

Bind 4

EU's vejledning i god fremstillingspraksis
vedrørende lægemidler til human og
veterinær brug **DEMO**

Volume 4 - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Del II

Grundkrav til aktive stoffer anvendt som råvarer
Part II- Basic Requirements for Active Substances used as
Starting Materials



Dansk oversættning med originaltekst

Oversættelsen er kun til informative formål. Den engelske originaltekst gælder ved eventuelle tvivlsspørgsmål eller ved fortolkningsvanskeligheder. For at læse EU-direktivet i sin helhed med forord, alle bilag og definitionsliste, henviser vi til Eudralex' webside.



EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Revision, October 2005

**KEY2 COMPLIANCE**[®]
L u n d é n / E l l o w a b

#1201
r1.070608

Indholdsfortegnelse

1	Indledning	
1.1	Målsætning	1
1.2	Omfang	2
2	Kvalitetsstyring	
2.1	Principper	20
2.2	Kvalitetsafdelingens årsarsområde	25
2.3	Ansaret for produktionsaktiviteterne	27
2.4	Interne audits (selvinspektion)	29
2.5	Bedømmelse af produktkvaliteten	26
3	Personale	
3.1	Personalets kvalifikationer	28
3.2	Personalets hygiejne	28
3.3	Konsulenter	30
4	Bygninger og faciliteter	
4.1	Udformning og opbygning	32
4.2	Forsyninger	34
4.3	Vand	36
4.4	Indeslutning	36
4.5	Belysning	38
4.6	Spildevand og affald	38
4.7	Sanitære forhold og vedligeholdelse	38
5	Procesudstyr	
5.1	Udformning og opbygning	40
5.2	Udstyrets vedligeholdelse og rengøring	40
5.3	Kalibrering	44
5.4	EDB-systemer	44
6	Dokumentation og journaler	
6.1	Dokumentationssystem og -specifikationer	48
6.2	Dokumentation af udstyrets rengøring og brug	50
6.3	Dokumentation af råmaterialer, halvfabrikata, API'ers mærknings- og emballeringsmaterialer	50
6.4	Fremstillingens mastervejledning (masterproduktions- og kontroldokumenter)	52

Content

1	Introduction	
1.1	Objective	11
1.2	Scope	13
2	Quality Management	
2.1	Principles	21
2.2	Responsibilities of the Quality Unit(s)	23
2.3	Responsibility for Production Activities	25
2.4	Internal Audits (Self-Inspection)	25
2.5	Product Quality Review	27
3	Personnel	
3.1	Personnel Qualifications	29
3.2	Personnel Hygiene	29
3.3	Consultants	31
4	Buildings and Facilities	
4.1	Design and Construction	33
4.2	Utilities	35
4.3	Water	37
4.4	Containment	37
4.5	Lighting	39
4.6	Sewage and Refuse	39
4.7	Sanitation and Maintenance	39
5	Process Equipment	
5.1	Design and Construction	41
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning	41
5.3	Calibration	45
5.4	Computerized Systems	45
6	Documentation and Records	
6.1	Documentation System and Specifications	49
6.2	Equipment Cleaning and Use Record	51
6.3	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials	51
6.4	Master Production Instructions (Master Production and Control Records)	53

