



KONTROLA JAKOSTI A AKTUALIZACE POKYNU VYR-32, KAPITOLA 6

Jan Tille, 03.02.2015 SÚKL

Legislativní vymezení

Legislativní zdroje a zkratky:

- zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“)
- vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (dále jen „vyhláška“)
- ICH (International Conference on Harmonisation) Guideline Q2(R1) VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES (dále jen „Q2R“)

Legislativní vymezení

Výrobce léčivých přípravků a Kontrolní laboratoř

- 👁 Výrobce zavede a udržuje systém kontroly jakosti. Systém kontroly jakosti zahrnuje odběr vzorků a jejich zkoušení, kontrolu shody léčivého přípravku se specifikacemi a organizaci a dokumentaci postupů propouštění konečných léčivých přípravků (vyhláška, §11, odst. 1)
- 👁 Výrobce realizuje kontrolu jakosti v rámci svého povolení k výrobě vydaného dle §63 odst. 1 zákona o léčivech
- 👁 Rozsah povolené kontroly jakosti je uveden v příloze 1 a 2 povolení k výrobě (body 1.6 a 2.1)

Legislativní vymezení

- 👁 Výrobce může realizovat kontrolu jakosti (úplnou i dílčí) v rámci uzavřených smluvních činností – dle přílohy 4 povolení k výrobě v případě, že rozsah povolené kontroly jakosti nepokrývá rozsah jeho kontrolních činností
- 👁 Výrobce může provádět kontrolu jakosti jako zhotovitel pro jiné výrobce v případě, že je uveden jako smluvní partner v povolení k výrobě zadavatele.

Legislativní vymezení

- 👁️ Kontrolní laboratoří se rozumí laboratoř ověřující jakost léčivých přípravků, léčivých látek, pomocných látek, meziproduktů či obalů, včetně dílčího zkoušení (§69 odst. 1 zákona o léčivech).
- 👁️ Kontrolní laboratoř realizuje kontrolu jakosti v rámci svého povolení k činnosti kontrolní laboratoře vydaného dle §69 odst. 2 zákona o léčivech.
- 👁️ Toto povolení umožňuje provádět pouze kontrolu jakosti pro zadavatele (neumožňuje jiné činnosti jako výrobu, balení, dovoz, propouštění LP).
- 👁️ Povolení k činnosti kontrolní laboratoře nelze změnit na povolení k výrobě podáním žádosti o změnu v povolení.

Vlastní kontrolní činnost

 Vyhláška, §11.

 Pokyn SÚKL VYR-32 „Pokyny pro správnou výrobní praxi“. Český překlad pravidel SVP, jak je zveřejňuje Evropská Komise v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské Unii, Svazek IV – Pokyny pro správnou výrobní praxi.

 Související dokumenty – Lékopis, dokumenty ICH (*Q2R*)

Vlastní kontrolní činnost

Kapitoly pokynu VYR-32 týkající se kontroly jakosti:

- 👁 1 - farmaceutický systém jakosti (vyhláška č.229/2008Sb., §6)
- 👁 2 - pracovníci(vyhláška č.229/2008Sb., §7)
- 👁 3 - prostory a zařízení (vyhláška č.229/2008Sb., §8)
- 👁 4 - dokumentace (vyhláška č.229/2008Sb., §9)
- 👁 6 - kontrola jakosti (vyhláška č.229/2008Sb., §11)
- 👁 7 - externí činnosti (vyhláška č.229/2008Sb., §12)
- 👁 9 - vnitřní inspekce (vyhláška č.229/2008Sb., §14)

Vlastní kontrolní činnost

Aktualizace kapitoly 6 - Kontrola jakosti, platná od 01.10.2014

- 👁 Zásady: Tato kapitola má být chápána v souvislosti se všemi relevantními částmi pokynů SVP.
- 👁 6.5 Prostory a zařízení....Laboratorní zařízení nemá být běžně stěhováno mezi prostory s vysokým rizikem, aby nedošlo k náhodné křížové kontaminaci. Zvláště mikrobiologické laboratoře mají být uspořádány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace.

Vlastní kontrolní činnost

- 6.7 Laboratorní dokumentace se má řídit zásadami uvedenými v kapitole 4. Na útvaru kontroly jakosti má být snadno dostupná následující dokumentace:
- i. specifikace,
 - ii. postupy popisující vzorkování, zkoušení, záznamy (včetně analytických pracovních listů a/nebo laboratorních deníků), vedení záznamů a ověřování,
 - iii. postupy kalibrace/kvalifikace a údržby přístrojů a záznamy o jejich provádění,
 - iv. postup pro šetření výsledků mimo specifikaci a mimo trend,

Vlastní kontrolní činnost

- ☉ v. zkušební protokoly nebo analytické certifikáty nebo obojí,
- ☉ vi. údaje o monitoringu prostředí (vzduchu, vody a jiných médií) tam, kde je to požadováno (např. mikrobiologická kontrola),
- ☉ vii. záznamy o validacích analytických metod, tam kde je to vhodné.

6.8 Veškerá dokumentace kontroly jakosti, která se vztahuje k záznamům o šarži, se uchovává dle zásad uvedených v kapitole 4 pro uchovávání dokumentů.

