



## Speciális, mert:

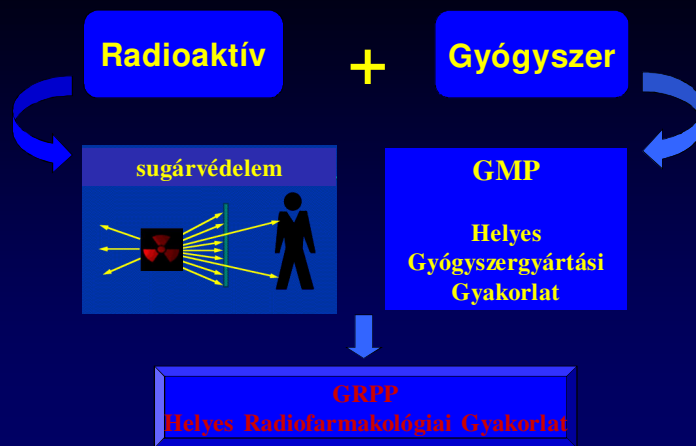
- Radioaktív
- Nyomnyi mennyiség ( $\mu\text{g}$  v.  $\text{ng}$ )
- Farmakológiai hatás nincs v. minimális
- Rövid felhasználhatósági idő (jelzés után)
- Főként intravénás alkalmazás
- Zártkörű felhasználás

De:

Minden tekintetben meg kell felelniük a hagyományos gyógyszerkészítményekkel szemben támasztott követelményeknek !

9

## RADIOFARMAKON =



10

## GUIDELINES ON CURRENT GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE (CGRPP) IN THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

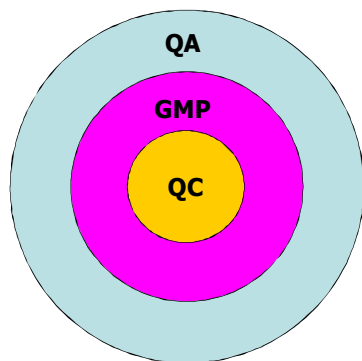
- **Part A.** for kit-based Radiopharmaceuticals
- **Part B.** for Positron Emission Tomography (PET) and other Locally Prepared Radiopharmaceuticals

## Jogi háttér:

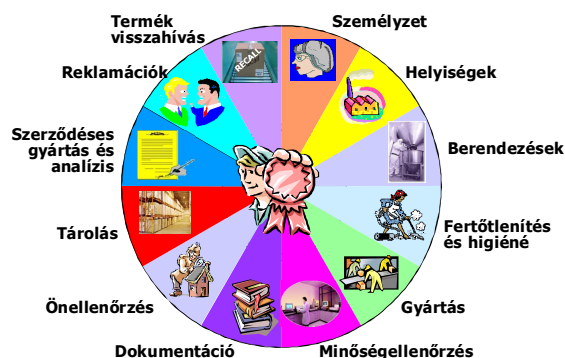
- **44/2005. (X. 19.) EüM. Rendelet** az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről
- **52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet** az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról
- **2005. évi XCV. Törvény** az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról
- **24/2002. (V. 9.) EüM rendelet** az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról (módosítva 11/2004 EüM)
- **9/2001. (III. 30.) EüM-FVM együttes rendelet** a helyes laboratóriumi gyakorlat alkalmazásáról és ellenőrzéséről
- **EUDRALEX (Gyógyszerügyi Tanács)**

12

## MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS



## GMP



## 44/2005. (X. 19.) EüM. Rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről

- **Gyógyszerészeti minőségbiztosítás (pharmaceutical quality assurance):** A minőségbiztosítás széles körű fogalmába beletartozik mindaz, ami önmagában vagy más tényezőkkel együtt befolyásolhatja a termék minőségét. A minőségbiztosítás azon megtervezett és megszervezett munkák összessége, amelyek betartásával biztosítható, hogy a gyógyszerek és vizsgálati készítmények a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségűek legyenek
- **Helyes gyártási gyakorlat (GMP: good manufacturing practice):** a minőségbiztosítás azon része, amelynek betartásával elérhető, hogy a termékeket mindenkor olyan minőségi követelmények szerint gyártsák és ellenőrizzék, amelyek alkalmazása biztosítja, hogy ezek a termékek a forgalomba hozatali engedély követelményeinek eleget tegyenek és megfeleljenek arra a célra, amire szánták.
- **A GMP követelményei a gyártáson kívül a minőségellenőrzésre is vonatkoznak.**

15

## A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelvei

A hatályos európai irányelv  
(**Eudralex Volume IV**) fordítása

3. verzió

2008. július 1.

„Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről”  
című 44/2005. (X. 19.) EüM rendelethez

ORSZÁGOS GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZET

16

## Előszó

- 1. Fejezet **Minőségirányítás**
  - 2. Fejezet **Személyzet**
  - 3. Fejezet **Helyiségek és berendezések**
  - 4. Fejezet **Dokumentáció**
  - 5. Fejezet **Gyártás**
  - 6. Fejezet **Minőség-ellenőrzés**
  - 7. Fejezet **Szerződésen alapuló gyártás és analízis (bérmunka)**
  - 8. Fejezet **Panaszok és forgalomból való kivonás**
  - 9. Fejezet **Önellenoérés**
- 
- 1. melléklet **Steril gyógyszerkészítmények gyártása**
  - 3. melléklet **Radioaktív gyógyszerek gyártása**
  - 8. melléklet **Kiindulási anyagok és csomagolóanyagok mintavételezése**
  - 11. melléklet **Számítógépes rendszerek**
  - 15. melléklet **Kvalifikálás és validálás**
  - 16. melléklet **Meghatalmazott személy (qualified person, q.p.) által kiadott bizonylat és gyártási tétel felszabadítás**
  - 17. melléklet **Parametrikus felszabadítás**
  - 19. melléklet **Referencia minták, ellenminták**

17

- A gyógyszergyártási engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az általa gyártott **termékek megfelelők legyenek arra a célra, amire szánták őket, és hogy a forgalomba hozatali engedély követelményeinek eleget tegyenek.** A termékek ne veszélyeztessék a betegeket azzal, hogy nem kielégítő a **biztonságuk, a minőségük vagy a hatékonyságuk.**
- A minőséggel összefüggő feladatok megvalósításáért a **gyógyszergyártó cég felső vezetése** felelős, de szükség van a **különböző szinteken** és a **különböző részlegekben** dolgozó személyzetnek a **részvételére és elkötelezettségére** is.
- Egységesen szervezett és hibátlanul működő minőségbiztosítási rendszerre és minőségellenőrzésre van szükség, amelybe a **GMP nemzetközi szabályai** is beépültek.
- A **dokumentáció mindenre terjedjen ki**, és annak hatékonyságát folyamatosan kísérik figyelemmel.
- A minőségbiztosítási rendszer minden területén legyen **odailló és alkalmas személyzet**,
- Legyen **elegendő és megfelelő helyiség, berendezés és eszköz.**

18

## PARAMETRIKUS FELSZABADÍTÁS

„Olyan felszabadítási rendszer, melynek célja a termék megfelelő minőségének biztosítása, egyrészt a **gyártás folyamán összegyűjtött adatok**, másrészt a **parametrikus felszabadításra megállapított GMP követelményrendszer** alapján.”

**Aszeptikus gyártás**

**Környezetmonitorozás**

**Kvalifikált berendezések**

**Validált módszerek**

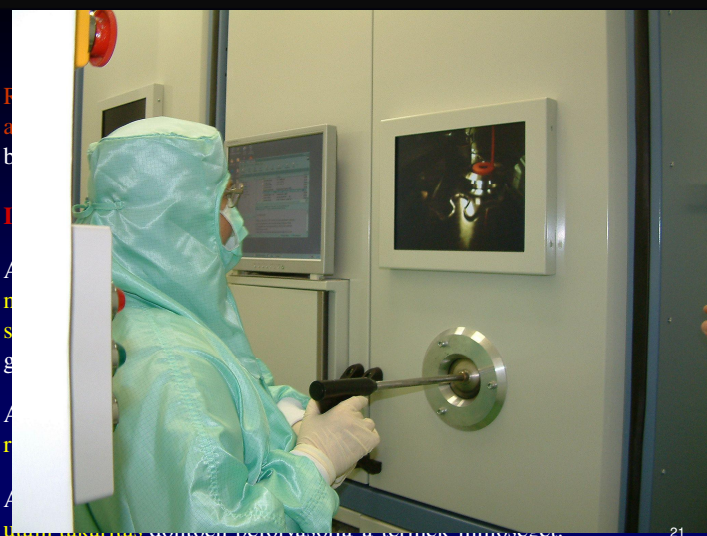
19

## Validálás

„alaposan dokumentált bizonyíték, amely nagyfokú biztosítékot nyújt arra nézve, hogy a folyamat **állandóan azt a terméket állítja elő, amely megfelel az előzetesen lefektetett követelménynek**”

