



Živeti zdravo življenje.

VITKOST IN KAKOVOST

Krka, d. d., Novo mesto

November 2014



VITKOST IN/ALI KAKOVOST



ZAKONSKE PODLAGE ZA GMP V EU

Cilj zakonodaje EU na področju zdravil je zagotavljanje visokega nivoja zaščite zdravja in visokega nivoja konkurenčnosti farmacevtske industrije, skozi implementacijo pravnega reda in harmonizacijo s smernicam dobre proizvodne prakse (GMP).

Directive 2001/83/EC za zdravila za humano uporabo in
Directive 2001/82/EC za zdravila za veterinarsko uporabo.

V EU vsaka država opredeli obveznost izvajanja GMP (EU GMP smernice) z lokalnim zakonom.

07/03/2014 je bil objavljen **Zakon o zdravilih (ZZdr-2)**, ki je v veljavi od **22/03/2014**.

Kršitev zakonske obveze:

- Odvzem registracije
- Odvzem dovoljenja za proizvodnjo
- Odvzem dovoljenja za trženje



Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke

Farmacevtska industrija je povsod po svetu zakonsko ena najbolj urejenih. **Nadzor proizvodnje in prodaje zdravil je v pristojnosti vladnih inštitucij na področju zdravstva.**

ZAKAJ GMP?

Zaščititi uporabnika zdravil

Zagotoviti učinkovitost, varnost in kakovost zdravil

Zagotoviti nadzor nad uporabo zdravil

Potreba po zaščiti uporabnikov in nadzoru nad proizvodnjo zdravil je nastala kot posledica številnih napak in nesreč, ki so se v praksi zgodile in ogrožale zdravje in celo življenje uporabnikov.



Tragični dogodki v zgodovini, ki so vplivali na razvoj zakonodaje na področju zdravil in hrane

Svetovna katastrofa Talidomida

- **1953 Grunenthal Group** lansira talidomid najprej v Nemčiji, kasneje v 46 državah sveta
- **1960 Frances Kelsey**, zavrne registracijo zdravila za ameriški trg, 1962 jo Kennedy nagradi z najvišjim državnim priznanjem
- **1961 avstralski zdravnik** prvič objavi rojstvo številnih otrok brez udov, slepih, gluhih, katerih matere so v nosečnosti jemale talidomid tablete proti slabosti
- **1972 „The Sunday Times“** prvič objavi „nacionalno katastrofo“, Grunenthal Group ustanovi \$ 28 mio sklad za žrtve talidomida (ocenjeno preko 10.000 žrtev, največ v Evropi, Avstraliji)

Posledice



Tragični dogodki v zgodovini, ki so vplivali na razvoj zakonodaje na področju zdravil in hrane

„Can we learn from these lessons or can mankind educate itself only by disaster and tragedy?“

Zgodovinski stavek **Paul Douglas-a** Ameriškemu Senatu leta **1962** pred sprejemom zakona „**Kefauver - Harris** „Drug Amendments“.

EU GMP

Volume 4 Good manufacturing practice Guidelines

European Commission - Windows Internet Explorer provided by provided by Krka, d.d.

health/documents/eudralex/index_en.htm

Krkanet

Tennis Europe

Google Prevajalnik

EU Legislation - Eudralex - E...

Previous Next Options

Previous Next Options

Driving eHealth from promise to reality

Useful links

EudraLex

Community Register

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

Pharmaceutical Committee

PUBLIC HEALTH

European Commission

European Commission > DG Health & Consumers > Public health > News and updates on pharmaceuticals > Eudralex

NEWS AND UPDATES ON PHARMACEUTICALS

All topics

Go back to [News and updates on pharmaceuticals](#) > [Eudralex](#)

EU Legislation - Eudralex

The body of European Union legislation in the pharmaceutical sector is compiled in Volume 1 and Volume 5 governing medicinal products in the European Union".

- Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use
- Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use

The basic legislation is supported by a series of guidelines that are also published in the following volumes of "T products in the European Union":

- Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
- Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use
- Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 8 - Maximum residue limits
- Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Medicinal products for paediatric use, orphan, herbal medicinal products and advanced therapies are governed by s

- Eudralex on CD : new version (v29) scheduled for May 2014

guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/350/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

Introduction

- Introduction (33 KB) (7/02/2011)
- Commission Directive 2003/94/EC, of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
Replacement of Commission Directive 91/350/EEC of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products.
- Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products.

