folyamat paraméterek;
- Bármilyen elvégzett mintavétel;
- A művelet minden egyes kritikus lépését elvégző és közvetlenül felügyelő vagy ellenőrző személyek aláírása;
- folyamatos és laboratóriumi vizsgálati eredmények;
- Aktuális hozam megfelelő fázisokban vagy időpontokban;
- Leírása csomagolás és címke köztes vagy API;
- Az API képviseleti címkéje vagy a köztes, ha kereskedelmi forgalomba kerül;
- Bármilyen eltérés, annak értékelése, a lefolytatott vizsgálat (adott esetben), vagy a vizsgálatra való hivatkozás, ha azt külön tárolják; és -A kibocsátás tesztelésének eredményei.

6.53 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni és követni a kritikus eltérések, illetve a közbenső vagy API-tételek előírásainak való megfelelés elmulasztása vizsgálatára. A vizsgálatnak ki kell terjednie más olyan tételekre is, amelyek a konkrét meghibásodáshoz vagy eltéréshez kapcsolódhattak.

6.6 Laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartás

6.60 A laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásoknak tartalmaznia kell a megállapított előírásoknak és szabványoknak való megfelelés biztosítása érdekében végzett valamennyi vizsgálatból származó teljes adatokat, beleértve a vizsgálatokat és vizsgálatokat is, az alábbiak szerint:

- a vizsgálatra kapott minták leírása, beleértve az anyag nevét vagy forrását, a tétel számát vagy más megkülönböztető kódot, a mintavétel dátumát, és adott esetben a minta mennyiségét és időpontját a vizsgálatához;
- minden egyes alkalmazott vizsgálati módszerre vonatkozó nyilatkozat vagy hivatkozás;
- a módszer szerint az egyes vizsgálatokhoz használt tömegre vagy minta mértékére vonatkozó nyilatkozat; a referencia-szabványok, reagensek és standard oldatok elkészítésére és vizsgálatára vonatkozó adatok vagy kereszthivatkozások,
- Az egyes vizsgálatok során keletkezett összes nyers adat teljes nyilvántartása, a gráfok, grafikonok és a laboratóriumi műszerekből származó spektrumok mellett, megfelelően azonosítva az adott anyagot és a vizsgált tételt;
- A vizsgálatokkal kapcsolatban elvégzett számítások nyilvántartása, beleértve például a mértékegységeket, a konverziós tényezőket és az egyenértékűségi tényezőket;
- Egy nyilatkozatot a vizsgálati eredmények és hogyan hasonlítják össze a megállapított elfogadási kritériumok;
- Az egyes vizsgálatokat végző személy aláírása, valamint a vizsgálatokat végző személy(ek) aláírása; valamint
- A dátum és aláírása egy második személy, amely igazolja, hogy az eredeti feljegyzéseket felülvizsgálták a pontosság, a teljesség és a megállapított szabványoknak való megfelelés tekintetében.

6.61 A teljes nyilvántartást az alábbiakra vonatkozóan is meg kell őrizni:

- Egy elfogadott analitikai módszer bármilyen módosítása,
- Periodic kalibrálása laboratóriumi műszerek, készülékek, mérőműszerek, és adatrögzítő eszközök;
- Az API-kon végzett összes stabilitási vizsgálat; valamint
- Az OOS-on kívüli nyomozások.

6.7 Gyártási tétel rekord felülvizsgálata

6.70 A gyártási tételek és a laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartások – beleértve a csomagolást és a címkézést is – felülvizsgálatához és jóváhagyásához írásos eljárásokat kell kidolgozni és követni annak megállapítására, hogy a köztes vagy API megfelel-e a meghatározott előírásoknak, mielőtt a gyártási tételt felszabadítják vagy szétadják.

6.71 Az API-tételfelszabadítása vagy forgalmazása előtt a gyártási tételek előállítását és a kritikus folyamatokra vonatkozó laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásokat a minőségi egység(ek)nek felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk. A nem kritikus folyamatokra vonatkozó gyártási és laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásokat a minőségi egység(ek) által jóváhagyott eljárásokat követően képesített gyártószemélyzet vagy más egységek felülvizsgálhatják.

6.72 A gyártási tétel felszabadítása előtt minden eltérést, vizsgálatot és OOS-jelentést felül kell vizsgálni a gyártási tételek nyilvántartási felülvizsgálatának részeként.

6.73 A minőségi egység(ek) átruházhatják a termelőegységre az intermedierek kibocsátásának felelősségét és hatáskörét, kivéve azokat, amelyeket a gyártó vállalat ellenőrzése alatt nem szállítottak.

7 Anyaggazdálkodás

7.1 Általános kontrollok

7.10 Írásban kell leírni az anyagok átvételét, azonosítását, karanténját, tárolását, kezelését, mintavételét, vizsgálatát, jóváhagyását vagy elutasítását.

7.11 Az intermedierek és/vagy API-k gyártóinak rendelkezniük kell a kritikus fontosságú anyagok szállítóinak értékelésére szolgáló rendszerrel.

7.12 Az anyagokat egyeztetett specifikáció alapján, a minőségegység(ek) által jóváhagyott szállítótól vagy szállítóktól kell beszerezni.

7.13 Ha a kritikus anyag szállítója nem az anyag gyártója, a gyártó nevét és címét a közbenső és/vagy API gyártójának tudnia kell.

7.14 A kritikus fontosságú nyersanyagok ellátási forrásának megváltoztatását a változásellenőrzés 13. szakaszának megfelelően kell kezelni.

7.2 Átvételi elismervény és karantén

7.20 Az átvételkor és az átvétel előtt minden egyes tartályt vagy tartálycsoportot vizuálisan meg kell vizsgálni a megfelelő címkézés (beleértve a szállító által használt név és a házban belüli név közötti korrelációt, amennyiben ezek eltérnek), a tartály sérülését, a törött tömítéseket, valamint a megbontás vagy szennyeződés bizonyítékát. Az anyagokat karantén alatt kell tartani mindaddig, amíg a mintavétel, a vizsgálat vagy a vizsgálat meg nem történt, és használatba nem bocsátották őket.

7.21 Mielőtt a beérkező anyagokat összekeverik a meglévő készletekkel (pl. oldószerek vagy silókban tárolt készletek), azokat helyesnek kell tekinteni, adott esetben meg kell vizsgálni és ki kell engedni. Eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk annak megakadályozására, hogy a beérkező anyagok tévesen kerüljenek a meglévő állományba.

7.22 Ha az ömlesztett szállítások nem dedikált tartályhajókon történnek, biztosítani kell, hogy a tartályhajó nem fertőződik át. E biztosíték nyújtásának módja magában foglalhatja az alábbiak közül egyet vagy többet:

- tanúsítvány a tisztítás -
- tesztelés nyomszennyezettségekre
- audit a szállító.

7.23 Megfelelő módon azonosítani kell a nagy tárolóedényeket és a hozzájuk tartozó elosztócsöveket, a töltő- és a kisülési vezetékeket.

7.24 Minden tartályt vagy tartálycsoportot (tartályokat) megkülönböztető kóddal, tételeszámmal vagy átvételi számmal kell ellátni és azonosítani. Ezt a számot kell használni az egyes tételek elrendezésének rögzítéséhez. Minden egyes tétel állapotának azonosítására rendszernek kell működnie.

7.3 A bejövő gyártási anyagok mintavétele és vizsgálata

7.30 A 7.32. pontban leírt anyagok kivételével legalább egy vizsgálatot el kell végezni az egyes anyagtételek azonosításának ellenőrzésére. A beszállítói elemzési tanúsítvány más vizsgálatok elvégzése helyett is használható, feltéve, hogy a gyártó rendelkezik a beszállítók értékelésére szolgáló rendszerrel.

7.31 A beszállítói jóváhagyásnak tartalmaznia kell egy olyan értékelést, amely megfelelő bizonyítékot (pl. a korábbi minőségtörténetet) nyújt arra vonatkozóan, hogy a gyártó következetesen képes az anyagokra vonatkozó előírásoknak megfelelő adatokat szolgáltatni. A belső vizsgálatok csökkentése előtt a teljes elemzést legalább három tételen el kell végezni. Minimálisan azonban a teljes elemzést megfelelő időközönként el kell végezni, és össze kell hasonlítani az elemzési tanúsítványokkal. Az elemzési tanúsítványok megbízhatóságát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

7.32 A technológiai segédanyagokat, a veszélyes vagy erősen mérgező nyersanyagokat, más különleges anyagokat vagy anyagokat, amelyeket a vállalat ellenőrzése alatt álló másik egységbe helyeztek át, nem kell vizsgálni, ha a gyártó vizsgálati bizonyítványát megkapják, amely igazolja, hogy ezek a nyersanyagok megfelelnek a megállapított előírásoknak. A tárolóedények, a címkék és a tételszámok szemrevételezéses vizsgálata segíthet ezen anyagok azonosításának megállapításában. Ezen anyagok helyszíni vizsgálatának hiányát indokolni és dokumentálni kell.

7.33 A mintáknak reprezentatívnak kell lenniük arra az anyagtételre, amelyből azokat vették. A mintavételi módszereknek meg kell határozniuk a mintavételre szánt tárolóedények számát, a tartály melyik részét kell a mintába venni, valamint az egyes tárolóedényekből vett anyag mennyiségét. A mintavételre szánt tartályok számának és a mintaméretnek olyan mintavételi terven kell alapulnia, amely figyelembe veszi az anyag kritikus jellegét, az anyag variabilitását, a szállító múltbeli minőségtörténetét és az elemzéshez szükséges mennyiséget.

7.34 A mintavételt meghatározott helyeken és a mintába felvett anyag szennyeződésének és más anyagok szennyeződésének megelőzésére szolgáló eljárásokkal kell elvégezni.

7.35 Azokat a tartályokat, amelyekből mintát vesznek, gondosan fel kell nyitni, majd azt követően újra le kell zárni. Meg kell jelölni őket, hogy jelezzék a mintavételt.

7.4 Tárolás

7.40 Az anyagokat úgy kell kezelni és tárolni, hogy megelőzzük a lebomlást, a szennyeződést és a keresztszennyeződést.

7.41 Az üvegszálal hordókban, zsákokban vagy dobozokban tárolt anyagokat a padlóról kell tárolni, és adott esetben megfelelő helyen kell elhelyezni a tisztításhoz és az ellenőrzéshez.

7.42 Az anyagokat olyan körülmények között és időtartam alatt kell tárolni, amelyek nem befolyásolják hátrányosan minőségüket, és azokat általában úgy kell ellenőrizni, hogy a legrégebbi készletet használják fel először.

7.43 Bizonyos anyagokat megfelelő tárolóedényekben lehet a szabadban tárolni, feltéve, hogy az azonosító címkék olvashatók maradnak, és a tartályokat felbontás és használat előtt megfelelően megtisztítják.

7.44 Az elutasított anyagokat egy olyan karanténrendszer keretében kell azonosítani és ellenőrizni, amely megakadályozza a gyártás során történő jogosulatlan felhasználásukat.

7.5 Újraértékelés

7.50 Az anyagokat szükség szerint újra kell értékelni annak megállapítása érdekében, hogy alkalmazhatók-e (pl. tartós tárolást vagy hőnek vagy páratartalomnak való kitettséget követően).

8 Gyártás és feldolgozás közbeni ellenőrzések

8.1 Termelési műveletek

8.10 A köztes és API gyártásához szükséges nyersanyagokat olyan megfelelő körülmények között kell mérni vagy mérni, amelyek nem befolyásolják azok használatra való alkalmasságát. A mérő- és mérőeszközöknek megfelelő pontosságúaknak kell lenniük a rendeltetésszerű használathoz.

8.11 Ha egy anyagot későbbi felhasználásra osztanak fel a gyártási műveletek során, az anyagot átvevő tartálynak megfelelőnek kell lennie, és olyan módon kell azonosítani, hogy az alábbi információk rendelkezésre álljanak:

- Anyagi név és/vagy tétel kód;
- A vételi vagy ellenőrzési szám;
- Súly vagy az anyag mértéke az új tartályban; és – adott esetben újraértékelési vagy újravizsgálati időpont.

8.12 A kritikus mérési, mérési vagy felosztási műveleteket egyenértékű ellenőrzésnek kell alávetni. Használat előtt a gyártó személyzetnek ellenőriznie kell, hogy az anyagok megfelelnek-e a tervezett köztes vagy API gyártási nyilvántartásában meghatározott anyagoknak.

