

Individuális magisztrális gyógyszerkészítés gyógyszerbiztonsági kérdései

dr. Bartus Gábor

Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Miért szükséges és aktuális ?

- Készítmény hiány
- Személyre szabott terápiás igény (pl: ritka betegségek esetén)
- Nincs forgalomban a szükséges készítmény
 - eltérő hatóanyag tartalom szükségessége
 - eltérő térfogat szükségessége
 - segédanyag mentesség szükségessége
 - a forgalomba hozatali engedély nem terjed ki az adott indikációra – a készítmény nem hozzáférhető
- Nincs más terápiás lehetőség – (speciális szükséglet, életmentés)



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeratar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Szabályozások

- 44/2005. (X. 19.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről
- 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról
- Az Európa Tanács Miniszterek Tanácsának ResAP (2011) 1. számú ajánlása a betegek speciális szükségleteinek kielégítése céljából gyógyszertárban készített (magisztrális) gyógyszerek minősége és ártalmatlansága biztosításának feltételeiről
- [**OGYI-P-25-2007/2010: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére**](#)
- [**OGYI-P-68-2008/2012: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet módszertani levele a parenterális készítmények előállításáról**](#)
- [**OGYI-P-70-2005: Forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek magisztrális gyógyszerkészítményekben való alkalmazásáról**](#)
- [**OGYI-P-62-2007/2012: Az intézeti gyógyszertárban előállított, nem a saját intézményben felhasznált gyógyszerkészítmények átadása és átvételéről**](#)



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapok

- [OGYI-P-25-2007/2010: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére](#)

„*magisztrális gyógyszer*: az a gyógyszerkészítmény, amelyet a gyógyszerész a gyógyszertárban a Magyar, illetve Európai Gyógyszerkönyv (a továbbiakban Gyógyszerkönyv) vagy a Szabványos Vényminta Gyűjtemény (Fo-No) (a továbbiakban: Vényminta Gyűjtemény) rendelkezései alapján, orvosi előírásra vagy a Gyógyszerkönyv szerint saját kezdeményezésére készít és a gyógyszertár által ellátott betegek kezelésére szolgál.”

Ezen irányelv hatálya kizárólag a közforgalmú gyógyszertárban, a gyógyszerkészítő tevékenységet is végző fiók gyógyszertárban és intézeti gyógyszertárban készített magisztrális gyógyszerekre terjed ki és kizárólag azok felhasználhatósági idején belül.



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Hol kezdjük?

- Milyen erőforrások állnak rendelkezésre?
 - Megfelelő, képzett, releváns gyakorlattal(!) rendelkező személyzet
 - Gyártó és ellenőrző berendezések kvalifikálási/kalibrálási/hitelesítési „állapota”
 - Ellenőrző (QC) vizsgálatok/laborhátter- esetleg béranalízis: elvégezhető igen/nem, módszerfejlesztés - módszer validálás!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Hol kezdjük?

- Minőségirányítási rendszer megléte?
- Dokumentációs rendszer – ami nincs dokumentálva, az nem létezik, nem lett elvégezve, lényegtelen ki, mit mond!
- Környezethigiénia szintje – cross-/microbiological contamination, bioburden/endotoxin limit?



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Hol kezdjük?

- [OGYI-P-25-2007/2010: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére:](#)
- A gyógyszerek készítéséhez csak ***bizonyítottan megfelelő minőségügyi rendszerben*** előállított (hatóanyagoknál – indokolt és engedélyezett eseteket kivéve – GMP szerint), ***a vonatkozó gyógyszerkönyvi vagy az OGYI által megadott egyéb előírásoknak megfelelő*** gyógyszeranyag használható!



SEMMEIWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagok

- HOZZÁVALÓK ELÉRHETŐSÉGE: Hatóanyag(ok) (API), segédanyag(ok) (Excipient) rendelkezésre áll/beszerezhető?
- Nem szerezhető be, de forgalomban lévő készítményben elérhető?
- Milyen minőségben érhető el?- Gyógyszerkönyvi – MOQ ! CoA önmagában NEM elég!
- Ki, hol, hogyan gyártotta? – milyen dokumentációk érhetők el: GMP cert., DMF-ASMF, CEP, „written conformation” (eredet igazolás), TSE/BSE, GMO, Allergén, Genotoxikus
- **Eudragmpdp public layout:**
<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagok – CoA

Specification

1.06404.0500 Sodium chloride for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph.Eur

Specification		
Assay (argentometric)	≥ 99.5	%
Assay (argentometric; calculated on dried substance)	99.0 - 100.5	%
Identity	passes test	
Appearance of solution	passes test	
Acidity or alkalinity	passes test	
pH-value (5 %; water)	5.0 - 8.0	
Insoluble matter	≤ 0.005	%
Bromide (Br)	≤ 0.005	%
Chlorate and Nitrate (as NO ₃)	≤ 0.003	%
Hexacyanoferrate II	≤ 0.0001	%
Ferrocyanides	passes test	
Iodide (I)	≤ 0.001	%
Iodide (I)	passes test	
Nitrite (NO ₂)	passes test	
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.0005	%
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.001	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.0005	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%
Heavy metals (ACS)	≤ 0.0005	%
As (Arsenic)	≤ 0.00004	%
Ba (Barium)	passes test	
Ba (Barium)	≤ 0.001	%

Gyógyszerkészítésre
NEM használható!!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagok – CoA - API

Specification

1.05303.0001 D(-)-Mannitol low in endotoxins suitable for use in solution EMPROVE® API
Ph Eur,BP,USP,JP

Specification		
Assay (HPLC, calc. on dried substance)	98.0 - 101.0	%
Identity (IR-spectrum)	passes test	
Appearance of solution (10 %; water)	passes test	
pH-value (10 %; water)	4.5 - 7.5	
Melting point	165 - 169	°C
Conductivity (25°C) (20 %; water)	≤ 20	μS/cm
Heavy metals (as Pb)	≤ 5	ppm
Ni (Nickel)	≤ 1	ppm
Pb (Lead)	≤ 0.5	ppm
Ru (Ruthenium) (#)	≤ 1	ppm
Related substances (HPLC) (Sorbitol (Impurity A))	≤ 2.0	%
Related substances (HPLC) (Sum of Maltitol and Isomalt (Impurities B and C))	≤ 2.0	%
Related substances (HPLC) (Major unspecified impurity)	≤ 0.10	%
Related substances (HPLC) (Sum of all impurities)	≤ 2.0	%
Reducing sugars (as glucose)	≤ 0.05	%
Reducing sugars after hydrolysis/total sugar (as glucose)	≤ 1	%
Sulfated ash	≤ 0.1	%
Water	≤ 0.5	%



SEMMEIWEIS

semmelweis.hu

Egyetemi Gyógyszer

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagok – CoA



✉ Halásztelek, Árpád utca 1.
H-2314 HUNGARY
Cégjegyzékszám: 13-09-167293

☎ +36-24-527-100
☎ +36-24-527-127

@ molar@molar.hu
🌐 www.molar.hu

02240 D(-)-FRUKTÓZ Ph.Eur.7.0, parent. célra

CAS-No:[57-48-7]

M=180,16

$C_6H_{12}O_6$

EINECS:200-333-3

Rakt. kat.: 10 B

WGK: 0

RID/ADR: nincs besorolva

Vtsz: 1702 50 00

SPECIFIKÁCIÓ

Leírás	fehér, vagy majdnem fehér kristályos por
Azonosság	azonos
Oldat szín és tisztaság	tiszta, színtelen
Savasság, lúgosság	előírás szerint
$[\alpha]_D^{20}$	-91,0 - -93,5 °
Idegen cukrok	előírás szerint
5-Hidroximetil-furfurol és rokon vegyületek	előírás szerint
Bárium (Ba)	előírás szerint
Ólom (Pb)	max.0,5 ppm
Víztartalom	max.0,5 %
Szulfáthamu	max.0,1 %
Összcsíraszám	max 500 CFU/g
Összes élesztő és penész	max 20 CFU/10g
Escherichia coli	negatív
Bakteriális endotoxinok	max 2,5 IU/g



SEMMEIWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagok – CoA

Specification

1.00986.1000 Ethanol absolute suitable for JP, USP		The spectrum shows a steadily descending curve with no observable peaks or shoulders	conforms	
		Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10	ppm
		Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2	ppm
		Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100	ppm
		Volatile impurities (GC) (Total of other impurities)	≤ 300	ppm
		Volatile impurities (GC) (disregard limit)	≤ 9	ppm
		Cyclohexane (GC)	≤ 50	ppm
		2-Propanol (GC)	≤ 30	ppm
		Evaporation residue	≤ 25	mg/l
		Other residual solvents (ICH Q3C) excluded by production process.		
		Elemental impurity specifications have been set considering ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities). Class 1-3 elements are not likely to be present above the ICH Q3D option 1 limit, unless specified and indicated (*).		
		Conforms to Ph Eur, BP, JP, USP		
Assay (m/m)	≥ 99.2			
Assay (V/V)	≥ 99.5			
Identity (IR)	conforms			
Appearance	conforms			
Clarity of solution	conforms			
Color of solution	conforms			
Acidity or alkalinity	≤ 30			
Density (d 20 °C/20 °C)	0.790 - 0.793			
Density (d 15,56 °C/15,56 °C)	≤ 0.7962			
Density (d 15 °C/15 °C)	0.794 - 0.797			
Specific gravity (d 15 °C/15 °C)	0.79422 - 0.79671			
Absorbance (at 240 nm)	≤ 0.40			
Absorbance (between 250nm and 260nm)	≤ 0.30			
Absorbance (between 270nm and 340nm)	≤ 0.10			
The spectrum shows a steadily descending curve with no observable peaks or shoulders	conforms			
Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10			
Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2			
Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100			

Jeannette David

Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0

Page 1 of 1



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
1-6-1 Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN
+81-3-3282-0979



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Commodity : L-ARGININE MONOHYDROCHLORIDE
Lot No. : K370152
Quantity : 50 KC
Manufacturing date : AUG. 16, 2008
Analysis date : AUG. 16, 2008
Re-test date : AUG. 16, 2009

SPECIFICATION	ACCEPTANCE CRITERIA	RESULT
APPEARANCE	WHITE CRYSTALLINE POWDER	WHITE CRYSTALLINE POWDER
IDENTIFICATION	PASS TEST	PASS TEST
STATE OF SOLUTION (%)	NOT LESS THAN 98.0 %	NOT LESS THAN 98.0 %
pH	4.7 to 6.2	5.6
SPECIFIC ROTATION (AT 20°C)	+21.5 to +23.5	+22.5
AMMONIUM (NH ₄)	NOT MORE THAN 0.020 %	NOT MORE THAN 0.020 %
CHLORIDE CONTENT (CL)	16.6 to 17.0 %	16.8 %
SULFATE (SO ₄)	NOT MORE THAN 0.020 %	NOT MORE THAN 0.020 %
IRON (Fe)	NOT MORE THAN 10 ppm	NOT MORE THAN 10 ppm
HEAVY METALS (PB)	NOT MORE THAN 10 ppm	NOT MORE THAN 10 ppm
ARSENIC (As2O3)	NOT MORE THAN 1 ppm	NOT MORE THAN 1 ppm
FOREIGN AMINO ACIDS	NOT MORE THAN 0.4% (TLC 100 μR)	NOT MORE THAN 0.4% (TLC 100 μR)
LOSS ON DRYING	NOT MORE THAN 0.20 %	0.07 %
RESIDUE ON IGNITION	NOT MORE THAN 0.10 %	0.00 %
PYROGEN	FREE	FREE
ASSAY (DRY BASIS)	99.0 to 101.0 %	100.1 %

WE HEREBY CERTIFY THAT THE COMMODITY DESCRIBED ABOVE MEETS THE REQUIREMENTS OF

THE CURRENT J.P., U.S.P., EP, AND FCC, INCLUDING REQUIREMENTS OF RESIDUAL SOLVENTS LISTED

IN THE CURRENT J.P., U.S.P. AND EP.

