



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Gyógyszerminőség a szabályozás tükrében

Cseh Zsoltné Pálos Andrea

GMP Képzés 2025. szeptember 25.

Miről is lesz szó?

- Gyógyszer-engedélyezés
- Gyógyszerészeti hatóság
- Jogszabályi háttér
- A gyógyszerek minőségét szabályozó követelmények
- Harmonizáció (EU, Ph.Eur, EDQM, ICH, CTD)
- A gyógyszerminőségi dokumentáció felépítése, részei (Modul 3)



Gyógyszer-engedélyezés

Gyógyszer-engedélyezés

Erősen (túl?) szabályozott terület

A gyógyszert – forgalomba hozatala előtt – engedélyeztetni kell „törzskönyvezés”

Bizonyítás: dokumentumokkal

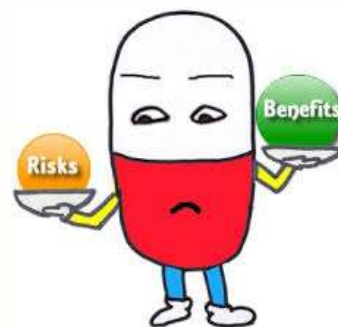
- Engedélyek (pl. gyártási engedély)
- Nyilatkozatok (pl. QP nyilatkozat)
- Vizsgálatok, módszerek leírása,
- Eredmények, következtetések....

Sok-sok ezer oldal!!



A forgalomba hozatali engedély feltétele a

- **Minőség** (gyógyszer-hatóanyag és készítmény – beleértve a gyártásukat is)
- **Relatív ártalmatlanság - Biztonság** (nem-klinikai, toxikológiai vizsgálatok)
- **Hatásosság** klinikai (vagy BE) vizsgálatok igazolása
- Előny/kockázat arány értékelés



Forgalomba hozatali engedélyt

Csak gyógyszerkészítmény kaphat!

- Önállóan a hatóanyag, segédanyag nem!
(FDA-ban lehetséges)

Az engedélyezési eljárás lépései:

- A kérelem benyújtása
- Értékelési szakasz
- Bejegyzési szakasz
- Felügyelet- piacellenőrzés

A forgalomba hozatal engedélyezése

- Államigazgatási (szakmai hatósági) eljárás
- Bizonyító-értékelő eljárás
- **Fő szabályként két főszereplő:**
 - a **kérelmező** (általában gyógyszer-gyártó, de lehetnek erre szakosodott képviseletek és „irodák” is)
 - a **gyógyszerhatóság (NNGYK vagy az EMA szakmai javaslata alapján az Európai Bizottság)**



Gytv 5.§ (1)

..... A gyógyszer csak akkor hozható forgalomba, ha forgalomba hozatalát a **gyógyszerészeti államigazgatási szerv (OGYI, GYEMSZI, OGYÉI, NNGYK...?)** vagy a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet... alapján az **Európai Bizottság** engedélyezte...



Gyógyszer-engedélyező hatóság



Gyógyszerhatóság – egy kis történelem

1871: Magyar Gyógyszerkönyv első kiadása

1927: a hatósági gyógyszerellenőrzés kezdete Magyarországon, az akkori

Országos Közegészségügyi Intézet (OKI) „Chemiai” osztályán

- a gyógyszertárakban készített gyógyszerek laboratóriumi ellenőrzése
- Később a gyári gyógyszerek minőségellenőrzése is

1933: a gyári gyógyszerkészítmények törzskönyvezése kötelező

Gyógyszerhatóság – egy kis történelem

1962: Megalakul az **Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI)** az Egészségügyi Minisztérium Műszaki Fejlesztési osztályából (korábbi Gyógyszerkönyvi laboratórium)

1968: OGYI-hoz csatolták az OKI Kémiai osztályát is,

- egységes hatósági gyógyszerellenőrző szerv,
- általános hatáskörrel a gyógyszer-törzskönyvezés és forgalmazás ellenőrzése

2011.05.01.: Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI),
melynek egyik igazgatósága az **Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI)**



Gyógyszerhatóság – egy kis történelem

2015. 03.01: Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés- egészségügyi Intézet
(OGYÉI)



2023. 08.01: beolvasztás az NNK-ba
Nemzeti Népegészségügyi és
Gyógyszerészeti Központ



2026-27: ??