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- Chapter 1 Pharmaceutical Quality System (66 KB) (into operation since 31 January 2013)
- Chapter 2 Personnel (68 KB) (into operation since 18 February 2014).
- Chapter 3 Premise and Equipment (34 KB)
 - A revised version of Chapter 3 is in preparation. The public consultation on the proposed draft (63 KB) is currently closed.
- Chapter 4 Documentation (January 2011) (33 KB)
- Chapter 5 Production (60 KB)
 - A revised version of Chapter 5 is in preparation. The public consultation on the proposed draft (64 KB) is currently closed.
- Chapter 6 Quality Control
 - Current (33 KB)
 - Deadline for coming into operation: 1 October 2014 (42 KB)
- Chapter 7 on Outsourced activities (21 KB) (into operation since 31 January 2013)
Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis (22 KB)
- Chapter 8 Complaints and Product Recall (18 KB)
 - A revised version of Chapter 8 is in preparation. The public consultation on the proposed draft (79 KB) is currently closed.
- Chapter 9 Self Inspection (11 KB)

Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

- Basic requirements for active substances used as starting materials (452 KB)

Part III - GMP related documents

- Site Master File (33 KB)
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System
- MRA Batch Certificate (101 KB)
- Template for the 'written confirmation' for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use (487 KB) (Version 2, January 2013)

S W O I P A

Primerjava Vitkosti in GMP

Primerjava GMP in vitkosti		
Področje	cGMP	Vitkost
Namen	Učinkovitost zdravila Varnost zdravila	Zmanjševanje izgub Ustvarjanje vrednosti
Osredotočenost	Razvoj izdelkov, proizvodnja in zagotavljanje kakovosti	Zagotavljanje toka aktivnosti za ustvarjanje vrednosti
Proizvodni pristop	Kakovost je prva	Kakovost uravnotežena s produktivnostjo
Izboljšave	Regulatorno potrjene oz.znotraj regulatornih okvirov, previdnost in preudarnost	Kontinuirane in stalne
Ključni cilji	Slediti validiranim procesom, preprečiti odstopne, zmanjšati variabilnost procesa	Zmanjšati stroške, izboljšati kakovost, skrajšati časovne cikle, zmanjšati zaloge, izboljšati distribucijo
Ključna orodja	Dokumentacija, usposabljanje in kvalifikacija osebja, čiščenje in validacije čiščenja, validacija procesov in kvalifikacija opreme in okolja, spremljanje odstopov, reklamacij, izvajanje presoj (internih presoj)	Menedžment toka aktivnosti za ustvarjanje vrednosti Ponavljajoče, stalne izboljšave Error proofing (poka-yoke) Ustvarjanje razumljivih in preprostih tokov Izobraževanje Vzpostavitev funkcij kakovosti

Ključna orodja vitkosti v farmacevtski proizvodnji

Ključna orodja vitkosti v farmacevtski proizvodnji:

- Standardizirano delo;
- Nedvoumno definirani odnosi in komunikacijske povezave;
- Razumljiv, preprost potek procesov;
- Strokovnost.

Ključen paradoks vitke proizvodnje ?! **obstoj togo dokumentiranih procesov v fleksibilnem in prilagajočem proizvodnem okolju.**

STANDARDIZIRANO DELO

Zakaj standardizacija dela... delo, ki je standardizirano lahko kontroliramo, kontrolirano delo lahko izboljšujemo...



Poslovník kakovosti, Načela, SOP, Specifikacije, Metode,...

...predpisati, kako najbolje danes opraviti delo, ki ga bomo izboljšali že jutri.

Regulatorni okvir / GMP:
SOP - sistemski,
Specifikacije, Metode

IZBOLJŠAVE,
OPTIMIZACIJE

SOP –
izvajanje
procesov

SOP –
izvajanje
procesov

SOP –
izvajanje
procesov

SOP –
izvajanje
procesov

SOP –
izvajanje
procesov

PLANIRANJE KAKOVOSTI (EU GMP, ICH)

S sistem kakovosti v farmacevtski proizvodnji zagotavljamo realizacijo proizvoda na osnovi načrtovanja, planiranja, implementacije, vzdrževanja, neprekinjenih in stalnih izboljšav ter tako omogočati konsistentno dobavo zdravila zahtevane kakovosti.