The undersigned affirms that contents mentioned above are truly reported
in accordance with the analysis by Quality Control Center.

M. Hirao
Bio-Chemicals Business Unit

(E022904)

g isolation, manufacture,
process, e.g. enzymes,
☒ yes ☐ no

☒ yes ☐ no

☐ yes ☒ no

☒ not applicable

☒ not applicable

☒ not applicable

☐ no information
parties

☐

non-pathogenic bacterium

☐ no information

the product

no information

feature and purification of

on is kept available for
to this document

Alapanyagok

- De mi van ha egyik dokumentum sem elérhető? –
NEM HASZNÁLHATÓ!
 - ha eltérő minőségügyi rendszerben
gyártották (ISO 9001:2015) Excipient vs. API
 - Ha csak segédanyagként „forgalmazzák”? pl:
Merck „Emprove” quality
 - Ha a CoA-n szerepel a gyógyszerkönyvi
„megfelelés” , de mást nem tudunk az
alapanyagról



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Alapanyagokkal kapcsolatos kérdések – a válaszok

- VÁLASZ: KOCKÁZATÉRTÉKELÉS ALAPÚ DÖNTÉS (ICH Q9, figyelembe véve ICH Q8, Q3) a lehető legtöbb releváns gyártási és vizsgálati dokumentáció beszerzése (gyártói – nem a kereskedői! kérdőíves ellenőrzés/ helyszíni audit)
- Fentiek függvényében lehetőség szerint végezzük el a teljes gyógyszerkönyvi vizsgálatot, beleértve endotoxin, mikrobiológia – ahol szükséges!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Beszállító	Anyag	Alkalmazási mód	Készítmény forma/gyógyszerforma, ahol értelmezhető	Anyag funkciója	Összesített súlyosság	KOCKÁZATI FAKTOROK						Összesített valószínűség	Valószínűségi osztály	KOCKÁZATI OSZTÁLY
						Súlyossági osztály	Reklamációk száma {1-4} kevés=1 {4-10} közepes=2 {10-től több} sok=4	Beszállított mennyiség/beszállítások száma{1-3} kevés=1 {4-7} közepes=2 {7-20} sok=4 {20-tól több} nagyon sok=6	Minőségirányítási rendszer {van=1; nincs=3}	Anyag eredete {belföld=1, külföld=3}				
	Súlyozás	5	4	3			4	2	3	2				
		2		4	22	2	2	2	3	1	21	3	KÖZEPES	
		2		4	22	2	0	1	1	1	5	1	ALACSONY	
		2		4	22	2	4	6	1	1	31	4	KÖZEPES	
		2		4	22	2	1	2	1	1	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	2	6	1	3	23	3	KÖZEPES	
		2		4	22	2	0	4	3	3	17	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	4	3	3	21	3	KÖZEPES	
		2		4	22	2	2	4	3	3	25	3	KÖZEPES	
		2		4	22	2	1	4	1	3	15	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	3	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	2	3	3	17	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	2	3	3	17	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	1	3	5	1	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	1	1	3	9	1	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	2	3	3	13	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	2	2	3	3	21	3	KÖZEPES	
		2		4	22	2	1	1	3	1	15	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	2	3	3	13	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	1	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	1	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	1	3	5	1	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	1	3	3	15	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	2	3	1	17	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	2	1	3	3	19	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	1	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	1	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	2	3	1	17	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	0	1	3	3	11	2	ALACSONY	
		2		4	22	2	1	2	3	3	17	2	ALACSONY	

Kockázat =előfordulási
valószínűség x súlyosság (ICH Q9)
Tehát: súlyossági osztály x
valószínűségi osztály