8.13 Más kritikus tevékenységeket is tanúsítani kell, vagy azokkal egyenértékű ellenőrzésnek kell alávetni.

8.14 A tényleges hozamokat össze kell hasonlítani a termelési folyamat kijelölt lépéseiben várható hozamokkal. A megfelelő tartományokkal rendelkező várható hozamokat a korábbi laboratóriumi, kísérleti vagy gyártási adatok alapján kell megállapítani. A kritikus folyamatlépésekhez kapcsolódó hozameltéréseket meg kell vizsgálni az érintett tételek minőségére gyakorolt hatásuk vagy lehetséges hatásuk meghatározása érdekében.

8.15 Az eltéréseket dokumentálni és indokolni kell. Minden kritikus eltérést meg kell vizsgálni.

8.16 A berendezések főbb egységeinek feldolgozási státusát vagy az egyes felszerelési egységeken, vagy a megfelelő dokumentáción, számítógépes vezérlőrendszereken vagy alternatív eszközökön fel kell tüntetni.

8.17 Az újrafeldolgozandó vagy újradolgozandó anyagokat megfelelően ellenőrizni kell a jogosulatlan használat megelőzése érdekében.

8.2 Időkorlátok

8.20 Ha a fő termelési utasítás határidőket határoz meg (lásd a 6.41. pontot), ezeket a határidőket be kell tartani az intermedierek és az API-k minőségének biztosítása érdekében. Az eltéréseket dokumentálni és értékelni kell. A határidők nem lehetnek megfelelőek a célértékre történő feldolgozáskor (pl. pH beállítás, hidrogénezés, előre meghatározott specifikációig történő szárítás), mivel a reakciók vagy feldolgozási lépések befejezését folyamat közbeni mintavétellel és vizsgálatokkal határozzák meg.

8.21 A további feldolgozásra tartott közbensőket megfelelő feltételek mellett kell tárolni, hogy biztosítsák azok használatra való alkalmasságát.

8.3 Folyamat közbeni mintavétel és ellenőrzés

8.30 Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni a közbensők és az API-k minőségi jellemzőinek változékonyságát okozó feldolgozási lépések előrehaladásának és teljesítményének ellenőrzésére. A folyamaton belüli ellenőrzéseket és azok elfogadási kritériumait a fejlesztési szakaszban vagy a múltbeli adatokban szerzett információk alapján kell meghatározni.

8.31 Az elfogadási kritériumok, a vizsgálat típusa és mértéke függhet a gyártás alatt álló közbenső vagy API jellegétől, a folyamatban lévő reakció- vagy folyamatlépéstől, valamint attól, hogy a folyamat milyen mértékben vezet be változékonyságot a termék minőségében. A folyamat közbeni kevésbé szigorú ellenőrzések megfelelőek lehetnek a korai feldolgozási lépésekben, míg a szigorúbb ellenőrzések alkalmasak lehetnek a későbbi feldolgozási lépésekre (pl. izolálási és tisztítási lépések).

8.32 A folyamaton belüli kritikus ellenőrzéseket (és a kritikus folyamatok nyomon követését), beleértve az ellenőrzési pontokat és módszereket, írásban kell feltüntetni, és azokat a minőségi egység(ek)nek jóvá kell hagyniuk.

8.33 A folyamat közbeni ellenőrzéseket elvégezheti a gyártó részleg szakképzett személyzete és a folyamat előzetes minőségi egység(ek) jóváhagyása nélkül történő kiigazítása, ha a kiigazításokat a minőségegység(ek) által jóváhagyott, előre megállapított határértékeken belül végzik el. A gyártási tétel nyilvántartásának részeként minden vizsgálatot és eredményt teljes körűen dokumentálni kell.

8.34 Az írásbeli eljárásoknak le kell írniuk a feldolgozott anyagokra, közbensőkre és API-kra vonatkozó mintavételi módszereket. A mintavételi terveknek és eljárásoknak tudományosan megalapozott mintavételi eljárásokon kell alapulniuk.

8.35 A folyamaton belüli mintavételt a mintába felvett anyag és más köztes anyagok vagy API-k szennyeződésének megelőzésére szolgáló eljárások alkalmazásával kell elvégezni. Eljárásokat kell kidolgozni a mintavétel utáni minták integritásának biztosítására.

8.36 A folyamat nyomon követése és/vagy kiigazítása céljából végzett, folyamaton belüli vizsgálatokhoz általában nincs szükség nem specifikus (OOS) vizsgálatokra.

8.4 Közvetítők vagy API-k keverőelemei

8.40 E dokumentumalkalmazásában a keverés az azonos specifikációba tartozó anyagok homogén intermedier vagy API előállítása céljából történő kombinálásának folyamata. Az egy tételből származó frakciók feldolgozás közbeni keverése (pl. több centrifuga-terhelés összegyűjtése egyetlen kristályosítási tételből) vagy több tételből származó frakciók további feldolgozás céljából történő kombinálása a gyártási folyamat részét képezi, és nem minősül keverésnek.

8.41 A specifikációnak való megfelelés céljából a nem meghatározott tételeket nem szabad más tételekkel keverni. A keverékbe beépített minden egyes tételt egy meghatározott eljárással kellett volna előállítani, és azokat egyedileg kellett volna vizsgálni, és meg kellett volna állapítani, hogy a keverés előtt megfelelnek a megfelelő előírásoknak.

8.42 Az elfogadható keverési műveletek közé tartoznak, de nem kizárólagosan a következők:

—Kis tételek összekeverése

—Kis mennyiségű maradékok összekeverése (azaz viszonylag kis mennyiségű izolált anyag) kötése ugyanannak a köztes vagy API-nak a tételeiből egyetlen tétellel.

8.43 A keverési folyamatokat megfelelően ellenőrizni és dokumentálni kell, és adott esetben a kevert tételt meg kell vizsgálni a megállapított előírásoknak való megfelelés tekintetében.

8.44 A keverési folyamat tételnyilvántartásának lehetővé kell tennie a keveréket alkotó egyes

tételek nyomon követhetőségét.

8.45 Amennyiben az API fizikai attribútumai kritikusak (pl. szilárd orális adagolási formákban vagy szuszpenziókban történő felhasználásra szánt API-k), a keverési műveleteket validálni kell a kombinált gyártásiétel homogenitásának kimutatására. A validálásnak magában kell foglalnia a keverési folyamat által esetlegesen érintett kritikus attribútumok (pl. részecskeméret-eloszlás, ömlesztett sűrűség és csapsűrűség) vizsgálatát.

8.46 Ha a keverés hátrányosan befolyásolhatja a stabilitást, el kell végezni a végleges kevert tételek stabilitási vizsgálatát.

8.47 A kevertétel lejárati vagy ismételt vizsgálati időpontját a keverékben található legrégebbi farok vagyétel gyártási időpontja alapján kell meghatározni.

8.5 A szennyeződések ellenőrzése

8.50 A maradék anyagok megfelelő ellenőrzés esetén átvihetők ugyanazon köztes vagy API egymást követő tételeibe. Példaként említhető a mikronizer falához tapadó maradékanyag, a maradék nedves kristályréteg a centrifuga tálban a kisülés után, valamint a folyadékok vagy kristályok nem teljes kisülése a feldolgozó edényből az anyag átadásakor a folyamat következő lépésébe. Az ilyen átvitel nem eredményezheti olyan lebontó anyagok vagy mikrobiális szennyeződés átvitelét, amely hátrányosan befolyásolhatja a megállapított API-szennyeződési profilt.

8.51 A gyártási műveleteket olyan módon kell végrehajtani, amely megakadályozza az intermedierek vagy API-k más anyagokkal való szennyeződését.

8.52 A szennyeződés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni, ha az API-kat tisztítás után kezelik.

9 Az API-k és közvetítők csomagolása és azonosítása

9.1 Általános

9.10 Írásban le kell írni a csomagolási és címkézési anyagok átvételét, azonosítását, karanténját, mintavételét, vizsgálatát és/vagy vizsgálatát és kibocsátását, valamint kezelését.

9.11 A csomagolási és címkézési anyagoknak meg kell felelniük a megállapított előírásoknak. Azokat, amelyek nem felelnek meg az ilyen előírásoknak, el kell utasítani, hogy megakadályozzák használatukat olyan műveletekben, amelyekre alkalmatlanok.

9.12 Nyilvántartást kell vezetni minden olyan címke és csomagolóanyag-szállítmányról, amely átvételt, vizsgálatot vagy vizsgálatot mutat, és amelyet elfogadnak vagy elutasítanak.

9.2 Csomagolóanyagok

9.20 A tartályoknak megfelelő védelmet kell nyújtaniuk a szállítás és az ajánlott tárolás során esetlegesen előforduló közbenső vagy API romlása vagy szennyeződése ellen.

9.21 A tartályoknak tisztának kell lenniük, és – amennyiben azt a köztes vagy API jellege jelzi – fertőtlenítettnek kell lenniük annak biztosítása érdekében, hogy alkalmasak legyenek a rendeltetésszerű használatra. Ezek a tárolóedények nem lehetnek reaktívak, adalékosak vagy abszorptívak, hogy a köztes vagy API minőségét a meghatározott határértékeken túlra változtassák.

9.22 Ha a tartályokat újra felhasználják, azokat a dokumentált eljárásoknak megfelelően ki kell tisztítani, és minden korábbi címkét el kell távolítani vagy meg kell rongálni.

9.3 Címkekibocsátás és ellenőrzés

9.30 A címke tárolási területeihez való hozzáférést az engedéllyel rendelkező személyizetre kell korlátozni.

9.31 Eljárásokat kell alkalmazni a kibocsátott, felhasznált és visszaküldött címkék mennyiségeinek összehangolására, valamint a címkén feltüntetett és a kibocsátott címkék száma közötti eltérések értékelésére. Ezeket az eltéréseket ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot a minőségi egység(ek)nek jóvá kell hagyniuk.

9.32 A tételszámmal vagy más gyártási tétellel kapcsolatos nyomtatással ellátott felesleges címkéket meg kell semmisíteni. A visszaküldött címkéket úgy kell fenntartani és tárolni, hogy az megakadályozza a keveredést, és megfelelő azonosítást biztosítson.

9.33 Az elavult és elavult címkéket meg kell semmisíteni.

9.34 A csomagolási műveletekhez használt címkék nyomtatásához használt nyomóeszközöket ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy minden lenyomat megfeleljen a gyártási tétel gyártási nyilvántartásában meghatározott nyomtatásnak.

9.35 A gyártási tételre kiadott nyomtatott címkéket gondosan meg kell vizsgálni a fő gyártási jegyzőkönyvben szereplő előírások megfelelő azonosítása és megfelelősége tekintetében. A vizsgálat eredményeit dokumentálni kell.

9.36 A gyártási tétel-előállítási nyilvántartásban fel kell tüntetni a felhasználtakra jellemző nyomtatott címkét.

9.4 Csomagolási és címkézési műveletek

9.40 Dokumentált eljárásokat kell kidolgozni annak biztosítására, hogy megfelelő csomagolóanyagokat és címkéket használjanak.

9.41 A címkézési műveleteket úgy kell megtervezni, hogy megelőzzék a keveredést. Fizikai vagy térbeli elkülönítést kell biztosítani az egyéb közbenső vagy API-kat érintő műveletektől.

9.42 Az intermedierek vagy API-k tárolóedényein használt címkéken fel kell tüntetni a nevet vagy azonosító kódot, a termék gyártási számát és a tárolási körülményeket, amennyiben ezek az információk létfontosságúak a köztes vagy API minőségének biztosításához.

9.43 Amennyiben a köztes vagy API-t a gyártó anyagkezelési rendszerének ellenőrzésén kívül kívánják átadni, a címkén fel kell tüntetni a gyártó nevét és címét, a tartalom mennyiségét, valamint a különleges szállítási feltételeket, valamint bármely különleges jogszabályi követelményt. A lejáratú idővel rendelkező intermedierek vagy API-k esetében a lejáratú időt fel kell tüntetni a címkén és az elemzési tanúsítványon. Az ismételt vizsgálati dátummal rendelkező intermedierek vagy API-k esetében az ismételt vizsgálat dátumát fel kell tüntetni a címkén és/vagy a minőségi bizonylaton.

9.44 A csomagolási és címkézési létesítményeket használat előtt közvetlenül meg kell vizsgálni annak biztosítása érdekében, hogy a következő csomagolási művelethez nem szükséges összes anyagot eltávolítsák. Ezt a vizsgálatot dokumentálni kell a gyártási tételek nyilvántartásában, a létesítménynaplóban vagy más dokumentációs rendszerben.

9.45 A csomagolt és címkézett közbenső vagy API-kat meg kell vizsgálni annak biztosítása érdekében, hogy a tételben lévő tartályok és csomagok megfelelő címkével rendelkezzenek. Ennek a vizsgálatnak a csomagolási művelet részét kell képeznie. E vizsgálatok eredményeit fel kell jegyezni a gyártási tétel-előállítási vagy ellenőrzési nyilvántartásban.

9.46 A gyártó ellenőrzésén kívül szállított közbenső vagy API-tartályokat úgy kell lezárni, hogy amennyiben a plombát megsértik vagy hiányzik, a címzettet figyelmeztetni kell arra a

lehetőségre, hogy a tartalmat esetleg megváltoztatták.

10 Tárolás és elosztás

10.1 Raktározási eljárások

10.10 Megfelelő körülmények között (pl. ellenőrzött hőmérséklet és szükség esetén a páratartalom) minden anyag tárolására rendelkezésre kell állniuk. E feltételekről nyilvántartást kell vezetni, ha azok az anyagjellemzők fenntartása szempontjából kritikusak.

10.11 Hacsak nincs alternatív rendszer a karantén alá helyezett, elutasított, visszaküldött vagy visszahívott anyagok szándékolatlan vagy jogosulatlan felhasználásának megakadályozására, az ideiglenes tárolásukra külön tárolóterületeket kell kijelölni, amíg meg nem születik a későbbi felhasználásukra vonatkozó döntés.

10.2 Forgalmazási eljárások

10.20 Az API-kat és közbensőket csak azt követően szabad harmadik felek számára forgalmazni, hogy azokat a minőségi egység(ek) felszabadították. Az API-k és közbensők karantén alatt átvihetők egy másik, a vállalat ellenőrzése alatt álló egységbe, ha azt a minőségi egység(ek) engedélyezik, és ha megfelelő ellenőrzések és dokumentációk vannak érvényben.

10.21 Az API-kat és az intermediereket olyan módon kell szállítani, amely nem befolyásolja hátrányosan a minőségüket.

10.22 A címkén fel kell tüntetni az API-ra vagy közbensőre vonatkozó különleges szállítási vagy tárolási feltételeket.

10.23 A gyártónak gondoskodnia kell arról, hogy az API vagy közbenső szállítására szolgáló szerződéses átvevő (vállalkozó) ismerje a megfelelő szállítási és tárolási feltételeket.

10.24 Olyan rendszert kell létrehozni, amellyel az egyes közbenső és/vagy API-tételek eloszlása könnyen meghatározható annak érdekében, hogy azok visszahívhatók legyenek.

11 Laboratóriumi ellenőrzések

11.1 Általános kontrollok

11.10 A független minőségi egység(ek)nek megfelelő laboratóriumi eszközökkel kell rendelkezniük.

11.11 Dokumentált eljárásoknak kell lenniük, amelyek leírják az anyagok mintavételét, vizsgálatát, jóváhagyását vagy elutasítását, valamint a laboratóriumi adatok rögzítését és tárolását. A laboratóriumi nyilvántartásokat a 6.6. pontnak megfelelően kell megőrizni.

11.12 Minden előírásnak, mintavételi tervnek és vizsgálati eljárásnak tudományosan megalapozottnak és megfelelőnek kell lennie annak biztosítása érdekében, hogy a nyersanyagok, köztes anyagok, API-k, címkék és csomagolóanyagok megfeleljenek a megállapított minőségi és/vagy tisztasági szabványoknak. A dokumentációnak és a vizsgálati eljárásoknak összhangban kell lenniük a nyilvántartásba vételben/bejelentésben foglaltakkal. A regisztrációs/bejelentési dokumentáción kívül további leírások is lehetnek. A műszaki előírásokat, mintavételi terveket és vizsgálati eljárásokat, beleértve azok módosítását is, a megfelelő szervezeti egységnek kell kidolgoznia, és felül kell vizsgálnia és jóvá kell hagynia a minőségi egység(ek)nek.

11.13 Az API-kra vonatkozóan megfelelő előírásokat kell megállapítani az elfogadott szabványoknak megfelelően és a gyártási eljárással összhangban. A specifikációnak tartalmaznia kell a szennyeződések (pl. szerves szennyeződések, szervesetlen szennyeződések és

maradék oldószerek) ellenőrzését. Ha az API mikrobiológiai tisztaságra vonatkozó specifikációval rendelkezik, megfelelő beavatkozási határértékeket kell megállapítani a teljes mikrobiális számra és a kifogásolható szervezetekre. Ha az API rendelkezik az endotoxinokra vonatkozó specifikációval, megfelelő beavatkozási határértékeket kell megállapítani és teljesíteni.

11.14 A laboratóriumi ellenőrzéseket a teljesítmény időpontjában figyelemmel kell kísérni és dokumentálni kell. A fent leírt eljárásoktól való eltéréseket dokumentálni és indokolni kell.

11.15 Minden egyedileg nem meghatározott eredményt ki kell vizsgálni és egy eljárás szerint dokumentálni kell. Ennek az eljárásnak meg kell követelnie az adatok elemzését, annak értékelését, hogy fennáll-e jelentős probléma, a korrekciós intézkedésekhez szükséges feladatok elosztását és a következtetéseket. Az OOS-eredmények után végzett ismételt mintavételt és/vagy ismételt vizsgálatot dokumentált eljárással kell elvégezni.

11.16 A reagenseket és standard oldatokat írásos eljárásokat követően kell elkészíteni és címkézni. Az analitikai reagensek vagy standard oldatok esetében a „használás” dátumot kell alkalmazni.

11.17 Az API-k gyártásához megfelelő elsődleges referenciaszabványokat kell előállítani. Minden egyes elsődleges referencia-szabvány forrását dokumentálni kell. Az egyes elsődleges referenciaszabványok tárolásáról és felhasználásáról a szállító ajánlásainak megfelelően nyilvántartást kell vezetni. A hivatalosan elismert forrásból nyert elsődleges referenciaszabványokat általában vizsgálat nélkül használják, ha azokat a szállító ajánlásainak megfelelő körülmények között tárolják.

11.18 Amennyiben az elsődleges referenciaszabvány hivatalosan elismert forrásból nem áll rendelkezésre, „házon belüli elsődleges szabványt” kell megállapítani. Megfelelő vizsgálatokat kell végezni az elsődleges referenciaszabvány azonosításának és tisztaságának teljes körű megállapítása érdekében. A vizsgálat megfelelő dokumentációját fenn kell tartani.

11.19 A másodlagos referenciaszabványokat megfelelő módon kell elkészíteni, azonosítani, vizsgálni, jóváhagyni és tárolni. Az első használat előtt meg kell határozni az egyes másodlagos referencia-szabványok alkalmasságát az elsődleges referencia-szabványokkal való összehasonlítással. A másodlagos referencia-szabványok minden tételét időszakosan újraminósíteni kell egy írásos jegyzőkönyvnek megfelelően.

11.2 Közvetítők és API-k tesztelése

11.20 Minden egyes köztes és API-tétel esetében megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni a specifikációknak való megfelelés meghatározására.

11.21 Általában minden egyes API-re meg kell határozni egy meghatározott ellenőrzött gyártási eljárással előállított tipikus tételben előforduló azonosított és azonosítatlan szennyeződések leíró szennyeződési profilját. A szennyeződés profiljának tartalmaznia kell az azonosságot vagy valamilyen minőségi analitikai megnevezést (pl. retenciós időt), az egyes megfigyelt szennyeződések körét és az egyes azonosított szennyeződések (pl. szervetlen, szerves, oldószer) osztályozását. A szennyezőanyag-profil általában az API gyártási folyamatától és eredetétől függ. A növényi vagy állati eredetű API-k esetében a szennyeződési profilok általában nem szükségesek. A biotechnológiai megfontolásokat az ICH Q6B iránymutatás tárgyalja.

11.22 A szennyezőanyag-profil megfelelő időközönként össze kell hasonlítani a szabályozási beadványban szereplő szennyeződési profillal, vagy össze kell hasonlítani a múltbeli adatokkal annak érdekében, hogy ki lehessen mutatni az API-nek a nyersanyagokban, a berendezések

működési paramétereiben vagy a gyártási folyamatban bekövetkezett változásokból eredő változásait.

11.23 Megfelelő mikrobiológiai vizsgálatokat kell végezni minden egyes köztes és API tételen, amennyiben a mikrobák minősége meg van határozva.

11.3 Az analitikai eljárások validálása —lásd az 12. szakaszt.

11.4 Analitikai tanúsítványok

11.40 Kérésre minden köztes vagy API-tételre hiteles analitikai tanúsítványokat kell kiállítani.

11.41 Az elemzési tanúsítványon fel kell tüntetni a köztes vagy API nevével kapcsolatos információkat, beleértve adott esetben annak besorolását, a tételszámot és a kiadás dátumát. A lejáratú idővel rendelkező intermedierek vagy API-k esetében a lejáratú időt fel kell tüntetni a címkén és az elemzési tanúsítványon. Az ismételt vizsgálati dátummal rendelkező intermedierek vagy API-k esetében az ismételt vizsgálat dátumát fel kell tüntetni a címkén és/vagy az elemzési tanúsítványon.

11.42 A tanúsítványnak tartalmaznia kell minden, a Compendial vagy az ügyfél követelményeivel összhangban elvégzett vizsgálatot, beleértve az elfogadási határértékeket és az elért numerikus eredményeket (ha a vizsgálati eredmények számszerűek).

11.43 A bizonyítványokat a minőségbiztosítási egység(ek) felhatalmazott személyzetének dátummal kell ellátnia és alá kell írnia, és fel kell tüntetnie az eredeti gyártó nevét, címét és telefonszámát. Amennyiben az elemzést újracsomagoló vagy újrafeldolgozó végezte, az elemzési tanúsítványon fel kell tüntetni az újracsomagoló/újrafeldolgozó nevét, címét és telefonszámát, valamint az eredeti gyártó nevére való hivatkozást.

11.44 Ha az újracsomagoló/újrafeldolgozók, ügynökök vagy brókerek által vagy azok nevében új tanúsítványokat állítanak ki, e bizonyítványokon fel kell tüntetni az elemzést végző laboratórium nevét, címét és telefonszámát. Hivatkozni kell továbbá az eredeti gyártó nevére és címére, valamint az eredeti tételbizonyítványra, amelynek másolatát csatolni kell.

11.5 Az API-k stabilitásának nyomon követése

11.50 Dokumentált, folyamatban lévő vizsgálati programot kell kialakítani az API-k stabilitási jellemzőinek figyelemmel kísérésére, és az eredményeket fel kell használni a megfelelő tárolási körülmények megerősítésére, valamint az ismételt vizsgálatra vagy lejáratú időpontokra.

11.51 A stabilitási vizsgálatok során alkalmazott vizsgálati eljárásokat validálni kell, és a stabilitást jelezni kell.

11.52 A stabilitási mintákat a piaci tartályt szimuláló tartályokban kell tárolni. Például, ha az API-t rostdobon belüli zsákokban forgalmazzák, a stabilitási minták ugyanabból az anyagból készült zsákokba és a piaci dobokhoz hasonló vagy azonos anyagösszetételű kisebb méretű dobokba csomagolhatók.

11.53 Általában az első három kereskedelmi gyártási tételt fel kell venni a stabilitást ellenőrző programba az ismételt vizsgálat vagy a lejáratú idő megerősítése érdekében. Amennyiben azonban a korábbi vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy az API várhatóan legalább két évig stabil marad, háromnál kevesebb tétel használható.

11.54 Ezt követően évente legalább egy gyártott API-t kell hozzáadni a stabilitást ellenőrző programhoz (kivéve, ha abban az évben egyetlen API-t sem állítanak elő), és legalább évente meg kell vizsgálni a stabilitás megerősítésére.

11.55 A rövid eltarthatóságú API-k esetében a vizsgálatot gyakrabban kell elvégezni. Például az egyéves vagy annál rövidebb eltarthatóságú biotechnológiai/biológiai és egyéb API-k esetében

stabilitási mintákat kell venni, amelyeket az első három hónapban havonta, majd azt követően háromhavi időközönként meg kell vizsgálni. Amennyiben olyan adatok állnak rendelkezésre, amelyek megerősítik, hogy az API stabilitása nem károsodott, mérlegelni lehet a specifikus vizsgálati intervallumok (pl. 9 hónapos vizsgálat) eltávolítását.