Usklajevanje aktivnosti sistemov zagotavljanja kakovosti s časovnim ciklom realizacije proizvodnje: Poudarek na poglobljeni med-procesni kontroli (FDA/PAT) → izvajanje, analizo in kontrolo proizvodnega procesa skozi definirane kritične procesne parametre (dolgoročna vizija: Real-time release)

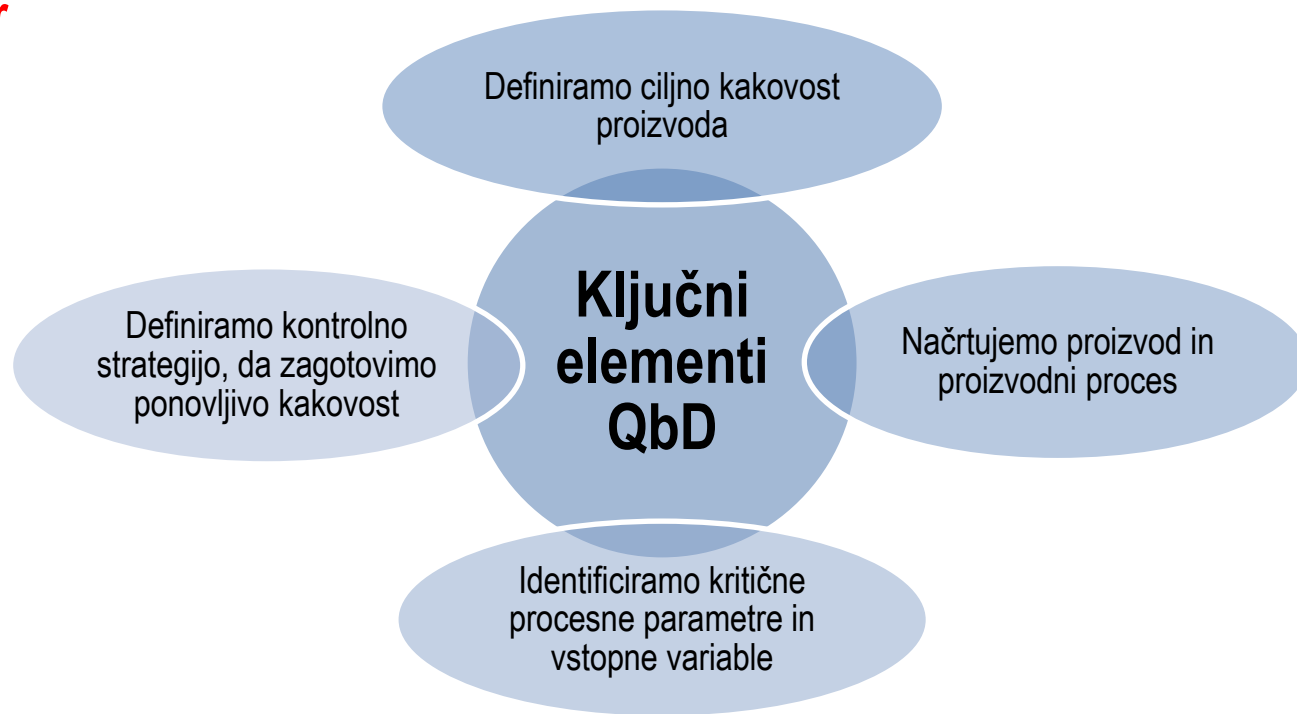
Strokovnost je že sicer vgrajena v cGMP okolje – v razvoj izdelka in proizvodnega procesa, analizo testiranje, vrednotenje in sprostitev izdelka za trg.



PLANIRANJE KAKOVOSTI (EU GMP, ICH)

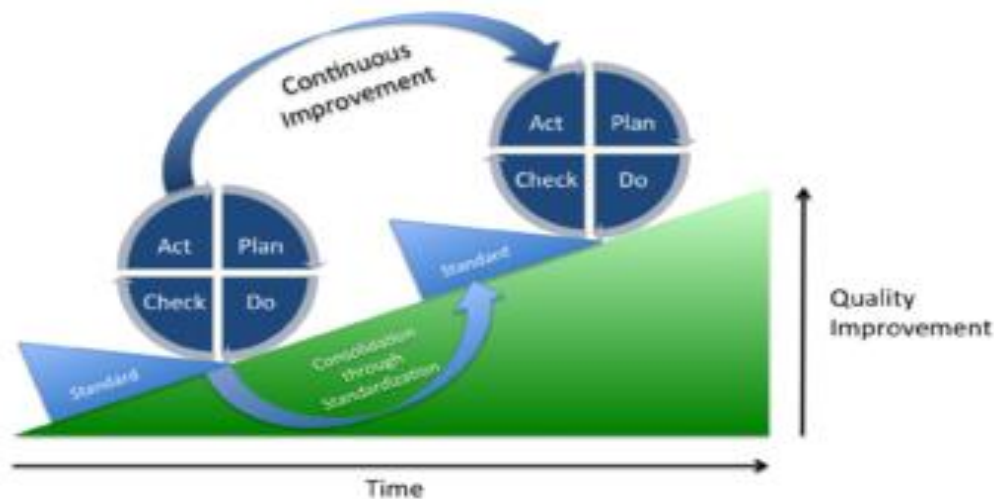
Planiranje kakovosti (QbD, Space design) → multidimenzionalna kombinacija in interakcija vstopnih variabel (materialni atributi) in procesnih parametrov, znotraj katerih je potrebno voditi proces, da zagotovimo ustrezno kvaliteto