- Eljárás validáció (prospektív, retrospektív)
- Analitikai módszerek validálása
- Tisztítás-validálás

20



Ugyan korlátozott körben beleyesülje a termék minőségét.

21



A radioaktív készítmény saját sugárhatása következtében fellépő **ÖNSTERILEZŐDÉSE NEM ELFOGADOTT!!!**

22

## Személyzet

A gyógyszerek hibátlan gyártása, valamint a jó minőség-biztosítási rendszer létrehozása és működtetése **az emberek megbízhatóságán alapszik!!!**

A gyártó **elegendő számú, kellően képzett és megfelelő gyakorlattal** rendelkező személyzetet alkalmazzon.

✓ **Felelőségek tisztázása**

- organogram
- munkaköri leírás

✓ **Kulesemberek**

- Termelés vezetője
- Minőség-ellenőrzés vezetője
- Meghatalmazott személy (Qualified Person)

} Egymástól független személyek, teljes munkaidőben kell őket foglalkoztatni

23

## Személyzet - oktatás

- ✓ **Kellően képzett személyzet** (kezdeti és fenntartó oktatások)
- ▶ **A gyártásban közvetlenül résztvevők**
  - Új személyzet
  - Rendszeres fenntartó oktatások
    - GMP oktatás, továbbképzés
    - Tűz-, baleset- és munkavédelmi oktatás
  - Speciális oktatás
    - Általános sugárvédelem
    - Bővített sugárvédelem
- ▶ **A gyártásban közvetve résztvevők (karbantartók, takarítók !!!)**
- ▶ **Rendkívüli oktatás**

24

## Személyzet - higiéné

- ✓ Higiénés rendszabályok szigorú betartása
- részletes higiénés program
- rendszeres orvosi vizsgálat
- egészségügyi probléma jelentési kötelezettség  
fertőző betegség, nyílt seb ...
- megfelelő védőöltözlet viselése
  - szálát le nem adó, steril ruházat, nem szennyezhető részecskéket nem eresztetheti át →
  - steril, púdermentes kesztyű
- kézmosó eszközök (helyes) használata  
követelmények
- minimális személyzet jelenléte  
(inspekciónak, ellenőrzések lehetőségére)
- minden olyan körülményt jelenteni kell, amely a fertőzés vagy típusú szennyezés kibocsátását okozhatja



25

## Személyzet

A gyártóterületen és a raktárakban tilos:

- az élelmiszer-fogyasztás, a dohányzás, valamint az ételek, az italok és a dohányzás kellékeinek a tárolása
- karóra, arcfesték, ékszer viselete
- tiltandó minden olyan magatartás, amely veszélyezteti a higiéniát
- a terméknek vagy a gép azon részének megérintése, amelyik a termékkel közvetlenül találkozik

