

EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

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



Part II

Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Revision, October 2005

Svensk översättning med originaltext

Översättningen är endast för informativa syften. Den engelska originaltexten gäller vid eventuella tvistsamheter eller vid tolkningssvårigheter. För att läsa EU-direktivet i sin helhet, tillhörande förord, samtliga annex och lista på leffnät över hänvisar vi till Eudralex på följande hemsida:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>

Innehåll

1	Inledning	
1.1	Syfte	10
1.2	Omfattning	12
2	Kvalitetsledning	
2.1	Principer	20
2.2	Kvalitetsavdelningens ansvar	22
2.3	Produktionsfunktionens ansvar	24
2.4	Interninspektioner (egeninspektion)	24
2.5	Granskning av produktkvalitet	26
3	Personal	
3.1	Personalens kvalifikationer	28
3.2	Personlig hygien	28
3.3	Konsulter	30
4	Byggnader och inrättningar	
4.1	Utformning och konstruktion	32
4.2	Mediaförsörjning	34
4.3	Vatten	36
4.4	Inneslutning	36
4.5	Belysning	38
4.6	Avlopp och avfall	38
4.7	Sanering och underhåll	38
5	Processutrustning	
5.1	Utformning och konstruktion	40
5.2	Underhåll och rengöring av utrustning	40
5.3	Kalibrering	44
5.4	Datoriserade system	44
6	Dokumentation	
6.1	Dokumentationssystem och specifikationer	8
6.2	Dokument för användning och rengöring av utrustning	10
6.3	Dokumentation för råvaror, halvfabrikat samt material för märkning och förpackning av API	50
6.4	Huvuddokument för produktion (huvuddokument för produktion och kontroll)	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 Learning 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	Batchdokumentation (batchdokument för produktion och kontroll)	54	6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records)	55
6.6	Laboratoriedokumentation	56	6.6	Laboratory Control Records	57
6.7	Granskning av batchdokumentation	58	6.7	Batch Production Record Review	59
7	Materialförsörjning		7	Materials Management	
7.1	Allmänna kontroller	60	7.1	General Controls	61
7.2	Mottagning och karantän	60	7.2	Receipt and Quarantine	61
7.3	Provtagning och test av inkommande produktionsmaterial	62	7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials	63
7.4	Förvaring	64	7.4	Storage	65
7.5	Omvärdering	64	7.5	Re-evaluation	65
8	Styrning och kontroll under tillverkning		8	Production and In-Process Controls	
8.1	Produktionsaktiviteter	66	8.1	Production Operations	67
8.2	Tidsgränser	68	8.2	Time Limits	69
8.3	Provtagning och kontroll under tillverkning	68	8.3	In-process Sampling and Controls	69
8.4	Blandning av batcher med halvfabrikat eller API	70	8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs	71
8.5	Styrning/kontroll av förorening	72	8.5	Contamination Control	73
9	Packning och identifieringsmärkning av API och halvfabrikat		9	Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates	
9.1	Allmänt	74	9.1	General	75
9.2	Förpackningsmaterial	74	9.2	Packaging Materials	75
9.3	Uttag och kontroll/styrning av etiketter	74	9.3	Label Issuance and Control	75
9.4	Packnings- och märkningsaktiviteter	76	9.4	Packaging and Labelling Operations	77
10	Förvaring och distribution		10	Storage and Distribution	
10.1	Procedurer för förrådshantering	80	10.1	Warehousing Procedures	81
10.2	Procedurer för distribution	80	10.2	Distribution Procedures	81
11	Kontroll/styrning i laboratorium		11	Laboratory Controls	
11.1	Allmänna kontroller	82	11.1	General Controls	83
11.2	Test av halvfabrikat och API	84	11.2	Testing of Intermediates and APIs	85
11.3	Validering av analysmetode	86	11.3	Validation of Analytical Procedures	87
11.4	Analyscertifikat	86	11.4	Certificate of Analysis	87
11.5	Övervakning av API:ns hållbarhet	88	11.5	Stability Monitoring of APIs	89
11.6	Utgångs- och omtestdatum	88	11.6	Expiry and Retest Dating	89
11.7	Referens/arkivprover	90	11.7	Reserve/Retention Samples	91

12 Validering	
12.1 Valideringspolicy	92
12.2 Valideringsdokumentation	92
12.3 Kvalificering	94
12.4 Angreppssätt för processvalidering	94
12.5 Program för processvalidering	96
12.6 Periodisk granskning av validerade system	98
12.7 Rengöringsvalidering	98
12.8 Validering av analysmetoder	100
13 Ändringshantering	104
14 Underkännande och återanvändning av material	
14.1 Underkännande	106
14.2 Omprocessning	106
14.3 Omarbetning	106
14.4 Återvinning av material och lösningsmedel	108
14.5 Returer	108
15 Reklamationer och indragningar	112
16 Kontraktstillverkare (inklusive laboratorier)	114
17 Agenter, mellanhänder, handlare, distributörer, ompackare och ommärkare	
17.1 Applicerbarhet	116
17.2 Spårbarhet för distribuerade API och halvfabrikat	116
17.3 Kvalitetsledning	116
17.4 Ompackning, ommärkning och förvaring av API och halvfabrikat	116
17.5 Hållbarhet	118
17.6 Överföring av information	118
17.7 Hantering av reklamationer och indragningar	118
17.8 Hantering av returer	120
18 Specifik vägledning för API som tillverkas med hjälp av cellodling/fermentering	
18.1 Allmänt	122
18.2 Underhåll och dokumentation för cellbank	126
18.3 Cellodling/fermentering	126
18.4 Skörd, isolering och rening	128
18.5 Steg för avlägsnande/inaktivering av virus	130

12 Validation	
12.1 Validation Policy	12
12.2 Validation Documentation	12
12.3 Qualification	12
12.4 Approaches to Process Validation	12
12.5 Process Validation Program	12
12.6 Periodic Review of Validated Systems	12
12.7 Cleaning Validation	12
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	117
17.5 Stability	119
17.6 Transfer of Information	119
17.7 Handling of Complaints and Recalls	119
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 för användning i klinisk prövning	
19.1	Allmänt	132
19.2	Kvalitet	132
19.3	Utrustning och inrättningar	132
19.4	Kontroll/styrning av råvaror	134
19.5	Produktion	134
19.6	Validering	134
19.7	Ändringar	136
19.8	Kontroll/styrning i laboratoriet	136
19.9	Dokumentation	136
20	Ordlista	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/Ello ab

4 Byggnader och inrättningar

4.1 Utformning och konstruktion

4.10 Byggnader och inrättningar som används vid tillverkning av halvfabrikat och API, ska placeras, utformas och konstrueras för att underlätta rengöring, underhåll och drift på ett lämpligt sätt för typen av tillverkning och tillverkningsfas. Inrättningar ska också utformas för att minimera potentiell förorening. Där mikrobiologiska specifikationer har upprättats för halvfabrikat eller API, ska inrättningar också utformas för att begränsa exponering av önskad mikrobiologiska föroreningar, där så är lämpligt.

4.11 Byggnader och inrättningar ska ha tillräckligt utrymme för välordnad placering av utrustning och material för att förhindra sammanblandning och förorening.

4.12 Där utrustningen i sig själv (t.ex. slutna eller inneslutna system) ger tillräckligt skydd av materialet, kan sådan utrustning lokaliseras utomhus.

4.13 Flödet av material och personal genom byggnader eller inrättningar ska utformas så att sammanblandning eller förorening förebyggs.

4.14 Det ska finnas definierade utrymmen eller andra kontrollsystem för följande aktiviteter:

- Mottagning, identifiering, provtagning och karantän av inkommande material, i väntan på frisläppning eller underkännande
- Karantän innan frisläppande eller underkännande av halvfabrikat och API
- Provtagning av halvfabrikat och API
- Förvaring av underkänt material i väntan på beslut om disposition (t.ex. retur, omarbetning eller destruktion)
- Förvaring av frisläppt material
- Produktionsaktiviteter
- Packnings- och märkningsaktiviteter, och
- Laboratorieaktiviteter.

4.15 Det ska finnas tillräckligt med tvättutrymmen och toaletter för personalen. Dessa tvättutrymmen ska vara försedda med

4 Buildings and Facilities

4.1 Design and Construction

4.10 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

4.11 Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.

4.12 Where the equipment itself (e.g., closed or contained systems) provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.

4.13 The flow of materials and personnel through the building or facilities should be designed to prevent mix-ups or contamination.

4.14 There should be defined areas or other control systems for the following activities:

- Receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;
- Quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;
- Sampling of intermediates and APIs;
- Holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction)
- Storage of released materials;
- Production operations;
- Packaging and labelling operations; and
- Laboratory operations.

4.15 Adequate, clean washing and toilet facilities should be provided for personnel. These washing facilities should be equipped with