52

53

Súlyossági osztályok

Valószínűségi osztályok

55 16-20

1-es súlyosság

0-10

1-es valószínűség

56 21-29

2-es súlyosság

11-20

2-es valószínűség

57 30-44

3-as súlyosság

21-30

3-as valószínűség

58 45-60

4-es súlyosság

>31

4-es valószínűség

59

Kockázati Osztályok

1-es valószínűség

2-es valószínűség

3-as valószínűség

4-es valószínűség

61 1-es súlyosság

ALACSONY

ALACSONY

ALACSONY

KÖZEPES

62 2-es súlyosság

ALACSONY

ALACSONY

KÖZEPES

KÖZEPES

63 3-as súlyosság

ALACSONY

KÖZEPES

KÖZEPES

MAGAS

64 4-es súlyosság

KÖZEPES

KÖZEPES

MAGAS

MAGAS



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszerter

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Gyártás - gyárthatóság

Mielőtt nekifogunk feltétlenül át kell gondolni:

Miből fogjuk legyártani?

Potenciálisan toxikus lehet az anyag a készítőre nézve? MSDS ellenőrzése!! (LAF vs. biohazard cabinet)

Ki fogja legyártani/ellenőrizni?

Hogyan, milyen berendezésekkel? Cross-contaminants/elemental/microbiological impurities-PDE

Hol, milyen körülmények között? Bejuttatás: Parenterális vs. per os vs per cutan?

Endotoxin szint fontossága (dose dependent calculation vs. 0,5 EU/ml, 0,2 NE/ml)



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Gyártás - gyárthatóság

- Hogyan fogjuk a teljes gyártási és ellenőrzési folyamatot dokumentálni?
- Milyen lejáratí időt adjunk? Stabilitás vizsgálatok - Ellenminták!
- Kapcsolódó dokumentumok mik lesznek, milyen információkat fognak tartalmazni, szignatúra tartalmának kérdése; PIL – betegtájékoztató?!
- QP/RP kérdése: ki fog felszabadítani, ki-é a végső felelősség? Aki készíti vagy ellenőrzi, közös? QC függetlenségének garantálása!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Csomagolóanyagok

- Milyen elsődleges csomagolóanyagot fogunk használni?
Dokumentációk beszerzése!

- Műanyag, üveg, gumi tárolók és záróelemek

Megfelelő minőség (Ph.Eur. vagy **EU-Reg 10/2011** as amended, 1282/2011, 1183/2012 és 202/2014)

EMA, CPMP: Guideline on plastic immediate packaging materials CPMP/QWP/4359/03

- Inkompatibilitások/kioldódó/kioldható anyagok vizsgálata?
- Stabilitási kérdések – végső csomagolásban!



SEMMELOWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerzar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Csomagolóanyag CoA - Példa

Declaration of compliance Food contact

Product: MG paper unbleached - LDPE coating

This product is manufactured in accordance with good manufacturing practice (GMP) and complies with Article 3 of EU regulation 1935/2006 delivered from the plant and used under normal and foreseeable conditions of use. Limitations in this document:

- Do not endanger human health
- Do not change the composition of packed food stuff in an unacceptably significant way
- Is marked and fully traceable back to incoming raw material.

Polymer

We hereby certify that the polyethylene used in our production complies with the requirements of the EU regulation 1935/2006 as articles for use in contact with all kind of foodstuffs as defined in Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011, intended to come into contact with food, last amendment Regulation 1935/2004/EC in last amendment
Germany: BfR Empfehlungen A - III, Polyethylene, Stand. 01/03/2011

No monomers and additives subject to restriction (Specific Migration Limits) are used for production of polymer.

The polymer does not contain any direct food additives, so called "colorants".

Migration testing was performed on polymer side of material under simulated conditions: acetic acid 3% and ethanol 10% and under condition 2 day/24°C.

SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Declaration of compliance Food contact



The polymer coated side of the material is intended side for contact with dry, moist and fatty foodstuffs under condition long term storage maximum at room temperature.

Short term increasing of temperature is possible up to 70°C e.g. during filling.

Material is not intended for use in convectional or microwave ovens.

