

Farmaceutická chemie I

Výzkum a vývoj léčivých látek,
Legislativní požadavky na vyvíjené látky,
Požadavky na výrobu léčivých látek

Mgr. Aleš Kroutil

Farmaceutická chemie I

- Výzkum a vývoj léčivých látek
 - Výzkum
 - hledání nových látek, syntéza a testování velkého množství sloučenin
 - Vývoj
 - týká se konkrétní vybrané látky
 - směřuje k zavedení nového léčiva do klinické praxe
 - Legislativa upravující požadavky na vyvíjené substance
 - účinnost
 - bezpečnost
 - kvalita
- Výroba léčivých látek
 - Zásady Správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek

Strategie výzkumu a vývoje léčiv

- Základní výzkum
 - náhodné objevy
 - penicilin
 - cisplatina
 - sildenafil
 - široký screening nových látek
 - hledání jiných účinků již testovaných látek
 - cílený vývoj na základě znalostí o vztahu struktury a účinku
 - syntéza
 - homologické řady
 - polohové izomery
 - izosterní náhrady
 - matematické modely

Patentová ochrana

- Účelem je ochrana původců originálních léčiv, která má umožnit návratnost prostředků, které byly do výzkumu a vývoje vloženy.
- Pokud je to možné, chrání se daná sloučenina (její struktura) – obvykle se jedná o první z patentů.
- Během vývoje se patentová ochrana obvykle rozšiřuje pomocí patentů na jednotlivé kroky syntézy, specifické vlastnosti látky (polymorfie), na lékové formy, léčebné postupy.
- Základní doba trvání patentové ochrany je 20 let. Za určitých podmínek ji lze prodloužit.
- Patentová přihláška ≠ udělený patent
 - novost
 - vynálezecký krok
 - využitelnost

Vývoj nového léčiva

- Vývoj vybraných látek
 - biologické hodnocení (bezpečnost)
 - účinek
 - toxicita
 - optimalizace syntézy, vývoj technologie pro výrobu
 - legislativní požadavky na kvalitu
 - vývoj lékové formy
 - klinické hodnocení
 - tři fáze klinického hodnocení

Vývoj nového léčiva – preklinický

- Účinnost

- důkaz, že látka má farmakologický účinek potenciálně lepší, než látky dané indikační skupiny v klinické praxi

- Bezpečnost

- Akutní toxicita – toxicita po jednorázovém podání, bylo upuštěno od stanovení LD₅₀. Stanovuje se MTD (maximální tolerovaná dávka)
- Toxicita po opakovaném podání – trvání těchto studií závisí na předpokládaném dávkovacím schématu v klinické praxi
- Bezpečnostní farmakologie
 - ovlivnění kardiovaskulárního systému
 - ovlivnění CNS
 - GIT toxicita (emetogenní efekt u chemoterapeutik)
 - speciální studie – genotoxicita, teratogenicita ...

- Kvalita

- Souhrn požadavků na kvalitativní parametry účinné látky, která vstupuje do klinického hodnocení, v případě úspěchu do klinické praxe

Vývoj nového léčiva – legislativa

- Legislativa České Republiky
 - Zákon 378/2007 Sb. Zákon o léčivech
 - Vyhláška 86/2008 o stanovení správné laboratorní praxe v oblasti léčiv
 - Vyhláška 226/2008 o Správné klinické praxi a bližších podmínkách hodnocení léčivých přípravků
 - Pokyny SÚKL – <http://www.sukl.cz/vyroba-leciv>
 - VYR 26 ver. 2 – Pokyny pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek.
 - VYR 31 ver. 2 – Vydávání certifikátů SVP pro výrobce léčivých látek
 - VYR 40 – Informace o novém formátu povolení k výrobě a certifikátu správné výrobní praxe
 - KLH-12 – Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení
 - KLH-19 – Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace

Vývoj nového léčiva – legislativa (EU)

- EudraLex – legislativa Evropské unie
 - http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
- Nařízení (regulation)
 - Je přímo účinné, tzn., že tvoří takové právo, které uplatňuje přímou účinnost ve všech členských státech stejně jako národní právo, a to bez jakékoliv další intervence ze strany státní moci členských států.
- Směrnice (directive)
 - Směrnice předepisuje členským státům jen výsledek, jehož má být dosaženo, zatímco formy a metody dosažení komunitárních cílů zůstávají na vůli jejich vnitřních právních řádů.
- European Medicines Agency (EMA)
 - Pokyny evropského úřadu pro léčiva lze nalézt na stránkách této organizace
<http://www.ema.europa.eu/ema/>
 - Jejich členění je analogické s pokyny ICH, které jsou sem také zařazeny.

Vývoj nového léčiva – legislativa (EU)

- Nařízení

- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 (32004R0726), kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky

- Směrnice

- Směrnice Komise 2003/94/ES (32003L0094), kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES (32004L0009), o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP)

- Nařízení komise

- 2017/1569 ze dne 23. května 2017, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí

Vývoj nového léčiva – legislativa (EU)

- **NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) 2017/1569** ze dne 23. května 2017, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí
- **SMĚRNICE KOMISE (EU) 2017/1572** ze dne 15. září 2017, kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky

Vývoj nového léčiva – legislativa (USA)