Související části kapitoly 4 – Dokumentace

Tvorba a řízení dokumentů, Správná dokumentační praxe, Uchovávání dokumentů, Ostatní (písemné politiky)

Vlastní kontrolní činnost

6.9 Některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí) mají být zaznamenávány způsobem umožňujícím hodnocení trendu. Veškeré výsledky mimo trend nebo výsledky mimo specifikaci mají být prošetřeny.

Vlastní kontrolní činnost

- 👁 6.12 Vzorky mají být reprezentativní pro šarži materiálu nebo produktu, z níž byly odebrány...Použitý plán vzorkování má být dostatečně zdůvodněn a založen na řízení rizik.
- 👁 6.15 Zkušební metody mají být validovány....Laboratoř, která používá zkušební metodu, u níž neprováděla původní validaci, má ověřit vhodnost této zkušební metody.

Vlastní kontrolní činnost

 6.20 Referenční látky mají být ustaveny tak, aby byly vhodné pro zamýšlený účel.

- Má být jasně stanovena a dokumentována jejich způsobilost a certifikace.
- Pokud existují, mají být jako primární referenční látky přednostně používány referenční látky z oficiálního lékopisného zdroje.

Vlastní kontrolní činnost

- Použití jiných referenčních látek má být plně zdůvodněno (použití sekundárních standardů je povoleno, jakmile byla prokázána a dokumentována jejich návaznost na primární standardy).
- Lékopisné materiály mají být používány pro účel popsany v příslušné monografii, pokud příslušná národní kompetentní autorita neschválila jiné použití.

Vlastní kontrolní činnost

6.21 Laboratorní zkoumadla, roztoky, referenční látky a živné půdy mají být označeny datem přípravy a datem otevření a podpisem pracovníka, který je připravoval. U zkoumadel a živných půd má být na štítku uvedena doba jejich použitelnosti a podmínky jejich uchovávání. U odměrných roztoků má být navíc uvedeno datum posledního stanovení titru a aktuální hodnota titru.

Vlastní kontrolní činnost

- 👁 6.23 Živné půdy mají být připravovány podle požadavků výrobce půd, pokud není vědecky zdůvodněno jinak. Před použitím mají být ověřeny růstové vlastnosti půd.
- 👁 6.24 Použité mikrobiologické půdy a kmeny mají být dekontaminovány a likvidovány podle standardního postupu způsobem zabraňujícím křížové kontaminaci a zadržování reziduí (*dekontaminační autokláv*) . Má být stanovena, dokumentována a vědecky zdůvodněna doba použitelnosti připravených mikrobiologických médií.

Vlastní kontrolní činnost

Transfer zkušebních metod (zcela nové body kapitoly 6)

- 👁 6.37 Před transferem zkušebních metod musí transferující místo ověřit, že zkušební metoda(y) je v souladu s metodou popsanou v registrační dokumentaci. K zajištění shody s platnými požadavky ICH (Q2R) má být přezkoumána původní validace zkušební metody. Před zahájením procesu transferu má být provedena a dokumentována diferenční analýza (gap analysis), kterou se určí potřeba provedení dodatečné validace.
- 👁 6.38 Transfer zkušební metody z jedné laboratoře (transferující laboratoř) do druhé laboratoře (přijímající laboratoř) má být popsán v podrobném protokolu.

Vlastní kontrolní činnost

Co je Diferenční analýza (Gap analýza)

Diferenční analýza (Gap analýza) patří mezi metody rozhodování a řešení problémů, jedná se o jednoduchou metodiku, postup a je využitelná v situacích, kdy dochází k plánování nějaké strategie nebo změny.

Gap analýza se skládá z následujících kroků:

- Popis stávajícího stavu
- Stanovení cílů (popis cílového stavu)
- Určení rozdílu (mezery) mezi stávajícím a cílovým stavem
- Návrh variant dosažení cílového stavu (alternativní strategie)
- Zhodnocení variant a výběr nevhodnější z nich
- V případě potřeby se celý postup opakuje, dokud není dosaženo cílového stavu
- Můžeme se setkat i s názvem analýza prostředek - cíl (**means-end analysis**).

Vlastní kontrolní činnost

👁 6.39 Protokol o transferu má obsahovat alespoň následující parametry:

- identifikaci zkoušení, které má být prováděno, a příslušných zkušebních metod, které budou transferovány,
- identifikaci požadavků na dodatečné školení,
- identifikaci referenčních látek a zkoušených vzorků,
- identifikaci zvláštních podmínek transportu a uchovávání zkoušených položek,
- kritéria přijatelnosti založená na platné validační studii s ohledem na požadavky ICH (*Q2R*).

Vlastní kontrolní činnost

- 👁 6.40 Odchyly od protokolu mají být šetřeny před uzavřením procesu transferu. Zpráva o transferu má obsahovat srovnání výsledků a má případně identifikovat oblasti vyžadující další revalidaci zkušební metody.
- 👁 6.41 Při transferu konkrétních zkušebních metod (např. spektroskopie v blízké infračervené oblasti) se uplatní zvláštní požadavky popsané v jiných evropských pokynech, jsou-li k dispozici.



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz