

Dr. L. Gyarmati, dr. K. Koritsánszky  
 Ambrosus und dr. V. Vajda Benedek: *Angaben zu Prüfung der die physikalische Stabilität der Suppositorien beeinflussenden Faktoren III.*

Die Qualitäts- und Stabilitätsangaben von mit Hilfe verschiedener Grundlagen bereiteten Aminophyllin-Suppositorien wurden nach 8 Monaten Aufbewahrung auf die durch Hitzebelastung bedingten Veränderungen hin geprüft. Aufgrund der angeführten Modellversuche stellte sich die Wichtigkeit nicht nur der Wahl der geeigneten Grundlage, sondern auch der Anwendung der richtigen Technologie klar heraus. Die optimale Konsistenz kann mit der Anwendung von Witepsol-H-12 als Grundlage erreicht werden. Diese Grundlage ergab in einer Kombination mit 20% W-35 ähnlich unbeantworbene Zubereitungen.

Als ideale Giesstemperatur wurde 40° ermittelt.

Unter Beachtung der oben Angeführten können die Zubereitungsprobleme gemeistert und die Spätfolgen der Wechselwirkung von Wirk- und Hilfsstoffen ausgeschaltet werden, wodurch in der überwiegenden Mehrzahl von Arzneimittelzubereitungen die Verwundbarkeit und der therapeutische Effekt bedingt wird.

(*Semmelweis Orvostudományi Egyetem  
 Gyógyszerészeti Intézete 1092 Budapest IX,  
 Hőgyes E u 7*)

Érkezett: 1974. I. 13.

## Szervezési kérdések

Gyógyszerészet 18 329—332. 1974.

### A GYÓGYSZERGYÁRI MINŐSÉGELLENŐRZŐ SZERVEZETEK PROBLÉMÁIRÓL

SIMONYI ISTVÁN

A gyógyszerek gyártása az utóbbi években jelentősen fejlődött. Az alapanyagok előállításában talán nem is annyira szembetűnő a fejlődés, mint a gyógyszerkészítés és gyógyszer-csomagolás terén. A gyógyszerek elkészítéséhez és csomagolásához egyre több gépet alkalmaznak, melyek ugyan növelték a gyártás biztonságát, de sok vonatkozásban a problémák számát is.

Országunként törvények szabályozzák a gyógyszer-gyártás feltételeit, szabályait. A gyógyszer-gyárak saját érdekükben, kapun belül, gyakran még a hatóságnál is szigorúbb előírásokat alkalmaznak. Ezek ellenőrzése és betartatása jórészt a minőségellenőrző szervezet feladata. Működését és fő feladatait általában könnyű körvonalazni. Ahhoz azonban, hogy az minden feladatát jól lássa el, rendkívül aprólékosan, körültekintően kell megszervezni. Ebből adódóan mind a szervezet létrehozását, felépítését, mind működését illetően sok problémával találkozunk.

A MEO a gyógyszer-gyár szervezetén belül lát-szólag a termelési érdekekkel ellentétesen működik, mivel meg kell gátolnia a nem megfelelő termékek kibocsátását. Gyógyszerről lévén szó, csak kétféle minősítés lehetséges: megfelelő és nem megfelelő.

Az objektív, pártatlan működés biztosítása céljából a szervezet általában közvetlenül a vállalat igazgatójához tartozik. Ez garantálja, hogy a minőségellenőrzéshez a legnagyobb fokú segítséget megkapja.

A minőségellenőrző szervezet belső szervezeti felépítését általában a helyi adottságok szabják meg, de az ellenőrzésnek általában három területen kell működnie:

- a) beérkező vagy vásárolt anyagok ellenőrzése;
- b) gyártásközi ellenőrzés;
- c) végtermék ellenőrzése.

A három terület problémái egymáshoz kapcsolódnak, egymásba fonódnak. A zökkenőmentes működés előfeltétele ezek harmonikus egységének kialakítása. Erre számos modell képzelhető el. A továbbiakban egy, a gyakorlatban jól bevált minőségellenőrző szervezet felépítését és a problémákat ismertetem.

A minőségellenőrző szervezet vezetője mellé rendelt — szükség szerinti közvetlen — ügyintéző rendkívül megkönnyíti a sokszor nagy volumenű ügyintézés lebonyolítását. Ide rendelhető még egy központi adminisztrációs szervezet, amely részben adminisztratív, részben műszaki jellegű feladatokat lát el. A szervezet három fő tevékenysége:

1. Mintavételezés — mintakezelés — gyártásközi ellenőrzés.
2. Laboratóriumi vizsgálatok
3. Analitikai kutatás

Mindhárom tevékenységet ellátó szervezeti egység önálló, és a felelős vezetővel az élén látja el feladatát, amelyet a minőségellenőrző szervezet vezetője koordinál.

*Mintavételezés, a minta kezelése és a gyártásközi ellenőrzés*

A szervezeti egység több kisebb részlegből tevődik össze. Az egyik csoport feladata a vásárolt nyers- és segédanyagok, továbbá a saját gyártású termékek mintázása.

A mintavételezés az egyik legkényesebb szakasza az ellenőrzésnek Célszerű mindenre kiterjedő mintavételezési utasítás kidolgozása, beleértve a mintavétel módját, mennyiségét, ellenminta félretételét, munkavédelmi szempontokat Másik lényeges kérdés a megfelelő szakképzettségű munkaerő biztosítása. A mintavételezés mint tanulható szakma nem ismeretes, így ezek kiképzése, betanítása a minőségellenőrzés gondja A mintavevők munkájának irányítása magasabb szakképzettséget kíván. Az áru teljes keresztmetszetét tükröző reprezentatív minta levételét a körülmények rendkívül megnehezítik A tömegcikknél alkalmazott technikai megoldások csak korlátozott mértékben alkalmazhatók.

Pontos a csomagolásokon szereplő feliratok, jelzések ellenőrzése. Sajnos, a csomagolások felirata nem egységes; külföldi áruk esetében a kérdést még nyelvi nehézségek bonyolítják. Nem lenne érdektelen, ha lehetőség volna egységes, nemzetközileg elfogadott gyakorlat alkalmazására, amelyet nemcsak a gyógyszergyárak, hanem a gyógyszergyárak részére szállító vállalatok is magukévá tennének.

Ahol nincs lehetőség az ún. karanténaktár létesítésére, gondoskodni kell az árukiadásnál az eredeti feliratok ellenőrzéséről.

A gyógyszerkészítményekbe kerülő hatóanyagok csomagolásonkénti azonosítása elengedhetetlen.

A levizsgált és minősített árut a minőségellenőrzés csomagolásonként a szükséges jelzéssel, felirattal látja el. Nagy tételeknél ez ismét problémát jelent.

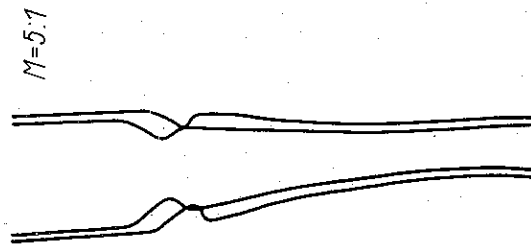
A vázolt nehézségek, továbbá a raktári tévedések kizárása megköveteli, hogy a felhasználó üzemek is minden esetben egyszerű próbák alapján győződjenek meg a kivételezett áruk azonoságáról.

Gyakran előfordul, hogy — különösen erős hatású szerekből — részfelhasználás történik. Ilyen esetekben fokozottan ellenőrizni kell a kimért csomagolás feliratait.

A csomagolóanyagok mintázásában már alkalmazhatók a tömegcikkbe bevált mintavételezési eljárásai.

A modern, nagy teljesítőképességű gépek nagy precizitást követelnek; viszonylag kis méretű ingadozás engedhető meg. Így a hagyományos szűrőpróbaszerű mintavételezés egyre kevesebbet mond. Megoldást kellett találni nagyobb tételek méretellenőrzésére. Üvegek, ampullák, műanyag palackok méreteinek ellenőrzésére szolgál a profilprojektor [1]. Ez házilag elkészíthető berendezés, amely az ellenőrizendő tárgy (pl. ampulla) profilját tízszeres nagyításban egy képernyőre vetíti. A képernyő cserélhető; rajta különböző színnel a megengedett alsó és felső mérethatárok láthatók. A készülék segítségével rövid idő alatt nagy mennyiségű minta méretellenőrzése elvégezhető (1. ábra).

Fiolavágó gép [2] segítségével óránként kb. 3000 db fiola ellenőrzése oldható meg. A gép osztályozó hengerpája közé beadagolt fiolákat szétválogatja, az előírt méret alatti, feletti és helyes mé-



1. ábra. Üvegek, ampullák, műanyag palackok méreteinek ellenőrzésére szolgáló profilprojektor

retűeket külön-külön összegyűjti. A hengerek cseréjével minden előforduló méret ellenőrzésére van lehetőség.

A csomagolóanyagok szövegellenőrzését szállítmányonként szűrőpróbaszerűen vett minták alapján kell megoldani. Erre igen alkalmasak az egyszerű betűszám kódrendszerek. Különösebb szakképzettség nélkül megoldható az azonosítás. A betűszám kódrendszert készítményféleségenként, alfabetikus sorrend alapján lehet kialakítani. Azonos betűn belül, készítményenként szoros ábécérendben számjeleket is alkalmazunk. A számok a készítményre és a mindenkor érvényes szövegre utalnak. A csomagolás automatizálása révén, a csomagolásokon elhelyezett kód-jelzések alapján az ún. kódolvasó automaták végezhetik az utolsó ellenőrzést.

A saját gyártású alapanyagok, gyógyszerkészítmények mintázását a gyártó részen, raktári leadás előtt végzik. Itt is az előzőekben említett elvek szerint célszerű eljárni, s lényegében a felmerülő problémák is hasonlóak. A raktárak részére a minőségellenőrzés bevonásával részletes anyagkezelési utasítást kell készíteni, melynek betartását ellenőrizni kell.

A szervezeti egység következő része az ellenminta-aktár, ahol általában 5 évig kell megőrizni az ellenmintákat. A raktárban normális tárolási viszonyokat kell biztosítani, így nagy átlagban képet kaphatunk a tárolás során bekövetkező esetleges elváltozásokról. A raktári készletet negyedévenként vagy félévenként rendszeresen át kell vizsgálni, az észlelt elváltozásokat jelezni. Az itt tárolt anyagok nyilvántartására igen alkalmas a lyukkártyás kartotékrendszer. Az időszakos selejtezést úgy kell megoldani, hogy minden gyártott készítményből maradjon néhány sorozat.

A következő, ide sorolható csoport a menetközi gyártásellenőrzés. Itt meg kell osztani a feladatokat az üzemmel. Saját érdekükben be kell rendezniük bizonyos fokú önkontrollra. A minőségellenőrzés lényegében ún. szuperellenőrzést gyakorol. A gyártásközi ellenőrzés elsősorban a gyógyszer-gyártó üzemekben lényeges, ahol ellenőrizni kell a felhasználásra kerülő anyagokat, azok jelzéseit, sarzslapok vezetését, fel kell figyelni minden olyan rendellenességre, amely veszélyezteti a termék minőségét. Figyelemmel kell kísérni az előírások technológiai folyamatok betartását. A vizsgálati eredmények beérkezéséig gondoskodni kell az áruk letiltásáról. Az esetleges téves kiszállítások meg-

akadályozására célszerű a készáruraktári diszpozíciót a minőségellenőrzés láttamozásához kötni.

A gyógyszerkészítő és -csomagoló üzemekben fokozott gondot kell fordítani az esetleges gyógyszerkeveredés kizárására. E célból az üzemi sajátságok figyelembevételével szigorú előírásokat kell kidolgozni és ezek betartását ellenőrizni. Ezeket minden technológiai vagy technikai változás alkalmával az új helyzetnek megfelelően át kell dolgozni.

### *A vizsgálólaboratóriumok*

A második szervezeti egységhez tartoznak a vizsgálólaboratóriumok. Azt, hogy milyen funkciójú laboratóriumokra van szükség, a helyi viszonyok szabják meg. Mindenesetre célszerű meghatározott rendeltetésű munkacsoportok létrehozása.

A laboratóriumi vizsgálatokat jórészt saját kidolgozású háziszabványok, továbbá nemzeti, nemzetközi szabványok, különböző gyógyszerkönyvek alapján végzik. Fontos kérdés a minőségi követelmények kialakításának módja, rendje.

Adott minőség adott technológiához tartozik, ezért a technológiai folyamat megváltoztatása esetén mind a minősítés módját, mind a követelményeket felül kell vizsgálni. Már elért minőségen lazítani nem célszerű. A minőségi követelményeket időszakonként szintén felül kell vizsgálni, figyelembe véve az e téren kialakult nemzetközi kívánalmakat. Ha szükséges, ennek technológiai kihatásait is tekintetbe kell venni. A minőségi követelmények kialakításában gazdaságossági tényezőkre is figyelemmel kell lenni, de ez döntő szempont nem lehet. Ha a termék a nemzetközileg kialakult normatíváknak nem felel meg, gazdaságossági kérdés nem lehet érv gyengébb követelmény előírásában.

Az egyre szigorúbb minőségi követelmények és a vizsgálatok sokrétűsége mind több gondot okoz a vizsgálatok lebonyolításában. Az összetett, bonyolult metodikák számának növekedése, speciális igények megjelenése világjelenség. Ha megnézzük egy-egy gyógyszerkészítmény 10—15 év előtti és jelenlegi háziszabvány-előíratait, megállapítjuk, hogy mind a minőségi kvalitatív, mind a minőségi kvantitatív vizsgálatok száma, mind azok követelménye lényegesen megnőtt. Ugyanígy a beérkező minták számának növekedésével a mintáinként elvégzendő vizsgálatok számában ugrászerű növekedés tapasztalható.

Az üzem szempontjából fontos az analízisek napra kész lebonyolítása. A termelés felfutása mellett foglalkozni kell a minőségellenőrző szervezet optimális létszámának kialakításával. Bizonyos határon felül nem célszerű a létszámot növelni, mivel a túlméretezett szervezet csökkenti az ellenőrzés közben tartását és hatékonyságát.

Az analitikai laboratóriumok tehermentesítése mindinkább előtérbe kerül. Ezt részben a homogén nagy szarzsok gyártásával, nagy tételben, lehetőleg mindig azonos forrásból származó anyagok beszerzésével stb. lehet megoldani. Másrészt foglalkozni kell az ellenőrzés decentralizálásával. A termelő üzemekben meg kell teremteni a helyi önkontroll

lehetőségét. Meg kell határozni mindazon termékek körét, amelyet a gyártásmenet ellenőrzése érdekében a minőségellenőrzés szakmai felügyelete mellett az üzem saját maga köteles ellenőrizni. Ehhez a szükséges vizsgálati metodikákat a minőségellenőrzés szakmai felügyelete mellett az üzem saját maga köteles ellenőrizni. Ehhez a szükséges vizsgálati metodikákat a minőségellenőrzés bocsátja rendelkezésre. Ez a megoldás az üzem szempontjából is előnyös, ami végső soron a kapacitás kihasználását illetően sem közömbös. Ilyen szempontból szorgalmazni kell az üzemi laboratóriumok korszerű felszerelését, műszerezettségét. A kontrollvizsgálatokat jó összhangba kell hozni a technológiai folyamatok végpontjának ellenőrzésével, amelynek optimális szinten tartása végső soron a termék minőségére is kihatással van.

A laboratóriumokban lefolytatott vizsgálatok szempontjából lényeges szervezési kérdés a felső és középkáderek helyes arányának megválasztása. Esetenként kérdéses, hogy egy-egy termék analízisét milyen fokig érdemes lebontani részfeladatokra. Érdemes bizonyos vizsgálatcsoportokat tipizálni, s azokat jól képzett laboránsokkal elvégeztetni.

Ugyancsak célszerű egyes speciális vizsgálatokat centralizálni és erre jól kiképzett szakembereket beállítani. (Pl. vékonyréteggromatográfia, ultraibolya és infravörös spektroszkópia, gázkromatográfia stb.)

