

**Tematický kurz SARAP: Registrácia humánnych liekov – legislatívne požiadavky na
hodnotenie registračnej dokumentácie, postmarketingová kontrola liekov
Časť 2: Kvalita**

Zabezpečenie kvality (QP, GMP)

PharmDr. Mária Proková

**Bratislava
5.6.2012**

- Výroba lieku a regulácia procesov výroby**
- Zabezpečovanie kvality / prepúšťanie produktu**
- Kvalifikovaná osoba**
- Zákon č. 362/2011 Z.z.**
- Pripravované legislatívne zmeny**

Výroba liekov podlieha prísnyim zákonom - všeobecné princípy štátnej regulácie

- zakotvenie v právnom poriadku (zákon o lieku č. 362/2011 Z.z.; Vyhláška MZ 128/2012 Z.z. o SVP)**
- existencia nezávislej štátnej autority / liekovej agentúry**
- posudzovanie právnych subjektov vykonávať určitý druh činnosti**
- posudzovanie vlastností konkrétnych produktov**
- pravidelné overovanie**

**Smernica 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady z 06.11.2001
ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánných liekoch**

Doplnky:

Smernica: 2002/98/ES z 27.01.2003

2003/63/ES z 25.06.2003

2004/24/ES z 31.03.2004

2004/27/ES z 31.03.2004

Nariadenie EP 1901/2006 z 12.12.2006

1394/2007 z 13.11.2007

Smernice: 2008/29/ES z 11.03.2008

2009/53/ES z 18.06.2009

2009/120/ES z 14.09.2009 Ú.v. L 242, str. 3, z 15.09.2009 (kons.)

2010/84/EÚ z 15.12.2010

2011/62/EÚ z 08.09.2011 (platí od 01.01.2013)

Výroba lieku a regulácia procesov výroby

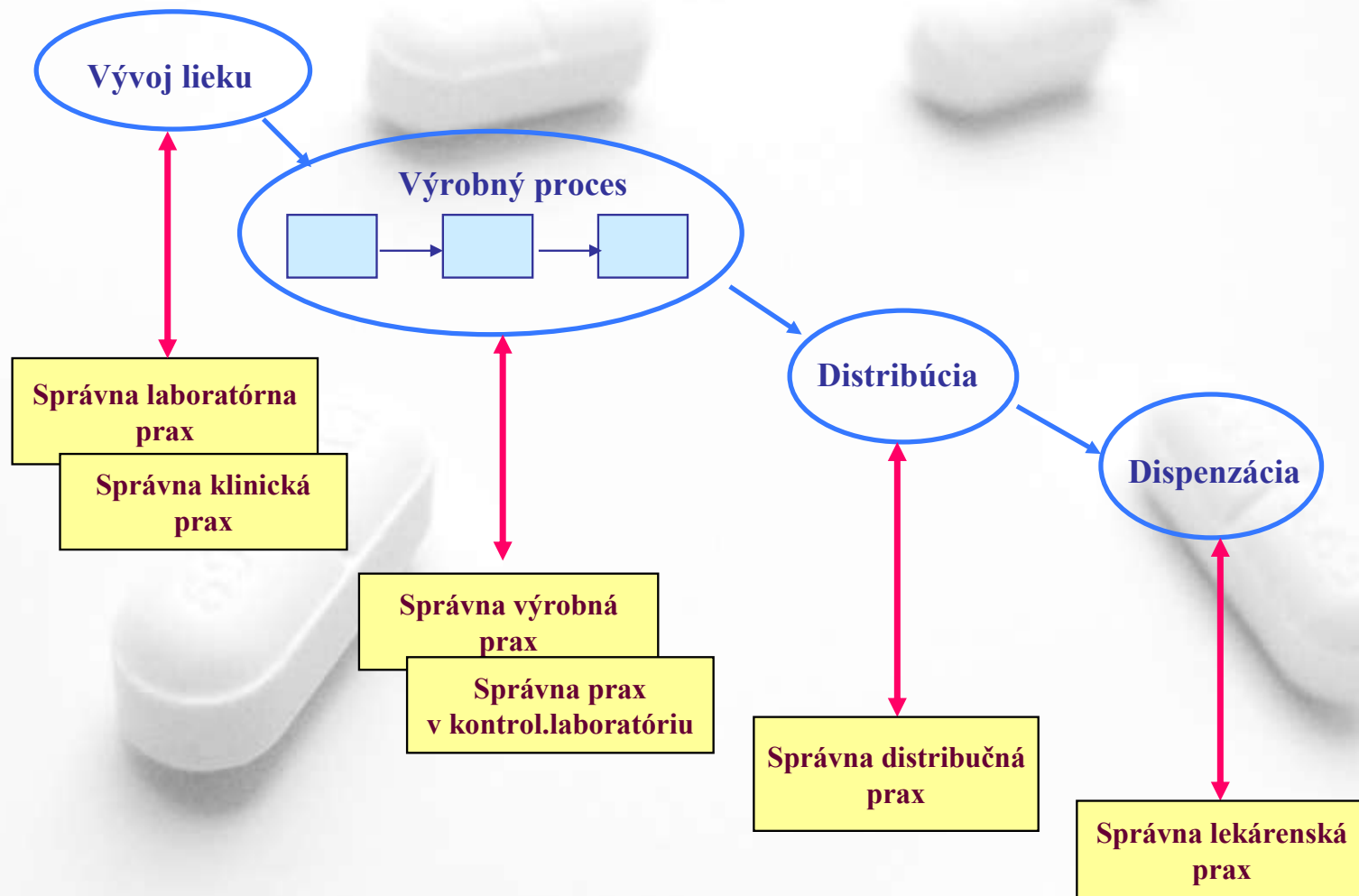
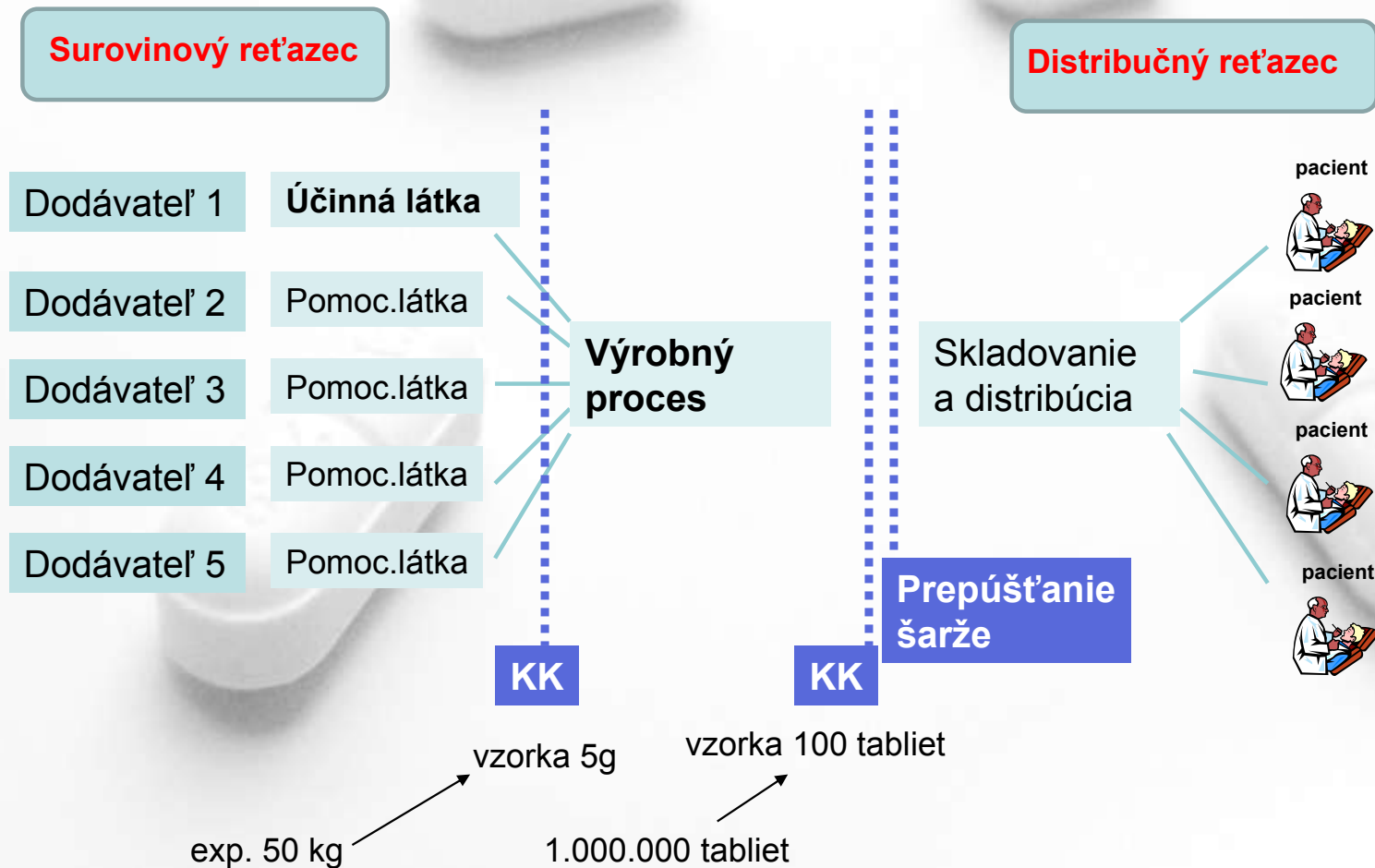