26

## Helyiségek

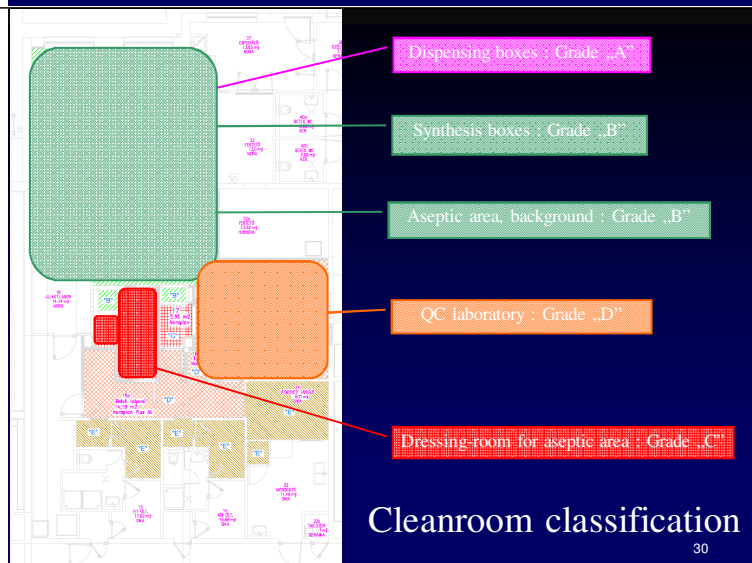
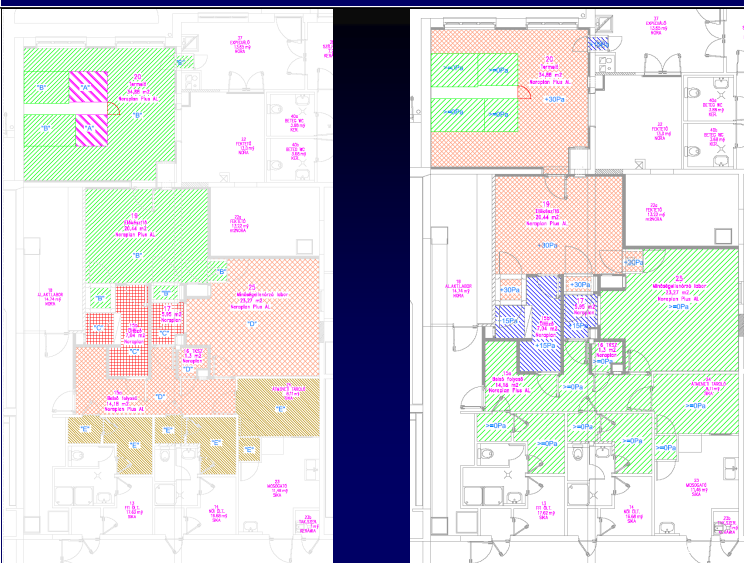
- A tiszta terekben minden szabad felületnek **simának, áthatolhatatlannak és folytonosnak** kell lennie
- **Károsodás nélkül** bírniuk kell a takarítószeres és a fertőtlenítők ismétlődő alkalmazását.
- **Nem lehetnek tisztítatlan zugok** és a lehető legkevesebb kiugró párkány, polc megengedett
- Az **álmennyezeteket** úgy kell szigetelni, hogy a fölöttük lévő térből a szennyeződést megakadályozzák.
- Az átöltöző helyiségeket **légzsilipként** alakítsák ki, hogy biztosítva legyen az átöltözés különböző fázisainak fizikai elkülönítése
- A légzsilip mindkét ajtaját **nem szabad egyszerre kinyitni**

27

## Légellátó-rendszer

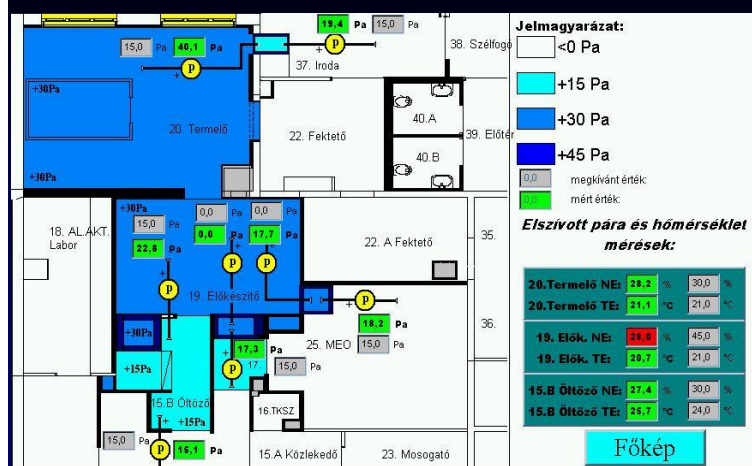
- **Szűrt-levegős (HEPA)** szellőztetéssel **túlnyomást** és a környező alacsonyabb fokozatú terek felé irányuló légáramlást kell fenntartani
- $\Delta p = 10-15 \text{ Pa}$  : különböző fokozatú szomszédos helyiségek között
- Rendszeres monitorozás
- Légellátó rendszer hibájának kijelzése
- Megfelelő **karbantartás** (szűrőcserék, ...)