Mind gyakrabban merül fel az analitikai vizsgálatok automatizálásának kérdése. Az analizáló automaták magas ára ma még határt szab elterjedésüknek. Ezen túlmenően csak olyan esetekben van értelme alkalmazásuknak, ha egyféle vizsgálatokat nagy szériákban szükséges elvégezni. A mindennapos vizsgálatok lebonyolítása szempontjából széles profilú gyárban nemigen jöhetnek számításba. Speciális feladatok elvégzésében viszont nélkülözhetetlenek az analizáló automaták, pl. tabletták, dragsék szemenkénti hatóanyag-ingadozási vizsgálatában.

Az ellenőrző laboratóriumok sorába tartoznak a biológiai laboratóriumok is. Ezek feladata a mikrobiológiai tisztaság ellenőrzése, továbbá az egyéb biológiai jellegű vizsgálatok, mint progeinitás, toxicitás, biológiai értékmérés stb. elvégzése. A jövőben fontos feladat lesz a nem parenterális készítmények mikrobiológiai tisztaságának ellenőrzése. A készítmények vizsgálatán túlmenően rendszeresen ellenőrizni kell az üzemek és az ott dolgozók higiéniai helyzetét. Az üzemekben előforduló mikroflóra felderítése és az ellene való védekezés kidolgozása, a készítmények mikrobiológiai stabilitása, a csomagolóanyagok kontaminációs problémái, a konzerválószerke kiválasztása, mind a biológiai laboratórium feladatát képezi.

A biológiai ellenőrző laboratóriumok fenntartási költségei ugyan jelentősek, de a jövő szempontjából vitathatatlanul szükség van rájuk. Felmerülhet annak lehetősége, hogy azt több gyógyszer-gyár közösen állíthatná fel és tarthatná fenn. A gazdasági előny kétségtelen, de az ilyen megoldásnak sok hátránya is lehet. A mindennapi gya-

korlat szempontjából higiéniai biológiai ellenőrző laboratóriumokat célszerű minden gyógyszergyár-nak létesítenie

### Módszerfejlesztés, kutatás

A minőségellenőrzés harmadik szervezeti egysége az analitikai kutatást foglalja magában. A kutatólaboratóriumok által előállított új vegyületek analízise a mikroelem-analízistől a vizsgálati előírások elkészítéséig itt bonyolódik le. A lehetőségekhez képest korszerű műszerekkel kell felszerelni, hogy sokrétű feladatának eleget tudjon tenni. Ide kell csatolni a termékek minőségi problémáinak kivizsgálását, esetleg ezek megszüntetésére szóló javaslatok kidolgozását is. Itt végzik el az új termékek ellenőrzését a kutatástól az üzemelésig, valamint a végleges minőségi követelmények kialakítását

A gyógyszer-alapanyagok és kész gyógyszerek stabilitásvizsgálatának hovatarozása gyakran vitatott kérdés. Sok helyen a gyógyszer-technológiai kutatólaboratóriumhoz tartozik. A minőségellenőrzésnek is rendelkeznie kell ilyen részleggel. A gyógyszerek stabilitása ugyanis egyben minőség és minősítés kérdése is, ezért szükséges, hogy egy-egy technológiai folyamat révén előállított végtermék stabilitását a minőségellenőrzés ítélje meg. Tapasztalataink szerint ez a későbbiek során sok vitának és minőségi problémának elejét veszi. Ide tartozik a csomagolóanyagok stabilitásának, kompatibilitásának kérdése is. Ez napról napra fontosabb, mivel egyre nagyobb az új, korszerű csomagolóanyagok alkalmazásának köre.

Az analitikai kutatás keretén belül kell kialakítani egy analitikai dokumentációs részleget, amely figyelemmel kíséri és regisztrálja a vállalat körébe tartozó készítmények minőséggel kapcsolatos szakirodalmát. Ez különösen váratlanul felmerülő problémák megoldása esetében jelent nagy segítséget.

Célszerű külső intézettel való kooperáció kérdéssel is foglalkozni. Mindig adódnak olyan nagy volumenű vagy nagyobb felkészültséget igénylő

problémák, amelyek megoldása túl nagy helyi energiát kötne le.