→ **regulatorni okvir**



NEPREKINJENE IN STALNE IZBOLJŠAVE (EU GMP, ICH)

- „**Continuous in Continual Improvement**“ sistema → izdelkov in procesov.
- Periodični „**Management Review**“ → identificirati priložnosti za izboljšanje izdelkov, procesov in sistema.
- Ultimativna odgovornost „**Senior Management**“ → zagotoviti učinkovit sistem upravljanja kakovosti. Zaveza mora biti podana s strani odgovornih, ki vodijo procese na vseh nivojih organizacije (princip **ISO 9001**).



Izboljšave s PDCA

NEPREKINJENE IN STALNE IZBOLJŠAVE (EU GMP, ICH)

Kompleksnost tehnologij zahteva dobro organiziranost, natančne predpise in dosledno upoštevanje le-teh med izvajanjem → **Planiranje resursov, jasno definirane zahteve za izvajanje procesov in pogoje v proizvodnji, usposobljenost, sistemske blokade in nadzor, računalniško vodenje procesov, zapisi in poročila...**



Pravočasno prepoznavanje problemov in učinkovito obveščanje o problemov (komu, na kakšen način, kakšni so časovni okviri) → **učinkovito reševanje problemov (prepoznavanje pravih vzrokov in definiranje učinkovitih korektivnih in preventivnih ukrepov);**

Definirane komunikacijske povezave med posameznimi OE → **direkten prenos informacij** med OE, glede na njihove naloge in odgovornosti – razumevanje medsebojnih vplivov in odgovornosti, **definirani časovni okviri obveščanje-odzivanje;**

NEPREKINJENE IN STALNE IZBOLJŠAVE (EU GMP, ICH)

Predpisi:

- ...razumljivi, nedvoumni, logični
- ...poudarki, alineje, tabele, diagrami, vizualizacija, razumljiv jezik,...
- ...dovolj, vendar ne preveč informacij

Usposabljanje:

Razumevanje procesov, ne samo v smislu KAJ moram narediti temveč tudi ZAKAJ moram to narediti → Spodbujanje zaposlenih k inovativnosti in prepoznavanju potreb po izboljšavah. Nagrajevanje.

Merjenje:

Spremljanje in vrednotenje realizacije glede na definirane časovne okvire in kazalnikov kakovosti (tudi medsebojni vplivi), prepoznavanje neg.trendov in pravočasno in učinkovito ukrepanje.

Definirani **časovni okviri in kazalniki kakovosti** → analiza in vrednotenje (tudi medsebojnih vplivov) → **Management Review**

OCENA TVEGANJA (EU GMP, ICH)

