

VYR-26 verze 2 - POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI PŘI VÝROBĚ LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-26 verze 1 s platností od 31.7.2010.

Pokyn VYR-26 verze 2 je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, ve znění platném k 31.7.2010. Anglická verze tohoto dokumentu je dostupná na

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf

Kde je to vhodné, byly odkazy na evropskou legislativu nahrazeny odkazy na zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“).

OBSAH

1 Úvod	3
1.1 Cíl.....	3
1.2 Rozsah.....	3
2 Řízení jakosti.....	4
2.1 Principy	4
2.2 Řízení rizik pro jakost.....	4
2.3 Odpovědnosti jednotky jakosti	5
2.4 Odpovědnost za činnosti výroby.....	5
2.5 Interní audity (vnitropodnikové kontroly).....	5
2.6 Přezkoumání jakosti produktu.....	5
3 Pracovníci.....	6
3.1 Kvalifikace pracovníků	6
3.2 Osobní hygiena zaměstnanců	6
3.3 Konzultanti	6
4 Budovy a zařízení.....	6
4.1 Návrh a výstavba	6
4.2 Technické vybavení	7
4.3 Voda.....	7
4.4 Vyčleněné prostory	7
4.5 Osvětlení.....	7
4.6 Kanalizace a odpady.....	7
4.7 Sanitace a údržba	7
5 Výrobní zařízení	8
5.1 Návrh a konstrukce	8
5.2 Údržba a čištění zařízení	8
5.3 Kalibrace.....	8
5.4 Systémy řízené počítačem (automatizované systémy).....	8
6 Dokumentace a záznamy.....	9
6.1 Systém dokumentace a specifikace.....	9
6.2 Záznamy o čištění a používání zařízení	9
6.3 Záznamy o surovinách, meziproduktech a materiálech určených ke značení a balení léčivých látek.....	9
6.4 Řídicí pokyny pro výrobu (Řídicí záznamy o výrobě a kontrole).....	10
6.5 Záznamy o výrobě šarží (Záznamy o výrobě a kontrole šarží).....	10
6.6 Záznamy o laboratorních kontrolách.....	10
6.7 Kontrola záznamů o výrobě šarže	11
7 Skladové hospodářství	11
7.1 Obecné kontroly.....	11
7.2 Přejímka a karanténa.....	11
7.3 Odběr vzorků a zkoušení příchozích výrobních materiálů.....	11
7.4 Skladování	12
7.5 Přehodnocení.....	12
8 Výroba a průběžné výrobní kontroly.....	12
8.1 Výrobní operace.....	12
8.2 Časové limity.....	12
8.3 Odběr vzorků z výroby a průběžné výrobní kontroly.....	13
8.4 Mísení šarží meziproduktů či léčivých látek.....	13
8.5 Kontrola kontaminace	13
9 Balení a označování totožnosti léčivých látek a meziproduktů	13
9.1 Obecně	13
9.2 Materiály pro balení	14
9.3 Vydávání a kontrola štítků.....	14
9.4 Operace balení a značení	14
10 Skladování a distribuce	14
10.1 Skladové postupy.....	14

10.2 Distribuční postupy	14
11 Laboratorní kontroly	15
11.1 Obecné kontroly	15
11.2 Zkoušení meziproductů a léčivých látek	15
11.3 Validace analytických postupů	15
11.4 Analytický certifikát	15
11.5 Monitorování stability léčivých látek	16
11.6 Stanovení data expirace a data přezkoušení	16
11.7 Referenční vzorky	16
12 Validace	16
12.1 Validační politika	16
12.2 Validační dokumentace	17
12.3 Kvalifikace	17
12.4 Přístupy k procesní validaci	17
12.5 Program procesní validace	17
12.6 Periodické posouzení validovaných systémů	18
12.7 Validace čistění	18
12.8 Validace analytických metod	18
13 Kontrola změn	18
14 Zamítnutí a opakované použití materiálů	19
14.1 Zamítnutí	19
14.2 Opakované zpracování	19
14.3 Přepřacování	19
14.4 Regenerace materiálů a rozpouštědel	19
14.5 Vracení	19
15 Reklamacce a stahování	20
16 Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří)	20
17 Výrobci provádějící opakované balení a značení a distributoři	20
17.1 Platnost	20
17.2 Dohledatelnost distribuovaných léčivých látek a meziproductů	20
17.3 Řízení jakosti	20
17.4 Opětovné balení a značení a uchovávání léčivých látek a meziproductů	21
17.5 Stabilita	21
17.6 Předávání informací	21
17.7 Vyřizování reklamací a stahování	21
17.8 Postup pro vrácené léčivé látky či meziproducty	21
18. Zvláštní pokyny pro léčivé látky vyráběné z buněčných kultur/fermentací	21
18.1 Obecně	21
18.2 Údržba buněčných bank a vedení záznamů	22
18.3 Buněčná kultura/fermentace	22
18.4 Sběr, izolace a purifikace	22
18.5 Kroky odstranění/inaktivace virů	23
19 Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení	23
19.1 Obecně	23
19.2 Jakost	23
19.3 Zařízení a prostory	23
19.4 Kontrola surovin	23
19.5 Výroba	23
19.6 Validace	24
19.7 Změny	24
19.8 Laboratorní kontroly	24
19.9 Dokumentace	24
20 Definice pojmů	24

1 Úvod

Tento pokyn byl zveřejněn v listopadu 2000 jako Doplněk 18 Pokynů pro SVP s ohledem na souhlas EU s dokumentem ICH Q7A a byl používán výrobci a inspektoráty SVP na dobrovolném základě. Článek 46 (f) směrnice 2001/83/ES ve znění směrnice 2004/27/ES a článek 50 (f) směrnice 2001/82/ES ve znění směrnice 2004/27/ES stanovují držitelům povolení k výrobě novou povinnost používat pouze léčivé látky vyrobené v souladu s pravidly správné výrobní praxe pro výchozí suroviny (§ 64 písm. k zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů). Směrnice dále stanovují, že principy správné výrobní praxe pro léčivé látky mají být přijaty jako podrobné pokyny. Členské státy souhlasily s tím, aby text původního Doplněku 18 tvořil základ detailních pokynů ustanovených jako Část II Pokynů pro SVP.

1.1 Cíl

Tento dokument (Pokyny) má za cíl poskytnout podrobnější pokyny ke správné výrobní praxi (SVP) ve výrobě léčivých látek (dále jen „léčivé látky“) v rámci vhodného systému řízení jakosti. Jeho účelem je také pomoc při zajišťování toho, aby léčivé látky splňovaly požadavky na svoji cílenou či deklarovanou jakost a čistotu.

V těchto Pokynech se „výroba“ definuje tak, že zahrnuje veškeré operace od přejímky materiálů, přes vlastní výrobu, balení, opětovné balení, značení, opětovné značení, kontrolu jakosti, propouštění, skladování až po distribuci léčivých látek a související kontroly. Výraz „má být“ a jeho ostatní slovesné tvary v těchto Pokynech označuje doporučení, jehož splnění se očekává, pokud se ovšem neprokáže, že není použitelné či bylo nahrazeno jinou variantou, u níž je prokázáno, že poskytuje alespoň ekvivalentní úroveň zabezpečování jakosti.

Tyto pokyny jako celek se nezabývají ani aspekty bezpečnosti práce osob účastnících se výroby, ani aspekty ochrany životního prostředí. Tyto aspekty jsou základními povinnostmi výrobce a řídí se jinými legislativními předpisy.

Cílem těchto Pokynů není definovat registrační požadavky ani upravovat lékopisné požadavky. Tyto Pokyny nezasahují do možností odpovědného regulačního úřadu¹ stanovit konkrétní registrační požadavky vztahující se na léčivé látky v rámci rozhodnutí o registraci/povolení výroby. Veškeré závazky registrační dokumentace musejí být plněny.

1.2 Rozsah

Tyto Pokyny se vztahují na výrobu léčivých látek pro použití v humánních i veterinárních léčivých přípravcích. Na výrobu sterilních léčivých látek se vztahují pouze do okamžiku těsně předcházejícímu tomu, kdy je léčivá látka považována za sterilní. Sterilizace a aseptické zpracování sterilních léčivých látek nejsou předmětem těchto pokynů, ale mají být prováděny v souladu s principy a pokyny SVP pro léčivé přípravky, jak je stanoveno směrnicí 2003/94/ES a popsáno v Pokynech pro SVP včetně Doplněku 1.

V případě antiparazitik pro veterinární použití mohou být použity jiné standardy než tyto Pokyny, které zajišťují, že materiál je odpovídající jakosti.

Tyto Pokyny se nevztahují na plnou krev a plazmu, protože podrobné požadavky pro odběr a testování krve jsou stanoveny směrnicí 2002/98/ES a technickými požadavky doplňujícími tuto směrnici, nicméně vztahují se na léčivé látky, které jsou vyráběny za použití krve nebo plazmy jako surovin.

Tyto Pokyny se nevztahují na nerozplněné léčivé přípravky. Vztahují se na všechny ostatní výchozí materiály, které jsou předmětem odchýlení popsaných v doplňcích Pokynů pro SVP, především v doplňcích 2 až 7, kde lze nalézt dodatečné návody pro určité typy léčivých látek. Doplnky budou následně revidovány, ale mezitím a pouze do doby, než budou revize dokončeny, si mohou výrobci zvolit, zda budou i nadále používat Část I základních požadavků a doplňky vztahující se na příslušné přípravky nebo zda již budou aplikovat Část II.

V oddíle 19 jsou uvedeny pokyny týkající se výroby léčivých látek používaných ve výrobě léčivých přípravků určených pro klinické hodnocení (hodnocené léčivé přípravky); v tomto případě je použití pokynů doporučeno, ačkoli není vyžadováno právními předpisy Společenství.

„Výchozí surovina léčivé látky“ je surovina, meziprodukt nebo léčivá látka, která se používá ve výrobě léčivých látek a která je začleněna v podobě významného strukturálního fragmentu do struktury léčivé látky. Výchozí surovina léčivých látek může být obchodní zboží, materiál zakoupený od jednoho nebo několika dodavatelů v rámci obchodní dohody, nebo vyráběný interně. Výchozí suroviny léčivých látek mají běžně definované chemické vlastnosti a strukturu.

Společnost má stanovit a zdokumentovat odůvodnění okamžiku, v němž začíná výroba léčivých látek. U syntetických procesů je toto známo jako bod, v němž „výchozí suroviny léčivých látek“ vstupují do procesu. U ostatních procesů (např. fermentace, extrakce, purifikace apod.) má toto odůvodnění vycházet z individuálních případů. V tabulce 1 jsou uvedeny pokyny k okamžiku, kdy je výchozí surovina léčivých látek běžně uváděna do procesu. Od tohoto okamžiku dále se má na výrobní kroky meziproduktu a/nebo léčivých látek vztahovat příslušná SVP stanovená těmito Pokyny. Ta má zahrnovat validaci kritických výrobních kroků, u nichž je stanoveno, že mají vliv na jakost léčivých látek. Je třeba ovšem mít na zřeteli skutečnost, že pokud se společnost rozhodne validovat výrobní krok, ještě to neznamená, že je definován jako krok kritický. Pokyny v tomto dokumentu se mají běžně vztahovat na kroky označené šedě v tabulce 1. To neznamená, že všechny uvedené kroky mají být dokončeny. Důraz na SVP ve výrobě léčivé látky se má zvyšovat s tím, jak proces postupuje od počátečních kroků výroby léčivé látky až po konečné kroky, purifikaci a balení. Fyzikální zpracování léčivé látky, jako je granulace, potahování nebo fyzikální manipulace s velikostí částic (např. mletí, mikronizace), má probíhat alespoň podle norem těchto Pokynů.

Tyto Pokyny k SVP se nevztahují na kroky před zavedením definované „výchozí suroviny léčivých látek“.

Definice pojmů uvedené v odstavci 20 Části II by mají být používány pouze v kontextu Části II. Některé z těchto pojmů jsou již definovány v Části I Pokynů pro SVP a ty by měly být používány pouze v kontextu Části I.

¹ Odpovědným regulačním orgánem, případně místní regulační autoritou se pro účely tohoto pokynu míní Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Tabulka 1: Aplikace Pokynů na výrobu léčivých látek

Typ výroby	Na které kroky daného typu výroby (označené šedě) se tyto Pokyny vztahují:				
Chemická výroba	Výroba výchozí suroviny léčivé látky	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Výroba meziprojektu/ meziprojektů	Izolace a purifikace	Fyzikální zpracování a balení
Léčivá látka odvozená z živočišných zdrojů	Odběr orgánu, tekutiny či tkáně	Řezání, mísení a/nebo počáteční zpracování	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Izolace a purifikace	Fyzikální zpracování a balení
Léčivá látka extrahovaná z rostlinných zdrojů	Sběr rostlin	Řezání a počáteční extrakce	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Izolace a purifikace	Fyzikální zpracování a balení
Rostlinné extrakty používané jako léčivé látky	Sběr rostlin	Řezání a počáteční extrakce		Další extrakce	Fyzikální zpracování a balení
Léčivá látka sestávající z rozdrobněných či práškových rostlin	Sběr rostlin a/nebo kultivace a sklizeň	Řezání/ rozdrobnění			Fyzikální zpracování a balení
Biotechnologie: fermentace/ buněčná kultura	Založení hlavní buněčné banky a pracovní buněčné banky	Údržba pracovní buněčné banky	Buněčná kultura a/nebo fermentace	Izolace a purifikace	Fyzikální zpracování a balení
„Klasická“ fermentace pro výrobu léčivé látky	Založení buněčné banky	Údržba buněčné banky	Zavedení buněk do fermentace	Izolace a purifikace	Fyzikální zpracování a balení

Zvýšení požadavků SVP



2 Řízení jakosti

2.1 Principy

- 2.10 Jakost má být odpovědností všech osob účastnících se výroby.
- 2.11 Každý výrobce má stanovit, zdokumentovat a implementovat účinný systém pro řízení jakosti, který zahrne aktivní účast managementu i příslušných pracovníků výroby.
- 2.12 Systém pro řízení jakosti má obsáhnout organizační strukturu, procesy a zdroje, stejně jako činnosti nutné pro zajištění jistoty, že léčivé látky splní své určené specifikace jakosti a čistoty. Veškeré činnosti dotýkající se jakosti mají být definovány a zdokumentovány.
- 2.13 Má existovat jednotka (jednotky) jakosti nezávislá na výrobě a plnící odpovědnosti zabezpečování jakosti i kontroly jakosti. Může mít podobu samostatných jednotek zabezpečování jakosti a kontroly jakosti, nebo podobu jedné osoby či skupiny, a to v závislosti na velikosti a struktuře organizace.
- 2.14 Mají být určeny osoby oprávněné k propouštění meziprojektů a léčivých látek.
- 2.15 Veškeré činnosti dotýkající se jakosti mají být zaznamenávány v době jejich provedení.
- 2.16 Každá odchylka od zavedených postupů má být zdokumentována a vysvětlena. Kritické odchylky mají být prošetřeny a šetření a jeho závěry zdokumentovány.
- 2.17 Žádný materiál nemá být propuštěn ani použit, dokud nebude uspokojivě ukončeno hodnocení jednotkou jakosti, pokud ovšem nejsou zavedeny vhodné systémy umožňující takovéto použití (např. propuštění v karanténě, jak je popsáno v oddíle 10.20, nebo použití surovin či meziprojektů čekajících na ukončení hodnocení).
- 2.18 Mají existovat postupy včasného oznamování pravidelných inspekcí, závažných nedostatků SVP, závad produktů a souvisejících opatření (např. reklamace jakosti, stahování, regulační kroky apod.) odpovědným vedoucím pracovníkům.
- 2.19 Pro spolehlivé dosahování požadované jakosti musí být podrobně navržen a důsledně zaveden do praxe systém jištění jakosti, který zahrnuje správnou výrobní praxi, kontrolu jakosti a řízení rizik pro jakost.

2.2 Řízení rizik pro jakost

- 2.20 Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivých látek. Může být aplikován jak prospektivně, tak retrospektivně.
- 2.21 Systém řízení rizik pro jakost má zajistit, aby:
- vyhodnocení rizika pro jakost bylo založeno na vědeckých základech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku bylo spojeno s ochranou pacienta prostřednictvím komunikace s tím, kdo léčivou látku použil,
 - pracnost, formálnost a dokumentace systému řízení rizik pro jakost byla přiměřená úrovni rizika.

Příklady postupů a použití řízení rizik pro jakost jsou uvedeny mimo jiné i v Doplňku 20.

2.3 Odpovědnosti jednotky jakosti

- 2.30 Jednotka jakosti se má účastnit všech záležitostí týkajících se jakosti.
- 2.31 Jednotka jakosti má revidovat a schvalovat všechny příslušné dokumenty týkající se jakosti.
- 2.32 Hlavní odpovědnosti nezávislé jednotky jakosti nemají být předávány jiným osobám. Tyto odpovědnosti mají být stanoveny písemně a mají zahrnovat, avšak nemají se nezbytně omezovat na následující:
1. propouštění či zamítání všech léčivých látek. Propouštění či zamítání meziproductů pro použití mimo dosah kontroly výrobní společnosti,
 2. zavedení systému pro propouštění či zamítání surovin, meziproductů, obalových materiálů a materiálů pro značení,
 3. přezkoumání ukončených záznamů o výrobě a laboratorní kontrole šarže kritických výrobních kroků před propuštěním léčivých látek k distribuci,
 4. zajištění toho, aby kritické odchylky byly prošetřeny a vyřešeny,
 5. schvalování všech specifikací a hlavních výrobních pokynů,
 6. schvalování všech postupů majících vliv na jakost meziproductů nebo léčivých látek,
 7. zajištění toho, aby probíhaly interní audity (vnitropodnikové kontroly),
 8. schvalování smluvních výrobců meziproductů a léčivých látek,
 9. schvalování změn s výrazným dopadem na jakost meziproductů či léčivých látek,
 10. přezkoumání a schvalování validačních protokolů a zpráv,
 11. zajištění toho, aby reklamace jakosti byly prošetřeny a vyřešeny,
 12. zajištění toho, aby se pro údržbu a kalibraci kritického zařízení používaly efektivní systémy,
 13. zajištění toho, aby materiály byly patřičně zkoušeny a výsledky zkoušek hlášeny,
 14. zajištění toho, aby byly evidovány údaje o stabilitě sloužící jako podklad pro datum přezkoušení, datum expirace a podmínky skladování léčivých látek a/nebo případných meziproductů a
 15. provádění přezkoumání jakosti productů (jak je stanoveno v oddíle 2.5).

2.4 Odpovědnost za činnosti výroby

Odpovědnost za činnosti výroby má být písemně popsána a má zahrnovat, avšak nemá se nezbytně omezovat na následující:

1. příprava, revize, schvalování a distribuce pokynů pro výrobu meziproductů nebo léčivých látek podle písemných postupů,
2. výroba léčivých látek a případně meziproductů podle předem schválených pokynů,
3. přezkoumání všech záznamů o výrobě šarží a zajištění toho, aby byly úplné a podepsané,
4. zajištění toho, aby veškeré odchylky ve výrobě byly hlášeny a vyhodnoceny a aby kritické odchylky byly prošetřeny a závěry zaznamenány,
5. zajištění toho, aby výrobní prostory byly čisté a, kde je třeba, dezinfikované,
6. zajištění toho, aby se prováděla nezbytná kalibrace a byly o ní vedeny záznamy,
7. zajištění toho, aby probíhala údržba prostor a zařízení a byly o ní vedeny záznamy,
8. zajištění toho, aby validační protokoly a zprávy byly revidovány a schvalovány,
9. vyhodnocování navrhovaných změn v produktu, procesu či zařízení a
10. zajištění toho, aby nové a případně upravené prostory a zařízení prošly kvalifikací.

2.5 Interní audity (vnitropodnikové kontroly)

- 2.50 Za účelem ověření souladu s principy SVP pro léčivé látky mají být prováděny pravidelné interní audity podle schváleného harmonogramu.
- 2.51 Zjištění auditu a nápravná opatření mají být zdokumentována a dána na vědomí odpovědným vedoucím pracovníkům firmy. Sjednaná nápravná opatření mají být provedena včas a efektivně.

2.6 Přezkoumání jakosti productu

- 2.60 Pravidelná přezkoumání jakosti léčivé látky mají být prováděna s cílem ověřit ustálenost procesu. Takováto přezkoumání mají být za normálních okolností prováděna a dokumentována každoročně a mají zahrnovat minimálně následující položky:
- přezkoumání výsledků kritické průběžné výrobní kontroly a kritické zkoušky léčivých látek,
 - přezkoumání všech šarží, které nespĺnily stanovené specifikace,
 - přezkoumání všech kritických odchylek či neshod a souvisejících šetření,
 - přezkoumání všech změn provedených v procesech či analytických metodách,
 - přezkoumání výsledků programu sledování stability,
 - přezkoumání všech vrácených productů, reklamací a stahování souvisejících s jakostí a
 - přezkoumání přiměřenosti nápravných opatření.
- 2.61 Výsledky tohoto přezkoumání mají být vyhodnoceny a má se posoudit, zda je třeba provést nějaká nápravná opatření či revalidaci. Důvody takového nápravného opatření mají být zdokumentovány. Sjednaná nápravná opatření mají být provedena včas a efektivně.

3 Pracovníci

3.1 Kvalifikace pracovníků

- 3.10 Pro výkon a dohled nad výrobou meziproduktů a léčivých látek má být vyčleněn přiměřený počet pracovníků s odpovídajícím vzděláním, školením a/nebo zkušenostmi.
- 3.11 Odpovědnosti všech pracovníků účastnících se výroby meziproduktů a léčivých látek mají být písemně specifikovány.
- 3.12 Pravidelně mají probíhat školení vedená kvalifikovanými jednotlivci a mají obsáhnout minimálně konkrétní operace, které pracovník provádí, a SVP ve vztahu k jeho zaměstnaneckým úkolům. Mají být vedeny záznamy o školení. Školení má být pravidelně posuzováno.

3.2 Osobní hygiena zaměstnanců

- 3.20 Pracovníci mají uplatňovat dobré hygienické a zdravotní návyky.
- 3.21 Pracovníci mají nosit čisté oblečení vhodné pro výkon výrobních činností, jichž se účastní, a podle potřeby se převlékat. Další ochranné pomůcky, jako je pokrývka hlavy, rukou a paží mají být používány, je-li třeba, aby se zabránilo kontaminaci meziproduktů a léčivých látek.
- 3.22 Pracovníci se mají vyhýbat přímému kontaktu s meziprodukty či léčivými látkami.
- 3.23 Kouření, jídlo, pití, žvýkání a ukládání potravin má být omezeno na určité vymezené prostory oddělené od výrobních prostor.
- 3.24 Pracovníci trpící infekčními chorobami či mající otevřené rány na odhalených částech těla se nemají účastnit činností, jimiž by mohli snížit jakost léčivých látek. Každá osoba, u níž se zjistí zřejmá choroba či otevřená rána (buď lékařským vyšetřením nebo ji zpozoruje nadřízený pracovník), má být vyčleněna z činností, při kterých by mohl její zdravotní stav negativně ovlivnit jakost léčivých látek, a to až do doby, dokud nedojde ke zlepšení tohoto stavu a nebo dokud kvalifikovaný lékařský personál nestanoví, že účast dané osoby neohroží bezpečnost či jakost léčivých látek.

3.3 Konzultanti

- 3.30 Konzultanti poskytující poradenství k výrobě a kontrole meziproduktů a léčivých látek mají mít dostatečné vzdělání a/nebo zkušenosti a/nebo mají být proškoleni, aby mohli poskytovat poradenství ve věci, pro niž byli najmutí.
- 3.31 Mají být vedeny záznamy o jménu, adrese, kvalifikaci a typu služby poskytované těmito konzultanty.

4 Budovy a zařízení

4.1 Návrh a výstavba

- 4.10 Budovy a prostory používané pro výrobu meziproduktů a léčivých látek mají být umístěny, navrženy a konstruovány tak, aby umožňovaly čištění, údržbu a provoz v závislosti na typu a fázi výroby. Prostory mají být také navrženy tak, aby se minimalizovala možná kontaminace. Pokud byly u meziproduktu či léčivé látky stanoveny mikrobiologické specifikace, mají být prostory také navrženy tak, aby se vhodně omezil kontakt s problematickými mikrobiologickými kontaminanty.
- 4.11 Velikost budov a prostor má umožnit přehledně ukládat zařízení a materiály, aby se zabránilo záměně a kontaminaci.
- 4.12 Pokud zařízení samo (např. uzavřené systémy) poskytuje přiměřenou ochranu materiálu, lze jej umístit venku.
- 4.13 Toky materiálu a personálu v budovách a prostorách mají být organizovány tak, aby se zabránilo záměnám a kontaminaci.
- 4.14 Pro následující činnosti mají existovat vyhrazené prostory či jiné systémy řízení:
 - příjem, identifikace, odběr vzorků a karanténa příchozích materiálů čekajících na propuštění či zamítnutí,
 - karanténa před propuštěním či zamítnutím meziproduktů a léčivých látek,
 - odběr vzorků meziproduktů a léčivých látek,
 - zadržení zamítnutých materiálů až do dalších dispozic (např. vrácení, opětovné zpracování či zničení),
 - uchovávání propuštěných materiálů,
 - výrobní operace,
 - operace balení a značení a
 - laboratorní operace.
- 4.15 Personál má mít k dispozici odpovídající čisté umývárny a toalety. Umývárny mají být vybaveny teplou a studenou vodou podle potřeby, mýdlem nebo detergentem, vysoušeči a ručníky na jedno použití. Umývárny a toalety mají být oddělené od výrobních prostor, ale snadno dostupné. V případě potřeby mají být k dispozici odpovídající sprchy a šatny.
- 4.16 Laboratorní prostory/operace mají být běžně oddělené od výrobních prostor. Některé laboratorní prostory, zejména ty, které se používají pro výrobní kontroly, mohou být umístěny ve výrobních prostorách za předpokladu, že operace výrobního procesu nebudou mít negativní dopad na přesnost laboratorních měření a že laboratoře a jejich provoz nebudou mít negativní dopad na výrobní proces nebo meziprodukt nebo léčivou látku.

4.2 Technické vybavení

- 4.20 Veškeré technické vybavení, které by mohlo mít vliv na jakost produktu (např. pára, plyny, stlačený vzduch, topení, větrání a klimatizace) má být kvalifikováno a příslušně monitorováno a v případě překročení limitů mají být přijata opatření. Výkresy těchto technických systémů mají být k dispozici.
- 4.21 Odpovídající větrání, filtrace vzduchu a odsávací zařízení mají být instalovány podle potřeby. Tyto systémy mají být navrženy a konstruovány tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace a křížové kontaminace a mají obsahovat zařízení pro kontrolu tlaku vzduchu, mikroorganismů (je-li třeba), prachu, vlhkosti a teploty podle potřeb dané fáze výroby. Zvláštní pozornost má být věnována prostorám, kde jsou léčivé látky vystaveny vlivům prostředí.
- 4.22 Pokud se vzduch vrací oběhem do výrobních prostor, mají být přijata příslušná opatření pro kontrolu rizika kontaminace a křížové kontaminace.
- 4.23 Trvale instalované potrubí má být patřičně identifikováno. Toho lze dosáhnout označením jednotlivých vedení, dokumentací či počítačovými kontrolními systémy, nebo jinými prostředky. Potrubí má být umístěno tak, aby se předešlo kontaminaci meziprojektu nebo léčivé látky.
- 4.24 Odtoky mají mít odpovídající velikost a v případě potřeby mají být vybaveny sifonem nebo vhodným zařízením zabráňujícím zpětnému nasávání.

4.3 Voda

- 4.30 Voda používaná při výrobě léčivých látek má být prokazatelně vhodná pro daný účel použití².
- 4.31 Technologická voda má, pokud není odůvodněno jinak, vyhovovat alespoň směrnici Světové zdravotnické organizace (WHO) pro jakost pitné vody.
- 4.32 Pokud pitná voda nemůže dostatečně zajistit jakost léčivé látky a je zapotřebí přísnějších specifikací pro chemickou a/nebo mikrobiologickou jakost vody, mají být stanoveny odpovídající specifikace pro fyzikální/chemické vlastnosti, celkové počty mikroorganismů, specifické organismy a/nebo endotoxiny.
- 4.33 Pokud je voda používaná ve výrobě upravována výrobcem tak, aby bylo dosaženo definované jakosti, má být proces úpravy vody validován a monitorován s patřičnými limity pro zavedení nápravných opatření.
- 4.34 Pokud výrobce nesterilní léčivé látky zamýšlí nebo deklaruje její vhodnost pro použití v dalším zpracování při výrobě sterilního léčivého přípravku, má být voda používaná ve stádiu konečné izolace a purifikace monitorována a kontrolovány celkové počty mikroorganismů, specifické organismy a endotoxiny.

4.4 Vyčleněné prostory

- 4.40 Při výrobě silně alergizujících materiálů, jako jsou peniciliny či cefalosporiny, se mají používat vyhrazené jednoúčelové výrobní prostory, které mohou zahrnovat zařízení, vzduchotechniku, a/nebo výrobní zařízení.
- 4.41 Vyhrazené jednoúčelové výrobní prostory mají být také uváženy v případech, kdy se jedná o materiály infekční povahy či materiály vysoce farmakologicky účinné nebo toxické (např. určité steroidy nebo cytotoxické a protirakovinné agens), pokud nejsou zavedeny a dodržovány validované postupy inaktivace a/nebo čištění.
- 4.42 Mají být přijata a zavedena vhodná opatření zabráňující křížové kontaminaci personálem, materiálem apod. pohybujícím se z jednoho vyhrazeného prostoru do druhého.
- 4.43 Žádné výrobní činnosti (včetně vážení, mletí nebo balení) vysoce toxických nefarmaceutických materiálů, jako jsou herbicidy a pesticidy, nemají být vykonávány v budovách a/nebo na zařízení, které se používají pro výrobu léčivých látek. Manipulace s těmito vysoce toxickými nefarmaceutickými materiály a jejich skladování mají být oddělené od léčivých látek.

4.5 Osvětlení

- 4.50 Všechny prostory mají být vybaveny odpovídajícím osvětlením umožňujícím čištění, údržbu a správnost operací.

4.6 Kanalizace a odpady

- 4.60 Kanalizace (splašky) a odpady (např. pevný odpad, tekutý odpad nebo plynné vedlejší produkty z výroby) v budovách a z budov a jejich bezprostředního okolí mají být zneškodňovány včas, bezpečně a hygienicky. Nádoby a/nebo potrubí pro odpadní materiál mají být jednoznačně identifikovány.

4.7 Sanitace a údržba

- 4.70 Budovy používané ve výrobě meziprojektů a léčivých látek mají být patřičně udržovány a uchovávány v čistotě.
- 4.71 Mají být stanoveny písemné postupy ukládající odpovědnost za hygienu a popisující harmonogramy a způsoby čištění, zařízení a materiály, které se mají používat při čištění budov a vybavení.
- 4.72 Pokud je nutno, mají být stanoveny také písemné postupy pro používání vhodných rodenticidů, insekticidů, fungicidů, vykuřovacích prostředků, čisticích a sanitačních prostředků, aby se zabránilo kontaminaci zařízení, surovin, obalových materiálů, materiálů pro značení, meziprojektů a léčivých látek.

² Při rozhodování o jakosti vody používané ve výrobě léčivých látek se přihlíží k požadavkům CPMP/QWP/158/01 Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use

5 Výrobní zařízení

5.1 Návrh a konstrukce

- 5.10 Zařízení používané ve výrobě meziproduktů a léčivých látek má mít vhodný design a odpovídající velikost, a má být umístěno vhodně s ohledem na jeho účel použití, čištění, případnou sanitaci a údržbu.
- 5.11 Zařízení má být konstruováno tak, aby povrchy přicházející do styku se surovinami, meziprodukty nebo léčivými látkami nezměnily jakost meziproduktů nebo léčivých látek do té míry, že by nevyhověla oficiálním či jiným zavedeným specifikacím.
- 5.12 Výrobní zařízení se má používat pouze v rámci kvalifikovaného provozního rozmezí.
- 5.13 Hlavní zařízení (např. reaktory, skladovací nádoby) a trvale instalované výrobní linky používané ve výrobě meziproduktů či léčivých látek mají být patřičně identifikovány.
- 5.14 Veškeré látky související s provozem zařízení, jako jsou mazadla, topné kapaliny či chladicí média, se nemají dostat do styku s meziprodukty či léčivými látkami, aby nedošlo k ovlivnění jejich jakosti do té míry, že by nevyhověly oficiálním či jiným zavedeným specifikacím. Případné odchylky mají být vyhodnoceny, aby se zajistilo, že nemají škodlivé účinky na způsobilost či účel materiálu. Pokud je možné, mají být používány potravinářské oleje a mazadla.
- 5.15 Uzavřené zařízení má být používáno všude, kde je to vhodné. Pokud je použito otevřené zařízení, nebo pokud je zařízení otevřeno, mají být přijata příslušná zvláštní opatření, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.
- 5.16 Má být uchováván soubor aktuálních výkresů zařízení a kritických instalací (např. přístrojové techniky a technického vybavení).

5.2 Údržba a čištění zařízení

- 5.2 Pro preventivní údržbu zařízení mají být stanoveny harmonogramy a postupy (včetně přidělení odpovědností).
- 5.21 Pro čištění zařízení a jeho následné propuštění k užití ve výrobě meziproduktů a léčivých látek mají být stanoveny písemné postupy. Postupy čištění mají obsahovat dostatečné podrobnosti umožňující obsluhujícímu personálu vyčistit každý typ zařízení reprodukovatelným a účinným způsobem. Tyto postupy mají zahrnovat následující:
 - přidělení odpovědností za čištění zařízení,
 - harmonogramy čištění včetně případných sanitačních harmonogramů,
 - úplný popis postupů a materiálů, včetně ředění čisticích prostředků používaných pro čištění zařízení,
 - kde je třeba, pokyny pro demontáž a opětovnou montáž jednotlivých součástí zařízení, zajišťující správné vyčištění,
 - pokyny pro odstranění nebo smazání identifikace předchozí šarže,
 - pokyny pro ochranu čistého zařízení před kontaminací před použitím,
 - kontrola čistoty zařízení těsně před použitím, je-li proveditelná, a
 - případně stanovení maximální doby, která může uplynout mezi dokončením zpracování a čištěním zařízení.
- 5.22 Zařízení a nástroje mají být vyčištěny, uloženy a případně podrobeny sanitaci nebo sterilizovány, aby se zabránilo přenosu materiálu, který by změnil jakost meziproduktu či léčivé látky do té míry, že by nevyhověla oficiálním či jiným zavedeným specifikacím.
- 5.23 Pokud je zařízení určeno k nepřetržité výrobě či nárazové výrobě po sobě následujících šarží téhož meziproduktu či léčivé látky, má se čistit ve vhodných intervalech, aby se zabránilo vzniku nánosů znečišťujících látek a jejich přenosu (např. rozkladné produkty či problematické úrovně mikroorganismů).
- 5.24 Zařízení bez vyhrazeného účelu má být čištěno mezi výrobou různých materiálů, aby se zabránilo křížové kontaminaci.
- 5.25 Kritéria přijatelnosti pro rezidua a volba čisticích postupů a čisticích prostředků mají být definovány a odůvodněny.
- 5.26 Zařízení má být vhodným způsobem identifikováno ve smyslu jeho obsahu a stavu čistoty.

5.3 Kalibrace

- 5.30 Kontrolní, vážící, měřicí, monitorovací a zkušební zařízení, které je kritické pro zabezpečování jakosti meziproduktů a léčivých látek, má být kalibrováno v souladu s písemnými postupy a stanoveným harmonogramem.
- 5.31 Kalibrace zařízení mají být prováděny s použitím standardů navázaných na certifikované standardy, pokud tyto existují.
- 5.32 Mají se vést záznamy o těchto kalibracích.
- 5.33 Aktuální stav kalibrace kritického zařízení má být znám a ověřitelný.
- 5.34 Nemají se používat přístroje, které nesplňují kalibrační kritéria.
- 5.35 Odchylky od schválených norem kalibrace kritických přístrojů mají být prošetřeny, aby se zjistilo, zda mohou ovlivnit jakost meziproduktu/meziproduktů nebo léčivých látek vyráběných pomocí tohoto zařízení od doby poslední vyhovující kalibrace.

5.4 Systémy řízené počítačem (automatizované systémy)

- 5.40 Automatizované systémy související s SVP mají být validovány. Hloubka a rozsah validace závisí na různorodosti, složitosti a kritickém významu automatizované aplikace.
- 5.41 Příslušná instalační kvalifikace a operační kvalifikace mají prokázat vhodnost počítačového hardwaru a softwaru pro plnění uložených úkolů.
- 5.42 Komerčně nabízený software, který byl kvalifikován, nevyžaduje tutéž úroveň zkoušení. Pokud stávající systém nebyl validován při instalaci, lze provést retrospektivní validaci, pokud je k dispozici příslušná dokumentace.

- 5.43 Systémy řízené počítačem mají mít dostatečné kontroly chránící před neoprávněným přístupem a změnami dat. Mají být zavedeny kontroly zabraňující vynechání údajů (např. vypnutí systému, aniž by byla data uložena). U každé změny dat má existovat záznam o předchozím zadání, autorovi změny a době, kdy byla změna provedena.
- 5.44 Pro provoz a údržbu automatizovaných systémů mají být k dispozici písemné postupy.
- 5.45 Pokud jsou kritická data zadávána ručně, má existovat dodatečná kontrola přesnosti zadání. Tu může zajistit druhý operátor nebo samotný systém.
- 5.46 Události související se systémy řízenými počítačem, které by mohly ovlivnit jakost meziproductů nebo léčivých látek, nebo spolehlivost záznamů či výsledků zkoušek, mají být zaznamenány a prošetřeny.
- 5.47 Změny v systémech řízených počítačem mají být prováděny podle změnového postupu a být formálně autorizovány, zdokumentovány a otestovány. Mají být vedeny záznamy o všech změnách, včetně úprav a zdokonalení hardwaru, softwaru a jiných kritických komponent systému. Tyto záznamy mají prokázat, že je zachován validovaný stav systému.
- 5.48 Pokud by porucha či selhání systému mělo za následek trvalou ztrátu záznamů, má být k dispozici záložní systém. Prostředky zajišťující ochranu dat mají být stanoveny pro všechny systémy řízené počítačem.
- 5.49 Data mohou být vedle Systému řízeného počítačem zaznamenávána ještě jiným způsobem.

6 Dokumentace a záznamy

6.1 Systém dokumentace a specifikace

- 6.10 Veškeré dokumenty související s výrobou meziproductů nebo léčivých látek mají být vyhotoveny, schváleny a distribuovány v souladu s písemnými postupy. Tyto dokumenty mohou mít papírovou či elektronickou podobu.
- 6.11 Vydání, revize, nahrazení a stažení všech dokumentů má být řízeno a má být vedena historie revizí.
- 6.12 Má být stanoven postup pro uchovávání všech příslušných dokumentů (např. historických zpráv o vývoji, zpráv o zvyšování kapacity, zpráv o technických přenosech, zpráv o validaci procesů, záznamů o školení, záznamů o výrobě, kontrole jakosti a distribuci). Doba uchovávání těchto dokumentů má být stanovena.
- 6.13 Veškeré záznamy o výrobě, kontrole a distribuci mají být uchovávány alespoň po dobu jednoho roku od data ukončení použitelnosti šarže. U všech léčivých látek s datem přezkoušení se mají záznamy uchovávat alespoň po dobu tří let od úplné distribuce šarže.
- 6.14 Pokud jsou do záznamů vkládány vpisky, má tak být činěno nesmazatelně, v místech k tomu určených, přímo po provedení činnosti a s identifikací autora vpisku. Opravy těchto vpisků mají být opatřeny datem a podepsány, přičemž má být zachována čitelnost původního textu.
- 6.15 Po dobu archivace originály či kopie záznamů mají být dobře dostupné v závodě, kde probíhaly činnosti popisované v záznamech. Záznamy, které lze urychleně získat z jiného místa elektronickými či jinými prostředky, jsou přijatelné.
- 6.16 Specifikace, pokyny, postupy a záznamy mohou být uchovávány buď v podobě originálů nebo přesných kopií, jako jsou fotokopie, mikrofilmy, mikrofiše, či jiné přesné reprodukce původních záznamů. Pokud se používají takové reprodukční techniky, jako jsou mikrofilmy nebo elektronické záznamy, mají být běžně k dispozici vhodná vyhledávací zařízení a prostředky pro vytištění papírového výtisku.
- 6.17 Specifikace mají být stanoveny a zdokumentovány pro suroviny, případně meziproducty, léčivé látky, obalové materiály a materiály pro značení. Dále je vhodné mít specifikace pro některé další materiály, jako jsou výrobní pomůcky, těsnicí vložky nebo jiné materiály používané ve výrobě meziproductů či léčivých látek, které by mohly mít kritický vliv na jakost. Mají být stanovena a zdokumentována kritéria přijatelnosti pro průběžné výrobní kontroly.
- 6.18 Pokud jsou na dokumentech používány elektronické podpisy, mají být ověřené a zabezpečené.

6.2 Záznamy o čišťení a používání zařízení

- 6.20 Záznamy o provozu základního zařízení, jeho čišťení, sanitaci, a/nebo sterilizaci a údržbě mají obsahovat datum, případně čas, produkt a číslo každé šarže zpracovávané na zařízení a osobu, která prováděla čišťení a údržbu.
- 6.21 Pokud je zařízení vyhrazeno k výrobě jednoho meziproductu nebo léčivé látky, potom nejsou zapotřebí jednotlivé záznamy o zařízení, pokud šarže meziproductu či léčivé látky na sebe dohledatelně navazují. V případě, že se používá vyhrazené zařízení, mohou záznamy o čišťení, údržbě a použití tvořit součást záznamu o šarži, či být vedeny samostatně.

6.3 Záznamy o surovinách, meziproductech a materiálech určených ke značení a balení léčivých látek

- 6.30 Mají být vedeny záznamy, které budou obsahovat následující:
 - jméno výrobce, identitu a množství každé zásilky jednotlivých šarží surovin, meziproductů či materiálů určených ke značení a balení léčivých látek, jméno dodavatele, kontrolní číslo/čísla dodavatele, pokud jsou známa, či jiné identifikační číslo, číslo přidělené při příjmu a datum příjmu,
 - výsledky všech provedených testů a zkoušek a jejich závěry,
 - záznamy udávající použití materiálů,
 - dokumentace zkoušek a přezkoumání shody materiálů určených ke značení a balení léčivých látek se stanovenými specifikacemi, a
 - konečné rozhodnutí o zamítnutých surovinách, meziproductech a materiálech určených ke značení a balení léčivých látek.
- 6.31 Vzorové (schválené) štítky mají být uchovávány pro srovnání s vydanými štítky.

6.4 Řídicí pokyny pro výrobu (Řídicí záznamy o výrobě a kontrole)

- 6.40 Aby se zajistila jednotnost šarží, mají být připraveny řídicí pokyny pro výrobu jednotlivých meziproduktů a léčivých látek, mají být opatřeny datem a podepsány jednou osobou a nezávisle zkontrolovány, datovány a podepsány pracovníkem jednotky jakosti.
- 6.41 Řídicí pokyny pro výrobu mají obsahovat následující:
- název vyráběného meziproduktu nebo léčivé látky a případně identifikační kód referenčního dokumentu,
 - úplný seznam surovin a meziproduktů označených názvem nebo kódy dostatečně konkrétními pro identifikaci všech zvláštních charakteristik jakosti,
 - přesně uvedené množství nebo poměr jednotlivých surovin či meziproduktů, které mají být použity, včetně měrné jednotky. pokud není množství pevně stanoveno, má být zahrnut i výpočet pro všechny velikosti šarže nebo podíly produkce. v oprávněných případech mají být zahrnuty i změny množství,
 - místo výroby a hlavní výrobní zařízení, která mají být použita,
 - podrobné pokyny pro výrobu, včetně následujícího:
 - pořadí, které musí být dodrženo,
 - rozmezí výrobních parametrů, které mají být použity,
 - pokyny pro odběr vzorků a průběžné výrobní kontroly a případně jejich kritéria přijatelnosti,
 - časové limity pro dokončení jednotlivých kroků zpracování a/nebo případně celého procesu,
 - rozmezí předpokládaného výtěžku v příslušných fázích zpracování či čase,
 - případně zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržet, a vzájemné odkazy na ně a
 - pokyny pro skladování meziproduktu či léčivé látky, aby byla zajištěna jejich použitelnost, včetně obalových materiálů a materiálů pro značení a zvláštních podmínek uchovávání, případně s časovými limity.

6.5 Záznamy o výrobě šarží (Záznamy o výrobě a kontrole šarží)

- 6.50 Záznamy o výrobě šarží mají být připravovány pro každý meziprodukt a každou léčivou látku a mají obsahovat úplné informace související s výrobou a kontrolou jednotlivých šarží. Záznam o výrobě šarže má být před vydáním zkontrolován, aby se zajistilo, že se jedná o správnou verzi a o čitelnou a přesnou reprodukci příslušného řídicího pokynu pro výrobu. Pokud je záznam o výrobě šarže vytvořen z jednotlivé části řídicího dokumentu, pak má obsahovat odkaz na aktuální řídicí pokyn pro výrobu, který se používá.
- 6.51 Tyto záznamy by měly být očíslovány jednoznačným číslem šarže nebo identifikačním číslem a při vydání opatřeny datem a podpisem. V kontinuální výrobě může sloužit jako jednoznačný identifikační znak kód produktu společně s datem a časem až do chvíle, než je přiděleno konečné číslo.
- 6.52 Zápisy o dokončení jednotlivých významných kroků v záznamech o výrobě šarží (záznamy o výrobě a kontrole šarží) mají zahrnovat následující:
- datum a případně čas,
 - identifikaci hlavních použitých zařízení (např. reaktory, sušárny, mlýny apod.),
 - konkrétní identifikaci jednotlivých šarží, včetně hmotnosti, nebo jinak vyjádřeného množství a čísla šarže surovin, meziproduktů nebo jiných opakovaně zpracovávaných materiálů používaných ve výrobě,
 - skutečné výsledky zaznamenané u kritických parametrů výroby,
 - veškeré provedené odběry vzorků,
 - podpisy osob provádějících a přímo dohlížejících na jednotlivé kritické kroky v provozu,
 - výsledky průběžných výrobních kontrol a laboratorních kontrol,
 - skutečný výtěžek v dané fázi či čase,
 - popis balení a štítku meziproduktu či léčivé látky,
 - prodejní štítek léčivé látky nebo meziproduktu, pokud je nabízen k prodeji,
 - veškeré zjištěné odchylky, jejich vyhodnocení, případně provedené šetření nebo odkaz na toto šetření, pokud je uchováváno samostatně a
 - výsledky zkoušek pro propuštění.
- 6.53 Mají být stanoveny a dodržovány písemné postupy pro šetření kritických odchylek nebo případů, kdy šarže, meziprodukt nebo léčivá látka nevyhovuje specifikacím. Šetření má být rozšířeno i na další šarže, které by mohly mít souvislost s danou odchylkou či nesplněnými specifikacemi.

6.6 Záznamy o laboratorních kontrolách

- 6.60 Záznamy o laboratorních kontrolách mají obsahovat úplné údaje odvozené od všech zkoušek provedených za účelem zajištění shody se stanovenými specifikacemi a normami, včetně zkoušek a stanovení obsahů, následovně:
- popis vzorků přijatých ke zkoušení, včetně názvu či zdroje materiálu, čísla šarže nebo jiného jednoznačného kódu, datum odebrání vzorku, a případně množství a datum přijetí vzorku ke zkoušení,
 - uvedení jednotlivých použitých zkušebních metod nebo odkaz na ně,
 - uvedení hmotnosti nebo jinak vyjádřeného množství vzorku používaného v jednotlivých zkouškách podle popisu uvedeného v postupu zkoušení, údaje o přípravě a zkoušení referenčních látek, zkoumadel a porovnávacích roztoků, nebo odkazy na ně,
 - úplný záznam primárních údajů získaných z jednotlivých zkoušek, vedle grafů, tabulek a spekter pořízených laboratorními přístroji, které jsou patřičně označené tak, aby byl zřejmý konkrétní zkoušený materiál a šarže,
 - záznam o všech výpočtech provedených v souvislosti se zkouškou, včetně např. měrných jednotek, faktorů konverze a ekvivalenčních faktorů,
 - uvedení výsledků zkoušky a jejich porovnání se zavedenými kritérii přijatelnosti,

- podpis osoby, která provedla jednotlivé zkoušky a datum (data) jejich provedení a
 - datum a podpis druhé osoby dokladující, že byla zkontrolována přesnost a úplnost původních záznamů a jejich soulad se stanovenými normami.
- 6.61 Mají také být vedeny úplné záznamy pro:
- veškeré změny zavedené analytické metody,
 - periodická kalibrace laboratorních přístrojů, zařízení, měřidel a záznamových prostředků,
 - veškeré zkoušky stability provedené u léčivé látky a
 - šetření výsledků mimo limit specifikace (OOS).

