

HANDBOK I GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICE

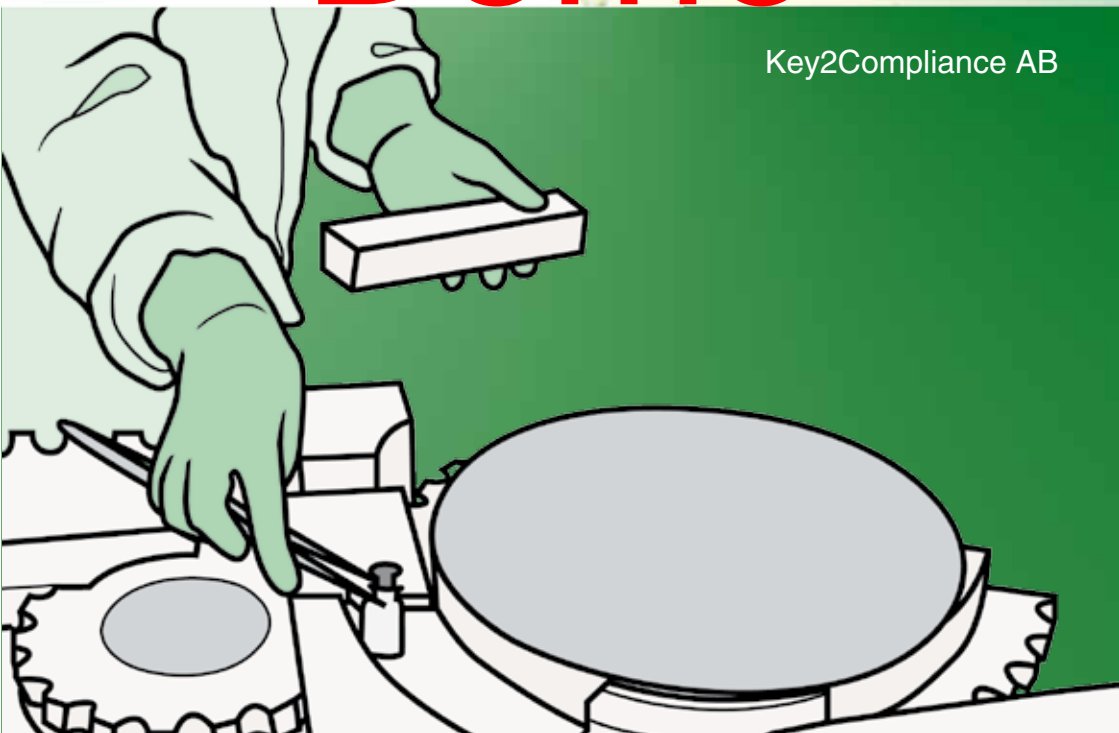
kvalitetssystem för läkemedelsindustrin

av Anna Lundén



Demo

Key2Compliance AB



Innehåll

Kapitel		Sida
	Inledning	5
1	Kvalitetsarbete och kvalitetsledning	15
2	Myndigheternas roll och inspektionsverksamhet	23
3	Utveckling av läkemedel	27
4	Organisation och personal	33
5	Byggnader, lokaler och utrustning	39
6	Materialhantering	49
7	Tillverkning och omarbetning	55
8	Fyllning, packning och märkning	63
9	Test, analys och laboratoriearbete	71
10	Förvaring, distribution och returnerade produkter	81
11	Kontraststillverkning	83
12	Reklamationer och ändringar	85
13	Egeninspektion (Internrevision)	89
14	Validering och ändringskontroll	93
15	Dokumentation	105
	Slutord	112
	Sammanställning och jämförelse av utvalda termer	114
	Lästips och referenser	133

Bilagor (separat folder 1305se)

- A Krav på styrande och redovisande dokument i respektive GMP
- B Hänvisning till krav på verifiering av en andra person (eller motsvarande system)
- C Korsreferenser ISO 9001 och GMP-texter

8. Fyllning, packning och märkning

Det ”färdiga” läkemedlet, den så kallade dosformen, måste naturligtvis placeras i någon form av behållare och förses med en etikett och annan information innan det kan distribueras. Behållaren måste vara av en typ som inte kan påverka läkemedlet negativt och det ska finnas specifikationer för detta.

Vissa typer av behållare, till exempel glasflaskor, diskas, steriliseras eventuellt och förbereds som en del i tillverkningsprocessen. I dessa fall finns rutiner för detta och det dokumenteras i batchprotokoll/tillverkningsjournaler precis som andra tillverkningssteg.

Exempel på vanligt förekommande dosformer:



Nässpray



Ögondroppar



Infusionslösningar

Demo



Inhalationsprodukter



Kapslar



Flytande (oralt)



Tabletter



Brustabletter



Injektioner



Krämer



Instruktion för fyllning
och packning

Uttag av packnings-
och märknings-
material

Utfärdande av
etiketter

Returnering av
överblivet material

Utbytesberäkning för
etiketter

Både behållare, förpackningar och märkningsmaterial behandlas i stort sett på samma sätt som råvaror för tillverkning. Detta innefattar leverantörsutvärdering, mottagningskontroll och test, rutiner för förvaring och hantering och spårbarhetsdokumentation.



*Vid packlinjen görs granskningar,
både av etiketter och förpackningar.
Även produkten granskas visuellt.*

Demo

När det gäller etiketter och annat märkningsmaterial ställs extra stora krav, då det av erfarenhet visat sig vara ett område där felaktigheter gärna smyger sig in.




+



Batchprotokoll

Precis som tidigare beskrivits vid tillverkning, ska fyllning av dosformen i sin behållare dokumenteras i ett batchprotokoll eller liknande. Även här dokumenteras först att rätt material finns på plats och att utrustningen är rengjord, rensad från tidigare aktivitet och förberedd för fyllning.



Kontroll av tilltryck

Inspektion av etiketter och märkningsmaterial

Kasserat märknings- och packningsmaterial

Inspektion av linjen, före, under och efter tillverkning

När det gäller etiketter och annat märkningsmaterial görs kontrollerna i flera steg. De första kontrollerna utöver mottagningskontrollerna, sker redan på förrådet så att både rätt antal och rätt variant verkligen tas fram för den specifika aktiviteten.

Ytterligare kontroller görs av att det är rätt etiketter och märkningsmaterial innan själva märkningen påbörjas. Här tillförs också information som ska finnas på produkten som är unik för varje batch, dvs batchnumret för produkten och dess utgångsdatum. Denna information, som ofta kallas ”tilltryck” kontrolleras nogga och dokumenteras.

Under själva märkningsproceduren görs ytterligare kontroller, antingen stickprovskontroller eller med hjälp av avancerad läsarutrustning som läser av varje fylld förpackning.

Demo

Eftersummering av märkningsmaterial

(A) 5000

Antal använda (B) 4932

Antal kasserade (C) 65

Överblivet (D) 13

Summa (B + C + D) (E) ~~5000~~ 5010 felräknat *2007-09-03*

Kontakta omedelbart arbetsledare om (E) inte är samma som (A)!

Beräknat av: *[Signature]* Datum: 2007-09-03

Kontrollerat av: *[Signature]* Datum: 2007-09-03

Efter märkning och packning görs eftersummeringar där man jämför hur mycket material man tagit fram, vad som gått åt och vad som blivit över. Skulle det visa sig att det finns för mycket eller för lite material kvar görs extra kontroller eftersom märkningsmaterial som kommit på villovägar innebär en risk för sammanblandningar.

Bilaga 1. Krav på styrande och redovisande dokument i respektive GMP

De symboler som visas i marginalerna i boken hänvisar till specifika minimikrav tagna från de tre olika GMP-testerna. Här redovisas dessa krav med hänvisning till respektive paragraf i varje separat GMP.