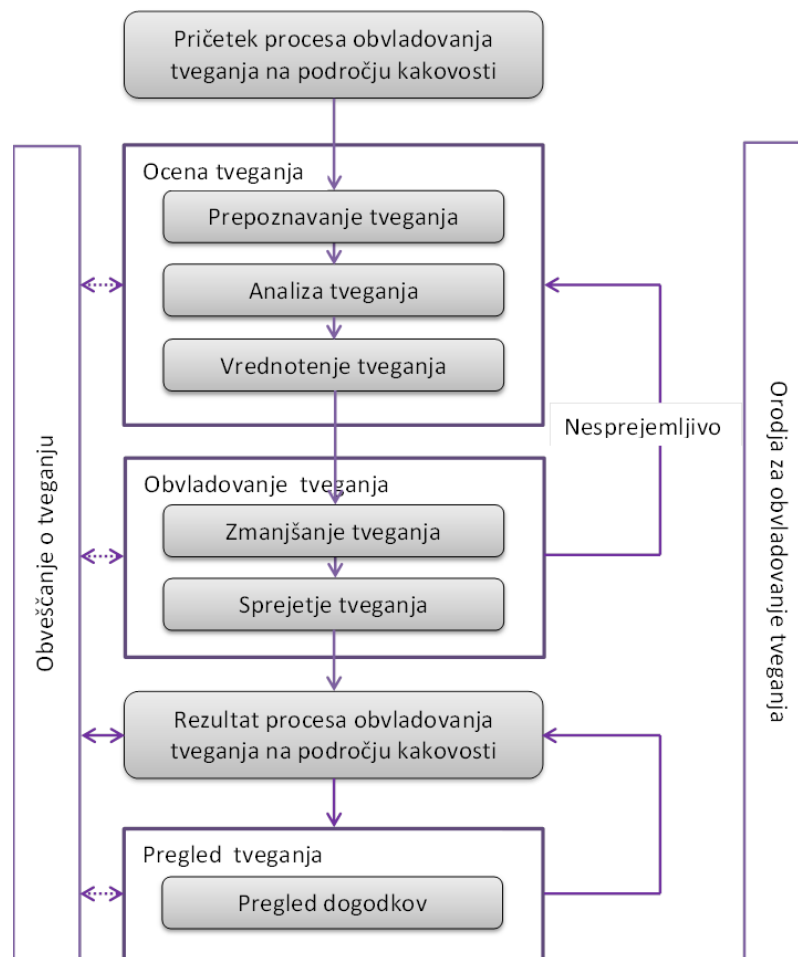
Tradicionalni pristop pri uvajanju sprememb in izboljšav:

... preprečevanje odstopov;

... zmanjševanje variabilnosti procesa

Sodobni pristopi v smeri vitke proizvodnje, ohranjanje in izboljšanje konkurenčnosti – vzpostavitev ustreznih kontrolnih mehanizmov in vrednotenje tveganja „Quality Risk Management“ (QRM)

MODEL OBVLADOVANJA TVEGANJ (EU GMP, ICH)



METODOLOGIJE IN ORODJA ZA OBVLADOVANJE TVEGANJ (EU GMP, ICH)

Orodje	Opis orodja	Potencialna uporaba
Osnovna orodja		
Diagramaska analiza: <ul style="list-style-type: none"> - diagram poteka - liste preverjanja - definiranje procesa po fazah - vzročno-posledična analiza ali diagram ribje kosti 	Enostavne tehnike, ki omogočajo dobro organizacijo in strukturiranje podatkov za lažje razumevanje procesa in sprejemanje odločitev	Raziskave vzrokov odstopov, trendov, napak, reklamacij.
Kategorizacija tveganja	Metode za rangiranje posameznih faktorjev, ki opredelijo nivo tveganja. Primerna je za kvantitativno ovrednotenje, ko gre za vplive večjega števila faktorjev oz. različnih utežnih deležev faktorjev pri skupni oceni tveganja.	Priprava prioritete liste za izvedbo presoj pri dobaviteljih/pogodbenikih, ocena tveganja v zvezi z navzkrižno kontaminacijo v proizvodnji.
Napredna orodja		
Analiza drevesa napak FTA (Fault tree analysis)	Predpostavlja odstopanje v funkcionalnosti proizvoda ali procesa. Metoda omogoča ilustrativno zasnovo drevesa vseh možnih napak, njihovo rangiranje in grupacijo na različnih nivojih za lažje razumevanje in identifikacijo izvirnega vzroka.	Raziskave reklamacij, odstopov
Analiza delovanja in nevarnosti HAZOP (Hazard Operability Analysis)	Temelji na teoriji, ki predpostavlja, da tveganja povzročajo odstopanja od načrta ali namena delovanja. Uporablja pristop sistematične identifikacije potencialnih odstopov, do katerih lahko pride pri delovanju.	Za oceno ustreznosti in varnosti procesov, projektov. Omogoča določitev kritičnih točk v proizvodnem procesu.
Analiza tveganj in ugotavljanje kritičnih točk (HACCP-Hazard Analysis and Critical Control Points)	Sistemska, proaktivno in preventivno orodje za zagotavljanje kvalitete in varnosti izdelka. Analizira nevarnosti, ki identificira preventivne ukrepe za vsak korak procesa, določanje kritičnih kontrolnih točk in mej. Predpostavlja korektivne ukrepe, ki jih je potrebno izvesti v primeru, da kontrolna točka ni pod nadzorom.	Kadar je potrebno delovati preventivno, namesto, da bi ukrepali kurativno. Primerno za procesne validacije.



Živeti zdravo življenje.