Declaration is valid until 16. October 2017 updates are not provided automatically. Therefore we recommend you to contact us in doubt of Declaration's validity.

date: 23. 10. 2015

Martin Čecho
GMP manager

This Declaration of compliance covers the composition of the above-mentioned material as specified in headings. The information contained herein is accurate, according to our current knowledge. It is provided in good faith primarily based on the declaration of compliance submitted by our raw material suppliers under the governance of non disclosure agreements. We confirm that our raw material suppliers have been informed on the intended use of their materials before they issued their declaration of food contact compliance. We are not in a position to assess substances in raw materials for which legal requirements for disclosure do not exist and have not been disclosed by our suppliers to us. We confirm that we apply standard industrial converting processes and we do not alter by any means the starting chemical nature of the raw materials before they are used in those processes. We have not carried out tests on the specific migration of any substance into the food; neither we have made any shelf life or microbial tests of the food packed into the specified packaging material. The food packer is responsible for ensuring that the finished food package complies with applicable migration limits in the food itself under actual conditions of use. Possible interactions of the packaging material and its components with the foodstuffs or pet foods (i.e. modification of odor, taste, consistency, composition, migration etc.) are to be checked prior to use and in function of the end-uses.

Mondi Coating Steti a.s. is certified by ISO 9001:2008 – manufacture and sale of paper and other materials for the fields of products with barrier properties.
Original approval 15th December 2003



Mondi Coating Steti a.s. is certified by FSSC 22000 – Food safety management system in Manufacture of barrier multilayer packaging material, consisting from paper, polyolefins and other substrates, by extrusion, coating and lamination. For direct and indirect contact with food. Original approval 22nd October 2015



Quality control

- Csak releváns gyakorlattal és végzettséggel rendelkező szakember végezheti (szakgyógyszerész, vegyész, vegyészmérnök)
- Megfelelő laborháttér megléte vagy bérellelőrzés (joint testing?)
- Mi alapján? ha rendelkezésre állnak előíratok (OGYI-előirat/Ph. Hg. Egyedi és általános cikkely) ha nem a szakembernek kell kidolgoznia
- Milyen konkrét minőségi paramétereket ellenőrizzünk?
- Milyen módszerekkel végezzük el a vizsgálatokat (gyógyszerkönyv, egyedi – módszerfejlesztés, validálás!!) megbízhatósági intervallum megadása
- Milyen eredmények alapján minősítsünk (megfelelt, nem felelt meg, elfogadható)



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Quality Control

Az összes gyógyszerformánál ellenőrizni kell

- Organoleptikus jellemzők - sajátságok
- Töltöttömeg/térfogat – parenteráliák: Ph. Hg. VIII. 2.9.17. PARENTERÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK KIVEHETŐ TÉRFOGATÁNAK VIZSGÁLATA
- Azonosság
- Tartalmi vizsgálat (hatóanyag-tartalom meghatározása) -megbízhatósági intervallum, elfogadási intervallum megadása
- Hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlásának vizsgálata (homogenitásának vizsgálata, inhomogenitás gyanúja esetén
- Bomlástermék analízis: az összetétel alapján
- Hatóanyagtartalom egységességének vizsgálata (Ph. Hg. VIII 2.9.40)
- Csomagolás vizsgálata/zárási teszt
- Tartósítószer challenge teszt (Ph. Hg. 5.1.3)
- In-use teszt elvégzése (pl: multidose szemcseppeknél)
- Specifikáció kidolgozása



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Quality Control

Gyógyszerforma függő vizsgálatok:

Oldatok: pH, sűrűség, szárazanyag tartalom,
mikrobiológiai tisztaság

Emulziók: Rediszpergálhatóság, mikrobiológiai
tisztaság

Szuszpenziók: szemcseméret,
rediszpergálhatóság, mikrobiológiai tisztaság



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Dokumentáció

- Ami nincs dokumentálva nem létezi, nem történt meg!
- Teljes gyártási és ellenőrzési folyamatra
- Visszakereshetőség!
- Archiválás fontossága (91/356/EEC): szaks lejárat ideje+1 év vagy min 5 év (dokumentálástól, QP)
- ICH Q7A: ált. 7 év



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszer-tar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

SE-EGYI-GYT-MU 01-M01 INFÚZIÓS KÉSZÍTMÉNY TÖRZSLAPJA

Az infúzió megnevezése: Inf. atropini sulfatis 0.1% 100 ml Gyártási száma: Mennyisége:

SE-EGYI-GYT-MU-40 - M01 EGYEDI INJEKCIÓ TÖRZSLAPJA

1						
2	Megnevezés:		Rész(likl)orid*2H2O -L-Hisztidin injekciós oldat 100 µg/0,1 ml Cu2+		Gyártási szám:	
3	Készítés ideje:		Felhasználhatósági határidő:		Össztérfogat:	ml
4	A készítmény darabszáma, kiserelési		x 0,3 ml		A felhasznált anyagok, eszközök	
5	A készítést megelőzően a LAF fülkét és UV-lámpát működtette (30 percig):				Megnevezése	Mennyisége
6	A készítésben részt vevő		Cupri chloridum dihydricum (USP) (Scharlab Mo. Kft.)		Gyártási száma	Felhasználhatósági határideje
7	gyógyszerész(ek):		L-Histidinum (Ph. Eur., USP) (Ajinomoto)			
8	asszisztens(ek):		Solutio natrii hydroxidi 1M (Natrii hydroxidum-aqua ad injectabilia)			
9	Megjegyzés:		Natrii chloridum (Ph. Eur.) (Molar Chemicals Kft.)			
10	A készítményt szignálta:		Aqua ad injectabilia			
11	A készítmény vizsgálata és eredménye		Pentaferte® 10 ml Luer Lock fecskendő			
12	Kémiai és műszeres		Mikrobiológiai		Biológiai-pirógén	
13	Inf. vizsg. napló száma	Ered-mény	Vizsg. jegyző-könyv száma	Ered-mény	Vizsg. jegyző-könyv száma	Ered-mény
14						
15						
16						

ÁTADÁS-ÁTVÉTELI DOKUMENTÁCIÓ



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszerár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Expiry date

A lejáratí idő meghatározása

- Komplex folyamat, alapja: stabilitás vizsgálati adatok, ha van a gyógyszerkönyvi cikkelyt figyelembe kell venni (egyedi+általános)
- Ha erre nincs idő, akkor kockázateértékelési alapon kell eldönteni



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Expiry date

A lejáratí idő meghatározása

- ICH Q1 (A) ha szükséges: B (fotostabilitás), ha nem e szerint akkor meg kell indokolni:
- Min. 3 gyártási tételt kell ellenőrizni
- Azonos csomagolásban, mint tárolásnál, szállításnál
- Tárolási esetek - specifikációban megadottaktól szignifikánsan eltérő adatok esetében változik a protokoll!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Expiry date

A lejáratí idő meghatározása

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

2.1.7.2. Drug substances intended for storage in a refrigerator

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	5°C ± 3°C	12 months
Accelerated	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months

2.1.7.3. Drug substances intended for storage in a freezer

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	- 20°C ± 5°C	12 months



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Stability protocol

Stability protocol:

accelerated, 40 ± 2 °C, 75 % RH $\pm$ 5% RH

Parameter	Initial	0 month	1 month	2 month	6 month
Appearance	clear, colourless, slightly viscous liquid	x	x	x	x
pH	6,0-8,0	x	x	x	x
Assay of sodium hyaluronate	0,135 mg/ml-0,165 mg/ml / 0,15 mg/ml $\pm$ 10 %/	x	x	x	x
Microbiological quality	complies with Ph. Eur. 9.0. 2.6.1	x	x	x	x

Stability data (3.2.P.8.3):

Parameter	Acceptance criteria	0 month	1 month	2 month	6 month
Appearance (scope n= 3 bottles)	Clear, colourless, slightly viscous liquid	Complies	Complies	Complies	-
pH (scope, n= 3 bottles)	6,0-8,0	6,42 6,38 6,45	7,10 7,15 7,22	7,25 7,22 7,20	-
Assay of sodium hyaluronate (mean of 3 samples)	0,15 mg/ml $\pm$ 10 %	0, 147 mg/ml	0,142 mg/ml	0,140 mg/ml	-
Microbiological quality (scope, n= 3 bottles)	complies with Ph. Eur. 9.0. 2.6.1	sterile	sterile	sterile	-

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet