

Szervezési közlemények

Gyógyszerészet 33. 357–360. 1989.

A gyógyszergyártás helyszíni ellenőrzésének megszervezése Magyarországon

DR. SELMECZY MÁRIA TERÉZ, DR. ZALAI KÁROLY

A szerzők a Good Manufacturing Practice (GMP) elveinek, a minőségbiztosítás rendszerének hazai megvalósítását foglalják össze. A GMP követelményeinek betartása gyógyszeriparunk nemzetközi versenyképességének fenntartása érdekében elengedhetetlen. A Gyógyszerfelügyeleti Egyezményhez csatlakozásunkat követően az Országos Gyógyszerészeti Intézet gyártásellenőrző inspektorai az ipar szakembereivel közösen végzett erőfeszítések eredményeképpen több fokozatban valósították meg a GMP előírásait a gyógyszeriparban.

A feladatokat az alábbiak szerinti felosztásban tárgyalják. Szervezési kérdések: oktatás, higiénés követelmények, dokumentáció egységesítése, önellenőrzési rendszer bevezetése. Áttekintik a kisebb és nagyobb költségeket igénylő beruházásokat is.

A közlemény javaslatot tesz a további feladatokra, az ellenőrzések továbbfejlesztésére és kiterjesztésére is.

*

Hazánkban a gyógyszergyártás helyszíni ellenőrzésének kialakulása szorosan összefügg a gyógyszergyártás és gyógyszerellenőrzés fejlődésével. Az ipari gyógyszergyártás fejlődésével párhuzamosan hazánkban a laboratóriumi vizsgálatokat is magába foglaló ellenőrzést az Országos Közegészségügyi Intézet (OKI) kezdte el 1927-ben, majd folytatta az önálló Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) 1962-től.

Az utóbbi évtizedekben azonban nyilvánvalóvá vált, hogy egy gyógyszerkészítmény minőségéről, esetleges szennyezettségéről nem lehet megnyugtatóan meggyőződni kizárólag a készítmény végső analitikai vizsgálatával.

Ezért volt szükség egy új irányelv alkalmazására, mely GMP (Good Manufacturing Practice) néven vált elfogadottá a nemzetközi gyakorlatban (magyar hivatalos fordításban „Ellenőrzött Gyógyszergyártás”).

A GMP, a gyártási körülmények részletes szabályozó rendszere, olyan feltételek kialakítására kényszeríti az előállítót, melyek betartása a minőséget már eleve biztosítja.

A gyógyszergyártás helyszíni ellenőrzésének megszervezésében világviszonylatban vezető szerepet játszott az Egyesült Államok, majd az Egészségügyi Világszervezet és a Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény a GMP-re vonatkozó irányelveinek kiadásával.

A Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény (Pharmaceutical Inspection Convention — PIC) 1970-ben 10 vezető európai gyógyszergyártó állam ellenőrző hatósága között jött létre. Az Egyezmény tárgya: a gyógyszergyártás szakmai ellenőrzésének kölcsönös elismerése. Nyílt egyezmény, bármely ország csatlakozhat hozzá, amely teljesíti a feltételeket.

Hazánk 1976-ban elsőként csatlakozott a Gyógyszerfelügyeleti Egyezményhez, a szocialista országok közül az egyetlen, amely tevékenyen részt vesz az Egyezmény munkájában. Az egyezmény vezetőségét 1981–1983-ig magyar elnök irányította.

Magyarország csatlakozását ezután még eddig 5 európai ország követte (I. táblázat).

I. táblázat

Csatlakozások a Gyógyszerfelügyeleti Egyezményhez

Év	Ország
1970	Ausztria, Dánia, Egyesült Királyság, Finnország, Izland, Lichtenstein, Norvégia, Portugália, Svájc
1976	Magyarország
1978	Írország
1980	Románia
1983	NSZK
1987	Belgium
1988	Olaszország

A csatlakozás előfeltételeként létrehozták az OGYI-ban a Gyógyszerfelügyeleti Osztályt, amelynek az a feladata, hogy olyan színvonalú helyszíni ellenőrzést valósítson meg hazánkban, melyet a külföldi tagországok hatóságai is elismernek. Úgyanis az Egyezmény alapján az ellenőrzés módja azonos a többi PIC tagországgal, azonos minőségbiztosítási szintet ér el.