28



30

## Monitoring system (GraphCont)



32

Fokozat	Nyugalmi (b) állapot		Munkavégzés alatti állapot (b)	
	Max. megengedett részecskeszám/m <sup>3</sup> az adott méretben, illetve felett (a)			
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	nem meghatározott (f)	nem meghatározott (f)

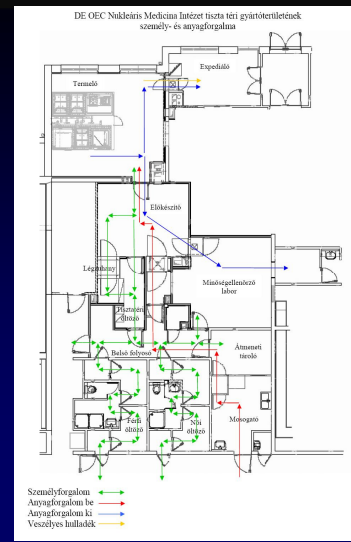
Fokozat	Ajánlott határértékek a mikrobiológiai szennyezésre (a)			
	levegőminták CFU/m <sup>3</sup>	ülepítő lemez (átm. 90 mm) CFU/4 óra (b)	kontaktlemez (átm. 55 mm) CFU/lemez	kesztyűs ujjlenyomat (5 ujj) CFU/kesztyű
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

31

# Environmental monitoring program

## Air monitoring

- portable particle counter : LASAIR II 350 L
- microbiological air sampler : MAS-100



## Sterilization

- Autoclave– Mediroll STA-100
- Sterilization of:
  - garments
  - mops and water (for cleaning of aseptic area)



Logoscreen – electronic recorder  
21 CFR part 11 conformity

**Site Master File**

**Standard Operating Procedures**  
Different codenumbers  
Grouped by the subject (5 groups)  
55 SOP

- Validations (13)
- Qualifications (6)

**SMF**

**SOP**

- Starting materials
- Packaging materials
- Products

**Protocols**

**Specifications**

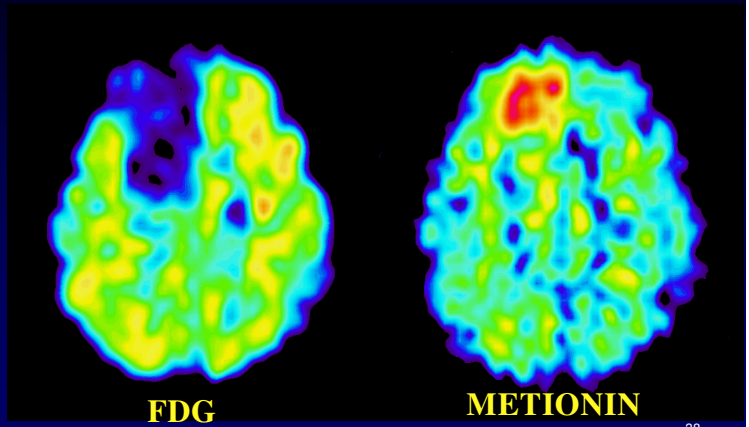
- Batch records
- Calibrations
- Maintenance
- Cleaning etc.

**Records**

**Licenses**

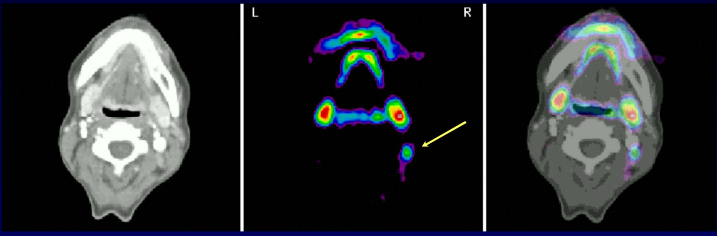
- Manufacturers authorisation
- Marketing authorisation

## Low-grade astrocytoma



## Primer tumor keresés

Metasztatikus nyirokcsomó a nyak jobb oldalán



CT      [11C]Mentionin-PET      CT-PET fúzió

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