6.5	Batchfremstillingens dokumenter (batchproduktions- og kontroldokumenter)	54
6.6	Laboratoriets kontroldokumenter	56
6.7	Bedømmelse af batchfremstillingsdokumenter	58
7	Materialestyring	
7.1	Almindelige kontroller	60
7.2	Modtagelse og kammerene	60
7.3	Prøvetagning og test af indkommande fremstillingsmaterialer	62
7.4	Opbevaring	64
7.5	Re-evaluering	64
8	Fremstilling og kontroller under fremstillingen	
8.1	Fremstillingsaktiviteter	66
8.2	Tidsgrænser	68
8.3	Prøvetagning og kontroller under fremstillingen	68
8.4	Blanding af batcher af halvfabrikata eller API'er	70
8.5	Kontamineringskontrol	72
9	Emballerings- og identifikationsmærkning af API'er og halvfabrikata	
9.1	Alment	74
9.2	Emballagematerialer	74
9.3	Udstedelse og kontrol af etiketter	74
9.4	Emballerings- og etiketteringsaktiviteter	76
10	Opbevaring og distribution	
10.1	Lagerprocedurer	80
10.2	Distributionsprocedurer	80
11	Laboratoriekontroller	
11.1	Almindelige kontrol	82
11.2	Test af halvfabrikata og API'er	84
11.3	Validering af analysemetoder	86
11.4	Analysecertifikater	86
11.5	Overvågning af API'ers holdbarhed	88
11.6	Datoer før udløb og re-test	88
11.7	Reserve- eller arkivprøver	90

6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records)	55
6.6	Laboratory Control Records	57
6.7	Batch Production Record Review	59
7	Materials Management	
7.1	General Controls	61
7.2	Receipt and Quarantine	61
7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials	63
7.4	Storage	65
7.5	Re-evaluation	65
8	Production and In-Process Controls	
8.1	Production Operations	67
8.2	Time Limits	69
8.3	In-process Sampling and Controls	69
8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs	71
8.5	Contamination Control	73
9	Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates	
9.1	General	75
9.2	Packaging Materials	75
9.3	Label Issuance and Control	75
9.4	Packaging and Labelling Operations	77
10	Storage and Distribution	
10.1	Warehousing Procedures	81
10.2	Distribution Procedures	81
11	Laboratory Controls	
11.1	General Controls	83
11.2	Testing of Intermediates and APIs	85
11.3	Validation of Analytical Procedures	87
11.4	Certificates of Analysis	87
11.5	Stability Monitoring of APIs	89
11.6	Expiry and Retest Dating	89
11.7	Reserve/Retention Samples	91

12 Validering	
12.1 Valideringspolitik	92
12.2 Valideringsdokumentation	92
12.3 Kvalificering	94
12.4 Metoder til procesvalidering	94
12.5 Program til procesvalidering	96
12.6 Regelmæssig bedømmelse af validerede systemer	98
12.7 Rengøringsvalidering	98
12.8 Validering af anlægsdele	100
13 Ændringskontrol	104
14 Kassation og genanvendelse af materialer	
14.1 Kassation	106
14.2 Reprocessing	106
14.3 Rework	106
14.4 Genindvinding af materialer og opløsningsmidler	108
14.5 Returnerede produkter	108
15 Reklamationer og tilbagekaldelser	112
16 Kontraktfremstillere (inklusive laboratorier)	114
17 Agenter, mæglere, forhandlere, distributører, virksomheder der ompakker og -etiketterer	
17.1 Anvendelighed	116
17.2 Sporbarhed af distribuerede API'er og halvfabrikata	116
17.3 Kvalitetsstyring	116
17.4 API'ers og halvfabrikatas ompakning, ometikettering og opbevaring	118
17.5 Holdbarhed	118
17.6 Informationsoverførsel	118
17.7 Håndtering af reklamationer og tilbagekaldelser	120
17.8 Håndtering af returnerede produkter	120
18 Specifik vejledning for API'er fremstillet via cellekultur/fermentering	
18.1 Alment	122
18.2 Cellebankens vedligeholdelse og dokumentation	126
18.3 Cellekultur/fermentering	126
18.4 Høst, isolering og rensning	128
18.5 Trin til at fjerne/inaktivere virus	130

12 Validation	
12.1 Validation Policy	93
12.2 Validation Documentation	93
12.3 Qualification	95
12.4 Approaches to Process Validation	95
12.5 Process Validation Program	97
12.6 Periodic Review of Validated Systems	99
12.7 Cleaning Validation	99
12.8 Validation of Analytical Methods	101
13 Change Control	105
14 Rejection and Reuse of Materials	
14.1 Rejection	107
14.2 Reprocessing	107
14.3 Reworking	107
14.4 Recovery of Materials and Solvents	109
14.5 Returns	109
15 Complaints and Recalls	113
16 Contract Manufacturers (including Laboratories)	115
17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers	
17.1 Applicability	117
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates	117
17.3 Quality Management	117
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates	119
17.5 Stability	119
17.6 Transfer of Information	119
17.7 Handling of Complaints and Recalls	121
17.8 Handling of Returns	121
18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation	
18.1 General	123
18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping	127
18.3 Cell Culture/Fermentation	127
18.4 Harvesting, Isolation, and Purification	129
18.5 Viral Removal/Inactivation Steps	131

19 API'er til brug i kliniske forsøg

19.1	Alment	132
19.2	Kvalitet	132
19.3	Udstyr og faciliteter	132
19.4	Kontrol af råmaterialer	134
19.5	Fremstilling	134
19.6	Validering	134
19.7	Ændringer	136
19.8	Laboratorietkontrol	136
19.9	Dokumentation	136

20	Ordliste	138
-----------	-----------------	------------

19 APIs for Use in Clinical Trials

19.1	General	133
19.2	Quality	133
19.3	Equipment and Facilities	133
19.4	Control of Raw Materials	135
19.5	Production	135
19.6	Validation	135
19.7	Changes	137
19.8	Laboratory Controls	137
19.9	Documentation	137

20	Glossary	139
-----------	-----------------	------------

DEMO

©Lundén/Ellow ab

3 Personale

3.1 Personalets kvalifikationer

3.10 Det skal være et tilstrækkeligt antal personale med den rette uddannelse, træning og/eller erfaring til at udføre og overvåge fremstillingen af halvfabrikata og API'er.

3.11 Ansvarsområderne for alt personale, der har med fremstillingen af halvfabrikata og API'er at gøre, skal specificeres skriftligt.

3.12 Kvalificerede enkeltpersoner skal regelmæssigt undervise, og undervisningen skal som minimum omfatte netop de opgaver, som medarbejderen udfører, og hvad der er GMP, sådan som den vedrører medarbejderens funktioner. Undervisningsdokumentationen skal vedligeholdes. Undervisningen skal vurderes med jævne mellemrum.

3.2 Personalets hygiejne

3.20 Personalet skal praktisere god hygiejne og sunde vaner.

3.21 Personalet skal være iført ren påklædning, der egner sig til den fremstillingsaktivitet, de arbejder med, og denne påklædning skal skiftes ved behov. De skal være iført ekstra beskyttelsesbeklædning, såsom beskyttelse af hoved, ansigt, hænder og arme, når det er påkrævet, så halvfabrikata og API'er beskyttes mod forening.

3.22 Personalet skal undgå at komme i direkte berøring med halvfabrikata eller API'er.

3.23 Der må kun ryges, spises, drikkes, tygges og opbevares fødevarer på bestemte dertil beregnede områder, der er helt adskilte fra fremstillingsområderne.

3.24 Personale, der lider af smitsomme sygdomme eller har åbne læsioner på den blottede kropsoverflade, må ikke have noget at gøre med aktiviteter, der kunne bevirke, at API'ernes kvalitet kompromitteres. Enhver person, som på noget tidspunkt viser sig (enten via lægeundersøgelse eller via den tilsynsførendes iagttagelser) tilsyneladende at have en sygdom eller åbne sår, skal udelukkes fra aktiviteter, hvor deres heldbredstilstand kunne komme til at ødelægge API'ernes kvalitet, indtil tilstanden er helbredt, eller en læge har fastslået, at personens deltagelse på ingen måde sætter API'ernes sikkerhed og kvalitet over styr.

3 Personnel

3.1 Personnel Qualifications

3.10 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.

3.11 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.

3.12 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

3.2 Personnel Hygiene

3.20 Personnel should practice good sanitation and health habits.

3.21 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.

3.22 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

3.23 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.

3.24 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.