Az egyezményhez való csatlakozást a 31/1976 ET rendelet hirdette ki, és ezzel a PIC alapszabálya kötelező érvényűvé vált hazánkban [1].

Az inspektorátus e szempontok alapján ellenőrzi rendszeresen a gyógyszergyárakat.

A GMP szempontjainak és követelményeinek részletes elemzésével foglalkozik egy cikksorozat [2, 3, 4, 5, 6], amely a gyártásellenőrzési rendszer egészségügyi, gazdasági jelentőségein túlmenően a gyógyszergyártás személyi, tárgyi feltételeit, higiénés vonatkozásokat, a dokumentációs és minőségellenőrzési rendszert ismer-

II. táblázat

A gyógyszergyártás ellenőrzésének szempontjai

I. Személyi és tárgyi feltételek	II. Gyógyszer-előállítás	III. Ellenőrzés
személyzet	alapanyagok kezelése	minőség-ellenőrzés
épületek	raktározás	önellenőrzés
készülékek	gyártás	
berendezések	dokumentálása	
higiénia	csomagolás	
	kiszállítás	

teti. Ezek azok a követelmények, melyeket a gyógyszergyártás folyamán figyelembe kell venni (II. táblázat).

A GMP előírásai a gyógyszeriparban több fokozatban valósultak meg.

Ezek:

- szakmai továbbképzéssel és szervezéssel megoldható kérdések,
 - kisebb beruházással megoldható kérdések (pl. gépvásárlások, épületátalakítások stb.),
 - nagy beruházásokkal megoldható fejlesztések (pl. új üzemek, raktárak építése).
- a) A szakmai továbbképzéssel és szervezéssel megoldható kérdések beruházást nem, vagy kevéssé igényelnek. Ezért első lépésként ezeket a feladatokat volt célszerű megoldani. Ezek többnyire olyan, szakmailag fontos szempontokat jelentenek, amelyek a gyógyszergyártás biztonságát fokozzák.

A továbbképzéssel és szervezéssel megoldott feladatokat ismerteti a III. táblázat.

A GMP oktatás rendszerének kialakítása

Az inspektorok továbbképző tanfolyamokat tartottak a gyári szakembereknek, és GMP oktatási programot dolgoztak ki. Az elmúlt 12 év alatt megvalósult a gyárakban minden üzemben, raktárban és minőségellenőrző laboratóriumban a rendszeres GMP oktatás. Ennek során a legnagyobb eredmény a dolgozók szemléletbeli változása, amely szerint kötelességüknek érzik az elsajátított szabályok betartását a gyógyszerek előállításánál.

A GMP oktatási rendszere kialakításának eredménye, hogy a dolgozóknak tudatossá tette a napi feladatok megfelelő elvégzését.

Higiénés ellenőrzések megszervezése

A higiénés ellenőrzések személyekre, helyiségekre, berendezésekre, levegőre, gyógyszeranyagokra és -készítményekre irányulnak.

A dolgozókra vonatkozó széles körű és jól kiépített egészségügyi vizsgálatok rendszere óvja a terméket az esetleges fertőződéstől.

Az anyagkezelés, gyártás (általános és speciális szempontok szerint) csomagolás, takarítás mikrobiológiai ellenőrzésére vonatkozó szabályozások fontos részei a GMP szerinti gyógyszergyártás követelményeinek. Ezzel kapcsolatban adta ki az OGYI a Higiénés Szabályzatát [7]. Ennek alapján a gyárak minden üzemszere higiénés programot készítettek, és dokumentálják a helyiségek, berendezések tisztítását, valamint a személyzet higiénés magatartására és ruházatára vonatkozó adatokat.

Dokumentációk egységesítése

A GMP elve az, hogy a minőségbiztosítás szempontjából fogja össze a különböző adatokat. A GMP elvei alapján szigorú ellenőrzés alatt áll a személyzet, épületek, berendezések, alapanyagok, csomagolóanyagok, végtermékek minőségellenőrzése.

Ennek alapján átdolgozásra kerültek a gyártástechnológiai előiratok, és bevezették a gyártási lapokat a gyógyszergyárakban.

A készítmény gyártástechnológiai előiratának tartalmaznia kell a kiindulási anyagok, csomagolóanyagok minőségi előírásait, a gyártás és minőségellenőrzés folyamatának leírását.

A gyártási lap feladata pedig az, hogy a gyártási folyamat minden lépését kövesse az egyéni felelősség elveinek betartásával, dokumentálásával.

A gyártási lapot célszerűen kell megszerkeszteni, hogy a gyártás színhelyén dokumentálja a gyártástechnológiai előiratnak megfelelő eljárást.

Az I. ábra és a IV. táblázat egy hőérzékeny hatóanyagú kenőcs gyártási blokk-sémáját, és ennek egy részletére (a blokk-sémán bekeretezett rész) a gyártástechnológiai folyamatokra vonatkozó gyártási lapját mutatja be. A műveletek időtartamára vonatkozóan az előírásokat a műveleti utasítás tartalmazza.

Az „Ellenőrzött gyógyszergyártás” megszervezésének eredményei

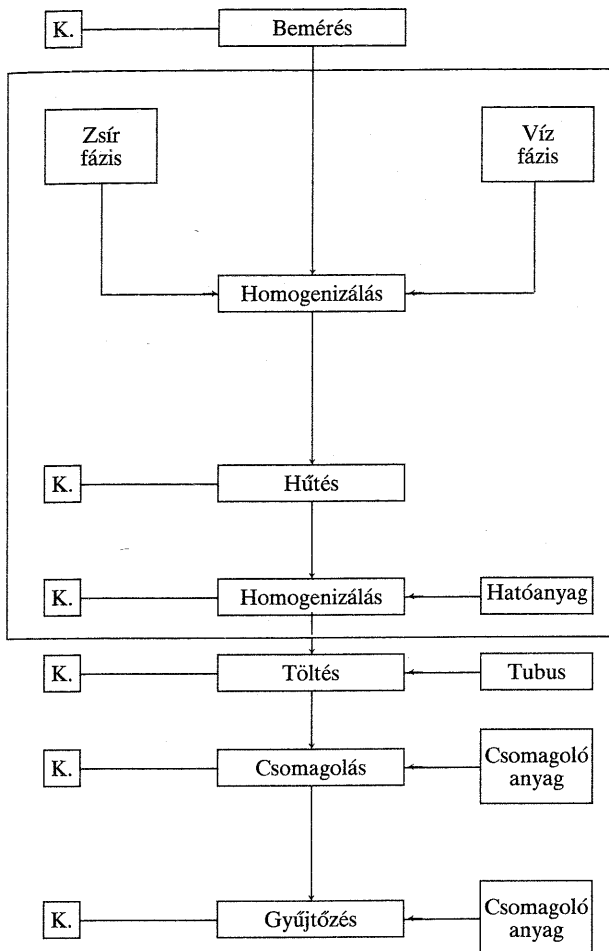
III. táblázat

GMP oktatás	Higiénés ellenőrzések	Dokumentáció egységesítése	Felszabadítási rendszer	Önellőrzési rendszer
– különböző fórumokon	– személyek	– technológia előirat	– minőségellenőrzés kiterjesztése	– GMP elvek betartása
– különböző szintű	– helyiségek, berendezések	– gyártási lapok	– gyártási folyamatok nyomonkövetése	– technikai fejlődés biztosítása
– rendszeres	– levegő	– minőségellenőrzés		
	– gyógyszeranyagok	– egyéb dokumentumok		
	– készítmények			

Gyártási lap részlet: gyártási folyamatok

IV. táblázat

Műveletek megnevezése	Készülék		Hőmérséklet (°C)			Művelet		Végezte
	neve	tisztaságot ellenőrizte	előírt	kezdő	végző	indul	kész	
1. Zsírfázis bemérése, olvasztása	Fryma	Nagyné	70–75	20	74	7 ²⁰	7 ⁵⁵	Kiss J.
2. Nipagin oldása a vízfázisban	1. sz. duplikátor	Nagyné	75–80	80	78	7 ⁵⁵	8 ⁰⁵	Kiss J.
3. Vizes fázis átszívása	Fryma	Nagyné	70–75	78	74	8 ⁰⁵	8 ¹⁰	Kiss J.
4. Homogenizálás	Fryma	Nagyné	70–75	74	74	8 ¹⁰	8 ²⁰	Kiss J.
5. Hűtés	Fryma	Nagyné	35–40	74	40	8 ²⁰	8 ³⁰	Kiss J.
6. Hatóanyag bekeverése	Fryma	Nagyné	35–40	40	35	8 ⁵⁰	8 ⁵⁵	Kiss J.
7. Hűtés	Fryma	Nagyné	24–26	35	25	8 ⁵⁵	9 ¹⁵	Kiss J.



1. ábra. Hőérzékeny hatóanyagú kenőcs gyártása

Az adatok pontos kitöltése mellett lényeges a tisztítás ellenőrzésének és a gyártás egyes lépéseinek elvégzéséért felelős aláírása.

A dokumentációk egységesítése biztosítja a magas szintű, tudatos munkavégzést.

Felszabadítási rendszer kialakítása kiegészíti a laboratóriumi minőségellenőrzést. Azt jelenti, hogy az ellenőrzés az egész termelési folyamatot végigkíséri az alapanyagok beérkezésétől a késztermék kiszállításáig. Ez magába foglalja a klasszikus minőségellenőrzés feladatait és a gyártási dokumentáció, valamint a gyártási feltételek ellenőrzését is.

A gyárak önellenőrzési rendszerének bevezetése biztosítja a GMP követelményeinek betartását és a technikai fejlődést. A rendszer megvalósítását a gyár hatóságilag kijelölt szakembereiből álló bizottság végzi, amely rendszeresen ellenőrzi az üzemekben, raktárakban, minőségellenőrző laboratóriumokban a GMP szempontjainak betartását.

b) *Kisebberuházással megoldható kérdések* például az épületátalakítások, gépvásárlások. A tárgyi feltételek javítása érdekében számos esetben került sor átépítésre, javításra az inspektorok javaslatainak megfelelően.

Ezek az átalakítások szükségesek, azonban a kellő eredmény ritkán hozták meg.

c) A GMP irányelveit leginkább az új épületek felépítése esetén lehet megvalósítani. A gyakorlatban bevezetésre került, hogy az új létesítmények felépítése előtt a tervekről az inspektorok szakvéleményt mondanak a GMP szempontjainak érvényesítésére.

A további cél az ellenőrzések továbbfejlesztése és kiterjesztése, mely közös feladatot képez az OGYI és az ipari szakemberek számára.

Ezek a feladatok a következők:

— A *higiénés viszonyok* még sok kívánnivalót hagynak maguk után a gyárakban pl. személyi higiéné, védőruhák cseréje, az üzemekben a tisztasági fokozatok betartása, poros udvarok stb. A Ph.Hg.VII. kívánalmainak betartása érdekében szigorítani kell a követelményeket.

— A *bérmunkatelepek* vonatkozásában megfelelő szakmai és tárgyi feltételeket kell biztosítani a biztonságos gyógyszergyártáshoz.

— A *háttérparban* is meg kell szervezni a GMP szerinti gyártást, mivel sok esetben a gyógyszeripar számára nem megfelelő minőségű terméket gyárt.

— A *raktározás* tekintetében a gyárakban tárgyi és szakmai hiányosságok mutatkoznak, mivel korábban általában nem adtak kellő hangsúlyt a raktározás feladatainak. A szakszerű irányelvek megvalósítására van szükség [8].

— A *validáció* a biztonságos gyógyszergyártás lényeges eleme, a 70-es évektől kezdődően világszerte alkalmazzák. Hazánkban még csak a kezdeti lépéseket tették meg. A validálás ellenőrzése jelenti a további feladatot [9].

A *számítógépek* alkalmazása a gyártási folyamatok pontos ellenőrzését teszi lehetővé. Ezért szükséges a széleskörű alkalmazásuk és működésük szigorú ellenőrzése [10].

A magyar GMP szabályzat kidolgozása segítséget nyújt a gyáraknak a GMP elvek megvalósításában.

Világviszonylatban már a legtöbb ország kialakította saját szabályzatát a nemzetközi érvényűek mellett [11].

Az eddig elért eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a csatlakozásunkat követő időszakban emelkedett a magyar gyógyszeripar szakmai és technikai (épület, gépészeti) színvonala.

Az egyezmény tagországaival azonos szakmai színvonal és hatósági ellenőrzési rendszer biztosítja a külkereskedelmi korlátok megszüntetését, amely nagyban elősegíti a nemzetközi versenyképességünk fenntartását.

IRODALOM

1. Basic Standards of Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products Revised Version PH 3/83. Magyar fordítása OGYI Közl. 2.02, 1-7 (1985). — 2. Kolos E.: Gyógyszerészet 23, 86-87 (1979). — 3. Lipták J.: Gyógyszerészet 23, 123-126 (1979). — 4. Jókay A.: Gyógyszerészet 24, 11-16 (1980). — 5. Gesztes T.: Gyógyszerészet 24, 244-248 (1980). — 6. Lipták J.: Gyógyszerészet 24, 363-367 (1980). — 7. Egészségügyi Közlöny 22, 513 (1982). — 8. Pharm. Indust. 44, 491-494 (1982). — 9. N. Diging — R. Bentejac.: Pharm. Indust. 42, 981-984 (1980). Magyar fordítása: OGYI Közl. 3.05, 19-21 (1986). — 10. Guide to inspection of computerized systems in drug processing, Public Health Service FDA, 1983. — 11. International Drug GMP's Interpharm Press, Chicago, 1983.

M. T. Selmeczy and K. Zalai: *The organisation of controlling drug production on the spot, in Hungary*

Authors give a survey on the system of quality guarantee according to the principles of Good Manufacturing Practice (GMP) in Hungary.

In order to maintain the international competitiveness of our pharmaceutical industry it is indispensable to observe the requirements of GMP.

After joining to the Pharmaceutical Inspection Convention the

inspectors of the National Institut of Pharmacy supervising drug production together with the industrial experts accomplished the prescriptions of GMP in the pharmaceutical industry.

The tasks are discussed as follows. Organisational problems: education, hygienic requirements, standardization of documentation, introduction of a system of self supervision. They give a survey on the investments requiring more and less expenses. The paper gives suggestions concerning further tasks and further development of the system of supervision as well as extension.

(Országos Gyógyszerészeti Intézet 1051 — Budapest, Zrínyi u. 3. és a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 — Budapest, Hőgyes Endre u. 7—9.)

Érkezett: 1988. okt. 9.

Fogalmazzunk igényesebben!

Az egyhangúság ellen

Nyelvünk egyik sajátossága a sok „e”-betűs szavunk. Ügyes emberek egész mondatokat tudnak összeállítani csupa e-betűvel. Ez azonban azzal a veszéllyel jár, hogy szürkévé, egyhangúvá teszi a szövegünket, megegyővé a beszédünket. Am, ha figyelnénk rá, akkor „gyakran elkerülhető lenne az e betűk, illetőleg e hangok torlódása. Sok e-t tartalmazó szónak, szótagnak van ő-s megfelelője: *gyenge-gyöngye, seper-söpör, szeglet-szöglet, csepeg-csöpög, petyryes-pötytös*; némelyiknek pedig a-s változata: *kever-kavar*. A felírók csaknem mindig helyettesíthető a föl változattal. Mások kereshetünk szinonimákat: *beterel-behajt; ekképpen-így; ernyed-fárad*;” stb. „Az utolsó tagjában e-t tartalmazó egyes hangrendűek közül pedig amennyit csak lehet, tereljük a mély hangrendű végződés felvétele felé. Ezzel az e hangot fenyegető terhelést elhárítjuk, mégpedig nem is egyetlen magánhangzóra hátrítva át, hanem megosztva kettő között, s ezzel színesítve beszédünk hangzását. Nyilvánvaló, hogy a *noteszemben, ankétezne, balettezek* alak szinte lenebb, mint ezek: *noteszomban, ankétozna, balettoztak stb.*” (Édes Anyanyelvünk 1986. 2. szám, 9. oldal.)

De nézzünk egy példát (amit lapunk 1988. évi 7. számának 340. oldaláról írtunk ki):

„*Így eleve nem kerültek felvételre azok a cikkelyek, amelyeket nem, vagy jelentéktelen mértékben rendeltek a gyakorló orvosok.*” E mondatban 42 magánhangzó szerepel (van), közülük 27 az e és az é, azaz 64%. Fogalmazzuk át a mondatot: „*Így már föl sem vették azokat az összeállításokat, amiket nem, vagy csak nagyon ritkán írtak elő a gyakorló orvosok.*” Látjuk, hogy összességükben is csökkent a magánhangzók száma (38-ra), s ezen belül hétre apadtak az e—é betűk, ami már csak 18%.

Ez a példa valójában önkényes; az átfogalmazás sem adja vissza tökéletesen az eredeti szöveget, de bemutatja azt, hogy némi gondossággal valóban fogalmazhatunk igényesebben, változatosabban.

Láng Miklós

GONDOLATOK A FONÓ (VI) BÓRGYÓGYÁSZATI ÁTDOLGOZÁSA KAPCSÁN

Dr. Soós Gy.: Med. Univ. 21, (6), 333—334 (1988).

A szerző felvázolja a Formulae Normales ed. VI.-ba felvett nyert börgyógyászati vénék kiválasztási szempontjait és indokait.

Ezek:

„I. Csökkentsük a terápiás szenzibilizáció lehetőségét.

II. A hatóanyag—alapanyag kölcsönhatások összefüggésének megismerése terén elért eredményeket a lehetőségekhez képest építsük be: fordítsunk nagyobb gondot a hordozók megválasztásának kérdésére.

III. Bizonyos helyeken hosszú ideje jó eredménnyel alkalmazott készítményeket tegyünk közkinccsé.

IV. Amennyiben lehet, új, a korábbiaknál előnyösebb hatású hatóanyagokat alkalmazzunk.”

Az ismert szakember ezután az egyes pontok részletes kifejtését írja le, így pl. kitér az allergia, a kenőcsalapanyagok mint allergének, a vehikulumok kiválasztásának mértéjére, az új hordozók (pl. *Cremor nutritivus, Cremor aquosus*), az új hatóanyagok hiányának kérdéseire.

A közlemény hasznos ismertetés a gyakorló orvosok és gyógyszerészek részére és bepillantást enged a FoNo szerkesztés nehézségeibe (24).

Dr. Szomolányi Gábor

MAFOSFAMIDE: IMMUNRENDSZERT SZABÁLYOZÓ, DAGANATELLENES GYÓGYSZER

H. P. Koch: Intern. Pharm. J. 3, 1 (1989).

A ciklofoszfamidok csoportjába tartozó daganatgátló gyógyszerek „második generációs” képviselője a Mafosfamide. A ciklofoszfamidból a májban, enzimatis folyamatok hatására, aktív metabolit keletkezik. Mafosfamide, a ciklofoszfamid átalakulás egy hatásos vegyülete (4-hidroxi-ciklofoszfamid). Hatásossága nem függ a szervezet gyógyszerbontó, enzimatis folyamataitól. A vegyület citotoxikus és az immunrendszert szelektíven befolyásoló hatással rendelkezik. A gyógyszer adagja befolyásolja az immunrendszert szabályozó hatást: viszonylag alacsony dózisban (0,3 g/m² testfelület) kevés a mellékhatás, míg a terápiás hatás maximális. A gyógyszer beadását követően nőtt az immunműködésben szerepet játszó monociták és makrofágok száma, a B-sejtek száma viszont csökkent. A Mafosfamide tehát pusztítja a tumorsejteket, és serkenti a szervezet védekező rendszerét, így hatásos gyógyszer a tumorrelleves terápiában (25).

Dr. Orbay Lászlóné