Néhány szó az EMA-ról



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Európai Gyógyszerügynökség – nem hatóság!

Alapítás: 1995-ben

- Eredetileg londoni székhellyel, ma **Amszterdamban** van

Felépítése

- Ügyvezető igazgató
- Igazgatótanács (Management Board)
- Titkárság (Secretariate)
- Szakmai Bizottságok (Scientific Committees)
- Munkacsoportok (Working Parties)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Az EMA feladatai

- **Centrális (központi) forgalomba hozatali engedélyezési eljárásának** lefolytatása, **mellékhatás-figyelés, gyártóhelyi inspekciók**
- **DE: az engedélyt az Európai Bizottság adja ki**
- Nemzeti hatóságok összefogása, követelmények egységesítése, **szakmai iránymutatások** kidolgozása
- „Vitás” esetek **fellebviteli (referral) eljárásában** való részvétel

EMA bizottságok és munkacsoportok

EMA bizottságok:

- CHMP
- CVMP
- COMP
- PDCO
- CAT
- PRAC
- HMPC

EMA munkacsoportok:

- CHMP/CVMP – Quality WP
- CHMP - Biologics WP
- CHMP-Safety WP
- CHMP – Blood Products WP
- EMA-PDCO Formulation WG
- **EMA IWG PhV/GCP**
- **EMA IWG GMP/GDP**
- EMA QRD Group



Jogszabályi környezet

Az EU-jogszabályok hierarchiája

„Hard law”

Az Európai Parlament és a Tanács rendelete

Az Európai Parlament és a Tanács direktívája

A Bizottság rendelete (pl. Regulation (EC) 726/2004)

A Bizottság direktívája (pl: Directive 2001/83/EC, Közösségi Gyógyszerkódex)

Vonatkozó nemzeti jogszabályok

„hard laws”

- **Alaptörvény**
- **Törvény**
- **Kormányrendelet**
- **Miniszteri rendelet**



2005. évi XCV. Törvény „Gyógyszertörvény”

52/2005 – EüM rendelet az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek forgalmazásáról (a 2001/83/EC implementálása)



A gyógyszerek minőségének szabályozása

A gyógyszerek minőségének szabályozása

1. számú melléklet az 52/2005. EüM rendelethez

3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

- (1) A hatóanyagról és a késztermékről benyújtott kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatoknak minden lényeges információt tartalmaznia kell: a **fejlesztés**ről, a **gyártási folyamat**ról, a meghatározásról és a **jellemzők**ről, a **minőségellenőrzési műveletek**ről és **követelmények**ről, a **stabilitás**ról, valamint leírást kell tartalmazniuk a készítmény külső megjelenéséről és összetételéről.

A gyógyszerek minőségének szabályozása

1. számú melléklet az 52/2005. EüM rendelethez

Bevezetés és általános alapelvek

- (4) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjának összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venni, az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek **minőségére, biztonságára és hatásosságára vonatkozó tudományos útmutatókat**, melyeket az Ügynökség bizottsága elfogadott és az Ügynökség adott ki, továbbá a Bizottság által kiadott egyéb közösségi útmutatókat.

Szakmai iránymutatások, szabályok, útmutatók:

Hogyan? Mit?

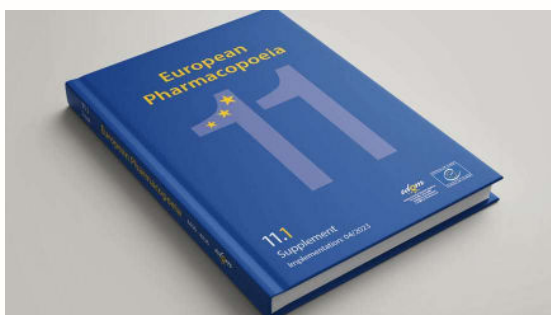


A gyógyszerek minőségének szabályozása

Bevezetés és általános alapelvek (folyt.)

(5)az **Európai Gyógyszerkönyv** cikkelyei

(6) ...gyártási folyamat: **Helyes Gyártási Gyakorlatának (GMP)** alapelvei és útmutatói.



Szakmai-tudományos szempontok

- Az EU követelményekből, útmutatókból kell kiindulni
- A „hard law”-t be **kell** tartani
- A „soft law”-tól el lehet térni, de indokolni kell (azaz ismerni kell, hogy mitől tér el)
- Mindent meg kell magyarázni - azt is ami szerepel a dokumentációban, azt is ami hiányzik

Szakmai szabályok, iránymutatások „Soft laws”

- NEM kötelező, DE erősen ajánlott figyelembe venni őket a dokumentáció összeállításánál
- Iránymutatást nyújt: *mit? hogyan?*
 - Szakmai elvárások
 - Segít a hard law értelmezésében a beadvány összeállításával kapcsolatban („aprópénzre váltás”)
 - Több esetben a hard law meghivatkozva a soft law-t, ezáltal kötelezővé válik (pl. GMP, Gyógyszerkönyv, Farmakovigilancia)

Soft law a gyógyszer-engedélyezésben

- Nagyon fontos típusa a szabályozásnak
- A tudomány sokkal gyorsabban fejlődik, mint ahogy jogszabályok változása ezt követni tudná

❖ Notice to Applicants

❖ EMA CHMP iránymutatások (guidelines)

- Szakmai: gyógyszerminőség, nem-klinikai, klinikai, multidiszciplináris (biztonságosság, hatásosság)
- Eljárásrendek, procedurális

❖ ICH iránymutatások

❖ Más konszenzus-anyagok, CMDh...

❖ A szakirodalom...

EMA iránymutatások



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

[Medicines](#) ▾ [Human regulatory](#) ▾ [Veterinary regulatory](#) ▾ [Committees](#) ▾ [News & events](#) ▾ [Partners & network](#)

[Home](#) > [Human regulatory: overview](#) > [Research and development](#) > [Scientific guidelines](#) > [Quality guidelines](#)

Quality guidelines

Regulatory and procedural guidance

EMA Gyógyszerminőségi iránymutatások

Quality guidelines are provided for:

- Active substance
- Manufacturing
- Impurities
- Specifications, analytical procedures and analytical validation
- Excipients
- Packaging
- Stability
- Pharmaceutical development
- Quality by Design
- Specific types of products
- Lifecycle management



Harmonizáció - Nemzetközi együttműködés

Harmonizáció – Európán belül

Európai Gyógyszerügynökség (EMA) szakmai és tudományos bizottságai, munkacsoportjai

Tagállami gyógyszerhatóságok hálózata (+ EC + EMA)

Európai Gyógyszerkönyvi Egyezmény (1964)

EDQM: Az Európa Tanács Gyógyszerminőségi Igazgatósága

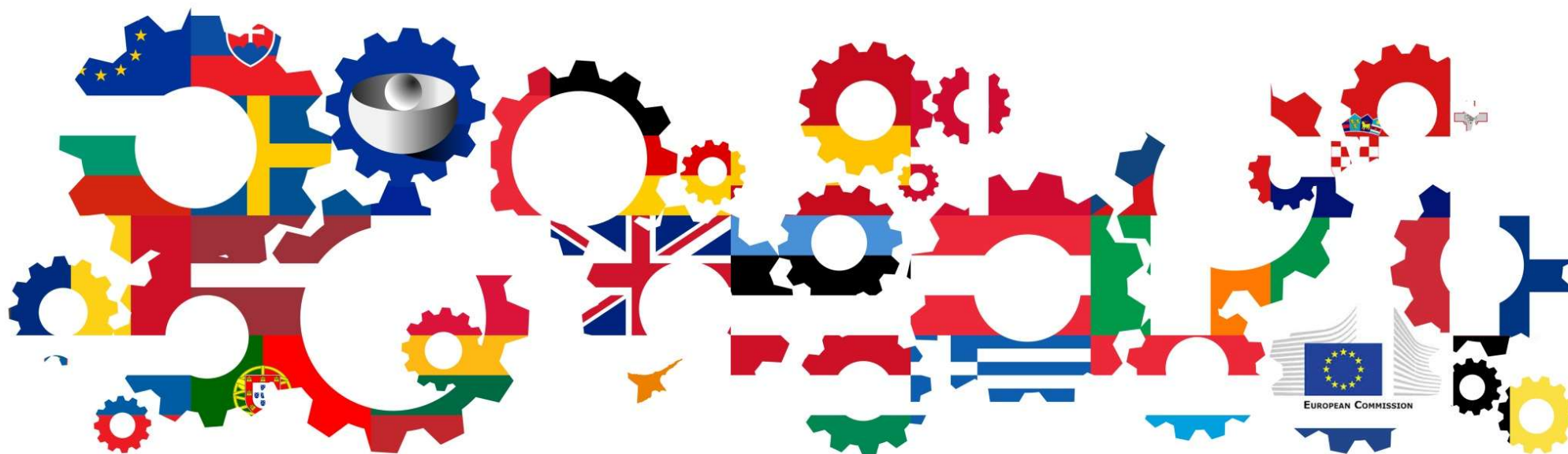


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare

The European medicines regulatory network



~ 50 national regulatory authorities

European Commission

European Medicines Agency

Európai Gyógyszerkönyvi Egyezmény (1964)

Az Európa Tanács 50. számú, egy Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló Egyezménye

Cél: közös gyógyszerminőségi standardok kialakítása



Gyógyszerkönyv – Pharmacopoea

A **gyógyszerkészítés**, a **gyógyszerminőség**, a **gyógyszerellenőrzés** és a **gyógyszerminősítés** általános szabályait, valamint az egyes gyógyszerek minőségét és összetételét tartalmazó külön jogszabály szerinti szerv által kiadott, illetve módosított, a **gyógyszergyártókra**, **forgalmazókra**, **orvosokra** és **gyógyszerészekre kötelező** hivatalos kiadvány

(Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2005. évi XCV. törvény alapján)



Az Európai Gyógyszerkönyv jogi helyzete

Annex 1 to Comm. Dir. 2001/83 as amended 52/2005. (XI.18) EüM rendelet, 1.számú melléklet - 3. rész (5)

- A Ph.Eur. cikkelyek alkalmazása kötelező – nem csak engedélyezett készítmények esetén
- Az általános fejezetek alkalmazása csak akkor kötelező, amikor egy egyedi cikkely hivatkozik rá. (General Notices)



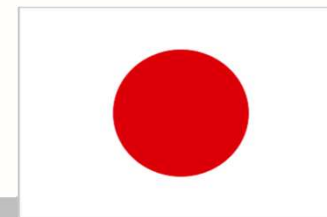


Harmonizáció – Európán kívül

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

<http://www.ich.org/home.html>

- 1989-ben döntött a WHO az egységesítés mellett
- 1990 – Az ICH megalakul
- **EU, USA és Japán érintett hatóságai, ipari szereplői**
- + Kanada, Svájc, Brazília, Kína, Korea, Szingapur
- + megfigyelők (pl. Ausztrália Oroszország, India Mexikó...)
- Számos munkacsoport, rengeteg guideline a Q E S M területeken



ICH Iránymutatások

- Q - Quality
- S - Safety
- E - Efficacy
- M – Multidisciplinary
 - M4 – Common Technical Document
 - M7 – Mutagenic impurities
 - M9 – Biopharmaceutics Classification system-based biowaiver
 - M13 – Bioequivalence for immediate release oral solid dosage forms (under development)



ICH Quality

Gyógyszerminőségi iránymutatások

Q1: Stability (A-F)

Q2: Analytical Validation

Q3: Impurities

- Q3A/B organic impurities
- Q3C residual solvents
- Q3D elemental impurities
- (Q3E extractables, leachables)

Q4: Pharmacopoeias

Q6 A/B: Specifications

Q7:GMP for APIs

Q8: Pharmaceutical Development

Q9: Quality Risk Management

Q10: Pharmaceutical Quality System

Q11: Development and Manufacture
of Drug Substances

Q12: Lifecycle Management

Q13: Continuous Manufacturing

Q14: Analytical Procedure
Development

Gyógyszerkönyvi harmonizáció

Pharmacopoeial Discussion Group (PDG)