Schéma farmaceutického výrobného procesu



Prvky Správnej výrobnjej praxe

- Organizácia a pracovníci
- Priestory a zariadenia
- Dokumentácia
- Výroba
- Vzorkovanie + kontrola kvality
- Zmluvná výroba a kontrola
- Reklamácie a sťahovanie výrobkov
- Vnútorne inšpekcie
- Riadenie kvality (QA systém)
- Doplnkové smernice

(sterilné výroby, systémy riadené počítačom atď.)

3 hlavné dôvody pre uplatnenie SVP

Reálny stav - pacient nepozná že liek je nekvalitný

+

Etické dôvody - nekvalita lieku môže mať vážne následky pre zdravie pacientov

+

Zdravý rozum – finálna kontrola kvality má deštruktívny charakter a vykonáva sa na malej vzorke zo šarže

Osobitné podmienky na výrobu liekov

Zákon č. 362/2011 Z.z. § 12

(3) Povolenie na výrobu liekov je potrebné pri

- a) úplnej výrobe liekov, čiastkovej výrobe liekov vrátane zmluvnej výroby a výrobných postupov súvisiacich s delením, balením a úpravou balenia liekov,**
- b) výrobe liekov, skúšaných produktov a skúšaných liekov určených na vývoz,**
- c) úplnej výrobe alebo čiastkovej výrobe skúšaných produktov alebo skúšaných liekov určených na klinické skúšanie vrátane výrobných postupov súvisiacich s delením, balením a úpravou balenia skúšaných produktov alebo skúšaných liekov, dovoze liekov, skúšaných produktov a skúšaných liekov zo štátov, ktoré nie sú členskými štátmi (ďalej len „tretie štáty“); na vydanie povolenia sa vzťahujú ustanovenia odseku 1 písm. b), c) a e), odsekov 2, 4 a 5 a § 15,**

Posúdenie žiadosti o registráciu humánneho lieku

Zákon č. 362/2011 Z.z. § 52

- (2) Štátny ústav pri posúdení žiadosti o registráciu humánneho lieku posudzuje najmä to, či.....
- f) v priebehu výroby humánneho lieku sa splnili požiadavky správnej výrobnéj praxe,
 - i) výrobca a dovozca pochádzajúci z tretích štátov sú schopní
 1. zabezpečovať výrobu v súlade s údajmi poskytnutými podľa § 48 ods. 1 písm. g),
 2. vykonávať kontrolu v súlade s údajmi poskytnutými podľa § 48 ods. 1 písm. j),

Odborný zástupca zodpovedný za zabezpečovanie kvality liekov je povinný

Zákon č. 362/2011 Z.z. § 16

- a) zabezpečiť, aby každá šarža lieku bola kontrolovaná v súlade s požiadavkami SVP, farmaceutického skúšania a kontrolnými postupmi schválenými pri registrácii lieku a aby kontrolné metódy boli v súlade so súčasnými poznatkami vedy a techniky,
- b) zabezpečiť, aby každá šarža lieku bez ohľadu na to, či bola vyrobená v niektorom členskom štáte alebo dovezená z tretích štátov, bola podrobená kompletnej kvalitatívnej analýze, kvantitatívnej analýze všetkých liečiv a iným skúškam alebo kontrolám potrebným na zabezpečenie kvality liekov v súlade s požiadavkami registrácie lieku (ďalej len „prepustenie šarže“),
- c) osvedčiť pri prepustení šarže v analytickom certifikáte o prepustení šarže, že každá šarža bola hodnotená podľa písmena b),
- d) uchovávať analytický certifikát o prepustení šarže najmenej päť rokov od prepustenia šarže a na požiadanie ho predložiť štátnemu ústavu, ak ide o humánný liek...

Kritické parametre vyhodnocované pri prepúšťaní produktu:

- Zhoda kvality výrobku s registračnou dokumentáciou - špecifikácia
- dodržanie zásad SVP
- dodržanie validovaných výrobných a analytických postupov
- vyhodnotenie všetkých odchýlok alebo plánovaných zmien počas výroby
- výrobná dokumentácia potvrdená autorizovaným personálom
- faktory, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu šarže - napr. monitorovanie prostredia, kalibrácia, záznamy o preventívnej údržbe.

Odborný zástupca zodpovedný za zabezpečenie kvality liekov (Zákon 362/2011 Z.z.) = Kvalifikovaná osoba (Qualified person, medzinárodné predpisy – EMA, WHO)

QP

Každý držiteľ povolenia na výrobu humánnych a veterinárnych liečiv je povinný zabezpečiť okrem osoby zodpovednej za výrobu a za kontrolu akosti najmenej jednu QP. (Článok 48 smernice 2001/83/EC)

QP musí byť schválená štátnou autoritou a musí byť menovite uvedená v povolení na výrobu.

QP nesie vysoký stupeň zodpovednosti za vyrábané liečivá.

QP za svoju činnosť sa zodpovedá vedeniu vlastnej spoločnosti, štátnemu kontrolnému úradu a z etického hľadiska aj pacientom.

Kým lekárnik, ktorý sa pomýli pri vydávaní lieku v lekárni môže ohroziť zdravie jedného pacienta, QP pri prepustení šarže nevyhovujúceho produktu môže ohroziť tisíce životov.

Osobitné podmienky na výrobu liekov

Zákon č. 362/2011 Z.z. § 12

- e) ustanovil odborného zástupcu zodpovedného za zabezpečovanie kvality liekov, ktorým musí byť fyzická osoba, ktorá získala vysokoškolské vzdelanie druhého stupňa v študijnom odbore
1. farmácia a má odbornú prax najmenej dva roky v laboratóriu na kontrolu liekov alebo získala špecializáciu v špecializačnom odbore farmaceutická kontrola a zabezpečovanie kvality liekov,
 2. všeobecné lekárstvo, veterinárske lekárstvo, chémia alebo biológia a má odbornú prax najmenej dva roky v laboratóriu na kontrolu liekov alebo získala špecializáciu v špecializačnom odbore zabezpečovanie kvality liekov,

Činnosť QP sa riadi o.i. právnymi normami a predpismi:

- **Národné zákony týkajúce sa humánných a veterinárnych liekov (Zákon č. 362/2011 Z.z.)**
- **EU smernice (výber) : 2001/83/EC (humánne), 2001/82/EC (veterinárne), 2001/20/EC (S Klin.P), 2003/94/EC - Zásady a návod pre Správnu výrobnú prax pri výrobe humánných liečiv; 2004/24/EC (rastlinné prod.).**
- **Eudralex predpisy 1 - 10**
- **Požiadavky / zodpovednosť vyplývajúcu z povolenia pre výrobu, marketing a distribúciu**
- **Úloha, právny stav a štruktúra Pharm.Eur.**
- **Úloha EMA a národných autorít**
- **Postupy pre vybavovanie sťažností zákazníkov, sťahovanie výrobkov**
- **Legislatívu a návody ICH (International Conference on Harmonisation)**
- **Dohoda o vzájomnom uznávaní (MRA)**
- **Schému PICs (Pharmaceutical Inspection Co-operation)**

Pravidlá správneho konania QP (profesné organizácie)

**Qualified Persons in the Pharmaceutical Industry. Code of Practice.
March 2008 (GB) *Society of Biology, Royal Pharmaceutical Society of
Great Britain Royal Society of Chemistry - Advancing the Chemical
Sciences***