6.7 Kontrola záznamů o výrobě šarže

- 6.70 Mají být stanoveny a dodržovány písemné postupy pro kontrolu a schvalování záznamů o výrobě šarží a laboratorních kontrolách, a to včetně balení a značení, aby se zjistilo, jak meziprodukt nebo léčivá látka vyhovuje stanoveným specifikacím předtím, než bude šarže propuštěna či distribuována.
- 6.71 Záznamy o kritických krocích procesů ve výrobě šarže a laboratorních kontrolách mají být zkontrolovány a schváleny jednotkou jakosti předtím, než bude šarže léčivé látky propuštěna nebo distribuována. Záznamy o nekritických krocích procesů ve výrobě šarže a laboratorních kontrolách mohou zkontrolovat kvalifikovaní pracovníci výroby či jiné organizační jednotky podle postupů schválených jednotkou jakosti.
- 6.72 Veškeré zprávy o odchylkách, šetření a výsledcích mimo limit specifikace mají být zkontrolovány v rámci kontroly záznamů o šarži předtím, než bude šarže propuštěna.
- 6.73 Jednotka jakosti může předat výrobní jednotce odpovědnost a pravomoc k propouštění meziproduktů, s výjimkou těch, které jsou zasílány mimo dosah kontroly výrobní společnosti.

7 Skladové hospodářství

7.1 Obecné kontroly

- 7.10 Mají být stanoveny písemné postupy popisující přejímku, identifikaci, karanténu, skladování, manipulaci, odběr vzorků, zkoušení a schválení či zamítnutí materiálů.
- 7.11 Výrobci meziproduktů a/nebo léčivých látek mají mít systém pro hodnocení dodavatelů kritických materiálů.
- 7.12 Materiály mají být nakupovány podle sjednaných specifikací, a to od dodavatele nebo dodavatelů schválených jednotkou jakosti.
- 7.13 Pokud není dodavatel kritického materiálu jeho výrobcem, musí výrobce meziproduktů a/nebo léčivých látek znát jméno a adresu výrobce tohoto materiálu.
- 7.14 Změna zdroje kritické suroviny se má řídit oddílem 13, Kontrola změn.

7.2 Přejímka a karanténa

- 7.20 Při přejímce a před převzetím má být každá obalová jednotka s materiálem vizuálně zkontrolována, zda je správně označena (včetně vztahu mezi názvem, který používá dodavatel, a názvem, který je používán interně, pokud se tyto dva liší), zda není poškozena, zda nejsou porušeny plomby a zda nejeví známky neoprávněného vniknutí či kontaminace. Materiály mají být v karanténě, dokud u nich nebude proveden odběr vzorků a příslušné zkoušky a dokud nebudou propuštěny k použití.
- 7.21 Předtím, než budou příchozí materiály smíchány se stávajícími zásobami (např. rozpouštědla nebo látky v zásobnících), mají být identifikovány jako správné, případně zkoušeny, a propuštěny. Mají být stanoveny postupy zabráňující nesprávnému zaskladnění nových materiálů ke stávajícím zásobám.
- 7.22 Pokud se uskuteční hromadné dodávky v nevyhrazených cisternách, mají existovat záruky, že nedojde ke křížové kontaminaci z cisterny. Toho lze dosáhnout pomocí jednoho nebo několika z následujících prostředků:
- osvědčení o vyčistění,
 - zkouška na stopové nečistoty,
 - audit dodavatele.
- 7.23 Velké úložné kontejnery a k nim příslušné rozdělovací potrubí, plnicí a vypouštěcí trubky mají být patřičně identifikovány.
- 7.24 Každé obalové jednotce nebo skupině obalových jednotek (šaržím) materiálů má být přiřazen jednoznačný kód, číslo šarže nebo příjmové číslo, jimiž by byly identifikovány. Toto číslo se má používat v záznamech o umístění/manipulaci s jednotlivými šaržemi. Má být zaveden systém identifikace stavu jednotlivých šarží.

7.3 Odběr vzorků a zkoušení příchozích výrobních materiálů

- 7.30 Má být prováděna minimálně jedna zkouška ověřující totožnost jednotlivých šarží materiálu, s výjimkou materiálů níže uvedených v odstavci 7.32. Namísto dalších zkoušek lze použít analytický certifikát od dodavatele, a to za předpokladu, že výrobce má zavedený systém hodnocení dodavatelů.
- 7.31 Schválení dodavatele má zahrnovat hodnocení, které je dostatečným průkazem (např. historie jakosti dodávek), že výrobce může důsledně poskytovat materiál vyhovující specifikacím. Před omezením interního zkoušení má být provedena úplná analýza alespoň u tří šarží. Minimálně má ovšem být prováděna úplná analýza v patřičných intervalech a má být porovnávána s analytickými certifikáty. Spolehlivost analytických certifikátů má být pravidelně kontrolována.
- 7.32 Výrobní pomůcky, nebezpečné nebo vysoce toxické suroviny nebo jiné speciální materiály či materiály převáděné do jiné jednotky pod kontrolou společnosti nemusejí být zkoušeny, pokud je předložen analytický certifikát výrobce

prokazující shodu těchto surovin se stanovenými specifikacemi. Vizuální kontrola obalů, štítků a zaznamenání čísel šarží má napomoci při stanovení totožnosti těchto materiálů. Absence interního zkoušení těchto materiálů má být odůvodněna a zdokumentována.

- 7.33 Vzorky mají být reprezentativní pro šarži nebo materiál, z nichž jsou odebírány. Postupy odběru vzorků mají určovat počet obalových jednotek, z nichž mají být vzorky odebrány, z jaké části obalové jednotky mají být odebrány a jaké množství materiálu má být odebráno z jednotlivých obalových jednotek. Počet obalových jednotek, z nichž mají být odebrány vzorky, a velikost vzorků mají vycházet z plánu odběru vzorků, který zohledňuje kritický význam materiálu, jeho proměnlivost, dodavatelskou historii jakosti a množství potřebné k analýze.
- 7.34 Odběr vzorků má probíhat na určených místech a postupy navrženými za účelem zabránit kontaminaci materiálu, z něž jsou vzorky odebírány, i kontaminaci ostatních materiálů.
- 7.35 Obalové jednotky, z nichž jsou vzorky odebírány, mají být otevírány opatrně a poté opět uzavírány. Mají být označeny tak, aby bylo patrné, že vzorek byl odebrán.

7.4 Skladování

- 7.40 Manipulace a skladování materiálů mají probíhat takovým způsobem, aby se zabránilo degradaci, kontaminaci a křížové kontaminaci.
- 7.41 Materiály uchovávané v lepenkových bubnech, pytlích či krabicích nemají být uloženy na podlaze a, je-li třeba, mají mezi nimi být takové mezery, aby umožňovaly čištění a prohlídku.
- 7.42 Materiály mají být skladovány za takových podmínek a po takovou dobu, aby nebyla nepříznivě ovlivněna jejich jakost, a mají být běžně řízeny tak, aby se vždy nejdříve spotřebovaly nejstarší zásoby.
- 7.43 Určité materiály ve vhodných obalových jednotkách lze skladovat venku, a to za předpokladu, že identifikační štítky zůstanou čitelné a že obalové jednotky budou před otevřením a použitím patřičně očištěny.
- 7.44 Zamítnuté materiály mají být identifikovány a kontrolovány v rámci karanténního systému, aby se zabránilo jejich neoprávněnému použití ve výrobě.

7.5 Přehodnocení

- 7.50 Materiály mají být příslušně přehodnocovány, aby se zjistilo, zda jsou vhodné k použití (např. po prodlouženém skladování či poté, kdy byly vystaveny teplu či vlhkosti).

8 Výroba a průběžné výrobní kontroly

8.1 Výrobní operace

- 8.10 Suroviny pro meziprodukty nebo léčivé látky mají být váženy a odměřovány za vhodných podmínek, které neovlivní jejich použitelnost. Zařízení na vážení a odměřování mají svou přesností vyhovovat účelu použití.
- 8.11 Pokud je materiál rozdělován pro pozdější použití ve výrobních operacích, má být obalová jednotka, do níž je materiál ukládán, vhodná a má být označena tak, aby byly k dispozici následující informace:
- název materiálu a/nebo kód položky,
 - příjmové či kontrolní číslo,
 - hmotnost či jinak vyjádřené množství materiálu v nové obalové jednotce a
 - případně datum přehodnocení či opakování zkoušky.
- 8.12 Kritické operace vážení, odměřování nebo rozdělování se mají konat za přítomnosti další osoby nebo být podrobeny odpovídající kontrole. Před použitím mají pracovníci výroby ověřit, zda se jedná o ty materiály, které jsou uvedeny v záznamech o šarži daného meziprojektu nebo léčivé látky.
- 8.13 Jiné kritické činnosti mají probíhat za přítomnosti další osoby nebo být podrobeny odpovídající kontrole.
- 8.14 Skutečný výtěžek má být porovnáván s předpokládaným výtěžkem v určených krocích výrobního procesu. Předpokládané výtěžky a jejich příslušná rozmezí mají být stanoveny na základě údajů z předchozí výroby laboratorních, pilotních či výrobních šarží. Odchytky ve výtěžku související s kritickými výrobními kroky mají být prošetřeny, aby se stanovil jejich dopad na výslednou jakost takto ovlivněných šarží.
- 8.15 Veškeré odchytky mají být zdokumentovány a vysvětleny. Veškeré kritické odchytky mají být prošetřeny.
- 8.16 Výrobní stav hlavních jednotek zařízení má být uveden buď na jednotlivých jednotkách zařízení, nebo v příslušné dokumentaci, počítačových kontrolních systémech či pomocí jiných prostředků.
- 8.17 Materiály, které mají být opětovně zpracovány nebo přepracovány, mají být příslušně řízeny, aby se zabránilo neoprávněnému užití.

8.2 Časové limity

- 8.20 Pokud jsou specifikovány časové limity v řídicích pokynech pro výrobu (viz 6.41), mají být plněny, aby se zajistila jakost meziprojektů a léčivých látek. Odchytky mají být zdokumentovány a vyhodnoceny. Časové limity mohou být nevhodné při zpracování na cílovou hodnotu (např. úprava pH, hydrogenace, sušení podle předem stanovené specifikace), protože dokončení reakcí či kroků procesu je dáno odběrem vzorků a zkoušením prováděným v procesu.
- 8.21 Meziprodukty uchovávané pro další zpracování mají být skladovány za příslušných podmínek zajišťujících jejich použitelnost.

8.3 Odběr vzorků z výroby a průběžné výrobní kontroly

- 8.30 Mají být stanoveny písemné postupy pro sledování průběhu a kontrolu provedení výrobních kroků, které způsobují variabilitu v charakteristice jakosti meziproductů a léčivých látek. Výrobní kontroly a jejich kritéria přijatelnosti mají být definovány na základě informací získaných během vývojové fáze nebo na základě historických dat.
- 8.31 Kritéria přijatelnosti a typ a rozsah zkoušení mohou záviset na povaze vyráběného meziproductu či léčivé látky, na prováděné reakci či výrobním kroku a na míře, v níž proces vnáší variabilitu do jakosti productu. Méně přísné průběžné výrobní kontroly mohou být namísto v prvních krocích zpracování, zatímco přísnější kontroly mohou být vhodné pro pozdější kroky zpracování (např. kroky izolace a purifikace).
- 8.32 Kritické průběžné výrobní kontroly (a sledování kritických procesů), včetně kontrolních bodů a postupů, mají být písemně uvedeny a schváleny jednotkou jakosti.
- 8.33 Průběžné výrobní kontroly může provádět kvalifikovaný personál výrobního oddělení a proces lze upravovat bez předchozího schválení jednotkou jakosti, pokud prováděné úpravy nepřekročí předem stanovené limity schválené jednotkou jakosti. Veškeré zkoušky a výsledky mají být plně zdokumentovány a tvořit součást záznamu o šarži.
- 8.34 Písemné postupy mají popisovat způsoby odběru vzorků u výrobních materiálů, meziproductů a léčivých látek. Plány a postupy odběru vzorků mají vycházet z vědecky podložené praxe odběru vzorků.
- 8.35 Odběr vzorků z výroby má probíhat podle postupů navržených s cílem zabránit kontaminaci materiálu, z něž je vzorek odebrán, a jiných meziproductů a léčivých látek. Mají být stanoveny postupy zajišťující neporušenost vzorků po odběru.
- 8.36 Šetření výsledků mimo limit specifikace není běžně zapotřebí u zkoušek průběžné výrobní kontroly, které jsou prováděny za účelem sledování a/nebo úpravy procesu.

8.4 Mísení šarží meziproductů či léčivých látek

- 8.40 Pro potřeby tohoto dokumentu je mísení definováno jako proces kombinování materiálů v rámci stejné specifikace za účelem vytvoření homogenního meziproductu nebo léčivé látky. Míchání frakcí z jediné šarže v rámci výrobního procesu (např. sběr několika dávek centrifugy z jediné krystalizační šarže) nebo kombinace frakcí z několika šarží pro další zpracování je považováno za součást výrobního procesu a nepovažuje se za mísení.
- 8.41 Šarže, které nevyhovely specifikacím, nemají být míseny s ostatními šaržemi proto, aby bylo dosaženo souladu se specifikacemi. Každá šarže, která je začleněna do směsi, má být vyrobena stanoveným způsobem a před smísením má být individuálně zkoušena a shledána vyhovující příslušným specifikacím.
- 8.42 Přípustné operace mísení zahrnují, ale nejsou omezeny na následující:
- mísení malých šarží za účelem zvýšení velikosti šarže,
 - mísení zbytků (tj. relativně malých množství izolovaného materiálu) ze šarží téhož meziproductu nebo léčivé látky za účelem vytvoření jedné šarže.
- 8.43 Procesy mísení mají být přiměřeně kontrolovány a dokumentovány a smíšená šarže má být případně zkoušena, aby se zjistilo, zda bylo dosaženo shody se stanovenými specifikacemi.
- 8.44 Záznam o procesu mísení šarže má umožnit dohledání jednotlivých šarží, které tvoří směs.
- 8.45 Kde jsou fyzikální vlastnosti léčivých látek kritické (např. léčivé látky, které mají být užívány v podobě pevných lékových forem či suspenzí), mají být operace mísení validovány, aby se prokázala homogenita kombinované šarže. Validace má zahrnovat zkoušky kritických vlastností (např. distribuce velikosti částic, sypná hmotnost a hustota po setřesení), které mohou být ovlivněny procesem mísení.
- 8.46 Pokud by mísení mohlo negativně ovlivnit stabilitu, mají být provedeny zkoušky stability finálních směsných šarží.
- 8.47 Datum expirace či datum přezkoušení směsné šarže má vycházet z data výroby nejstaršího zbytku šarže či šarže ve směsi.

8.5 Kontrola kontaminace

- 8.50 Zbytky materiálů lze přenášet do následných šarží téhož meziproductu nebo léčivé látky, pokud je zavedena náležitá kontrola. Příkladem je zbytek přiléhající ke stěně mikronizéru, zbytková vrstva vlhkých krystalů zůstávající v nádobě centrifugy po vyprázdnění a zbylá tekutina či krystaly z procesní nádoby při přenosu materiálu do dalšího kroku v procesu. Takovýto přenos nemá mít za následek přenos rozkladných productů či mikrobiální kontaminace, které by mohly nepříznivě změnit stanovený profil nečistot léčivé látky.
- 8.51 Výrobní operace mají probíhat způsobem, který zabrání kontaminaci meziproductů a léčivých látek jinými materiály.
- 8.52 Pokud dochází k manipulaci s léčivou látkou po její purifikaci, mají být přijata zvláštní opatření za účelem zamezit kontaminaci.

9 Balení a označování totožnosti léčivých látek a meziproductů

9.1 Obecně

- 9.10 Mají existovat písemné postupy popisující přejímku, identifikaci, karanténu, odběr vzorků, prověřování a/nebo zkoušení a propouštění obalových materiálů a štítků a manipulaci s nimi.
- 9.11 Obalové materiály a štítky mají odpovídat stanoveným specifikacím. Ty, které nevyhoví takovému specifikacím, mají být zamítnuty, aby se předešlo jejich použití k operacím, pro které nejsou vhodné.
- 9.12 Mají být vedeny záznamy o všech zásilkách štítků a obalových materiálů uvádějící přejímku, prověření nebo zkoušky a zda byly přijaty nebo zamítnuty.

9.2 Materiály pro balení

- 9.20 Obalové jednotky mají poskytovat náležitou ochranu proti znehodnocení či kontaminaci meziprojektu nebo léčivé látky, k němuž může dojít při přepravě a doporučeném skladování.
- 9.21 Obalové jednotky mají být čisté a, kde je to dáno povahou meziprojektu nebo léčivé látky, mají být podrobeny sanitaci, aby se zajistila jejich použitelnost pro daný účel. Tyto obalové jednotky nemají být reaktivní, aditivní či nasákavé, aby nedošlo ke změně jakosti meziprojektu či léčivé látky nad určené limity.
- 9.22 Pokud jsou obalové jednotky používány opakovaně, mají být čištěny podle dokumentovaných postupů a veškeré předchozí štítky mají být odstraněny či zamazány.

9.3 Vydávání a kontrola štítků

- 9.30 Přístup do prostor pro skladování štítků mají mít pouze oprávnění pracovníci.
- 9.31 Mají být uplatňovány postupy pro srovnání množství vydaných, použitých a vrácených štítků a pro vyhodnocení nesrovnalostí mezi počtem označených obalových jednotek a počtem vydaných štítků. Takovéto nesrovnalosti mají být prošetřeny a šetření má být schváleno jednotkou jakosti.
- 9.32 Veškeré přebytečné štítky nesoucí čísla šarží či jiné tištěné informace o šarži mají být zlikvidovány. Vrácené štítky mají být uchovávány a skladovány takovým způsobem, který zabrání záměně a zajistí patřičnou identifikaci.
- 9.33 Zastaralé či prošlé štítky mají být zlikvidovány.
- 9.34 Tiskařská zařízení používaná pro tisk štítků pro operace balení mají být kontrolována, aby se zajistilo, že všechny potisky se shodují s tiskem uvedeným v záznamu o výrobě šarže.
- 9.35 U tištěných štítků vydaných pro šarži má být pečlivě zkontrolována správná totožnost a shoda se specifikacemi v řídicím záznamu o výrobě. Výsledek tohoto zkoumání má být zdokumentován.
- 9.36 Tištěný štítek představující vzor používaných štítků má tvořit součást záznamu o výrobě šarže.

9.4 Operace balení a značení

- 9.40 Mají existovat zdokumentované postupy, které mají zajišťovat použití správných obalových materiálů a štítků.
- 9.41 Operace značení mají být navrženy tak, aby se předešlo záměně. Mají být prostorově či fyzicky odděleny od operací, do nichž vstupují jiné meziprojektu či léčivé látky.
- 9.42 Štítky používané na obalových jednotkách meziprojektů či léčivých látek mají udávat název či identifikační kód, číslo šarže produktu a případně podmínky skladování, pokud takováto informace má kritický význam pro zajištění jakosti meziprojektu či léčivé látky.
- 9.43 Pokud se počítá s tím, že meziprojekt či léčivá látka bude přesunuta mimo dosah kontroly systému skladového hospodářství výrobce, má štítek nést i jméno a adresu výrobce, obsahované množství a zvláštní podmínky pro přepravu a jiné zvláštní zákonné požadavky. U meziprojektů či léčivých látek s datem expirace má toto datum být vyznačeno na štítku a na analytickém certifikátu. U meziprojektů či léčivých látek s datem přezkoušení má toto datum být vyznačeno na štítku a/nebo na analytickém certifikátu.
- 9.44 Prostory pro balení a značení mají být zkontrolovány těsně před zahájením provozu, aby se zajistilo, že byly odstraněny veškeré materiály, které nejsou potřebné pro příští operaci balení. Toto ověření má být zaneseno do záznamů o výrobě šarže, do provozního deníku zařízení či jiného systému dokumentace.
- 9.45 Zabalené a označené meziprojektu a léčivé látky mají být zkontrolovány, aby se zajistilo, že obalové jednotky v šarži jsou opatřeny správnými štítky. Tato kontrola má tvořit součást operace balení. Výsledky těchto kontrol mají být zaneseny do záznamů o výrobě nebo kontrole šarží.
- 9.46 Obalové jednotky s meziprojektu nebo léčivými látkami, které se přepravují mimo dosah kontroly výrobce, mají být zaplombovány takovým způsobem, aby případné porušení či absence plomby upozornilo příjemce na možnost změny obsahu.

10 Skladování a distribuce

10.1 Skladové postupy

- 10.10 Mají být k dispozici prostory pro skladování všech materiálů za vhodných podmínek (např. kontrolovaná teplota a případně vlhkost). O těchto podmínkách mají být vedeny záznamy, pokud jsou tyto podmínky kritické pro zachování charakteristiky materiálu.
- 10.11 Pokud neexistuje alternativní systém pro prevenci nechtěného či neoprávněného použití materiálů, které jsou v karanténě, zamítnuté, vrácené nebo stažené, mají být stanoveny vyhrazené prostory pro jejich dočasné uložení, dokud nepadne rozhodnutí o jejich budoucím použití.

10.2 Distribuční postupy

- 10.20 Léčivé látky a meziprojektu mají být propuštěny k distribuci teprve tehdy, až je propustí jednotka jakosti. Léčivé látky a meziprojektu mohou být přesouvány v karanténě do jiné jednotky spadající pod kontrolu společnosti, pokud tak povolí jednotka jakosti a pokud jsou zavedeny příslušné kontroly a dokumentace.
- 10.21 Léčivé látky a meziprojektu mají být přepravovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv na jejich jakost.
- 10.22 Zvláštní podmínky přepravy či skladování léčivých látek či meziprojektů mají být uvedeny na štítku.
- 10.23 Výrobce má zajistit, že smluvní přepravce zajišťující dopravu léčivých látek či meziprojektů je obeznámen s příslušnými podmínkami přepravy a skladování a že se jimi řídí.

10.24 Má být zaveden systém, kterým lze urychleně zjistit distribuci jednotlivých šarží meziproduktů a/nebo léčivých látek, aby je bylo možno stáhnout.

11 Laboratorní kontroly

11.1 Obecné kontroly

- 11.10 Nezávislá jednotka jakosti má mít k dispozici odpovídající laboratorní prostory.
- 11.11 Mají existovat zdokumentované postupy popisující odběr vzorků, zkoušení, schvalování či zamítnutí materiálů a zaznamenávání a uchovávání laboratorních údajů. Laboratorní údaje mají být vedeny v souladu s oddílem 6.6.
- 11.12 Veškeré specifikace, plány odběrů vzorků a zkušební postupy mají být vědecky podloženy a mají vhodně zajišťovat shodu surovin, meziproduktů, léčivých látek, štítků a obalových materiálů se stanovenými normami jakosti a/nebo čistoty. Specifikace a zkušební postupy mají být též v souladu s těmi, které tvoří součást registrace/evidence. Mohou existovat i specifikace doplňující specifikace uvedené v registraci/evidenci. Specifikace, plány odběrů vzorků a zkušební postupy, včetně jejich změn, mají být navrženy příslušnou organizační jednotkou a revidovány a schvalovány jednotkou jakosti.
- 11.13 Pro léčivé látky mají být stanoveny příslušné specifikace, a to v souladu s přijatými normami a výrobním postupem. Tyto specifikace mají zahrnovat kontrolu nečistot (např. organických nečistot, anorganických nečistot a zbytkových rozpouštědel). Pokud má léčivá látka specifikaci mikrobiologické čistoty, mají být stanoveny a dodržovány vhodné akční limity pro celkový počet mikroorganismů a specifické mikroorganismy. Pokud má léčivá látka specifikaci pro endotoxiny, mají být stanoveny a dodržovány vhodné akční limity.
- 11.14 Laboratorní kontroly mají být dodržovány a mají být dokumentovány v době, kdy jsou prováděny. Veškeré odchylky od výše uvedených postupů mají být zdokumentovány a vysvětleny.
- 11.15 Veškeré získané výsledky, které nevyhoví specifikacím, mají být prošetřeny a zdokumentovány podle postupu. Tento postup má vyžadovat analýzu dat, posouzení toho, zda se vyskytl závažný problém, uložení úkolů ve věci nápravných opatření a závěry. Veškeré opakované odběry vzorků a opakované zkoušky po výsledcích, které nevyhověly specifikacím, mají probíhat v souladu s dokumentovaným postupem.
- 11.16 Zkoumadla a porovnávací roztoky mají být připravovány a značeny podle písemných postupů. Pro zkoumadla nebo porovnávací roztoky mají být používány vhodné doby použitelnosti.
- 11.17 Primární referenční látky (standardy) mají být získány pro výrobu léčivých látek dle potřeby. Zdroj každé primární referenční látky má být zdokumentován. Mají být vedeny záznamy o skladování a použití primární referenční látky podle doporučení dodavatele. Primární referenční látky získané z oficiálně uznávaného zdroje se běžně používají bez zkoušení, pokud jsou uchovávány za podmínek odpovídajících doporučením dodavatele.
- 11.18 Pokud není možno získat primární referenční látku z uznávaného zdroje, lze zavést „interní primární standard“. Mají proběhnout příslušné zkoušky, aby se úplně stanovila totožnost a čistota primární referenční látky. Má být vedena příslušná dokumentace o těchto zkouškách.
- 11.19 Sekundární referenční látky (standardy) mají být řádně připraveny, identifikovány, zkoušeny, schváleny a skladovány. Před prvním použitím má být stanovena vhodnost každé šarže sekundární referenční látky srovnáním s primární referenční látkou. Každá šarže sekundární referenční látky má být pravidelně překvalifikována v souladu s písemným protokolem.

11.2 Zkoušení meziproduktů a léčivých látek

- 11.20 U každé šarže meziproduktu a léčivé látky mají být provedeny laboratorní zkoušky, aby se zjistila shoda se specifikacemi.
- 11.21 Profily nečistot popisující identifikované a neidentifikované nečistoty přítomné v typické šarži vyrobené v konkrétním kontrolovaném výrobním procesu mají být běžně stanoveny pro každou léčivou látku. Profil nečistot má zahrnovat totožnost nebo některé kvalitativní analytické znaky (např. retenční čas), rozsah jednotlivých pozorovaných nečistot a klasifikaci jednotlivých identifikovaných nečistot (např. organická, anorganická, rozpouštědla). Profil nečistot běžně závisí na výrobním procesu a původu léčivé látky. Profily nečistot obvykle nejsou nutné u léčivých látek pocházejících z rostlinných a živočišných tkání. Biotechnologické úvahy jsou obsaženy v ICH Pokynech Q6B.
- 11.22 Profil nečistot má být v patřičných intervalech porovnáván s profilem nečistot předloženým regulační autoritě či s historickými údaji, aby bylo možno zjistit změny v léčivých látkách vznikajících úpravami surovin, provozních parametrů zařízení či výrobního postupu.
- 11.23 U každé šarže meziproduktu a léčivé látky mají být provedeny příslušné mikrobiologické zkoušky, pokud je specifikována mikrobiální jakost.

11.3 Validace analytických procesů

Viz oddíl 12.

11.4 Analytický certifikát

- 11.40 Na vyžádání má být pro každou šarží meziproduktu či léčivé látky vydán autentický analytický certifikát.
- 11.41 Informace o názvu meziproduktu či léčivé látky, případně jejich jakostního stupně, čísla šarže a data propuštění mají být uvedeny v analytickém certifikátu. U meziproduktů nebo léčivých látek, kde je stanoveno datum expirace, má být toto datum uvedeno na štítku i v analytickém certifikátu. U meziproduktů či léčivých látek s datem přezkoušení má být toto datum vyznačeno na štítku a/nebo v analytickém certifikátu.

- 11.42 Certifikát má uvádět všechny zkoušky provedené v souladu s požadavky lékopisu či zákazníka, včetně limitů přijatelnosti a výsledných číselných hodnot (pokud jsou výsledky zkoušek číselné).
- 11.43 Certifikát má být opatřen datem a podpisem oprávněných pracovníků jednotky jakosti a má udávat jméno, adresu a telefon původního výrobce. Pokud analýzu provedl subjekt zajišťující opětovné balení či opětovné zpracování, má analytický certifikát uvádět jméno, adresu a telefon tohoto subjektu a odkaz na jméno původního výrobce.
- 11.44 Pokud jsou nové certifikáty vystavovány subjekty provádějícími opětovné balení či opětovné zpracování, mají tato osvědčení uvádět jméno, adresu a telefon laboratoře, která analýzu provedla. Dále mají obsahovat odkaz na jméno a adresu původního výrobce a na původní atest šarže, jehož kopie má být přiložena.

11.5 Monitorování stability léčivých látek

- 11.50 Má být navržen a zdokumentován program monitorování za účelem sledování charakteru stability léčivých látek a jeho výsledky mají být používány pro potvrzení vhodných podmínek skladování a data přezkoušení či data expirace.
- 11.51 Zkušební postupy používané pro zkoušení stability mají být validovány a mají indikovat stabilitu.
- 11.52 Stabilitní vzorky mají být uchovávány v obalových jednotkách, které simulují prodejní obal. Např. pokud je léčivá látka prodávána v pytlích uložených v lepenkových bubnech, mohou být stabilitní vzorky uloženy v pytlích z téhož materiálu a v menších bubnech podobného či identického složení, jako je materiál prodejních bubnů.
- 11.53 Do programu monitorování stability mají být běžně zařazeny první tři komerční výrobní šarže, aby se potvrdilo datum přezkoušení či expirace. Pokud ovšem údaje z předchozích studií ukazují na předpoklad, že daná léčivá látka zůstane stabilní po dobu alespoň dvou let, lze použít i méně než tři šarže.
- 11.54 Poté má být přiřazena do programu monitorování stability alespoň jedna šarže vyrobené léčivé látky ročně (s výjimkou let, kdy není vyrobena žádná taková šarže), a má být zkoušena alespoň jednou ročně, aby se potvrdila stabilita.
- 11.55 U léčivých látek s krátkou dobou použitelnosti má zkoušení probíhat častěji. Např. u těch biotechnologických/biologických a jiných léčivých látek, jejichž doba použitelnosti nepřekračuje jeden rok, mají být získány stabilitní vzorky a mají být zkoušeny jednou za měsíc po dobu prvních tří měsíců a poté v tříměsíčních intervalech. Pokud existují údaje potvrzující, že stabilita léčivé látky není ohrožena, lze uvažovat o vypuštění konkrétních zkušebních intervalů (např. zkoušení po devíti měsících).
- 11.56 Tam, kde je to vhodné, mají stabilitní podmínky skladování odpovídat pokynům ICH ke stabilitě.

11.6 Stanovení data expirace a data přezkoušení

- 11.60 Pokud se počítá s tím, že meziproduct bude přenesen mimo dosah kontroly systému skladového hospodářství výrobce a je stanoveno datum expirace nebo datum přezkoušení, mají být k dispozici informační podklady o stabilitě (např. publikovaná data, výsledky zkoušek).
- 11.61 Datum expirace nebo přezkoušení léčivé látky má vycházet z vyhodnocení dat odvozených ze studií stability. Obvyklou praxí je použití data přezkoušení, nikoliv data expirace.
- 11.62 Předběžné datum expirace nebo přezkoušení léčivé látky může vycházet z pilotních šarží, pokud: 1) je u pilotních šarží používán takový způsob výroby a postupy, které simulují finální proces, který má být použit pro výrobu v komerčním měřítku a 2) jakost léčivých látek je reprezentativní pro materiál, který má být použit v komerčním měřítku.
- 11.63 Pro účely přezkoušení má být odebrán reprezentativní vzorek.

11.7 Referenční vzorky

- 11.70 Balení a uchování referenčních vzorků je prováděno za účelem možného budoucího hodnocení jakosti šarží léčivých látek, a nikoliv pro účely zkoušení stability v budoucnosti.
- 11.71 Příslušně označené referenční vzorky každé šarže léčivé látky mají být uchovávány po dobu jednoho roku od data expirace šarže stanoveného výrobcem, nebo po dobu tří let od distribuce šarže, podle toho, která z těchto dob je delší. U léčivých látek s datem přezkoušení mají být uchovávány podobné referenční vzorky po dobu tří let od ukončení distribuce šarže výrobcem.
- 11.72 Referenční vzorek má být uchováván ve stejném systému balení jako léčivá látka nebo v takovém, který je rovnocenný či lépe chrání než systém prodejního balení. Mají být uchovávána dostatečná množství pro provedení alespoň dvou analýz v plném rozsahu lékopisného článku nebo, pokud není k dispozici lékopisný článek, dvou plných analýz dle specifikace.

12 Validace

12.1 Validací politika

- 12.10 Obecná firemní politika, záměry a přístup k validaci, včetně validace výrobních postupů, postupů čištění, analytických metod, postupů průběžných výrobních kontrol, systémů řízených počítačem a osob odpovědných za návrh, revizi, schvalování a dokumentaci jednotlivých validačních fází, mají být zdokumentovány.
- 12.11 Kritické parametry/vlastnosti mají být běžně stanoveny ve vývojové fázi nebo na základě historických údajů a mají být stanovena rozmezí nutná pro reprodukovatelný provoz. Toto má zahrnovat následující:
- definování léčivé látky ve smyslu jejích kritických znaků produktu,

- identifikace parametrů procesu, které by mohly ovlivnit kritické jakostní znaky léčivé látky,
- stanovení rozmezí jednotlivých kritických parametrů procesu, u nichž se předpokládá, že budou použity v průběhu rutinních výrobních a procesních kontrol.