11.56 Adott esetben a stabilitási tárolási körülményeknek összhangban kell lenniük az ICH stabilitásra vonatkozó iránymutatásaival.

11.6 Lejárat és ismételt randizás

11.60 Ha egy köztes anyagot a gyártó anyagkezelő rendszerének ellenőrzésén kívül kíván átadni, és ki van jelölve egy lejárat vagy ismételt vizsgálati időpont, rendelkezésre kell bocsátani a stabilitásra vonatkozó információkat (pl. közzétett adatok, vizsgálati eredmények).

11.61 Az API lejárat vagy ismételt vizsgálati dátumának a stabilitási vizsgálatokból származó adatok értékelésén kell alapulnia. Az általános gyakorlat az újratestelési dátum, nem pedig a lejárat dátum használata.

11.62 Az API előzetes lejárat vagy ismételt vizsgálati időpontjai a kísérleti skálán alapuló tételeken alapulhatnak, ha

(1) a kísérleti tételek olyan gyártási módszert és eljárást alkalmaznak, amely a kereskedelmi gyártási léptékben alkalmazandó végső eljárást szimulálja; és (2) az API minősége a kereskedelmi léptékben elkészítendő anyagot jelenti.

11.63 A vizsgálat elvégzéséhez reprezentatív mintát kell venni.

11.7 Tartalék/megőrzési minták

11.70 A tartalékminták csomagolása és tárolása az API-tételek minőségének jövőbeli értékelését szolgálja, nem pedig jövőbeli stabilitásvizsgálati célokat.

11.71 Az egyes API-tételek megfelelően azonosított tartalékmintáit a gyártó által kijelölt tétel lejárat időpontját követően egy évig, vagy a gyártási tétel forgalmazását követően három évig meg kell őrizni, attól függően, hogy melyik a hosszabb. Az ismételt vizsgálati időpontokkal rendelkező API-k esetében a hasonló tartalékmintáknak három évig meg kell őrizniük azt követően, hogy a gyártási tételt a gyártó teljes mértékben elosztotta.

11.72 A tartalékmintát ugyanabban a csomagolási rendszerben kell tárolni, amelyben az API-t tárolják, vagy olyanban, amely egyenértékű vagy nagyobb védelmet nyújt a forgalmazott csomagolási rendszerrel. Elegendő mennyiséget kell megtartani legalább két teljes körű Compendial analízis elvégzéséhez, vagy ha nincs farmakológiai monográfia, két teljes körű specifikációs elemzés elvégzéséhez.

12 Az érvényesítés

12.1 Az érvényesítési politika

12.10 Dokumentálni kell a vállalat általános politikáját, szándékait és a validálás megközelítését, beleértve a gyártási folyamatok, a tisztítási eljárások, az analitikai módszerek, az inprocessz-ellenőrzési vizsgálati eljárások, a számítógépes rendszerek, valamint az egyes validálási szakaszok tervezéséért, felülvizsgálataért, jóváhagyásáért és dokumentációjáért felelős személyek validálását.

12.11 A kritikus paramétereket/jellemzőket általában a fejlesztési szakaszban vagy a múltbeli adatokból kell meghatározni, és meg kell határozni a reprodukálható művelethez szükséges

tartományokat. Ennek magában kell foglalnia a következőket:

- Meghatározza az API szempontjából kritikus termék attribútumok;
- Azonosítás folyamatparaméterek, amelyek befolyásolhatják a kritikus minőségi attribútumok az API;
- A tartomány meghatározása az egyes kritikus folyamat paraméter várhatóan használni a rutin gyártási és folyamatellenőrzés.

12.12 A validálásnak ki kell terjednie az API minősége és tisztasága szempontjából kritikusnak ítélt műveletekre.

12.2 Validálási dokumentáció

12.20 Létre kell hozni egyírást validálási jegyzőkönyvet, amely meghatározza egy adott folyamat validálásának módját. A jegyzőkönyvet a minőségi egység(ek)nek és más kijelölt egységeknek felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk.

12.21 Az érvényesítési protokollnak meg kell határoznia a kritikus folyamatlépéseket és elfogadási kritériumokat, valamint az elvégzendő validálás típusát (pl. visszatekintő, előretekintő, párhuzamos) és a folyamatmenetek számát.

12.22 Validálási jelentést kell készíteni, amely összeveti az érvényesítési protokollt, összefoglalja a kapott eredményeket, megjegyzéseket fűz a megfigyelt eltérésekhez, és levonja a megfelelő következtetéseket, beleértve a hiányosságok kijavítására irányuló változtatásokat is.

12.23 A validálási protokolltól való bármely eltérést megfelelő indoklással kell dokumentálni.

12.3 Képesítés

12.30 A folyamathitelesítési tevékenységek megkezdése előtt be kell fejezni a kritikus berendezések és a kiegészítő rendszerek megfelelő minősítését. A képesítést általában a következő tevékenységek végzésével végzik, egyénileg vagy együttesen:

- Design Qualification (DQ): dokumentált ellenőrzés arról, hogy a létesítmények, berendezések vagy rendszerek tervezett tervezése alkalmas-e a tervezett célra.
- Installation Qualification (IQ): dokumentált ellenőrzés arról, hogy a beépített vagy módosított berendezés vagy rendszerek megfelelnek-e a jóváhagyott tervnek, a gyártó ajánlásainak és/vagy felhasználói követelményeknek.
- Működési képesítés (OQ): dokumentált ellenőrzés arról, hogy a berendezés vagy rendszerek beépítettek vagy átalakítottakként a tervezett üzemi tartományokon belül a kívánt módon teljesítenek-e.
- Performance Qualification (PQ): dokumentált ellenőrzés arról, hogy a berendezések és a kapcsolódó rendszerek összekapcsolt módon hatékonyan és reprodukálhatóan képesek-e végrehajtani a jóváhagyott eljárás módszere és előírásai alapján.

12.4 A folyamatok validálásának megközelítései

12.40 A folyamathitelesítés (PV) dokumentált bizonyíték arra, hogy a meghatározott paramétereken belül működő folyamat hatékonyan és reprodukálhatóan képes egy előre meghatározott előírásoknak és minőségi attribútumoknak megfelelő közbenső vagy API előállítására.

12.41 Az érvényesítésnek három megközelítése van. A leendő érvényesítés az előnyben részesített megközelítés, de vannak kivételek, ahol a többi megközelítés alkalmazható. Ezeket a megközelítéseket és azok alkalmazhatóságát az alábbiakban soroljuk fel.

12.42 A várható validálást általában az 12.12. pontban meghatározott valamennyi API-folyamat esetében el kell végezni. Az API-eljárás során végzett várható validálást az adott API-ból előállított végtermék kereskedelmi forgalmazása előtt kell befejezni.

12.43 Egyidejű validálás akkor végezhető, ha a párhuzamos gyártási sorozatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre, mivel csak korlátozott számú API-tételt állítottak elő, az API-tételeket ritkán állítják elő, vagy az API-tételeket módosított, validált eljárással állítják elő. Az egyidejű validálás befejezése előtt az API-tételek alapos nyomon követése és tesztelése alapján a tételek szabadon bocsáthatók és felhasználhatók a végtermékben a kereskedelmi forgalmazás céljából.

12.44 Kivételt képezhet az olyan jól bevált folyamatok visszamenőleges hitelesítése, amelyeket az API minőségében bekövetkezett jelentős változások nélkül használtak a nyersanyagok, berendezések, rendszerek, létesítmények vagy a gyártási folyamat változásai miatt. Ez a validálási módszer akkor alkalmazható, ha:

- (1) Meghatározták a kritikus minőségi attribútumokat és a kritikus folyamatparamétereket;
- (2) Megfelelő, folyamaton belüli elfogadási kritériumokat és ellenőrzéseket állapítottak meg;
- (3) Nem fordultak elő olyan jelentős technológiai/termék-meghibásodások, amelyek az üzemben tartói hibákon vagy a berendezések felszerelésre való alkalmasságától független meghibásodásokon kívül más okoknak tulajdoníthatók; és
- (4) A meglévő API-re szennyezőanyag-profilokat állapítottak meg.

12.45 A visszamenőleges érvényesítésre kiválasztott tételeknek reprezentatívnak kell lenniük a felülvizsgálati időszak alatt végzett összes tételre, beleértve azokat a tételeket is, amelyek nem

felelnek meg a specifikációnak, és számuknak elegendőnek kell lenniük a folyamat következetességének bizonyításához.

A visszatartott minták vizsgálhatók a folyamat visszamenőleges hitelesítéséhez szükséges adatok beszerzése céljából.

12.5 Folyamat-hitelesítési program

12.50 A validálási folyamatok számának a folyamat összetettségétől vagy a figyelembe vett folyamatváltozás nagyságrendjétől kell függenie. A prospektív és az egyidejű validáláshoz útmutatóként három egymást követő sikeres gyártási tételt kell használni, de lehetnek olyan helyzetek, amikor további folyamatmenetek indokoltak a folyamat következetességének igazolására (pl. összetett API-folyamatok vagy API-folyamatok hosszabb befejezési idővel). A visszamenőleges érvényesítéshez általában tíz-harminc egymást követő tétel adatait kell megvizsgálni a folyamat következetességének értékelése érdekében, de indokolt esetben kevesebb tételt lehet megvizsgálni.

12.51 A folyamat-hitelesítési vizsgálatok során ellenőrizni és ellenőrizni kell a kritikus folyamatparamétereket. A minőséggel nem összefüggő folyamatparamétereket, például az energiafogyasztás vagy a berendezések használatának minimalizálása érdekében ellenőrzött változókat nem kell figyelembe venni a folyamat validálásában.

12.52 A folyamat validálásának meg kell erősítenie, hogy az egyes API-k szennyeződési profilja a megadott határértékeken belül van. A szennyezőanyag-profilnak összehasonlíthatónak vagy jobbnak kell lennie a korábbi adatokkal és adott esetben a folyamatfejlesztés során vagy a pivotális klinikai és toxikológiai vizsgálatokhoz használt tételek esetében meghatározott profillal.

12.6 A hitelesített rendszerek időszakos felülvizsgálata

12.60 A rendszereket és folyamatokat rendszeres időközönként értékelni kell annak igazolása érdekében, hogy továbbra is érvényesen működnek-e. Amennyiben a rendszeren vagy az eljáráson nem történt jelentős változás, és a minőségfelülvizsgálat megerősíti, hogy a rendszer vagy a folyamat következetesen az előírásainak megfelelő anyagokat állít elő, általában nincs szükség az újraérvényesítésre.

12.7 A tisztítás érvényesítése

12.70 A tisztítási eljárásokat általában validálni kell. A tisztítás hitelesítését általában olyan helyzetekre vagy folyamatlépésekre kell irányítani, amelyekben az anyagok szennyeződése vagy átvitele jelenti a legnagyobb kockázatot az API minőségére nézve. Például a korai gyártás során szükségtelen lehet a berendezések tisztítási eljárásainak hitelesítése, amennyiben a szermaradékokat későbbi tisztítási lépések révén eltávolítják.

12.71 A tisztítási eljárások hitelesítésének tükröznie kell a berendezések tényleges használati mintáit. Ha több API-t vagy intermediert ugyanabba a berendezésbe gyártanak, és a berendezést ugyanazon eljárással tisztítják, akkor egy reprezentatív köztes vagy API-t lehet kiválasztani a tisztítás hitelesítésére. Ennek a kiválasztásnak a tisztítás oldhatóságán és nehézségén, valamint a szermaradék-határértékek potencián, toxicitáson és stabilitáson alapuló kiszámításán kell alapulnia.

12.72 A tisztítási validálási protokollnak le kell írnia a tisztítandó berendezéseket, az eljárásokat, az anyagokat, az elfogadható tisztítási szinteket, a nyomon követendő és ellenőrizendő paramétereket, valamint az analitikai módszereket. A protokollnak fel kell tüntetnie továbbá a begyűjtendő minták típusát, valamint azok begyűjtésének és

címkézésének módját.

12.73 A mintavételnek ki kell terjednie az oldhatatlan és oldhatatlan szermaradékok kimutatására szolgáló mintavételre, öblítésre vagy – adott esetben – alternatív módszerekre (pl. közvetlen extrakcióra). Az alkalmazott mintavételi módszereknek képeseknek kell lenniük a megmaradó szermaradékok mennyiségének mennyiségi mérésére

32

a berendezés felületén tisztítás után. A tamponmintavétel nem kivitelezhető, ha a termék érintkezési felületei a berendezések tervezése és/vagy folyamatkorlátozásai miatt nem könnyen hozzáférhetők (pl. tömlők belső felületei, transzfercsövek, kis kikötőkkel ellátott reaktortartályok vagy toxikus anyagok kezelése, valamint kisméretű bonyolult berendezések, például mikronizerek és mikrofluidizerek).

12.74 Validált analitikai módszereket kell alkalmazni, amelyek érzékenyek a szermaradékok vagy szennyező anyagok kimutatására. Az egyes analitikai módszerek kimutatási határértékének kellően érzékenynek kell lennie ahhoz, hogy ki lehessen mutatni a szermaradék vagy a szennyező anyag megállapított elfogadható szintjét. Meg kell határozni a módszer elérhető visszanyerési szintjét. A maradékanyag-határértékeknek gyakorlatiakknak, elérhetőeknek, ellenőrizhetőeknek és a legkárosabb szermaradékon kell alapulniuk. A határértékek az API vagy legkárosabb összetevőjének minimális ismert farmakológiai, toxikológiai vagy fiziológiai aktivitása alapján állapíthatók meg.

12.75 A berendezések tisztítására/antizálására irányuló vizsgálatoknak meg kell vizsgálniuk a mikrobiológiai és endotoxin-szennyezettséget azon folyamatok esetében, ahol az API-ben a teljes mikrobiológiai szám vagy endotoxin mennyiség csökkentésére van szükség, vagy más olyan eljárások esetében, amelyeknél ez a szennyeződés aggodalomra adhat okot (pl. steril termékek gyártásához használt nem steril API).

12.76 A tisztítási eljárásokat a validálást követően megfelelő időközönként ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy ezek az eljárások a rutingyártás során hatékonyak legyenek. A berendezések tisztaságát lehetőség szerint analitikai vizsgálattal és szemrevételezéssel lehet ellenőrizni. A szemrevételezéses vizsgálat lehetővé teheti a kis területeken koncentrált bruttó szennyeződések kimutatását, amelyek egyébként mintavétellel és/vagy elemzéssel észrevétlenné válhatnak.

12.8 Az analitikai módszerek validálása

12.80 Az analitikai módszereket validálni kell, kivéve, ha az alkalmazott módszer szerepel a vonatkozó gyógyszerkönyvben vagy más elismert standard hivatkozásban. Mindazonáltal az összes alkalmazott vizsgálati módszer alkalmasságát tényleges használati feltételek mellett ellenőrizni kell, és dokumentálni kell.

12.81 Az analitikai módszerek validálásáról szóló ICH-iránymutatásokban szereplő jellemzők figyelembevétele érdekében validálni kell a módszereket. Az elvégzett analitikai validálás mértékének tükröznie kell az elemzés célját és az API gyártási folyamatának szakaszát.

12.82 Az analitikai módszerek validálásának megkezdése előtt meg kell fontolni az analitikai berendezések megfelelő minősítését.

12.83 A validált analitikai módszer bármely módosításáról teljes nyilvántartást kell vezetni. Ezeknek a nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell a módosítás okát és a megfelelő adatokat annak igazolására, hogy a módosítás olyan pontos és megbízható eredményeket eredményez, mint a megállapított módszer.

13 A vezérlés megváltoztatása

13.10 A köztes vagy API gyártását és ellenőrzését esetlegesen befolyásoló valamennyi változás értékelésére hivatalos változás-ellenőrzési rendszert kell létrehozni.

13.11 Az írásos eljárásoknak rendelkezniük kell az azonosításról, a dokumentációról,

a nyersanyagok, az előírások, az analitikai módszerek, a létesítmények, a támogató rendszerek, a berendezések (beleértve a számítógépes hardvert is), a feldolgozási lépések, a címkézés és a csomagolóanyagok, valamint a számítógépes szoftverek változásainak megfelelő felülvizsgálata és jóváhagyása.

13.12 A GMP vonatkozó változtatásaira vonatkozó javaslatokat a megfelelő szervezeti egységeknek meg kell fogalmazniuk, felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk, és a minőségi egység(ek)nek felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk.

13.13 Értékelni kell a javasolt módosításnak a köztes vagy API minőségére gyakorolt lehetséges hatását. Az osztályozási eljárás segíthet meghatározni a vizsgálat, az érvényesítés és a dokumentáció szintjét, amely egy validált folyamat módosításának indoklásához szükséges. A változások a változások jellegétől és mértékétől függően besorolhatók (pl. kisebb vagy nagyobb), és ezek a változások hatással lehetnek a folyamatra. A tudományos megítélésnek meg kell határoznia, hogy milyen további vizsgálatok és validálási vizsgálatok alkalmasak egy validált folyamat megváltoztatásának igazolására.

13.14 A jóváhagyott módosítások végrehajtásakor intézkedéseket kell hozni annak biztosítására, hogy a módosítások által érintett valamennyi dokumentumot felülvizsgálják.

13.15 A változtatás végrehajtása után értékelni kell a változtatás során előállított vagy tesztelt első tételeket.

13.16 Értékelni kell annak lehetőségét, hogy a kritikus változások hatással legyenek a megállapított ismételt vizsgálatra vagy lejáratú időre. Szükség esetén a módosított folyamattal előállított közbenső vagy API-mintákat gyorsított stabilitási programra lehet helyezni, és/vagy hozzá lehet adni a stabilitás-figyelő programhoz.

13.17 A jelenlegi adagolási űrlap gyártóit tájékoztatni kell az API minőségére hatást gyakorló, bevált gyártási és folyamatellenőrzési eljárásokban bekövetkezett változásokról.

14 Anyagok elutasítása és újrafelhasználása

14.1 Elutasítás

14.10 A meghatározott előírásoknak nem megfelelő közbenső és API-kat ilyenként kell azonosítani, és karantén alá kell helyezni. Ezek az intermedierek vagy API-k az alábbiakban leírtak szerint újrafeldolgozhatók vagy átdolgozhatók. Az elutasított anyagok végleges elhelyezését fel kell jegyezni.

14.2 Újrafeldolgozás

14.20 Általánosan elfogadhatónak tekinthető egy köztes vagy API-bevezetése, beleértve azt is, amely nem felel meg a szabványoknak vagy előírásoknak, vissza a folyamatba és a kristályosítási lépés vagy más megfelelő kémiai vagy fizikai manipulációs lépés (pl. desztillálás, szűrés, kromatográfia, marás) megismétlésével történő újrafeldolgozás. Ha azonban a tételek többségénél ilyen újrafeldolgozást alkalmaznak, az ilyen újrafeldolgozást a szabványos gyártási folyamat részeként kell figyelembe venni.

14.21 A folyamat közbeni ellenőrzési vizsgálat után a folyamat lépésének folytatása azt mutatta, hogy a lépés nem teljes, a normál folyamat részét képezi. Ez nem tekinthető újrafeldolgozásnak.

14.22 A nem reagált anyagnak a folyamatba történő visszavitele és a kémiai reakció megismétlése újrafeldolgozásnak minősül, kivéve, ha az a megállapított folyamat részét

az újrafeldolgozást gondos értékelésnek kell megelőznie annak biztosítása érdekében, hogy a köztes vagy API minőségét ne befolyásolja hátrányosan a melléktermékek és túlreagált anyagok esetleges képződése.

14.3 Átdolgozás

14.30 Mielőtt döntés születik a megállapított szabványoknak vagy előírásoknak meg nem felelő tételek átdolgozásáról, vizsgálatot kell végezni a meg nem felelés okára vonatkozóan.

14.31 Az átdolgozott tételeket megfelelő értékelésnek, vizsgálatnak, stabilitási vizsgálatnak kell alávetni, amennyiben indokolt, és dokumentációnak kell alávetni annak igazolására, hogy az átdolgozott termék az eredeti eljárással előállítottal egyenértékű minőségű. Az egyidejű validálás gyakran az átdolgozási eljárások megfelelő validálási módszere. Ez lehetővé teszi, hogy a protokoll meghatározza az átdolgozási eljárást, hogyan hajtják végre, és a várt eredményeket. Ha csak egy tételt kell átdolgozni, akkor a jelentést meg lehet írni, és a tételt ki lehet adni, amint az elfogadhatónak bizonyul.

14.32 Az eljárásoknak elő kell írniuk az egyes átdolgozott tételek szennyeződési profiljának a megállapított eljárással gyártott tételekkel való összehasonlítását. Amennyiben az átdolgozott tétel jellemzésére a rutinszerű analitikai módszerek nem megfelelőek, további módszereket kell alkalmazni.

14.4 Az anyagok és oldószerek helyreállítása

14.40 A reaktánsok, közbensők vagy az API visszanyerése (pl. az anyalisztból vagy szűrletekből) elfogadhatónak tekinthető, feltéve, hogy a hasznosításra jóváhagyott eljárások léteznek, és a visszanyert anyagok megfelelnek a rendeltetésüknek megfelelő előírásoknak.

14.41 Az oldószerek visszanyerhetők és újra felhasználhatók ugyanazokban a folyamatokban vagy különböző folyamatokban, feltéve, hogy a visszanyerési eljárásokat ellenőrzik és figyelemmel kísérik annak biztosítása érdekében, hogy az oldószerek megfeleljenek a megfelelő szabványoknak, mielőtt újrafelhasználnák vagy más jóváhagyott anyagokkal kevernék.

14.42 A friss és visszanyert oldószerek és reagensek akkor kombinálhatók, ha a megfelelő vizsgálatok kimutatták, hogy alkalmasak minden olyan gyártási folyamatra, amelyben használhatók.

14.43 A visszanyert oldószerek, anyaszeszek és más visszanyert anyagok használatát megfelelően dokumentálni kell.

14.5 Az eredmény értéke

14.50 A visszaküldött közbenső vagy API-kat ilyenként kell azonosítani, és karantén alá kell helyezni.

14.51 Amennyiben azok a feltételek, amelyek mellett a visszaküldött közbenső vagy API-kat a visszaszállítás előtt vagy alatt tárolták vagy szállították, illetve konténereik állapota megkérdőjelezi azok minőségét, a visszaküldött közbenső vagy API-kat szükség szerint újra fel kell dolgozni, át kell dolgozni vagy meg kell semmisíteni.

14.52 A visszaküldött közbenső vagy API-k nyilvántartását meg kell őrizni. Minden

egyes visszatérés esetében a dokumentációnak a következőket kell tartalmaznia:

- A címzett neve és címe
- Közepes vagy API, tételszám, és a visszaadott mennyiség
- A visszatérés oka – A visszaküldött köztes vagy API használata vagy ártalmatlanítása

15 Panaszok és visszaemlékezések

15.10 A minőséggel kapcsolatos panaszokat – akár szóban, akár írásban – írásos eljárással kell rögzíteni és kivizsgálni.

15.11 A panaszok nyilvántartásának tartalmaznia kell:

- A panaszos neve és címe;
- A panaszt benyújtó személy neve (és adott esetben címe) és telefonszáma;
- Panasz jellege (beleértve az API nevét és tételszámát);
- A panasz beérkezésének időpontja;
- Az eredetileg megtett intézkedések (ideértve a cselekvést végző személy dátumát és személyazonosságát);
- A megtett nyomon követési intézkedések;
- A panaszt kezdeményezőnek adott válasz (ideértve az elküldött dátumot is); és
- Végző döntés a köztes vagy API tételről vagy tételről.

15.12 A tendenciák, a termékekkel kapcsolatos gyakoriságok és a súlyosság értékelése érdekében a panaszok nyilvántartását meg kell őrizni a további, adott esetben azonnali korrekciós intézkedések meghozatala céljából.

15.13 Írásbeli eljárásra van szükség, amely meghatározza azokat a körülményeket, amelyek között mérlegelni kell a közbenső vagy API visszahívását.

15.14 A visszahívási eljárásnak ki kell jelölnie, hogy ki legyen bevonva az információ értékelésébe, hogyan kell kezdeményezni a visszahívást, kit kell tájékoztatni a visszahívásról, és hogyan kell kezelni a visszahívott anyagot.

15.15 Súlyos vagy potenciálisan életveszélyes helyzet esetén a helyi, nemzeti és/vagy nemzetközi hatóságokat tájékoztatni kell, és tanácsot kell kérniük.

16 Szerződéses gyártók (beleértve a Laboratóriumokat is)

16.10 Minden szerződéses gyártónak (beleértve a laboratóriumokat is) meg kell felelnie az ebben az útmutatóban meghatározott GMP-nek. Különös figyelmet kell fordítani a keresztszennyeződés megelőzésére és a nyomon követhetőség fenntartására.

16.11 A szerződéses gyártókat (beleértve a laboratóriumokat is) a szerződéskötőnek értékelnie kell annak biztosítása érdekében, hogy a szerződéskötési helyszíneken végzett konkrét műveletek megfeleljenek a GMP-nek.

16.12 A szerződéskötő és a szerződés elfogadója között írásos és jóváhagyott szerződésnek vagy hivatalos megállapodásnak kell lennie, amely részletesen meghatározza az egyes felek GMP-felelősségeit, beleértve a minőségi intézkedéseket is.

16.13 A szerződésnek lehetővé kell tennie a szerződéskötő számára, hogy ellenőrizze a szerződés elfogadjának a GMP-nek való megfelelést biztosító létesítményeit.

16.14 Amennyiben az alvállalkozás engedélyezett, a szerződésátvevő nem adhatja át

harmadik félnek a szerződés alapján rábízott munka egyikét sem a szerződéskötő előzetes értékelése és a megállapodás jóváhagyása nélkül.

16.15 A gyártási és laboratóriumi nyilvántartást azon a helyen kell megőrizni, ahol a tevékenység végbemegy, és könnyen hozzáférhetőnek kell lennie.

16.16 A folyamat, a berendezések, a vizsgálati módszerek, az előírások vagy más szerződéses követelmények módosítása nem történhet meg, kivéve, ha a szerződéskötőt tájékoztatják és jóváhagyják a változtatásokat.

17 Ügynökök, brókerek, kereskedők, forgalmazók, újracsomagolók és újracímkezők

17.1 Alkalmazhatóság

17.10 Ez a szakasz az eredeti gyártótól eltérő minden olyan félre vonatkozik, aki kereskedhet és/vagy birtokba vehet, újracsomagolhat, újracímkezhets, manipulálhat, terjeszthet vagy tárolhat egy API-t vagy közbenső eszközt.

17.11 Minden ügynöknek, brókernek, kereskedőnek, forgalmazónak, újracsomagolóknak és újracímkezőnek meg kell felelnie az ebben az útmutatóban meghatározott GMP-nek.

17.2 Az elosztott API-k és közvetítők nyomon követhetősége

17.20 Az ügynököknek, brókereknek, kereskedőknek, forgalmazóknak, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek fenn kell tartaniuk az általuk forgalmazott API-k és közbensők teljes nyomon követhetőségét. A megőrzendő és rendelkezésre álló dokumentumok a következőket tartalmazzák:

- Az eredeti gyártó személyazonossága
- Az eredeti gyártó címe
- Vásárlási megrendelések
- rakodási kötegek (szállítási dokumentáció)
- Receipt dokumentumok átvétele
- Név vagy megnevezése API vagy közbenső – Gyártó gyártási száma -Közlekedési és forgalmazási rekordok
- Minden hiteles analitikai tanúsítvány, beleértve az eredeti gyártóit is -Ismétlés vagy lejárat idő

17.3 Minőségirányítás

17.30 Az ügynököknek, brókereknek, kereskedőknek, forgalmazóknak, átcsomagolóknak vagy átcímkezőknek a 2. szakaszban meghatározott hatékony minőségirányítási rendszert kell létrehozniuk, dokumentálniuk és bevezetniük.

17.4 API-k és közbensők átcsomagolása, újracímkezése és tárolása

17.40 Az API-k és közbensők újracsomagolását, újracímkezését és birtoklását az ebben az útmutatóban előírtak szerint megfelelő GMP-ellenőrzések mellett kell elvégezni az API-k vagy közbenső azonosság vagy tisztaság keveredésének és elvesztésének elkerülése érdekében.

17.41 Az újracsomagolást megfelelő környezeti feltételek mellett kell elvégezni a szennyeződés és a keresztszennyeződés elkerülése érdekében.

17.5 Stabilitás

17.50 A hozzárendelt lejárati vagy ismételt vizsgálati időpontok igazolására stabilitási vizsgálatokat kell végezni, ha az API-t vagy a közbensőt az API-tól vagy a közbenső gyártótól eltérő típusú tartályba csomagolják újra.

17.6 Az információk átadása

17.60 Az ügynököknek, brókereknek, forgalmazóknak, újracsomagolóknak vagy újracímkézőknek át kell adniuk az API-tól vagy köztes gyártótól kapott valamennyi minőségi vagy szabályozási információt az ügyfélnek, valamint az ügyféltől az API-nak vagy közbenső gyártónak.

17.61 Annak az ügynöknek, brókernek, kereskedőnek, forgalmazónak, átcsomagolóknak vagy átcímkézőnek, aki az API-t vagy közbenső terméket a vevő részére szállítja, meg kell adnia az eredeti API vagy közbenső gyártó nevét és a szállított tétel számát.

17.62 Az ügynöknek kérésre meg kell adnia a szabályozó hatóságok számára az eredeti API vagy közbenső gyártó azonosítását is. Az eredeti gyártó közvetlenül vagy meghatalmazott ügynökein keresztül válaszolhat a szabályozó hatóságnak, a meghatalmazott ügynökök és az eredeti API vagy közbenső gyártó közötti jogviszonytól függően. (Ebben az összefüggésben az „engedélyezett” kifejezés a gyártó által engedélyezett.)

17.63 Be kell tartani az 11.4. szakaszban szereplő, az analitikai tanúsítványokra vonatkozó egyedi útmutatót.

17.7 A panaszok és visszaemlékezések kezelése

17.70 Az ügynököknek, brókereknek, kereskedőknak, forgalmazóknak, átcsomagolóknak vagy átcímkézőknek az 15. szakaszban meghatározottak szerint nyilvántartást kell vezetniük a panaszokról és visszahívásokról minden, a tudomásukra jutott panaszról és visszahívásról.

17.71 Amennyiben a helyzet indokolja, az ügynököknek, brókereknek, kereskedőknak, forgalmazóknak, újracsomagolóknak vagy újracímkézőknek felül kell vizsgálniuk a panaszt az eredeti API-val vagy közbenső gyártóval, hogy megállapítsák, hogy további intézkedéseket kell-e kezdeményezni az API-t vagy köztes vevőkkel, vagy a szabályozó hatósággal, vagy mindkettővel. A panasz vagy visszahívás okának vizsgálatát a megfelelő félnek kell lefolytatnia és dokumentálnia.

17.72 Amennyiben a panaszt az eredeti API-hez vagy közbenső gyártóhoz utalják, az ügynökök, brókerek, kereskedők, forgalmazók, újracsomagolók vagy újracímkézők által vezetett nyilvántartásnak tartalmaznia kell az eredeti API-tól vagy közbenső gyártótól kapott bármely választ (beleértve a megadott dátumot és információt is).

17.8 A visszatérések kezelése

17.80 A visszatéréseket az 14.52. szakaszban meghatározott módon kell kezelni. Az ügynököknek, brókereknek, kereskedőknak, forgalmazóknak, átcsomagolóknak vagy átcímkézőknek meg kell őrizniük a visszaküldött API-k és közbensők dokumentációját.

18 A sejtkultúra/Természet által előállított API-k egyedi iránymutatása

18.1 Általános

18.10 A 18. szakasz a természetes vagy rekombináns organizmusok felhasználásával sejtenyésztéssel vagy erjedéssel előállított API-k vagy intermedierek specifikus kontrolljainak kezelésére szolgál, amelyeket az előző szakaszok nem fedtek le megfelelően. Nem önálló szekciónak szánták. Általában a jelen dokumentum egyéb szakaszaiban szereplő GMP-elvek alkalmazandók. Megjegyzendő, hogy a kis molekulák előállításához, valamint a fehérjék és/vagy polipeptidek előállításához rekombináns és nem rekombináns organizmusokat alkalmazó folyamatokhoz a „klasszikus” eljárások erjesztésének elvei megegyeznek, bár a kontroll mértéke eltérő lesz. Ahol lehetséges, ez a szakasz foglalkozik ezekkel a különbségekkel. A fehérjék és polipeptidek előállításához használt biotechnológiai eljárások ellenőrzésének mértéke általában nagyobb, mint a klasszikus fermentációs folyamatoké.

18.11 A „biotechnológiai folyamat” (biotechnológia) kifejezés olyan sejtek vagy szervezetek használatát jelenti, amelyeket rekombináns DNS, hibridóma vagy más technológia termel vagy módosított API-k előállítására. A biotechnológiai eljárásokkal előállított API-k általában nagy molekulatömegű anyagokból, például fehérjékből és polipeptidekből állnak, amelyekre vonatkozóan ez a szakasz külön útmutatást tartalmaz. Egyes alacsony molekulású API-k, például antibiotikumok, aminosavak, vitaminok és szénhidrátok rekombináns DNS technológiával is előállíthatók. Az ilyen típusú API-k ellenőrzési szintje hasonló a klasszikus erjedésnél alkalmazott szinthez.

18.12 A „klasszikus fermentáció” kifejezés olyan eljárásokat jelent, amelyek a természetben létező és/vagy hagyományos módszerekkel (pl. besugárzás vagy kémiai mutagenézis) módosított mikroorganizmusokat használnak API-k előállításához. A „klasszikus erjesztéssel” előállított API-k általában alacsony molekulatömegű termékek, mint például antibiotikumok, aminosavak, vitaminok és szénhidrátok.

18.13 A sejtkultúrából vagy erjedésből származó API-k vagy intermedierek előállítása olyan biológiai folyamatokat foglal magában, mint a sejtek termesztése vagy az élő szervezetekből származó anyagok kivonása és tisztítása. Megjegyzendő, hogy a gyártási folyamat részét képező további folyamatlépések is lehetnek, mint például a fizikokémiai módosítás. A felhasznált nyersanyagok (média, pufferkomponensek) lehetőséget adhatnak a mikrobiológiai szennyező anyagok növekedésére. Az API vagy intermedierek forrásától, elkészítési módszerétől és tervezett felhasználásától függően szükség lehet a bioburden, a vírusos szennyeződés és/vagy az endotoxinok ellenőrzésére a gyártás során, valamint a folyamat megfelelő szakaszaiban.

18.14 A gyártás minden szakaszában megfelelő ellenőrzéseket kell megállapítani a közbenső és/vagy az API minőségének biztosítása érdekében. Míg ez az útmutató a sejtkultúra/fermentációs lépésnél kezdődik, az előzetes lépéseket (pl. sejtbankolás) megfelelő folyamatellenőrzés mellett kell elvégezni. Ez az útmutató a sejtenyésztésre/fermentációra vonatkozik attól a ponttól kezdve, amikor a sejtbankot tartalmazó injekciós üveget a gyártás során történő felhasználásra kinyerték.

18.15 A szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében megfelelő berendezéseket és környezetvédelmi ellenőrzéseket kell alkalmazni. A környezet minőségére és az ellenőrzés gyakoriságára vonatkozó elfogadási kritériumoknak a termelés lépésétől és a termelési feltételektől kell függniük (nyitott, zárt vagy zárt rendszerek).

18.16 A folyamatellenőrzéseknek általában az alábbiakat kell figyelembe venniük:

- A Munkasejtbank karbantartása (adott esetben);
- Proper beoltás és a kultúra bővítése;
- Ellenőrzése a kritikus működési paraméterek alatt erjedés/sejttenyészet;— monitorozása a folyamat a sejtnövekedés, életképesség (a legtöbb sejttenyészet folyamat) és a termelékenység, ahol szükséges;
- Harvest és tisztítási eljárások, amelyek eltávolítják a sejtek, sejtörmelékek és média komponensek, miközben védi a köztes vagy API a szennyeződés (különösen a mikrobiológiai jellegű) és a minőség romlása;
- A bioterhelés és szükség esetén az endotoxinszintek monitorozása a termelés megfelelő szakaszaiban;valamint
- A biotechnológiai termékek minőségére vonatkozó ICH-iránymutatásban leírt vírusbiztonságiaggályok: Az emberi vagy állati eredetű sejtvonalakból származó biotechnológiai termékek vírusbiztonsági értékelése.

18.17 Adott esetben igazolni kell a médiakomponensek, a gazdasejtfehérjék, egyéb folyamattal összefüggő szennyeződések, a termékkel összefüggő szennyeződések és szennyező anyagok eltávolítását.

18.2 A cellabank karbantartása és nyilvántartása

18.20 A mobilbankokhoz való hozzáférést a felhatalmazott személyzetre kell korlátozni.

18.21 A sejtbankokat olyan tárolási körülmények között kell fenntartani, amelyek célja az életképesség fenntartása és a szennyeződés megelőzése.

18.22 A cellabankokból származó injekciós üvegek felhasználásának és tárolási körülményeinek nyilvántartását meg kell őrizni.

18.23 Adott esetben a cellabankokat rendszeresen ellenőrizni kell a használatra való alkalmasság megállapítása érdekében.

18.24 Lásd a biotechnológiai termékek Q5Dminőségéről szóló ICH iránymutatást: A biotechnológiai/biológiai termékek előállításához használt sejtszubsztrátumok származtatása és jellemzése a sejtbanki tevékenység teljesebb megvitatásához.

18.3 Sejtkultúra/Természet

18.30 Amennyiben sejtszubsztrátok, közegek, pufferek és gázok aszeptikus hozzáadása szükséges, zárt vagy zárt rendszereket kell használni, ahol lehetséges. Ha az eredeti edény beoltását vagy az azt követő áthelyezéseket vagy kiegészítéseket (média, pufferek) nyílt edényekben végzik, a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében ellenőrzéseket és eljárásokat kell alkalmazni.

18.31 Amennyiben az API minőségét mikrobiális szennyeződés befolyásolhatja, a nyitott edényeket használó manipulációkat biológiai biztonsági szekrényben vagy hasonló módon ellenőrzött környezetben kell elvégezni.

18.32 A személyzetet megfelelően kell felöltöztetni, és különleges óvintézkedéseket kell tenni a tenyészetek kezelésére.

18.33 A megállapított eljárással való összhang biztosítása érdekében figyelemmel kell kísérni a kritikus működési paramétereket (például hőmérséklet, pH, izgatottság, gázok hozzáadása, nyomás). A sejtnövekedést, az életképességet (a legtöbb sejttenyésztő folyamat esetében) és adott esetben a termelékenységet is figyelemmel kell kísérni. A kritikus paraméterek folyamatonként változnak, és a klasszikus erjedés esetében

előfordulhat, hogy bizonyos paramétereket (például a sejt életképességét) nem kell ellenőrizni.

18.34 A sejtenyésző berendezéseket használat után meg kell tisztítani és sterilizálni. Adott esetben az erjesztő berendezéseket meg kell tisztítani, és fertőtleníteni vagy sterilizálni kell.

18.35 Használat előtt sterilizálni kell a táptalajt, ha az szükséges az API minőségének védelme érdekében.

18.36 Megfelelő eljárásokat kell alkalmazni a szennyeződés kimutatására és a meghozandó intézkedések meghatározására. Ennek olyan eljárásokat kell tartalmaznia, amelyek meghatározzák a szennyeződésnek a termékre és a berendezés szennyeződésmentesítésére gyakorolt hatását, és visszaállítják a következő tételekben használandó állapotba. Az erjedési folyamatok során megfigyelt idegen szervezeteket megfelelő módon meg kell határozni, és szükség esetén értékelni kell jelenlétüknek a termék minőségére gyakorolt hatását. Az ilyen értékelések eredményeit figyelembe kell venni az előállított anyag elrendezése során.

18.37 A fertőzéses események nyilvántartását meg kell őrizni.

18.38 A megosztott (többtermékes) berendezések indokoltá tehetik a termékkampányok közötti tisztítást követően a keresztszennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében.

18.4 Betakarítás, elszigetelés és tisztítás

18.40 A sejt- vagy sejtkomponensek eltávolítására, illetve a sejtkomponensek felbomlását követően történő begyűjtésére irányuló lépéseket olyan berendezésekben és területeken kell végrehajtani, amelyeket a szennyeződés kockázatának minimalizálására terveztek.

18.41 A termelő szervezet, a sejttörmelék és a médiakomponensek eltávolítására vagy inaktiválására szolgáló betakarítási és tisztítási eljárásoknak (a lebomlás, szennyeződés és minőségromlás minimalizálása mellett) megfelelőnek kell lenniük annak biztosítása érdekében, hogy a közbelső vagy API következetes minőségben kerüljön visszanyerésre.

18.42 Minden berendezést megfelelően meg kell tisztítani, és szükség szerint a használat után fertőtleníteni kell. Több egymást követő, tisztítás nélküli kötegelés használható, ha a köztes vagy API minősége nem sérül.

18.43 Nyílt rendszerek használata esetén a tisztítást a termékminőség megőrzéséhez megfelelő környezeti feltételek mellett kell elvégezni.

18.44 További ellenőrzések, mint például a dedikált kromatográfiás gyanták használata vagy további vizsgálatok megfelelőek lehetnek, ha a berendezéseket több termékhez kívánják használni.

18.5 Vírus eltávolítása/Inaktiválási lépések

18.50 Lásd a biotechnológiai termékek Q5A minőségéről szóló ICH-iránymutatást: Az emberi vagy állati eredetű sejt vonalakból származó biotechnológiai termékek vírusbiztonsági értékelése konkrét információkért.

18.51 A vírusok eltávolítása és a vírusok inaktiválása bizonyos folyamatok kritikus feldolgozási lépései, amelyeket validált paramétereiken belül kell végrehajtani.

18.52 Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a vírus previrálisból a posztvirális

eltávolítási/inaktivációs lépésekig terjedő lehetséges vírusfertőzés megelőzésére. Ezért a nyílt feldolgozást olyan területeken kell elvégezni, amelyek elkülönülnek az egyéb feldolgozási tevékenységektől, és külön légkezelő egységekkel rendelkeznek.

18.53 Ugyanazt a berendezést általában nem használják különböző tisztítási lépésekhez. Ha azonban ugyanazt a berendezést kell használni, az újrahasználat előtt a berendezést megfelelően ki kell tisztítani és fertőtleníteni kell. Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni annak érdekében, hogy a vírus átvitele (pl. felszereléssel vagy környezettel) megelőzhető legyen a korábbi lépésekből.

19 Klinikai vizsgálatokban való

alkalmazásra vonatkozó API-k 19.1

Általános

19.10 Az útmutató előző szakaszaiban szereplő összes ellenőrzés nem megfelelő új API gyártásához a fejlesztés során történő vizsgálati felhasználásra. A 19. szakasz egyedi útmutatást nyújt e körülményekre vonatkozóan.

19.11 A klinikai vizsgálatok során alkalmazott API-k gyártásához használt kontrolloknak összhangban kell lenniük az API-t tartalmazó gyógyszerkészítmény fejlettségi szintjével. A folyamatnak és a vizsgálati eljárásoknak rugalmasnak kell lenniük annak érdekében, hogy változást biztosítsanak, mivel a gyógyszerkészítmény folyamatáról szerzett ismeretek növekednek, és a klinikai vizsgálatok a preklinikai szakaszoktól a klinikai szakaszokig haladnak. Amint a gyógyszerfejlesztés eléri azt a szintet, amikor az API-t klinikai vizsgálatokra szánt gyógyszerekben való felhasználásra állítják elő, a gyártóknak biztosítaniuk kell, hogy az API-kat megfelelő létesítményekben, az API minőségének biztosítása érdekében megfelelő gyártási és ellenőrzési eljárások alkalmazásával gyártsák.

19.2 Minőség

19.20 Megfelelő GMP-koncepciókat kell alkalmazni a klinikai vizsgálatok során alkalmazott API-k előállításánál, az egyes gyártási tételek megfelelő jóváhagyási mechanizmusával.

19.21 A gyártástól független minőségi egység(ek)et kell létrehozni az API minden egyes tételének klinikai vizsgálatok során történő jóváhagyására vagy elutasítására.

19.22 A minőségegység(ek) által általában végzett vizsgálati funkciók egy része más szervezeti egységeken belül is elvégezhető.

19.23 A minőségi intézkedéseknek magukban kell foglalniuk a nyersanyagok, csomagolóanyagok, köztes anyagok és API-k vizsgálatára szolgáló rendszert.

19.24 Értékelni kell a folyamattal és a minőséggel kapcsolatos problémákat.

19.25 A klinikai vizsgálatok során történő felhasználásra szánt API-k címkézését megfelelően ellenőrizni kell, és meg kell jelölni, hogy az anyag vizsgálati célra szolgál-e.

19.3 Felszerelések és létesítmények

19.30 A klinikai fejlesztés valamennyi fázisában – beleértve a klinikai vizsgálatok során használt API-k gyártási tételeinek kisméretű létesítményeit vagy laboratóriumait is –

eljárásokat kell alkalmazni annak biztosítására, hogy a berendezések kalibráltak, tiszták és alkalmasak legyenek a tervezett használatra.

19.31 A létesítmények használatára vonatkozó eljárásoknak biztosítaniuk kell, hogy az anyagokat úgy kezeljék, hogy a lehető legkisebb legyen a szennyeződés és a keresztszennyeződés kockázata.

19.4 A nyers anyagok ellenőrzése

19.40 A klinikai vizsgálatok során felhasznált API-k előállításához felhasznált nyersanyagokat vizsgálattal kell értékelni, vagy a szállító elemzésével kell megkapni, és azonosító vizsgálatnak kell alávetni. Ha egy anyagot veszélyesnek tekintenek, a beszállító elemzésének elegendőnek kell lennie.

19.41 Egyes esetekben a nyersanyag alkalmasságát használat előtt a kisléptékű reakciókban való elfogadhatóság (azaz a használat tesztelése) alapján lehet meghatározni, nem pedig csak analitikai vizsgálatok alapján.

19.5 Termelés

19.50 A klinikai vizsgálatokhoz szükséges API-k előállítását laboratóriumi jegyzetfüzetekben, gyártási tételek nyilvántartásában vagy más megfelelő módon kell dokumentálni. E dokumentumoknak tartalmazniuk kell a termelési anyagok, berendezések, feldolgozás és tudományos megfigyelések felhasználására vonatkozó információkat.

19.51 A várható hozamok változóbbak és kevésbé meghatározottak lehetnek, mint a kereskedelmi folyamatokban várható hozamok. A hozamváltozások vizsgálata nem várható.

19.6 Az érvényesítés

19.60 A klinikai vizsgálatok során alkalmazott API-k előállításának folyamat-hitelesítése általában nem megfelelő, ha egyetlen API-tételt állítanak elő, vagy ha az API-fejlesztés során a folyamatbeli változások megnehezítik vagy pontatlanná teszik a gyártási tételek replikációját. Az ellenőrzések, a kalibrálás és adott esetben a berendezések minősítésének kombinációja biztosítja az API minőségét ebben a fejlesztési szakaszban.

19.61 A folyamat-hitelesítést az 12. szakasznak megfelelően kell elvégezni, ha a tételt kereskedelmi felhasználásra állítják elő, még akkor is, ha az ilyen tételt kísérleti vagy kisléptékben állítják elő.

19.7 Változások

19.70 Változások várhatók a fejlesztés során, mivel az ismeretek gyarapodnak, és a termelés fokozódik. A gyártásban, az előírásokban vagy a vizsgálati eljárásokban bekövetkezett minden változást megfelelően rögzíteni kell.

19.8 Laboratóriumi ellenőrzések

19.80 Bár a klinikai vizsgálatok során az API egy tételének értékelésére szolgáló analitikai módszereket még nem lehet validálni, tudományosan megalapozottnak kell lenniük.

19.81 Az összes tétel tartalékmintáinak megőrzésére szolgáló rendszert kell

kialakítani. Ennek a rendszernek biztosítani kell, hogy az egyes tartalékmintákból elegendő mennyiséget tartsanak meg a kérelem jóváhagyását, megszüntetését vagy megszüntetését követően megfelelő ideig.

19.82 A 11. 6 pontban meghatározott lejárat és ismételt vizsgálati időpontok a klinikai vizsgálatok során már alkalmazott API-kra vonatkoznak. Az új API-k esetében az 11.6 pont általában nem alkalmazandó a klinikai vizsgálatok korai szakaszában.

19.9 Dokumentáció

19.90 Olyan rendszernek kell működnie, amely biztosítja, hogy a klinikai vizsgálatok során felhasznált API-k fejlesztése és gyártása során szerzett információk dokumentáltak és hozzáférhetők legyenek.

19.91 Megfelelően dokumentálni kell az API egy tételének klinikai vizsgálatok során történő felszabadulását támogató analitikai módszerek kidolgozását és végrehajtását.

19.92 A gyártási és ellenőrzési nyilvántartások és dokumentumok megőrzésére szolgáló rendszert kell alkalmazni. E rendszernek biztosítani kell, hogy a nyilvántartásokat és dokumentumokat a kérelem jóváhagyását, megszüntetését vagy megszüntetését követően megfelelő ideig megőrizzék.

20 A

szájnyalkahártya-

elfogadás

kritériumai

Numerikus határértékek, tartományok vagy más megfelelő intézkedések a vizsgálati eredmények elfogadásához.

Aktív gyógyszerészeti segédanyag (API) (vagy gyógyszeres anyag)

Bármely olyan anyag vagy anyagkeverék, amelyet egy gyógyszer (gyógyszer) gyártásához szándékoznak felhasználni, és amely, ha egy gyógyszer előállításához használják, a gyógyszerkészítmény hatóanyagává válik. Az ilyen anyagok célja, hogy farmakológiai aktivitást vagy más közvetlen hatást biztosítsanak a betegség diagnosztizálásában, gyógyításában, enyhítésében, kezelésében vagy megelőzésében, vagy hogy befolyásolják a szervezet szerkezetét és működését.

API kezdő anyag

Egy API előállításához felhasznált nyersanyagot, köztes anyagot vagy API-t az és hogy API szerkezetébe jelentős szerkezeti töredékként építenek be. egy API Kezdőanyag lehet kereskedelmi cikk, egy beszállítótól szerződés vagy vagy kereskedelmi megállapodás alapján vásárolt vagy házon belül gyártott anyag. Az több API anyagok általában meghatározott kémiai tulajdonságokkal és szerkezettel Kezdet rendelkeznek.

A tétel (vagy a tétel)

Olyan folyamat vagy folyamatsorozat során előállított anyagmeghatározott mennyisége, amelyről elvárható, hogy meghatározott határokon belül homogén legyen. Folyamatos termelés esetén a tétel a termelés meghatározott hányadának felelhet meg. A tétel mérete meghatározható egy meghatározott mennyiség vagy egy meghatározott időközzel előállított mennyiség alapján.

Tételszám (vagy tételszám)

Számok, betűk és/vagy szimbólumok egyedi kombinációja, amely azonosít egy tételt (vagy tételt), és amelyből meghatározható a gyártási és forgalmazási előzmény.

Bioterhelés

Azon mikroorganizmusok szintje és típusa (pl. kifogásolható vagy nem), amelyek jelen lehetnek a nyersanyagokban, az API kiindulási anyagokban, intermedierekben vagy API-kban. A bioburden nem tekinthető szennyezettnek, kivéve, ha a szintet túllépték, vagy meghatározott, kifogásolható szervezeteket észleltek.

Kalibrálás

Annak igazolása, hogy egy adott műszer vagy eszköz meghatározott határértékeken belül eredményeket produkál, a referencia- vagy nyomon követhető szabvány által egy megfelelő mérési tartományban előállított értékekkel összehasonlítva.

Számítógépes rendszer

Hardverkomponensek és kapcsolódó szoftverek csoportja, amelyeket meghatározott funkció vagy funkciócsoport ellátására terveztek és szereltek össze.

Számítógépes rendszer

Számítógépes rendszerrel integrált folyamat vagy művelet.

Szennyeződés

Vegyi vagy mikrobiológiai jellegű szennyeződések, illetve idegen anyagok nem kívánt behozatala nyersanyagba, köztes anyagba vagy API-be a gyártás, mintavétel, csomagolás vagy átsomagolás, tárolás vagy szállítás során.

Szerződéses gyártó

Az eredeti gyártó nevében a gyártás bizonyos aspektusait ellátó gyártó.

Kritikus

Leír egy folyamatlépést, folyamatállapotot, vizsgálati követelményt vagy más releváns paramétert vagy tételt, amelyet előre meghatározott kritériumokon belül ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az API megfeleljen a specifikációjának.

Keresztszennyeződés

Anyag vagy termék más anyaggal vagy termékkel való szennyeződése.

Eltérés

A jóváhagyott utasítástól vagy meghatározott szabványtól való eltérés.

Gyógyszer (gyógyszer) termék

Az adag a forgalomba hozatalra szánt végső közvetlen csomagolásban. (hivatkozási kérdés: 1A)

A kábítószer-szubsztancia

Lásd az Active Pharmaceutical Összetevőt

Lejárat dátum (vagy lejárat dátum)

Az API tartályán/címkéjén elhelyezett dátum, amely azt az időtartamot jelöli meg, amíg az API meghatározott körülmények között tárolva a megállapított eltarthatósági előírások között marad, és amely után nem használható fel.

Szennyeződés

A köztes vagy API-ben jelen lévő bármely összetevő, amely nem a kívánt entitás.

Szennyezőanyag-profil

Az API-ban jelen lévő azonosított és azonosítatlan szennyeződések leírása.

Folyamat közbeni vezérlés (vagy folyamatellenőrzés)

A gyártás során a folyamat figyelemmel kísérése és adott esetben kiigazítása és/vagy annak biztosítása érdekében elvégzett ellenőrzések, hogy a közbenső vagy API megfeleljen az előírásainak.

Köztes

Az API feldolgozása során előállított olyan anyag, amely további molekuláris változáson vagy tisztításon megy keresztül, mielőtt API-vé válna. Az intermedierek izolálhatók vagy nem. (Megjegyzés: ez az útmutató csak azokkal a közbenső termékekkel foglalkozik, amelyeket azt követően állítottak elő, hogy a vállalat az API gyártásának kezdetét jelentette.)

Telek

Lásd: Batch

Tételszám:: Batch Number**Manufacture**

Az anyagok átvétele, gyártása, csomagolása, átcsomagolása, címkézése, átcímkézése, minőségellenőrzése, kibocsátása, tárolása és forgalmazása, valamint a kapcsolódó ellenőrzések.

Anyag

A nyersanyagok (kezdőanyagok, reagensek, oldószerek), technológiai segédanyagok, közbensők, API-k, valamint csomagolási és címkézési anyagok jelölésére használt általános kifejezés.

Any Liquor

A kristályosítási vagy izolálási folyamatok után megmaradó maradék folyadék. Az anyalé tartalmazhat nem reagált anyagokat, intermediereket, API-szinteket és/vagy szennyeződéseket. További feldolgozásra is használható.

Csomagolóanyag

Bármely olyan anyag, amelyet egy köztes vagy API-nek a tárolás és szállítás során történő védelmére szánnak.

Eljárás

Az elvégzendő műveletek, a megteendő óvintézkedések és a köztes vagy API gyártásához közvetlenül vagy közvetve kapcsolódó intézkedések dokumentált leírása.

Feldolgozási segédeszközök

Olyan köztes vagy API gyártásához használt anyagok, az oldószerek kivételével, amelyek maguk nem vesznek részt kémiai vagy biológiai reakcióban (pl. szűrőtámogatás, aktív szén stb.).

Folyamat-ellenőrzés

Lásd a folyamat közbeni vezérlést

Termelés

Az API előkészítésében részt vevő valamennyi művelet az anyagok átvételétől az API feldolgozásáig és csomagolásáig.

Képesítés

Annak bizonyítása és dokumentálása, hogy a berendezések vagy kiegészítő rendszerek megfelelően vannak telepítve, megfelelően működnek, és ténylegesen a várt eredményekhez vezetnek. A minősítés az érvényesítés része, de az egyéni minősítési lépések önmagukban nem minősülnek folyamat-érvényesítésnek.

Minőségbiztosítás (QA)

A szervezett intézkedések összessége annak biztosítása céljából, hogy valamennyi API a tervezett felhasználáshoz szükséges minőségű legyen, és hogy a minőségbiztosítási rendszereket fenntartsák.

Minőségellenőrzés (QC)

Annak ellenőrzése vagy vizsgálata, hogy az előírások teljesülnek-e.

Minőségi egység(ek)

A gyártástól független szervezeti egység, amely minőségbiztosítási és minőség-ellenőrzési feladatokat egyaránt ellát. Ez történhet külön minőségbiztosítási és minőségbiztosítási egységek, vagy egyetlen egyén vagy csoport formájában, a szervezet méretétől és szerkezetétől függően.

Karantén

Az izolált anyagok állapota fizikailag vagy más hatékony módon, a későbbi jóváhagyásukról vagy elutasításukról szóló döntés meghozataláig.

Nyersanyag

A köztes anyagok vagy API-k előállításához használt kiindulási anyagok, reagensek és oldószerek jelölésére használt általános kifejezés.

Referenciaszabvány, elsődleges

Olyan anyag, amelyet egy kiterjedt analitikai vizsgálatssorozat igazol, és amelynek nagy tisztaságúnak kell lennie. Ez a szabvány lehet: (1) hatóságilag elismert forrásból vagy (2) független szintézissel előállított, vagy (3) a meglévő nagy tisztaságú termelési anyagból nyert, vagy (4) a meglévő termelési anyag további tisztításával előállított.

Referencia-szabvány, másodlagos

A rutin laboratóriumi elemzéshez referencia-szabványként használt, az elsődleges referencia-szabványhoz képest meghatározott minőségű és tisztaságú anyag.

Újrafeldolgozás

Intermedier vagy API-bevezetése, beleértve azt is, amely nem felel meg a szabványoknak vagy előírásoknak, vissza a folyamatba, és megismétli a meghatározott gyártási folyamat részét képező kristályosítási lépést vagy más megfelelő kémiai vagy fizikai manipulációs lépéseket (pl. desztillálás, szűrés, kromatográfia, marás). A folyamat közbeni ellenőrzési vizsgálat után a folyamat lépésének folytatása azt mutatta, hogy a lépés nem teljes, és nem az újrafeldolgozás részét képezi.

A dátum újbóli tesztelése

Azt az időpontot, amikor az anyagot újra meg kell vizsgálni annak biztosítása érdekében, hogy az még használható legyen.

Átdolgozás

Egy olyan köztes vagy API-nek, amely nem felel meg a szabványoknak vagy előírásoknak, egy vagy több olyan feldolgozási lépésnek kell alávetni, amelyek eltérnek a megállapított gyártási folyamattól, hogy elfogadható minőségű közbenső vagy API-t (pl. más oldószerezrel történő újrakristályosítás).

Aláírás (aláírva)

Lásd az aláírt meghatározást

Aláírás (aláírás)

Az adott intézkedést vagy felülvizsgálatot végző személy nyilvántartása. Ez a rekord lehet kezdőbetűk, teljes kézzel írott aláírás, személyes pecsét, vagy hitelesített és biztonságos elektronikus aláírás.

Oldószer

Köztes vagy API gyártása során oldatok vagy szuszpenziók készítéséhez használt szervetlen vagy szerves folyadék.

Specifikáció

A vizsgálatok jegyzéke, az analitikai eljárásokra való hivatkozások és a leírt vizsgálatra vonatkozó megfelelő elfogadási kritériumok, amelyek numerikus határértékek, tartományok vagy egyéb kritériumok. Meghatározza azokat a kritériumokat, amelyeknek az anyag rendeltetésszerű felhasználása szempontjából elfogadhatónak tekintendő. A „specifikációnak való megfelelés” azt jelenti, hogy az anyag a felsorolt analitikai eljárásoknak megfelelően vizsgálva megfelel a felsorolt elfogadási kritériumoknak.

Az érvényesítés

Egy dokumentált program, amely nagyfokú biztosítékot nyújt arra nézve, hogy egy adott folyamat, módszer vagy rendszer következetesen olyan eredményt hoz, amely megfelel az előre meghatározott elfogadási kritériumoknak.

Az érvényesítési jegyzőkönyv

Írásos terv az érvényesítés elvégzésének módjáról és az elfogadási kritériumok meghatározásáról. Például a gyártási folyamatra vonatkozó protokoll azonosítja a feldolgozóberendezéseket, a kritikus folyamatparamétereket/működési tartományokat, a termék jellemzőit, a mintavételt, az összegyűjtendő vizsgálati adatokat, a validálási műveletek számát és az elfogadható vizsgálati eredményeket.

Hozam, várható

A korábbi laboratóriumi, kísérleti vagy gyártási adatok alapján a gyártás bármely megfelelő szakaszában várható anyagmennyiség vagy az elméleti hozam százalékos aránya.

Hozam, elméleti

Az a mennyiség, amelyet a termelés bármely megfelelő szakaszában, a felhasználandó anyag mennyisége alapján, a tényleges termelésben bekövetkező veszteség vagy hiba hiányában előállítanak.