

Gyógyszeripari minősegbiztosítási rendszerek. GMP kialakulása, fejlődése

Dr. Lukács Ferenc

1. Minőségbiztosítási rendszerek (ISO, TQM, GXP)

- **Általános minőségügyi rendszerek**

- ISO 9001 rendszer szabványok (BS 5750:1979-es gyökerek, szabvány, termékminőség fenntartása, partneri bizalom elnyerése)
- TQM – Total Quality Management (japán gyökerek, irányítási filozófia, minőség folyamatos fejlesztése)



- **Iparági szabványok**

- HACCP Hazard Analysis and Critical Control Points
Élelmiszeripar
- ISO 13485 – Quality Management for Medical Devices
- GXP – Good (...x..) Practices
x: M – Manufacturing, C – Clinical, L- Laboratory,
D – Distribution, V- Vigilance, ...



Gyógyszeripar

1. On the basis of product life cycle:

- GLP
- GCP
- **GMP**
- **GDP**
- GVP

Release

Production

Distribution



GMP



GDP

2. Minőség fogalma

- A termék vagy szolgáltatás olyan tulajdonságainak összessége, amelyek hatással vannak arra a képességére, hogy kifejezett vagy elvárható vevői igényeket elégítsen ki.
- Fogasztói (vevői) igényeknek való megfelelés:
 - Kifejezett
 - Rejtett igényeknek való megfelelés
- Fogasztói+ gyártói+ társadalmi minőség:
 - Fogasztói minőség: vevői igények kielégítése
 - Gyártói minőség: hasznosság (gazdaságosság, piacképesség)
 - Társadalmi minőség: védelem (életvédelem, környezetvédelem)



Compliance

Kinek is kell megfelelni?

- Betegnek
- Hatóságnak
- Gyártónak (cégednek)
- Saját magadnak

3. Gyógyszer mint speciális áru

- **Fogalma:** A gyógyszer olyan termék, amelyet élő szervezetbe juttatva betegség gyógyítására, megelőzésére, fiziológiai funkciók visszaállítására/ korrigálására esetleg megállapítására alkalmaznak.
- **Speciális áru**, mert:
 - Gyógyszert egyedenként eltérően viselkedő bizonytalan élő biológiai rendszerben alkalmazzuk
 - Különleges, bizalmi áru, egyik legelterjedtebb fogyasztási cikk
 - Nehezen detektálható nem megfelelősége akár egészségkárosodáshoz, esetleg halálhoz vezethet
 - Minden egyes kiszerelési egysége egyenként nem ellenőrizhető



3. Gyógyszer mint speciális áru (speciális áru folytatás)

- **Speciális áru, mert:**

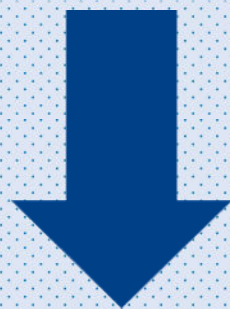
- Ki a gyógyszer esetében a vevő? Beteg - Orvos - TB
- Gyógyszer minősége (quality) nem azonosítható a gyógyszerkönyvi megfeleléssel (conformity)
- **Elvárások a gyógyszerrel szemben: Quality- Efficacy- Safety**

Gyógyszer legyen	Ehhez szükséges
Jó gyártási minőség/Quality	QS/
Hatásosság/Efficacy	Fejlesztés szakmai és QA követelményeknek megfelelően
Ártalmatlan/Safety	Gyógyszerbiztonsági vizsgálatok Klinikai vizsgálatok Gyártás (GMP) Disztribúció (GDP, GVP)



4. Gyógyszeripari minősbiztosítási rendszerek (GXP)

- **Hogyan biztosítható, hogy az elvárásoknak megfeleljen a gyógyszer?**



Gyógyszeripari szabályozó rendszerekkel (GxP)



4. Gyógyszeripari minőségbiztosítási rendszerek (GXP)

A GXP rendszerek szükségességének felismeréséhez vezető út tragédiákon át vezetett!

Ilyen tragédia volt például:

- **1937. „The Elixir Sulfanilamide Tragedy”** Szulfanilamid oldat készítéséhez toxikus oldószert (dietilén-glikol) használtak,
105 haláleset.
(USA – Food, Drug and Cosmetic Act- 1938)
- **1941.** Fenobarbitállal szennyezett szulfatiazol tabletta:
300 haláleset. (USA, GMP születése)
- **1960.** Thalidomide – Contergan Tragédia
kb. **10000** torz végtaggal született gyermek. (Európa)



4. Gyógyszeripari minőségbiztosítási rendszerek (GXP)

A minőségbiztosítás hatósági környezete

A hatósági szabályozó környezet (EU és USA) – törvényi erejű és így ennek betartása kötelező. Pl: GMP

USA:

- Food, Drug and Cosmetic Act
- US cGMP: 21 CFR 210, 211

EU Direktívák:

- Gyógyszer Direktíva 2001/83/EC
- GMP Direktíva 2003/94/EC (GMP)
- Gyógyszer Hamisítás ell. 2011/62/EU (GMP,GDP)
- EU GMP guideok: EUDRALEX Volume 4. (* trendekről)

HU:

- 2005. évi XCV. Törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről
- 44/2005. (X.19.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről.



GMP (helyes gyógyszergyártási gyakorlat)

- EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines
 1. Part I - Basic Requirements for Medicinal Products
 2. Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
(same as ICH Q7)
 3. Part III - GMP related documents

ICH Guidelines

1. Stability Q1A - Q1F
2. Analytical Validation Q2
3. Impurities Q3A - Q3D
4. Pharmacopoeias Q4 - Q4B
5. Quality of Biotechnological Products Q5A - Q5E
6. Specifications Q6A- Q6B
7. Good Manufacturing Practice of API Q7
8. Pharmaceutical Development Q8
9. Quality Risk Management Q9
10. Pharmaceutical Quality System Q10
11. Development and Manufacture of Drug Substances Q11

4. Gyógyszeripari minőségbiztosítási rendszerek (GXP)



A gyógyszerek nemzetközi kereskedelmének elősegítésére létrejött az *ICH* (International Conference of Harmonisation) a nagy hatóságok harmonizációja



ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System

ALAPELV – ICH Q10 hangsúlyosabbá válása

- A minőségbiztosítási rendszer alkalmazását az EU GMP direktíva (2003/94/EC) 6. cikkelye kötelezően előírja.
- Ennek értelmében a gyógyszergyártónak létre kell hoznia és fenn kell tartania egy olyan minőségbiztosítási rendszert, ami a vezetés és a különböző szervezeti egységek aktív részvételén alapul.
- A minőségügyi rendszer tehát nem lehet csak a minőségbiztosítási szervezet ügye.

A minőségbiztosítási rendszer alapvető üzleti rendszer!

5. GMP (helyes gyógyszergyártási gyakorlat)

- Fogalma:

A GMP a minőségbiztosítás azon része, amely biztosítja, hogy a termékek előállítása és ellenőrzése folyamatosan a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségi normákkal összhangban történjen.

- Gyógyszer gyártási engedélyt az kaphat, aki rendelkezik a gyártás **személyi és tárgyi feltételekkel** = MEGFELEL a GMP-nek
- A megfelelést a HATÓSÁGOK ellenőrzik
- A GMP követelmények folyamatosan fejlődnek (cGMP = current/aktuális GMP)