EU GMP Guide Part I

Krav	Styrande	Redovisande	Beskrivning	Märkning/ identifiering
Personalens ansvarsområden	1.04, 4.29, 4.27, 4.18	Kap 2 Princip, 2.03		
Tillverkningsmetod och processinstruktioner	1.04, 4.27	1.04, 1.09, 2.06		
Releaseprocedur och sakkunnigs certifiering	1.04, 4.29, 9.11	4.29, 9.03		
Egeninspektioner			1.07	
Kvalitetsmanual				
Provtagning, inspektion och test av startmaterial, mellanprodukt och färdig produkt	1.09, 4.23, 4.25, 4.26, 6.07, 6.11, 6.12, 6.17, 6.18	1.09, 4.22, 4.26, 5.38, 6.07, 6.11, 6.16, 6.17, 6.18		6.13
Övervakning av omgivningsfaktorer/media	1.09, 4.29	3.19, 4.29, 5.38, 6.07		
Granskning av produktkvalitet	1.10 (enligt 4.29)	1.10, 4.29		
Löpande granskning av korrigerande och förebyggande åtgärder	1.04, 1.11	1.04, 1.11		
Riskhantering (ordet ”procedur” används ej men efterfrågas)	1.12	1.12		
Organisationschema			2.02	
Produktionsansvarigs utvärdering av tillverkningsdokumentation		2.07		

Bilaga 2. Hänvisning till krav på dubbelkontroll (eller motsvarande system)

I de olika GMP-texterna förekommer specifika hänvisningar till olika former av verifiering eller dubbelkontroll av en andra person som redovisas nedan.

21CFR210/211

211.67(b)(6)	Inspektion av utrustning
211.101(c)	Vägning av råvaror
211.101(d)	Satsning av råvaror
211.103	Beräkning av utbyte
211.122(g)(3)	Användning av lösa etiketter
211.182	Rengöring och underhåll av utrustning
211.188(b)(11)	Signifikanta steg

EUs Guide till GMP Part I

4.18(c)	Kontroll av tillverkningsutrustning
4.19(f)	Kontroll av packningsutrustning
4.20(c)&4.21(c)	Kontroll av signifikanta steg
5.33	Dispenserat material
6.16	Beräkningar i samband med test
6.17(g)	Verifiering av laboratorieresultat

EUs Guide till GMP Part II

5.21	Inspektion av utrustning
5.45	Inmatning av kritisk data i datoriserade system
6.52	Kritiska steg
6.60	Laboratoriedata
8.12	Kritisk vägning, mätning eller uppdelning
8.13	Kritiska aktiviteter
9.44	Inspektion av packnings- och märkningsområde

Demo

Korsreferenser ISO 9001 och GMP-texter

I denna bilaga har strukturen i ISO 9001:2008 används som utgångspunkt och de krav på styrande och redovisande dokument som finns i respektive GMP har sorterats in under varje rubrik. Den modell som använts för att placera in de olika kraven har baserats på ISO/TR 14969:2005, Vägledning till tillämpning av ISO 13485:2003 Kvalitetledningssystem för Medicintekniska produkter. I denna vägledning finns konkreta exempel på vad som efterfrågas i form av styrning av verksamheten och dessa exempel har använts för att skapa dessa korsreferenser.

Kvalitetssystemets delar	Styrande dokument	Styrande		Redovisande	
		EU Part I	EU Part II	EU Part I	EU Part II
4.1 Kvalitetledningssystem	Kvalitetledningssystem	1.08	2.11	4.32	-
4.2 Dokumentationskrav					
4.2.2 Kvalitetsmanual	Kvalitetsmanual	1.07, Kap 4	-	-	-
4.2.3 Styrning av specificerande dokument	Beskrivning av GMP aktiviteter	1.07, Princip	-	-	-
4.2.4 Styrning av redovisande dokument	Dokumenthantering	1.08	6.10	4.09	-
5.1 Ledningens åtagande	Dokumenthantering	1.08	6.12, 11.11	4.12	2.15
5.2 Kundfokus	Information till ledningen om problem	-	2.18	-	-
5.3 Kvalitetspolicy					
5.4 Planering					
5.5 Ansvar, befogenheter och kommunikation	Organisationsschema	2.02	-	2.02	-
	Kvalitetsavdelningens ansvar	6.02	2.32	6.02	-