12.12 Validace se má vztahovat i na ty operace, které byly určeny jako kritické pro jakost a čistotu léčivé látky.

12.2 Validační dokumentace

12.20 Má být vytvořen písemný validační protokol, kterým se určí, jak bude probíhat validace určitého procesu. Protokol má být zkontrolován a schválen jednotkou jakosti a dalšími určenými jednotkami.

12.21 Validační protokol má specifikovat kritické kroky procesu a kritéria přijatelnosti, stejně jako typ validace, která má být provedena (např. retrospektivní, prospektivní, konkurentní) a kolikrát proces proběhne.

12.22 Má být připravena validační zpráva, která odkazuje na validační protokol a má shrnovat získané výsledky, uvádět připomínky ke zjištěným odchylkám a vyvozovat patřičné závěry, včetně doporučených změn za účelem nápravy nedostatků.

12.23 Veškeré odchylky od validačního protokolu mají být zdokumentovány a příslušně odůvodněny.

12.3 Kvalifikace

12.30 Před zahájením činností procesu validace má být provedena úplná kvalifikace kritického zařízení a pomocných systémů. Kvalifikace obvykle představuje provedení následujících činností, a to jednotlivě či v kombinaci:

- Kvalifikace návrhu (DQ): Dokumentované ověření toho, že návrh prostor, systémů a zařízení je vhodný pro zamýšlený účel.
- Instalační kvalifikace (IQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a systémy v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, odpovídají schválenému návrhu a doporučením výrobce a/nebo požadavkům uživatele.
- Operační kvalifikace (OQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a systémy v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu.
- Procesní kvalifikace (PQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a pomocné systémy v podobě, v níž jsou propojeny, mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací.

12.4 Přístupy k procesní validaci

12.40 Procesní validace (PV) je dokumentovaný doklad toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může účinně a reprodukovatelně pracovat a produkovat meziproduct nebo léčivou látku vyhovující předem daným specifikacím a požadavkům na jakost.

12.41 Existují tři přístupy k validaci. Upřednostňuje se prospektivní validace, ale vyskytují se výjimky, kdy lze použít i ostatní přístupy. Tyto přístupy a možnosti jejich využití jsou uvedeny níže.

12.42 Prospektivní validace má být běžně prováděna u všech procesů léčivých látek, jak je definováno v odstavci 12.12. Prospektivní validace prováděná u procesu léčivé látky má být dokončena před komerční distribucí konečného léčivého přípravku vyrobeného z dané léčivé látky.

12.43 Konkurentní validace může být provedena, pokud nejsou k dispozici údaje z opakovaných výrobních běhů vzhledem k tomu, že byl vyroben jen omezený počet šarží léčivé látky, šarže léčivé látky jsou vyráběny zřídka, či šarže léčivé látky jsou vyráběny validovaným procesem, který byl modifikován. Před dokončením konkurentní validace lze propustit šarže a použít je v konečném léčivém přípravku pro komerční distribuci na základě podrobného monitorování a zkoušení šarží léčivé látky.

12.44 Výjimku pro retrospektivní validaci lze učinit u dobře zavedených procesů, které byly užívány bez výrazných změn v jakosti léčivé látky kvůli změnám v surovinách, zařízení, systémech, prostor či výrobním procesu. Tento přístup k validaci lze použít v případech, kdy:

- (1) byly identifikovány kritické jakostní znaky a kritické parametry procesů,
- (2) byla stanovena vhodná průběžná výrobní kontrola a kritéria přijatelnosti pro ně,
- (3) nedošlo k významným selháním procesů/produktů, které by mohlo být způsobeno jinými příčinami, než je chyba obsluhujícího personálu či selhání zařízení, které nesouvisí s jeho vhodností a
- (4) byly stanoveny profily nečistot u stávající léčivé látky.

12.45 Šarže vybrané pro retrospektivní validaci mají být reprezentativní pro všechny šarže vyrobené během kontrolovaného období, včetně všech šarží, které nevyhověly specifikacím, a mají početně dostačovat k prokázání ustálenosti procesu. Uchovávané vzorky lze zkoušet za účelem získání údajů pro retrospektivní validaci procesu.

12.5 Program procesní validace

12.50 Počet procesních běhů pro validaci má záviset na složitosti procesu či na rozsahu a významu zvažované změny v procesu. Pro prospektivní a konkurentní validaci mají být použity tři po sobě jdoucí výrobní šarže, ale mohou vyvstat situace, kdy jsou opodstatněny i další běhy procesu, aby se prokázala ustálenost procesu (např. komplexní procesy léčivých látek nebo procesy léčivých látek s prodlouženou dobou dokončení). Pro retrospektivní validaci mají být obvykle zkoumány údaje o deseti až třiceti po sobě následujících šaržích, aby se posoudila ustálenost procesu, ale v odůvodněných případech lze zkoumat i menší počet šarží.

12.51 V průběhu studií procesní validace mají být kontrolovány a monitorovány kritické parametry procesů. Parametry procesů, které nesouvisí s jakostí, jako jsou proměnné kontrolované s cílem minimalizovat spotřebu energie či chod zařízení, nemusejí být zařazeny do procesní validace.

12.52 Procesní validace má potvrdit, že profil nečistot jednotlivých léčivých látek splňuje dané limity. Profil nečistot má být srovnatelný a nebo lepší než historická data a případně profil stanovený během vývoje procesu či pro šarže použité pro klinické a toxikologické studie.

12.6 Periodické posouzení validovaných systémů

- 12.60 Systémy a procesy mají být pravidelně vyhodnocovány, aby se ověřilo, zda stále pracují platným způsobem. V případech, kdy nebyly provedeny žádné významné změny v systémech či procesech a přezkoumání jakosti potvrdí, že systém či proces důsledně produkuje materiál, který vyhovuje svým specifikacím, není obvykle potřeba provádět revalidaci.

12.7 Validace čištění

- 12.70 Postupy čištění mají být běžně validovány. Validace čištění se má obvykle zaměřovat na situace či kroky procesů, v nichž vyvstává nejvyšší možnost ohrožení jakosti léčivé látky kontaminací či přenosem materiálů. Např. v počátečních fázích výroby nemusí být nutné validovat postupy čištění zařízení, pokud jsou rezidua odstraněna v následných krocích purifikace.
- 12.71 Validace postupů čištění má odrážet skutečné vzorové postupy používání zařízení. Pokud jsou různé léčivé látky nebo meziproducty vyráběny ve stejném zařízení a toto zařízení se čistí v rámci stejného procesu, lze vybrat reprezentativní meziproduct nebo léčivou látku pro validaci čištění. Tento výběr by měl vycházet z rozpustnosti a obtížnosti čištění a výpočtu limitů reziduí na základě účinnosti, toxicity a stability.
- 12.72 Protokol o validaci čištění má popisovat zařízení, které má být čištěno, postupy, materiály a přijatelné úrovně čištění, parametry, které mají být kontrolovány a monitorovány, a analytické postupy. Protokol má také určovat, jaký typ vzorků má být odebrán, a způsob jejich odběru a značení.
- 12.73 Odběr vzorků má zahrnovat stírání, vymývání či příslušné alternativní způsoby (např. přímá extrakce), aby byla zjištěna rozpustná i nerozpustná rezidua. Použité postupy odběru vzorků mají umožnit kvantitativní měření reziduí zůstávajících na povrchu zařízení po vyčištění. Odběr vzorků stěrem může být nepraktický, pokud nejsou povrchy přicházející do styku s produktem snadno přístupné vzhledem k provedení zařízení a/nebo omezením procesu (např. vnitřní povrchy hadic, přepravní potrubí, nádrže reaktorů s malými otvory či s manipulací toxických materiálů a drobná složitá zařízení, jako jsou mikronizéry či mikrofluidizéry).
- 12.74 Mají být používány validované analytické postupy, které citlivě zjišťují rezidua či znečišťující látky. Detekční limit jednotlivých analytických postupů má být dostatečně citlivý pro zjištění přijatelných hladin reziduí či znečišťujících látek. Má být stanovena dosažitelná úroveň výtěžnosti dané metody. Limity reziduí mají být praktické, dosažitelné, ověřitelné a vycházející z neškodlivějšího rezidua. Limity mohou být stanoveny na základě minima známé farmakologické, toxikologické či fyziologické aktivity léčivé látky či její neškodlivější složky.
- 12.75 Studie čištění/sanitace zařízení se mají věnovat mikrobiologické kontaminaci a kontaminaci endotoxiny u těch procesů, kde je zapotřebí snížit celkový počet mikroorganismů či endotoxiny v léčivé látce, či u jiných procesů, kde se může objevit obava z takovéto kontaminace (např. nesterilní léčivé látky používané ve výrobě sterilních produktů).
- 12.76 Postupy čištění, pokud jsou používány v průběhu pravidelné výroby, mají být monitorovány ve vhodných intervalech, aby se zajistilo, že jsou účinné. Kde je to proveditelné, může být čistota zařízení monitorována analytickým zkoušením a vizuální prohlídkou. Vizuální kontrola má umožnit zjištění hrubé kontaminace koncentrované v malých místech, která by jinak mohla uniknout pozornosti při odběru vzorků a/nebo analýze.

12.8 Validace analytických metod

- 12.80 Analytické metody mají být validovány, pokud není příslušná používaná metoda obsažena v příslušném lékopise či jiném uznávaném standardním prameni. Vhodnost všech používaných zkušebních metod má být nicméně ověřena v rámci skutečných podmínek použití a má být zdokumentována.
- 12.81 Metody mají být validovány s ohledem na charakteristiky obsažené v pokynech ICH pro validaci analytických metod. Stupeň prováděné analytické validace má odrážet účel analýzy a fázi výrobního procesu.
- 12.82 Před zahájením validace analytických metod má být uvážena patřičná kvalifikace analytického zařízení.
- 12.83 Mají být vedeny úplné záznamy o veškerých modifikacích validovaných analytických metod. Takovéto záznamy mají obsahovat důvod modifikace a příslušné údaje sloužící k ověření toho, že tato modifikace má stejně přesné a spolehlivé výsledky jako zavedená metoda.

13 Kontrola změn

- 13.10 Má být zaveden formální systém kontroly změn pro vyhodnocování veškerých změn, které mohou ovlivnit výrobu a kontrolu meziproductů či léčivých látek.
- 13.11 Písemnými postupy mají být stanoveny: identifikace, dokumentace, příslušné revize a schvalování změn v surovinách, specifikace, analytické metody, prostory, podpůrné systémy, zařízení (včetně počítačového hardwaru), kroky zpracování, obalové materiály a materiály pro značení a počítačový software.
- 13.12 Veškeré návrhy na významné změny SVP mají být navrženy, zrevidovány a schváleny příslušnými organizačními jednotkami a zrevidovány a schváleny jednotkou jakosti.
- 13.13 Má být vyhodnocen možný dopad navrhované změny na jakost meziproductu či léčivé látky. Klasifikační postup by mohl napomoci stanovení úrovně zkoušení, validace a dokumentace potřebné k odůvodnění změn validovaného procesu. Změny lze klasifikovat (jako drobné či významné) podle jejich povahy a rozsahu a podle účinků, které mohou tyto změny v procesu způsobit. Na základě vědeckého úsudku má být stanoveno, jaké dodatečné zkoušky a validační studie jsou vhodné pro odůvodnění změny ve validovaném procesu.
- 13.14 Při zavádění schválených změn mají být přijata opatření zajišťující, že veškerá dokumentace, v níž se změna projevuje, bude zrevidována.
- 13.15 Po zavedení změny má proběhnout hodnocení prvních šarží vyrobených nebo testovaných v rámci změny.

- 13.16 Má být zhodnocena možnost, zda kritické změny ovlivní stanovená data přezkoušení či expirace. V případě nutnosti lze zařadit vzorky meziprojektu nebo léčivé látky vyrobené modifikovaným procesem do programu zrychlené stability a/nebo je přiřadit do programu sledování stability.
- 13.17 Výrobci stávající lékové formy mají být vyrozuměni o změnách oproti zavedeným výrobním postupům a postupům výrobní kontroly, které mohou mít vliv na jakost léčivé látky.

14 Zamítnutí a opakované použití materiálů

14.1 Zamítnutí

- 14.10 Meziprojektu a léčivé látky, které nevyhoví specifikacím, mají být označeny jako nevyhovující a dány do karantény. Tyto meziprojektu či léčivé látky lze opětovně zpracovat či přepracovat podle níže uvedeného popisu. Má být zaznamenána poslední dispozice zamítnutého materiálu.

14.2 Opětovné zpracování

- 14.20 Vrácení meziprojektu či léčivých látek, včetně takových, které se neshodují s normami či specifikacemi, do procesu a opětovné zpracování krokem opakované krystalizace či jinými příslušnými kroky chemické či fyzikální manipulace (např. destilace, filtrace, chromatografie, mletí), které tvoří součást zavedeného výrobního procesu, je obecně považováno za přijatelné. Pokud je ovšem takovéto opětovné zpracování používáno u většiny šarží, má se stát součástí standardního výrobního postupu.
- 14.21 Pokračování výrobního kroku poté, kdy výsledky průběžné výrobní kontroly ukázaly, že krok je neúplný, je považováno za součást normálního procesu. Toto se nepovažuje za opětovné zpracování.
- 14.22 Zavedení nezreagovaného materiálu zpět do procesu a zopakování chemické reakce je považováno za opětovné zpracování, pokud se ovšem nejedná o součást zavedeného procesu. Takovému opětovnému zpracování má předcházet pečlivé hodnocení zajišťující, že jakost meziprojektu či léčivé látky nebude nepříznivě ovlivněna možným vznikem vedlejších produktů a nadměrně zreagovaných materiálů.

14.3 Přepracování

- 14.30 Před přijetím rozhodnutí o přepracování šarží, které nejsou ve shodě se stanovenými normami či specifikacemi, má být prošetřen důvod této neshody.
- 14.31 Šarže, které byly přepracovány, mají být patřičně vyhodnoceny, zkoušeny, podle potřeby provedeny i zkoušky stability, a zdokumentovány, aby se prokázalo, že přepracovaný produkt je stejně jakostní jako produkt vytvořený původním procesem. Pro postupy přepracování je zpravidla vhodným přístupem konkurentní validace. Ta umožňuje, aby byl v protokolu definován proces přepracování, a poté lze připravit zprávu a propustit šarži, jakmile se zjistí, že je přijatelná.
- 14.32 Postupy mají stanovit srovnávání profilu nečistot u jednotlivých přepracovaných šarží a šarží vyrobených zavedeným procesem. Pokud jsou obvyklé analytické metody nevyhovující pro charakterizaci přepracované šarže, mají být uplatněny další metody.

14.4 Regenerace materiálů a rozpouštědel

- 14.40 Regenerace reagujících složek, meziprojektu nebo léčivých látek (např. z matečného louhu nebo filtrátů) je považována za přijatelnou, pokud existují schválené postupy pro regeneraci a regenerované materiály vyhovují specifikacím vhodným pro jejich účel použití.
- 14.41 Rozpouštědla lze regenerovat a opětovně používat v týchž procesech nebo v jiných procesech za předpokladu, že postupy regenerace jsou kontrolovány a monitorovány, aby se zajistilo, že rozpouštědla před opětovným použitím či smícháním s ostatními schválenými materiály vyhoví příslušným normám.
- 14.42 Nepoužitá a regenerovaná rozpouštědla a činidla lze kombinovat, pokud příslušné zkoušky prokázaly, že jsou vhodná pro všechny výrobní procesy, v nichž mají být použita.
- 14.43 Použití regenerovaných rozpouštědel, matečných louhů a jiných regenerovaných materiálů má být přiměřeně zdokumentováno.

14.5 Vracení

- 14.50 Vracené meziprojektu či léčivé látky mají být jako takové označeny a dány do karantény.
- 14.51 Pokud podmínky, za jakých byly vrácené meziprojektu či léčivé látky skladovány či přepravovány před vrácením a během jejich vracení, nebo stav jejich obalů vyvolávají pochybnosti o jejich jakosti, mají být vrácené meziprojektu či léčivé látky podle vhodnosti opětovně zpracovány, přepracovány nebo zlikvidovány.
- 14.52 Mají být vedeny záznamy o vrácených meziprojektu či léčivých látkách. Dokumentace jednotlivých vrácených meziprojektu či léčivých látek má zahrnovat následující položky:
- jméno a adresa příjemce
 - vrácený meziprojektu nebo léčivá látka, číslo šarže a vrácené množství
 - důvod vracení
 - jak byly vrácené meziprojektu nebo léčivé látky použity či jak s nimi bylo naloženo.

15 Reklamacce a stahování

- 15.10 Veškeré reklamacce jakosti, přijaté ústně či písemně, mají být zaznamenány a prošetřeny podle písemného postupu.
- 15.11 Záznamy o reklamacích by měly obsahovat následující položky:
- jméno a adresa subjektu uplatňujícího reklamaci,
 - jméno (případně titul) a telefon osoby, která reklamaci podává,
 - povaha reklamacce (včetně názvu a čísla šarže léčivé látky),
 - datum přijetí reklamacce,
 - první provedená opatření (včetně datumu a totožnosti osoby přijímající opatření),
 - veškerá provedená následná opatření,
 - odpověď subjektu uplatňujícímu reklamaci (včetně data jejího odeslání) a
 - konečné rozhodnutí o šarži či sérii meziprojektu nebo léčivé látky.
- 15.12 Záznamy o reklamacích mají být uchovávány za účelem vyhodnocení trendů, četností vztažených k jednotlivým produktům a závažnosti s ohledem na další případná nápravná opatření.
- 15.13 Má existovat písemný postup určující okolnosti, za kterých se má uvažovat o stažení meziprojektu či léčivé látky.
- 15.14 Postup stahování má stanovit, kdo se má účastnit vyhodnocení informací, jak se má stahování zahájit, kdo o něm má být informován a jak má být se staženým materiálem nakládáno.
- 15.15 V případě závažné situace či situace představující možné riziko ohrožení života mají být uvědomeny místní, národní a/nebo mezinárodní autority a mají být požádány o doporučení.

16 Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří)

- 16.10 Všichni smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří) mají splňovat SVP definovanou těmito Pokyny. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zamezení křížové kontaminace a zachování dohledatelnosti.
- 16.11 Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří) mají být hodnoceni zadavatelem, aby se zajistila shoda konkrétních operací, k nimž dochází ve smluvních místech, se správnou výrobní praxí.
- 16.12 Zadavatel má s dodavatelem uzavřít písemnou a schválenou smlouvu či formální dohodu, která podrobně stanoví odpovědnosti obou stran v oblasti SVP, včetně opatření vztahujících se k jakosti.
- 16.13 Smlouva má zadavateli umožnit kontrolovat, zda prostory dodavatele vyhovují SVP.
- 16.14 Pokud je povoleno uzavírání subkontraktů, nemá dodavatel předávat třetí straně žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, aniž předtím zadavatel vyhodnotil a schválil dané uspořádání.
- 16.15 Výrobní a laboratorní záznamy mají být uchovávány v místě, kde daná činnost probíhá, a mají být okamžitě k dispozici.
- 16.16 Změny v procesu, zařízení, zkušebních metodách, specifikacích či jiných smluvních požadavcích nemají být prováděny, dokud o nich není informován zadavatel a nedá k nim souhlas.

17 Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři.

17.1 Platnost

- 17.10 Tento oddíl se vztahuje na všechny subjekty kromě původního výrobce, které mohou obchodovat s meziprojektu či léčivými látkami a/nebo je nakupovat, opětovně je balit a značit, manipulovat s nimi, distribuovat je či skladovat.
- 17.11 Všichni výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři mají vyhovět SVP, jak je definována těmito Pokyny.

17.2 Dohledatelnost distribuovaných léčivých látek a meziprojektů

- 17.20 Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři mají zajistit úplnou dohledatelnost léčivých látek či meziprojektů, které distribuují. Dokumenty, které mají být uchovávány a k dispozici, zahrnují následující položky:
- totožnost původního výrobce,
 - adresa původního výrobce,
 - objednávky,
 - dodací listy,
 - příjmové doklady,
 - název či označení léčivé látky nebo meziprojektu,
 - číslo šarže výrobce,
 - záznamy o přepravě a distribuci,
 - veškeré původní analytické certifikáty, včetně osvědčení původního výrobce,
 - datum přezkoušení nebo datum expirace.

17.3 Řízení jakosti

- 17.30 Výrobci provádějící opětovné balení či značení a distributoři mají stanovit, zdokumentovat a zavést efektivní systém řízení jakosti, jak je uvedeno v oddíle 2.

17.4 Opětovné balení a značení a uchovávání léčivých látek a meziproduktů

- 17.40 Opětovné balení a značení a uchovávání léčivých látek a meziproduktů má podléhat příslušným kontrolám SVP, jak je stanoveno v těchto Pokynech, aby se zabránilo záměnám a ztrátě totožnosti a čistoty léčivých látek a meziproduktů.
- 17.41 Opětovné balení má probíhat v takovém prostředí, aby se zabránilo kontaminaci a křížové kontaminaci.

17.5 Stabilita

- 17.50 Studie stability odůvodňující přidělení data expirace a přezkoušení má být provedena tehdy, pokud je léčivá látka či meziprodukt opětovně balen do jiného typu obalu, než jaký používal výrobce léčivé látky nebo meziproduktu.

17.6 Předávání informací

- 17.60 Výrobci provádějící opětovné balení a značení mají předávat veškeré informace o regulaci přijaté od výrobce léčivé látky či meziproduktu zákazníkům a naopak informace od zákazníků výrobcům léčivé látky či meziproduktu.
- 17.61 Výrobce provádějící opětovné balení či značení nebo distributor, kteří dodávají léčivou látku či meziprodukt zákazníkovi, mají uvést jméno původního výrobce léčivé látky a příslušná čísla dodávaných šarží.
- 17.62 Zástupce výrobce nebo distributora má na vyžádání také sdělit totožnost původního výrobce léčivé látky či meziproduktu regulačním autoritám. Původní výrobce může odpovědět regulační autoritě přímo či prostřednictvím svých autorizovaných zástupců, podle toho, jaký je právní vztah mezi autorizovanými zástupci a původním výrobcem léčivé látky či meziproduktu. (V tomto kontextu slovo „autorizovaný“ znamená pověřený výrobcem.)
- 17.63 Mají být splněny konkrétní pokyny vztahující se na analytické certifikáty stanovené oddílem 11.4.

17.7 Vyřizování reklamací a stahování

- 17.70 Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři mají vést záznamy o reklamacích a stahování, jak je uvedeno v oddíle 15, a to u všech reklamací a stahování, které jsou jim předloženy.
- 17.71 Pokud to situace umožní, mají výrobci provádějící opětovné balení a značení posoudit reklamaci spolu s původním výrobcem léčivé látky či meziproduktu, aby stanovili, zda je třeba podniknout další kroky buď ve vztahu k dalším zákazníkům, kteří mohli obdržet danou léčivou látku či meziprodukt, nebo ve vztahu k regulačním autoritám, nebo ve vztahu k oběma. Příslušná strana má provést šetření příčiny reklamace či stahování a má je zdokumentovat.
- 17.72 Pokud je reklamacie postoupena původnímu výrobcem léčivé látky či meziproduktu, má záznam vedený výrobcem provádějícím opětovné balení či značení nebo distributorem obsahovat i veškeré odpovědi přijaté od původního výrobce léčivé látky (včetně data a poskytnutých informací).

17.8 Postup pro vrácené léčivé látky či meziprodukty

- 17.80 V případě vrácených léčivých látek či meziproduktů se má postupovat v souladu s oddílem 14.52. Výrobci provádějící opětovné balení či značení nebo distributoři mají vést dokumentaci o vrácených léčivých látkách či meziproduktech.

18. Zvláštní pokyny pro léčivé látky vyráběné z buněčných kultur/fermentací

18.1 Obecně

- 18.10 Cílem oddílu 18 je zaměřit se na konkrétní kontroly léčivých látek či meziproduktů vyráběných buněčnou kultivací či fermentací či pomocí přirozených či rekombinantních organismů a těch léčivých látek a meziproduktů, o kterých nebylo příslušně pojednáno v předchozích oddílech. Tento oddíl nemá být chápán jako izolovaný. Obecně platí principy SVP zmíněné v ostatních oddílech tohoto dokumentu. Povšimněte si, že principy fermentace pro „klasické“ procesy produkce malých molekul a pro procesy využívající rekombinantní a nerekombinantní organismy pro výrobu proteinů a/nebo polypeptidů jsou tytéž, ačkoliv stupeň kontroly se bude lišit. Tam, kde je to možné, zaměří se tento oddíl na tyto rozdíly. Obecně řečeno, stupeň kontroly biotechnologických procesů používaných k výrobě proteinů a polypeptidů je vyšší než stupeň kontroly u klasických procesů fermentace.
- 18.11 Termín „biotechnologický proces“ označuje použití buněk nebo organismů, které byly vygenerovány či modifikovány pomocí rekombinantní DNA, hybridomou, či jinou technologií výroby léčivých látek. Léčivé látky vyrobené biotechnologickými procesy sestávají obvykle z látek vysoké molekulární hmotnosti, jako jsou proteiny či polypeptidy, a k tomu se vztahují i konkrétní pokyny tohoto oddílu. Některé léčivé látky s nízkou molekulární hmotností, jako jsou antibiotika, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy, lze také vyrábět rekombinantní DNA technologií. Úroveň kontroly těchto typů léčivých látek je podobná jako ta, která se využívá u klasické fermentace.
- 18.12 Termín „klasická fermentace“ označuje procesy, v nichž se využívají mikroorganismy vyskytující se v přírodě a/nebo modifikované konvenčními metodami (např. ozářením či chemickou mutagenezí) za účelem výroby léčivých látek. Léčivé látky vyrobené „klasickou fermentací“ jsou obvykle produkty s nízkou molekulární hmotností, jako např. antibiotika, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy.
- 18.13 Produkce léčivých látek či meziproduktů z buněčných kultur či fermentací zahrnuje biologické procesy, jako je kultivace buněk či extrakce a purifikace materiálů z živých organismů. Pozor: součástí výrobního procesu mohou být i další výrobní kroky, jako je např. fyzikálně-chemická modifikace. Použité suroviny (média, pufrové složky) mohou představovat potenciál pro růst mikrobiologické kontaminace. V závislosti na zdroji, způsobu výroby a účelu použití léčivé látky či meziproduktu mohou být nutné kontroly mikrobiologické zátěže, kontaminace viry a/nebo endotoxiny v průběhu výroby a monitorování procesu v příslušných fázích.

- 18.14 Ve všech fázích výroby mají být zavedeny příslušné kontroly, aby se zajistila jakost léčivé látky a/nebo meziprojektu. Ačkoliv tyto pokyny začínají krokem buněčné kultury/fermentace, mají i předchozí kroky (např. práce s buněčnými bankami) probíhat pod příslušnou výrobní kontrolou. Tyto pokyny se vztahují na buněčnou kulturu/fermentaci od toho okamžiku, kdy je vytažena nádobka z buněčné banky pro použití ve výrobě.
- 18.15 Za účelem minimalizace rizika kontaminace mají být prováděny příslušné kontroly zařízení a prostředí. Kritéria přijatelnosti kvality prostředí a frekvence monitorování mají vycházet z daného kroku výroby a podmínek výroby (otevřený nebo uzavřený systém).
- 18.16 Obecně výrobní kontroly mají zohledňovat následující:
- údržba pracovní buněčné banky (kde je třeba),
 - správná inokulace a expanze kultury,
 - kontrola kritických operačních parametrů v průběhu fermentace/ v buněčné kultuře,
 - monitorování růstu buněk, životaschopnosti (platí pro většinu procesů buněčné kultivace) a případné produktivity v procesu,
 - postupy sběru a purifikace, jimiž se odstraňují buňky, buněčné zbytky a složky médií při zachování ochrany meziprojektu či léčivé látky před kontaminací (zvláště mikrobiologické povahy) a před ztrátou jakosti,
 - monitorování biologické zátěže a případně úrovně endotoxinů v patřičných fázích výroby a
 - otázky virové bezpečnosti podle Pokynů ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.17 V případě potřeby má být prokázáno odstranění složek médií, proteinů z hostitelských buněk, dalších výrobních nečistot a znečišťujících látek.

18.2 Údržba buněčných bank a vedení záznamů

- 18.20 Přístup k buněčným bankám mají mít pouze oprávnění pracovníci.
- 18.21 Buněčné banky mají být uchovávány za takových podmínek, které jsou navrženy za účelem zachování životaschopnosti a prevence kontaminace.
- 18.22 Mají být vedeny záznamy o používání nádobek z buněčných bank a podmínkách uchovávání.
- 18.23 Kde je třeba, mají být buněčné banky periodicky monitorovány, aby se stanovilo, zda jsou použitelné.
- 18.24 Další podrobnosti k otázkám týkajícím se práce s buněčnými bankami viz Pokyny ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

18.3 Buněčná kultura/fermentace

- 18.30 V případech, kdy je zapotřebí aseptické přidání buněčných substrátů, médií, pufrů a plynů, mají být všude, kde je to možné, používány uzavřené systémy. Pokud se provádí inokulace původní nádoby či následných přenosů či přidávků (médií, pufrů) v otevřených nádobách, mají být zavedeny kontroly a postupy minimalizující riziko kontaminace.
- 18.31 V případech, kdy může být jakost léčivých látek ovlivněna mikrobiální kontaminací, mají manipulace v otevřených nádobách probíhat v biohazardním boxu či v jiném podobně kontrolovaném prostředí.
- 18.32 Pracovníci mají mít vhodný oděv a při práci s kulturami mají dbát zvláštních opatření.
- 18.33 Mají být sledovány kritické operační parametry (např. teplota, pH, intenzita promíchávání, přidávání plynů, tlak), aby se zajistila shoda se zavedeným procesem. Růst buněk, životaschopnost (u většiny procesů buněčné kultivace) a případně produktivita mají též být předmětem monitorování. Kritické parametry se budou v jednotlivých procesech lišit a u klasické fermentace nemusejí být některé parametry monitorovány (např. životaschopnost buněk).
- 18.34 Zařízení pro buněčnou kultivaci má být po použití vyčištěno a vysterilizováno. U zařízení pro fermentaci má být podle potřeby provedeno vyčištění a sanitace či sterilizace.
- 18.35 Kultivační média mají být před použitím podle potřeby sterilizována, aby se zabezpečila jakost léčivé látky.
- 18.36 Mají být zavedeny příslušné postupy pro zjištění kontaminace a pro stanovení opatření, která je třeba přijmout. To má zahrnovat i postupy pro stanovení dopadu kontaminace na produkt a postupy dekontaminace zařízení a uvedení do stavu, kdy může být opět použito pro následné šarže. Cizorodé organismy zjištěné během procesu fermentace mají být vhodně identifikovány a podle potřeby má být posouzen dopad jejich přítomnosti na jakost produktu. Při nakládání s vyrobeným materiálem mají být výsledky tohoto posudku zohledněny.
- 18.37 Měly by být vedeny záznamy o případech kontaminace.
- 18.38 Víceúčelové zařízení (zařízení pro několik produktů) může vyžadovat případně další zkoušení po vyčištění mezi kampaňovitou výrobou produktů, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace.

18.4 Sběr, izolace a purifikace

- 18.40 Kroky sběru, buď za účelem odstranění buněk či buněčných složek nebo odebrání buněčných složek po rozkladu mají probíhat na zařízení a v prostorech navržených tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.
- 18.41 Postupy sběru a purifikace, jimiž se odstraňuje či inaktivuje produkční organismus, buněčné zbytky a složky médií (při minimalizaci degradace, kontaminace a ztráty jakosti) mají odpovídajícím způsobem zajišťovat získání meziprojektu či léčivé látky trvale stálé jakosti.
- 18.42 Veškerá zařízení mají být po použití patřičně vyčištěna a případně sanitována. Několikanásobné zpracování po sobě jdoucích šarží bez čištění je přijatelné, pokud není ohrožena jakost meziprojektu či léčivé látky.
- 18.43 Pokud jsou používány otevřené systémy, má proběhnout purifikace v takovém prostředí, které zajišťuje zachování jakosti produktu.

18.44 Pokud má být zařízení použito pro několik produktů, mohou být vhodné dodatečné kontroly, jako je použití vyhrazených chromatografických pryskyřic či další zkoušení .

18.5 Kroky odstranění/inaktivace virů

18.50 Podrobnější informace viz Pokyny ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

18.51 Kroky odstranění a inaktivace virů jsou v některých procesech kritické výrobní kroky a mají probíhat v rozmezí svých validovaných parametrů.

18.52 Mají být dodržována příslušná zvláštní opatření zabraňující možné virové kontaminaci v krocích předcházejících odstranění/inaktivaci virů i v krocích po nich následujících. Otevřené zpracování má tudíž probíhat v prostorách, které jsou oddělené od ostatních výrobních činností a které mají samostatné vzduchotechnické jednotky.

18.53 Pro různé kroky purifikace se obvykle nepoužívá stejné zařízení. Pokud je ovšem třeba použít totéž zařízení, má být před opětovným použitím patřičně vyčištěno a sanitováno. Mají být přijata zvláštní opatření zabraňující možnému přenosu virů (např. zařízením nebo prostředím) z předchozích kroků.

19 Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení

19.1 Obecně

19.10 Ne všechny kontroly uvedené v předchozích oddílech těchto Pokynů jsou vhodné pro výrobu nové léčivé látky pro hodnocení v průběhu jejího vývoje. Oddíl 19 se zaměřuje na konkrétní pokyny výlučně pro tuto oblast.

19.11 Kontroly používané při výrobě léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení mají být v souladu s fází vývoje léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku. Výrobní a zkušební postupy mají být flexibilní, aby bylo možno zavádět změny podle toho, jak se zvyšují poznatky o procesu a jak postupuje klinické hodnocení od předklinických fází až po klinické fáze. Jakmile vývoj léčiva dosáhne stádia, kdy se vyrábí léčivá látka pro použití v léčivém přípravku pro klinické hodnocení, měli by výrobci zajistit, aby léčivé látky byly vyráběny v odpovídajících prostorách a za využití vhodných výrobních a kontrolních postupů zajišťujících jakost léčivé látky.

19.2 Jakost

19.20 Ve výrobě léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení se mají uplatňovat příslušné přístupy SVP s vhodným mechanismem schvalování jednotlivých šarží.

19.21 Za účelem schvalování/zamítání jednotlivých šarží léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení má být ustavena jednotka jakosti nezávislá na výrobě.

19.22 Některé zkušební funkce běžně prováděné jednotkou jakosti mohou být prováděny v rámci jiných organizačních jednotek.

19.23 Opatření týkající se jakosti mají zahrnovat systém zkoušení surovin, obalových materiálů, meziproductů a léčivých látek.

19.24 Mají být vyhodnocovány problémy ve výrobě a v jakosti.

19.25 Značení léčivých látek určených k použití v klinickém hodnocení má být patřičně kontrolováno a má uvádět, že daný materiál je určen pro účely hodnocení.

19.3 Zařízení a prostory

19.30 Ve všech stádiích klinického hodnocení, včetně použití nízkokapacitních prostor či laboratoří pro výrobu šarží léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení, mají být zavedeny postupy zajišťující, že zařízení je kalibrované, čisté a vhodné pro daný účel použití.

19.31 Postupy pro používání prostor mají zajišťovat, že s materiály bude zacházeno tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace a křížové kontaminace.

19.4 Kontrola surovin

19.40 Suroviny používané při výrobě léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení mají být hodnoceny zkoušením, či přijímány s analýzou dodavatele a mají podléhat zkoušení totožnosti. Pokud je materiál považován za nebezpečný, měla by stačit analýza dodavatele.

19.41 V některých případech lze stanovit vhodnost suroviny před použitím spíše na základě přijatelnosti v reakcích malého rozsahu (tj. uplatní se zkoušení), než na základě samotného analytického zkoušení.

19.5 Výroba

19.50 Výroba léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení má být zdokumentována v laboratorních zápisech, záznamech o šaržích či jinými vhodnými prostředky. Tyto dokumenty mají zahrnovat informace o použití výrobních materiálů, zařízení, zpracování a o vědeckých poznatcích.

19.51 Předpokládané výtěžky mohou být více variabilní a méně definované než předpokládané výtěžky v komerčních procesech. Šetření odchylek ve výtěžku se nepředpokládá.

19.6 Validace

- 19.60 Procesní validace výroby léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení je obvykle nevhodná, pokud se vyrábí jediná šarže léčivé látky či pokud se proces mění v průběhu vývoje léčivé látky, a tak je zopakování výroby šarže obtížné či nepřesné. Kombinace kontrol, kalibrace a případně kvalifikace zařízení zajišťuje jakost léčivé látky v této fázi vývoje.
- 19.61 Procesní validace má probíhat v souladu s oddílem 12, pokud jsou šarže vyráběny pro komerční účely, a to i tehdy, jsou-li tyto šarže vyráběny v pilotním či malém množství.

19.7 Změny

- 19.70 V průběhu vývoje jsou předpokládány změny, neboť se získávají další poznatky a produkce se zvyšuje. Každá změna ve výrobě, specifikacích či zkušebních postupech má být patřičně zaznamenána.

19.8 Laboratorní kontroly

- 19.80 Ačkoliv zatím nemusí být analytické metody prováděné za účelem vyhodnocení šarže léčivé látky validovány, mají být vědecky podloženy.
- 19.81 Má být zaveden systém uchovávání referenčních vzorků všech šarží. Tento systém má zajišťovat, že bude zachováno dostatečné množství všech referenčních vzorků po příslušnou dobu po schválení, ukončení či přerušení žádosti o klinické hodnocení.
- 19.82 Stanovení dat expirace a přezkoušení, uvedené v oddíle 11.6, se vztahuje na stávající léčivé látky používané v klinickém hodnocení. U nových léčivých látek se oddíl 11.6 běžně nevztahuje na rané fáze klinického hodnocení.

19.9 Dokumentace

- 19.90 Má být zaveden systém zajišťující zdokumentování a dostupnost informací zjištěných během vývoje a výroby léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení.
- 19.91 Vývoj a zavádění analytických metod používaných jako podklad pro propuštění šarže léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení mají být příslušně zdokumentovány.
- 19.92 Má se uplatňovat systém uchovávání výrobních a kontrolních záznamů. Tento systém má zajistit, že dokumenty budou uchovávány po příslušnou dobu po schválení, ukončení či přerušení žádosti o klinické hodnocení.

Definice pojmů

Biologická zátěž (Bioburden)

Úroveň a typ (např. specifické nebo bezproblémové) mikroorganismů, které mohou být přítomny v surovinách, výchozích surovinách léčivých látek, meziproduktech nebo léčivých látkách. Biologická zátěž by neměla být považována za kontaminaci, pokud nejsou překročeny příslušné úrovně nebo pokud nebyly zjištěny specifické organismy.

Číslo šarže (Batch Number, Lot Number)

Jedinečná kombinace čísel, písmen a/nebo znaků, která identifikuje šarži a z níž lze stanovit historii výroby a distribuce.

Datum přezkoušení (Retest Date)

Datum, kdy by měl být materiál znovu prozkoušen, aby se zjistilo, zda je i nadále použitelný.

Datum expirace (Expiry Date nebo Expiration Date)

Datum uvedené na obalu/štítku léčivé látky určující dobu, během níž se předpokládá, že zůstanou zachovány stanovené specifikace doby použitelnosti, je-li látka uchovávána za stanovených podmínek, a po jejímž uplynutí by neměla být používána.

Jednotka jakosti (Quality Units)

Organizační jednotka/jednotky nezávislé na výrobě, které plní úkoly zabezpečování jakosti i kontroly jakosti. Mohou mít podobu samostatné jednotky zabezpečování jakosti a samostatné jednotky kontroly jakosti, nebo jednoho pracovníka či skupiny, a to v závislosti na velikosti a struktuře organizace.

Kalibrace (Calibration)

Doklad toho, že výsledky konkrétního přístroje či zařízení nepřekračují dané limity ve srovnání s výsledky získanými pomocí referenční látky či navázaného standardu ve vhodném rozsahu měření.

Karanténa (Quarantine)

Stav materiálů izolovaných fyzicky či jiným účinným způsobem a čekajících na rozhodnutí o svém budoucím schválení či zamítnutí.

Kontaminace (Contamination)

Nežádoucí zanesení nečistot chemické či mikrobiologické povahy nebo cizorodé látky do nebo na surovinu, meziprodukt nebo léčivou látku v průběhu výroby, odběru vzorků, balení nebo opětovného balení, skladování či přepravy.

Kontrola jakosti (Quality Control, QC)

Provádění kontrol či zkoušek ověřujících splnění specifikací.

Kritéria přijatelnosti (Acceptance Criteria)

Číselné limity, rozsahy nebo jiná vhodná měřítka pro přijatelnost výsledků zkoušek.

Kritický (Critical)

Popisuje krok v procesu, podmínku procesu, zkušební požadavek nebo jiný důležitý parametr nebo položku, které musejí být kontrolovány v rámci předem stanovených kritérií, aby se zajistil soulad léčivé látky s její specifikací.

Křížová kontaminace (Cross-Contamination)

Kontaminace materiálu nebo produktu jiným materiálem nebo produktem.

Kvalifikace (Qualification)

Činnost prokazující a dokladující, že zařízení nebo pomocné systémy jsou správně instalovány, správně pracují a skutečně vedou k očekávaným výsledkům. Kvalifikace je součástí validace, ale jednotlivé kroky kvalifikace samy o sobě netvoří proces validace.

Léčivá látka, (Active Pharmaceutical Ingredient, API, Drug Substance)

Definice viz § 2 odst. 4 písm. a) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Léčivý přípravek (Drug /Medicinal Product)

Definice viz § 2 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Matečný louh (Mother Liquor)

Zbytková tekutina, která zůstává po procesu krystalizace nebo izolace. Matečný louh může obsahovat nezreagované materiály, meziprodukty, určité množství léčivé látky a/nebo jiné nečistoty. Lze jej použít pro další zpracování.

Materiál (Material)

Obecný pojem používaný pro označení surovin (výchozích surovin, reagentů, rozpouštědel), výrobních pomůcek, léčivých látek a obalových materiálů a materiálů používaných pro značení.

Meziprodukt (Intermediate)

Materiál vytvořený v průběhu kroků zpracování léčivé látky, který prochází dalšími molekulárními změnami nebo purifikací předtím, než se stane léčivou látkou. Meziprodukty mohou, ale nemusí být izolované.

(Pozn.: tyto Pokyny se zabývají pouze těmi meziprodukty, které byly vyrobeny následně po okamžiku, který společnost označila za začátek výroby léčivé látky).

Nečistota (Impurity)

Všechny složky přítomné v meziprojektu nebo léčivé látce, jejichž přítomnost není žádoucí.

Obalový materiál (Packaging Material)

Veškerý materiál, jehož účelem je ochránit meziprojekt nebo léčivou látku v průběhu skladování a přepravy.

Odchylka (Deviation)

Odchylka od schváleného postupu nebo zavedené normy.

Opětovné zpracování (Reprocessing)

Vrácení meziprojektu nebo léčivé látky, včetně těch, které neodpovídají normám či specifikacím, do procesu a zopakování kroku krystalizace nebo jiných příslušných kroků chemické či fyzikální manipulace (např. destilace, filtrace, chromatografie, mletí), které jsou součástí zavedeného výrobního postupu. Pokračování výrobního kroku poté, kdy výrobní kontrolní zkouška prokázala, že krok je neúplný, je považováno za součást normálního procesu, nikoliv za opětovné zpracování.

Počítačový systém (Computer System)

Skupina hardwarových komponent a příslušný software, navržené a sestavené za účelem vykonání specifické funkce či skupiny funkcí.

Podepsán, podpis (Signed, signature)

Záznam osoby, která provedla určitý krok či revizi. Tento záznam může mít podobu iniciál, plného podpisu vlastní rukou, osobní pečeti, či ověřeného a zabezpečeného elektronického podpisu.

Podpis, podepsán (Signature, signed)

Viz definice u hesla Podepsán

Postup (Procedure)

Zdokumentovaný popis operací, které mají být vykonány, zvláštních opatření, které je třeba zajistit, a opatření, která je třeba uplatnit přímo či nepřímo ve vztahu k výrobě meziprojektu nebo léčivé látky.

Profil nečistot (Impurity Profile)

Popis identifikovaných a neidentifikovaných nečistot přítomných v léčivé látce.

Průběžná výrobní kontrola nebo výrobní kontrola (In-Process Control nebo Process Control)

Kontrola prováděná v průběhu výroby za účelem monitorování a případně úprav procesu a/nebo zajištění toho, že meziprojekt nebo léčivá látka vyhoví svým specifikacím.

Přepracování (Reworking)

Vystavení meziprojektu nebo léčivé látky, které nevyhovují normám či specifikacím, takovému kroku či krokům, které se liší od zavedeného výrobního postupu, a to za účelem získání meziprojektu či léčivé látky přijatelné jakosti (např. překrytí s jiným rozpouštědlem).

Referenční látka, primární /standard/ (Reference Standard, Primary)

Látka, u níž bylo rozsáhlým souborem analytických zkoušek prokázáno, že je autentickým materiálem, jehož čistota má být vysoká. Tato referenční látka může být:

1) získána z oficiálně uznaného zdroje, nebo 2) nezávisle syntetizována, nebo 3) získána ze stávajícího výrobního materiálu vysoké čistoty, nebo 4) připravena další purifikací stávajícího výrobního materiálu.

Referenční látka, sekundární /standard/ (Reference Standard, Secondary)

Látka stanovené jakosti a čistoty, jak je prokázáno srovnáním s primární referenční látkou; používá se jako referenční látka pro rutinní laboratorní analýzu.

Rozpouštědlo (Solvent)

Anorganická či organická kapalina používaná jako přísada pro přípravu roztoků či suspenzí ve výrobě meziprojektu či léčivé látky.

Smluvní výrobce (Contract Manufacturer)

Výrobce provádějící některou část výroby jménem původního výrobce.

Specifikace (Specification)

Seznam zkoušek, referencí na analytické postupy a vhodných kritérií přijatelnosti, které mají podobu číselných limitů, rozmezí, nebo jiných kritérií pro popsání zkoušky. Zavádí soubor kritérií, jimž má materiál vyhovět, aby byl považován za přijatelný pro daný účel použití. „Shoda se specifikací“ znamená, že materiál při zkoušení podle uvedených analytických postupů splňuje uvedená kritéria přijatelnosti.

Surovina (Raw Material)

Obecný pojem používaný pro označení výchozích surovin, reagentů a rozpouštědel, které jsou určeny k použití ve výrobě meziproductů či léčivých látek.

Systém řízený počítačem (Automatizovaný systém) (Computerized System)

Proces či operace integrované se systémem řízeným počítačem.

Šarže (Batch, Lot)

Konkrétní množství materiálu vyrobené v procesu nebo v souboru procesů tak, že se předpokládá jeho homogenita v rámci určených limitů. V případě kontinuální výroby může šarže odpovídat definovanému podílu výroby. Velikost šarže lze vyjádřit buď určitým množstvím nebo množstvím vyrobeným v určitém časovém intervalu.

Validace (Validation)

Zdokumentovaný program, který nabízí vysokou úroveň záruk, že konkrétní procesy, metody či systémy budou kontinuálně vykazovat výsledky splňující předem stanovená kritéria přijatelnosti.

Validační protokol (Validation Protocol)

Písemný plán uvádějící, jak bude prováděna validace, a definující kritéria přijatelnosti. Např. protokol pro výrobní postup určuje zařízení používané při zpracování, kritické parametry procesu/provozní rozmezí, charakteristiku produktu, odběr vzorků, zkušební data, která mají být sebrána, počet běhů validace a přijatelné výsledky zkoušek.

Výchozí surovina léčivé látky (API Starting Material)

Surovina, meziproduct nebo léčivá látka používaná při výrobě léčivé látky a začleněná jako důležitý strukturální fragment do struktury léčivé látky. Výchozí surovina léčivé látky může být obchodní zboží, materiál zakoupený od jednoho nebo několika dodavatelů v rámci smlouvy nebo obchodní dohody, nebo vyráběný interně. Výchozí suroviny léčivé látky mají obvykle definované chemické vlastnosti a strukturu.

Výroba (v širším slova smyslu, zahrnující další činnosti související s vlastní výrobou) (Manufacture)

Všechny operace přejímky materiálu, výroby, balení, opětovného balení, značení, opětovného značení, kontroly jakosti, propouštění, skladování a distribuce léčivé látky a související kontroly.

Výroba (Production)

Veškeré operace v rámci výroby léčivé látky od přejímky materiálu až po zpracování a balení léčivé látky.

Výrobní pomůcky (Process Aids)

Materiály, s výjimkou rozpouštědel, které jsou používané jako pomůcka ve výrobě meziproductu nebo léčivé látky, které se však samy neúčastní chemické či biologické reakce (např. filtrační pomůcka, aktivní uhlí apod.).

Výtěžek, předpokládaný (Yield, Expected)

Množství materiálu nebo procento teoretického výtěžku očekávaného v příslušné fázi výroby na základě předchozích laboratorních, pilotních či výrobních údajů.

Výtěžek, teoretický (Yield, Theoretical)

Množství, které by bylo vyrobeno v příslušné fázi výroby, vycházející z množství materiálu, které má být použito, za předpokladu, že nedochází ke ztrátám či chybám v reálné výrobě.

Zabezpečování jakosti (Quality Assurance, QA)

Veškeré organizované kroky, které povedou k tomu, že bude zajištěna jakost léčivých látek požadovaná pro jejich účel použití a že budou dodržovány systémy jakosti.