**Kodex pro výkon funkce kvalifikovaných osob (ČR)
*Odborná pracovní skupina kvalifikovaných osob při sekci technologie
léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP (OPS QP)***

**Na Slovensku sa aplikuje Doplnok 16, Pokynov ES pre SVP
*EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines
Annex 16***

Právna zodpovednosť QP

čl. 40 - 53 smernice: 2001/83EC v znení smernice 2004/27/EC)

- zodpovednosť správna - porušenie povinností
- zodpovednosť pracovnoprávna (podľa zákonníka práce)
- zodpovednosť obchodnoprávna (v prípade kontraktu)
- zodpovednosť občianskoprávna (v prípade poškodenia zdravia pacienta)
- zodpovednosť trestnoprávna (nedbalosť)

Nároky na kvalifikáciu QP:

Smernica 2001/83/EC Článok 48

Certifikát o ukončení univerzitného vzdelania, v rozsahu min. 4 rokov teoretického a praktického štúdia farmácie, medicíny, veterinárnej medicíny, chémie, farmaceutickej chémie a technológie alebo, biológie.

Doklad o absolvovaní skúšok minimálne z predmetov

- aplikovaná fyzika
- všeobecná a anorganická chémia
- organická chémia
- analytická chémia
- farmaceutická chémia
- farmaceutická analýzy
- všeobecná a aplikovaná (lekárska) biochémia
- fyziológia
- mikrobiológia
- farmakológia
- farmaceutická technológia
- toxikológia
- farmakognózia

Nároky na kvalifikáciu QP:

Dostatočne kvalifikovaný a vyškolený personál môže plniť požiadavky QMS, a musí preukázať znalosti a kompetencie v:

- základné princípy QA
- kritéria pre efektívne fungovanie QMS
- princípy vykonávania auditov a samoinšpekcie
- odchýlky a zmenové konania
- dokumentácia a jej archivovanie
- komunikačné schopnosti (riadenie, delegovanie, komunikácia)
- poznať princípy riadenia rizík a aplikovať ich
- poznať princípy návrhu, výberu, kvalifikácie a údržby budov, zariadení, služieb
- poznať princípy nákupu, auditu dodávateľov a ich certifikovanie
- plánovania výroby, riadenie zásob
- vzťahy medzi QA a oddeleniami vývoja, registračnej dokumentácie a marketingu
- schopnosť a kompetenciu poskytovať školenia GMP
- organizačné vzťahy
- zásady tvorby technických zmlúv pri zadávaní, prijímaní kontraktov

Odborné znalosti a kompetencie:

Matematika a štatistika

- štatistické metódy vyhodnocovanie procesov
- vzorkovacie schémy (Príloha 8 EU GMP)
- využitie štatistiky pri vyhodnocovaní PQR
- riadiace schémy procesov
- štatistické metódy používané pri validáciách

Lekárska a farmaceutická chémia

- základy fyziológie
- vzťahy medzi štruktúrou a účinkom
- prehľad systému terapeutickkej klasifikácie liečiv
- znalosti o farmakokinetike
- úloha klinického oddelenia spoločnosti
- farmakovigilancia spojená so sledovaním bezpečnosti liekov
- využitie klinických údajov o vyrábaných liekoch a ich dopad na zónovanie, návrh budov, validácie čistenia, logistiku výroby, sterilná výroba, nesterilné prípravky,..

Liekové formy a farmaceutická výroba

- technologické procesy, ich výhody/nevýhody, limity, kritické parametre
- výrobné faktory ktoré môžu ovplyvniť content uniformity, stabilitu (chemickú, fyzikálnu a mikrobiologickú) a biologickú dostupnosť liekov
- princípy riadenia procesov a ich validácie
- princípy prenosu technológií a rozšírenia výroby (scale-up)
- pre-formulačné štúdie a vývoj produktu
- charakteristika pomocných látok
- skladovanie a pohyb materiálu a finálnych výrobkov
- princípy Procesnej analytickej technológie (PAT).

Farmaceutická mikrobiológia:

- zdroje a typy mikrobiálnej kontaminácie vo vzťahu s farma výrobou
- výroba sterilných a nesterilných výrobkov - požiadavky na prostredie
- princípy aseptického výroby a finálnych sterilizačných postupov
- bakteriálne endotoxíny a pyrogény - ich zdroj, detekcia a odstránenie
- TSE (prenosná spongiformná encefalitída) - kontrola vstupného materiálu
- Mikrobiológia vody, výroba, distribúcia
- Interpretácia mikrobiologických výsledkov
- Validácia mikrobiologických postupov

Analýza a skúšanie

- **Princípy cGLP a cGMP pre QC laboratóriá**
- **QC sterilných a nesterilných liekových foriem**
- **Interpretácia analytických údajov a OOS**
- **Princípy kvantitatívnych a kvalitatívnych metód, ich výber a validácia**
- **Návrh vzorkovania - vzorkovací plán**
- **Fyzikálne a organoleptické skúšky**
- **Hodnotenie stability - protokoly a metódy**
- **Degradácia, kontaminácia a falšovanie farmaceutického materiálu**

Balenie hotových výrobkov

- **Kontrola obalového materiálu u dodávateľa/výrobca a počas výroby**
- **Integrita a presnosť tlačených informácií od výrobcu po rutinnú výrobu**
- **Rozvrh a organizácia baliaceho procesu**
- **Príčiny zámény etikiet a iného tlačeného materiálu**
- **Proces balenia, etiketovania a zariadenie**
- **Hodnotenie obalového materiálu**
- **Bezpečnosť produktu (automatické systémy, uvoľnenie liniek**
- **IPC**
- **Vplyv obalového materiálu na stabilitu výrobku**
- **Výber obalového materiálu**
- **Opatrenia proti falšovaniu výrobkov**

Farmaceutické substancie a pomocné látky

Vývoj nových výrobkov

Dokumentačné systémy

Logistika / surovinový reťazec, tvorba zmlúv, skladové hospodárstvo...

§ 16

Povinnosti odborných zástupcov pri výrobe liekov a príprave liekov
Odsek 2) Odborný zástupca zodpovedný za zabezpečovanie kvality liekov

§ 126

Osobitné požiadavky na výkon štátneho dozoru vo výrobe liekov

§ 129

Pôsobnosť štátneho ústavu

- o) vykonáva inšpekciu dodržiavania zásad správnej výrobnnej praxe,...správnej laboratórnej praxe, správnej veľkodistribučnej praxe ... dodržiavania ustanovení Európskeho liekopisu...**

- s) zabezpečuje, aby každý inšpektor**
 - 1. mal rovnaké vzdelanie a odbornú prax ako odborný zástupca pre príslušnú oblasť zaobchádzanias humánnymi liekmi a so zdravotníckymi pomôckami, ktorá je predmetom inšpekcie,**

Smernica EP a rady 2011/62/EÚ (platná od 1.1.2013)

Týka sa najmä ochrany pred falšovanými liekmi.

Falšovaný liek - každý liek so skresleným údajom o:

- **totožnosti vrátane jeho obalu a označenia, jeho názvu alebo zloženia z hľadiska každej jeho zložky vrátane pomocných látok a sily tejto zložky;**
- **zdroji vrátane výrobcu, krajiny výroby, krajiny pôvodu, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo**
- **histórii vrátane záznamov a dokumentov týkajúcich sa využitých distribučných kanálov.**

Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-m/v4_an16_200408_en.pdf

Tlačivo: Prehlásenie QP (QP Declaration template: EMA/CHMP/CVMP/QWP/696270/2010)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100727.pdf

EMA 30. Apríla 2011 zverejnila koncept dokument. Očakávaný vstup do platnosti – rok 2013

Účel „Prehlásenia QP“

- Overiť zhodu s požiadavkou SVP v celom surovinovom reťazci: priamy audit (akceptovaný je aj audit treťou stranou. SVP certifikáty sa neakceptujú ako náhrada auditu.
- Overiť zhodu reálneho stavu s údajmi v registračnej dokumentácii: overiť dohľadateľnosť údajov v rámci surovinového reťazca, počnúc od kritickej východiskovej suroviny pre syntézu až po výrobu finálnej liekovej formy, vrátane operácií na rozhraní medzi syntézou a farmáciou (napr. mikronizácia).
- Riadiť surovinový reťazec pre výrobu API z hľadiska zaistovania akosti
- Preukázať, že každá šarža API pochádza zo schváleného surovinového reťazca.



Ďakujem za pozornost'

Kontakt: maria.proksova@gmail.com