EU, US, JP + WHO megfigyelő

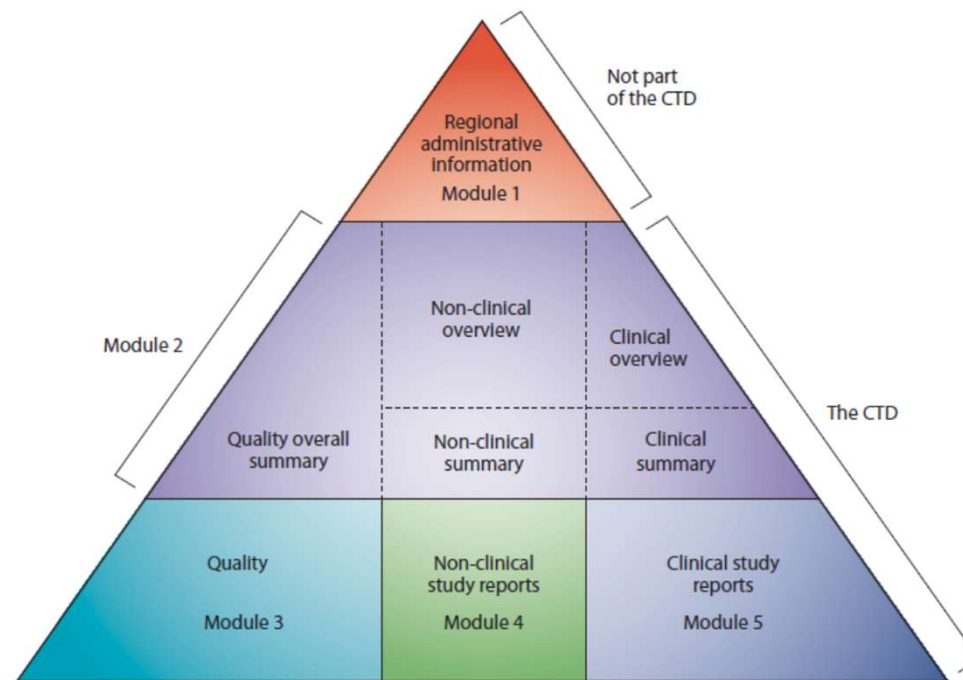
- A három nagy gyógyszerkönyv követelményrendszerének összehangolása
- nemzetközi előírások kiterjesztése és összehangolása
- 1990-től az ICH koordinálja



Pharmacopoeia	Website
US Pharmacopeial Convention (USP)	www.usp.org/harmonized-standards/pdg
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)	www.edqm.eu/en/international-harmonisation-614.html
Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW)	www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0012.html

CTD – Common Technical Documentation

ICH M4



A gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyezésének kérelméhez benyújtott dokumentáció harmonizált szerkezeti felépítése

A CTD tartalma

- Minden vizsgálati eredmény, ami szükséges (lehet)
- A 2001/83/EC gyógyszerkódex ill. az 52/2005. EüM rendelet melléklete hosszú oldalakon át sorolja
- „Indirekt” jogi szabályozás (nem azt mondja, hogy **mit** és **hogyan kell tenni**, hanem azt, hogy az eredményt **hogyan kell benyújtani!**)

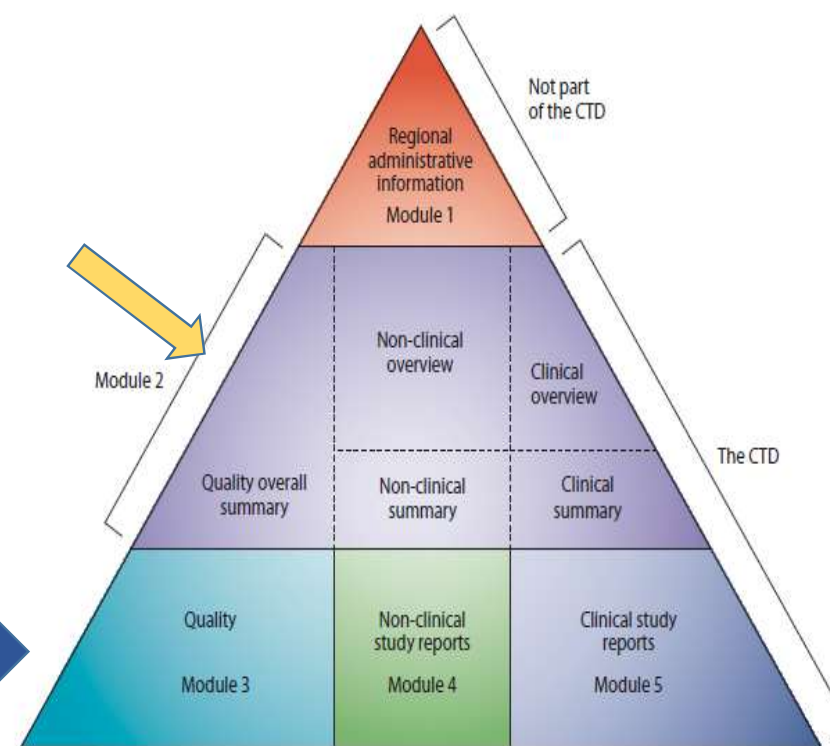
Gyógyszerminőségi dokumentáció

CTD Modul 2.3 - Összefoglaló

CTD Modul 3.2

Teljes kémiai-gyógyszerészeti dokumentáció

(CMC - Chemistry Manufacturing Control)



A Modul 3 részei

3.1 Tartalomjegyzék

3.2 Törzsadatok

3.2.S – „Substance” Hatóanyag

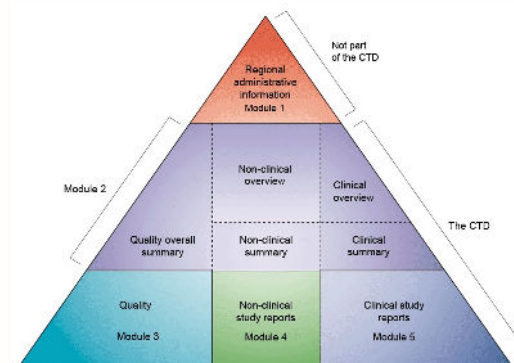
3.2.P – „Product” Gyógyszerkészítmény

Kiegészítő adatok:

3.2.R – „Regional information” Régió-specifikus követelmények

3.2.A – „Appendices”

3.3. Irodalmi hivatkozások



3.2.S: Hatóanyag – A CTD fejezetei

- S.1. Általános információk [nevezéktan, szerkezet, általános tulajdonságok]
- S.2. Gyártás [gyártó(k) neve, gyártási folyamat fejlesztése és leírása, felhasznált anyagok minőségellenőrzése, kritikus folyamatparaméterek, folyamat-validálás]
- S.3. Szerkezetigazolás, szennyezők tárgyalása
- S.4. Hatóanyag minőségellenőrzése [specifikáció, analitikai módszerek leírása és validálása, analitikai bizonylatok, a specifikáció indoklása]
- S.5. Referencia anyagok jellemzése
- S.6. Csomagolóanyagok
- S.7. Stabilitás

3.2.P: Gyógyszerkészítmény – A CTD fejezetei

P.1. Összetétel, leírás

P.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

P.3. Gyártás [gyártó(k) neve, gyártási folyamat leírása, kritikus folyamatparaméterek, folyamat-validálás]

P.4. Segédanyagok jellemzése

P.5. Készítmény minőség-ellenőrzés [specifikáció, analitikai módszerek leírása és validálása, analitikai bizonylatok, a specifikáció indoklása]

P.6. Referencia anyagok

P.7. Csomagolóanyag

P.8. Stabilitás

GMP: Good Manufacturing Practice

Kifejezetten a gyógyszergyártásra irányuló minőségbiztosítási rendszer

Célja: minden gyártási tétel azonos minőségű legyen az elfogadott ingadozásokon belül,

- és ez ne a gyártás utáni minőségi vizsgálatból derüljön ki

Érvényességi terület: gyártás + minőség-ellenőrzés



A GMP felépítése



Eudralex Volume 4. - 44/2005 EüM rendelet

- I. rész: Gyógyszerkészítményre vonatkozó általános szabályok
- II. rész: Gyógyszer-hatóanyagok gyártására vonatkozó alapkövetelmények



Köszönöm a figyelmet!

palos.andrea@nngyk.gov.hu