A minőségellenőrző szervezet struktúráját legalább 5 évenként felül kell vizsgálni, és az elkövetkező 5 évre meg kell határozni fejlődési és fejlesztési irányvonalát. A felülvizsgálatba be kell venni a gyár illetékes vezetőségét, de célszerű kikérni a felettes ellenőrző hatóság szakvéleményét is.

Foglalkozni kell a különböző nyilvántartási rendszerek fejlesztésével, korszerűsítésével, a gyártástechnológiáknak a minőségi követelményekkel való összehangolásával.

Fontos a minőségellenőrzés területén foglalkoztatott szakemberek betanításának, majd ezt követően rendszeres továbbképzésének biztosítása. A szakmai továbbképzésre lehetőséget ad a szakfolyóiratok kötelező tanulmányozása, szakmai konferenciákon, szimpozionokon való részvétel, egyetemek, főiskolák által rendezett speciális tanfolyamok, külföldi tanulmányutak. A mindennapos rutinmunka elvégzése mellett egyéb feladatok kiadásával kell annak egyhangúságát ellensúlyozni. Különösen fiatal szakemberek megtartása szempontjából van ennek jelentősége. A minőségellenőrzés megbízhatósága szempontjából fontos szerepe van a nagy gyakorlattal rendelkező szakemberek kialakításának. A szakmai feltételek mellett a nemkívánatos fluktuáció megakadályozása érdekében beszélni kell az anyagi dotáció kérdéséről is. Mint ismeretes, a minőségellenőrzés legtöbbször igen aprólékos, sok figyelmet kívánó, áldozatkész munka. Vállalni kell a szürke hétköznapi egyhangúságát. Ha valahol, akkor itt van nagy jelentősége az egy helyen eltöltött sok éves gyakorlatnak. A minőségellenőrzés csak úgy tudja páratlanosságát, függetlenségét megőrizni és ezzel a vállalat érdekeit szolgálni, ha munkáját megfelelő anyagi dotációval is elismerik.

### IRODALOM

1. *Krasznai I. és mtsai.*: EGYT Gyógyszervegyészeti Gyárban 1971. ápr. 7-én kelt újítási javaslat.
2. *Krasznai I. és mtsai.*: EGYT Gyógyszervegyészeti Gyárban 1971-ben beadott újítás.

(EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Minőségellenőrző Főosztály, 1475 Budapest Pf. 100.)

Érkezett: 1973. VII. 26

### AZ EURÓPAI GYÓGYSZERKÖNYV ÉLETBELEPÉSE

D. n.: Öst Ap.-Ztg. 28 (10), 188 (1974).

Olaszország 1974 februárjában ratifikálta az Európatanácsnak egy Európai Gyógyszerkönyv ügyében létrejött egyezményét. Ez az aktus lehetővé tette, hogy a Gyógyszerkönyv május 8-án életbe lépjen. Az egyezmény előírja ugyanis, hogy miután mind a 8 állam elfogadta, három hónapon belül életbe kell léptetni az Európai Gyógyszerkönyvet. A további hét ország kormánya már korábban hozzájárult az egyezményhez. Ezek: Belgium, Ausztria, Franciaország, Hollandia, Luxemburg, Nagy-Britannia, Német Szövetségi Köztársaság és Svájc.

Az egyezmény szerint a csatlakozó államok kötelezően egységes normákat vezetnek be a gyógyszeranyagok és készítmények minőségére és azok analitikai módszereire. Így az Európai Gyógyszerkönyv fokról fokra helyettesíteni fogja a nemzeti farmacopéákat. Az Európai Gyógyszerkönyv két kötete angol és francia nyelven már megjelent, a harmadik kötet megjelenését ebben az évben várják. A Gyógyszerkönyv monográfiák gyűjteménye, a leírt anyagok, illetőleg készítmények pontos definíciójával, tisztasági követelményekkel és részletes analitikai módszerek ismertetésével.

Életbelépés után az Európatanács többi tagját is csatlakozásra hívhatják fel. Elsőként Dánia és Írország csatlakozására számítanak (68).