GMP/ (GDP) continious developement

So called cGMP



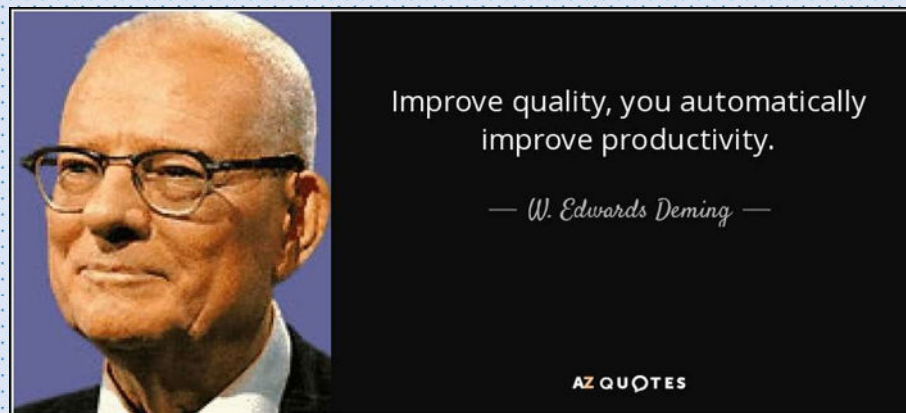
5. GMP – Helyes Gyártási Gyakorlat Alapkövetelmények

1. Minőségirányítás / Pharmaceutical Quality System
2. Személyzet / Personnel
3. Helyiségek, berendezések/ Premises and Equipment
4. Dokumentáció / Documentation
5. Gyártás / Production
6. Minőség-ellenőrzés/ Quality control
7. Kiszervezett tevékenységek/ Outsourced Activities
8. Panaszok, forgalomból való kivonás / Complaints, Quality Defects and Product Recalls
9. Önellenőrzés / Self-inspection

7. Gyógyszeripari minősbiztosítás környezete

Minőség és Hatékonyság

- Az üzleti környezet és a hatósági környezet is gyorsan változik.
- Alapvető cél a minőség és a hatékonyság.
- Elő kell segíteni azt, hogy magas minőségi színvonalú termék jusson piacra jó áron és a megfelelő időben



7. Gyógyszeripari minősbiztosítás környezete

Minőség költségek

BS 6143 – „Guide to the economics of quality”

A minőséggel kapcsolatos költségek csoportosítása a BS 6143 „Guide to the economics of quality” alapján

- Megelőzés költségei (prevention) – Azok a költségek, amikkel azt próbáljuk biztosítani, hogy a tevékenységünk elsőre jó legyen
 - QA szervezet költségei
 - Belső audit költségek
 - Oktatási költségek
 - Kalibrálási, validálási költségek
 - Rendszer fejlesztési projektek költségei (pl.: six szigma)
 - Beszállítók értékelési és beszállítói auditok költségei
- Megfelelési/ellenőrzési költségek (appraisal costs) – Azoknak az ellenőrzéseknek a költsége, amikkel a megfelelést vizsgáljuk
 - QC laboratóriumi vizsgálat költsége
 - Mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálat költsége
 - IPC vizsgálatok költsége
 - Vizsgálati adatok feldolgozásának, értékelésének és dokumentálásának költségei
 - Minősbiztosítási ellenőrzések költségei

7. Gyógyszeripari minősbiztosítás környezete

Minőség költségek

BS 6143 – „Guide to the economics of quality”

A minőséggel kapcsolatos költségek csoportosítása a BS 6143 „Guide to the economics of quality” alapján – folyt.

- Belső hiba költségek (internal failure costs) – Azok a költségek, amik a még cégen belül maradt nem megfelelő anyaghoz kapcsolódnak
 - Átdolgozási/újradowolgozási költségek
 - Újraellenőrzés, újravizsgálat költségei
 - Kihozatal csökkenés
 - Gép állásidő
 - A probléma (eltérés, OOS) kezelés költségei
- Külső hiba költségek (external failure costs) – A cég hatókörén kívülre került nem megfelelő termékekhez kapcsolódó költségek
 - Reklamációk költségei
 - Visszahívás költségei
 - Visszaszállított anyagok költségei
 - Csere termék költségei

Good Distribution Practice



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!