- Code of Federal Regulations Title 21 – *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*
 - 21 CFR Part 209–211 – zásady Správné výrobní praxe
 - <https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title21-vol4/CFR-2011-title21-vol4-part211/content-detail.html>
 - porušení zásad SVP je v USA porušením federálního zákona
- Food and Drug Administration – úřad pro potraviny a léky v USA
 - <http://www.fda.gov/>
 - pokyny (*guidances, guidance for industry*) – jedná se o doporučení FDA, vyjadřují aktuální stanovisko FDA k dané problematice
 - Current Good Manufacturing Practice for Phase 1 Investigational Drugs

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
 - Plné znění všech pokynů je k dispozici na <http://www.ich.org>.
 - Tato organizace byla založena za účelem harmonizace požadavků na kvalitu a bezpečnost léčiv v Evropské Unii, Spojených státech a Japonsku.
 - Pokyny jsou rozděleny do sekcí *Quality, Safety, Efficacy* a *Multidisciplinary*.
 - Jednotlivé pokyny jsou pak začleňovány do národních legislativ, čímž se stávají závaznými
 - V ČR je to například Vyhláška 226/2008 o Správné klinické praxi, která je prakticky totožná s ICH E6: *Good Clinical Practice: Consolidated Guideline*

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Quality
 - Stability
 - Analytical validation
 - Impurities
 - Pharmacopoeias
 - Quality of Biotechnological Products
 - Specifications
 - Good Manufacturing Practice (API)
 - Pharmaceutical development
 - Quality Risk Management
 - Pharmaceutical Quality System
 - Development and Manufacture of Drug Substances
 - Lifecycle management
 - Analytical Procedure Development

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Specifikace – Q6A: *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances*
 - Způsob, jakým by se měla vytvořit analytická specifikace, tedy soubor kvalitativních parametrů pro nově vyvíjenou substanci. Tato specifikace musí postihnout všechny parametry, které ovlivňují kvalitu substance s ohledem na její bezpečnost. Je tedy třeba:
 - vyvinout reprodukovatelné a správné metody pro stanovení hlavní látky a nečistot, včetně možných rozkladných produktů (zvláště pak, jestliže mají výrazný farmakologický efekt),
 - vývoj metod pro stanovní relevantních rozpouštědel
 - další metody pro relevantní fyzikálně-chemické charakteristiky látky – optická otáčivost, velikost částic, krystalová modifikace, mikrobiologická nezávadnost apod.
 - **Stanovit limity pro všechny výše uvedené zkoušky a parametry**
- Specifikace pro substanci na začátku klinického hodnocení by se neměla lišit od specifikace pro řádnou výrobu

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Analytická specifikace
 - Popis
 - Kvalitativní popis skupenství, kvalitativní popis barvy
 - Identita
 - Metody a limity pro jednoznačný důkaz totožnosti substance (IR, NMR, HPLC)
 - Obsah
 - Specifická a reprodukovatelná metoda na stanovení obsahu hlavní látky
 - Nečistoty
 - metody a limity pro relevantní nečistoty, včetně zbytkových rozpouštědel (existují samostatné pokyny ICH)
 - Specifické testy
 - Fyzikálně-chemické vlastnosti, velikost částic, polymorfní formy, optická čistota, obsah vody, anorganické nečistoty, mikrobiologické limity

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Stabilita

- Základní požadavky (Q1A)

- Ověřuje se na minimálně třech samostatně vyrobených šaržích
 - Studie stability je nutno opakovat po každé změně technologie (změna postupu, kvality surovin, změna měřítka)
 - Přestože pokyn Q1A platí pro léčiva, vstupující do registrace, rozsah stabilitních studií, nutný pro povolení prvního podání člověku se těmito požadavkům velmi blíží.

- Stresové zkoušky

- první studie stability, hodnotí se vliv teploty, vlhkosti, pH, oxidačních a redukčních činidel

- Základní typy stabilitních studií

- Dlouhodobá $25/30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$, minimálně 12 měsíců
 - Střednědobá $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$, minimálně 6 měsíců
 - Zrychlená $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$, minimálně 6 měsíců

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Nečistoty – Q3A(R2): *Impurities in New Drug Substances*
 - Klasifikace a identifikace, uvádění nečistot ve specifikacích, analytické metody
 - suroviny, meziprodukty, vedlejší produkty reakcí, rozkladné produkty, katalyzátory, anorganické látky, ...
 - zbytková rozpouštědla (Q3C(R3): *Impurities: Guideline for Residual Solvents*)
 - Toxicita nečistot, které se v substanci vyskytly během klinického vývoje
 - Limity nečistot

Maximální denní dávka	Limit pro uvádění v analýzách	Limit pro identifikaci nečistoty	Limit pro kvalifikaci nečistoty
≤ 2g/den	0,05 %	0,1% nebo 1,0 mg/den	0,15% nebo 1,0 mg/den
> 2g/den	0,03 %	0,05 %	0,05 %

» Kvalifikace – toxikologická studie

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Nečistoty – zbytková rozpouštědla (Q3C(R3): *Impurities: Guideline for Residual Solvents*)
 - Postupy pro stanovení limitů pro obsah rozpouštědel, požadavky na analytické metody
 - Klasifikace a limity
 - *Třída I* – Rozpouštědla karcinogenní, nebo pravděpodobně karcinogenní pro člověka, látky s výrazným dopadem na životní prostředí
 - benzen, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, 1,1-dichlorethen, 1,1,1,-Trichlorethan
 - *Třída II* – Potenciální karcinogeny u zvířat, látky způsobující ireversibilní toxické projevy (neurotoxicita, teratogenita), látky s reversibilní, ale významnou toxicitou
 - např. acetonitril, chloroform, dimethylformamid, methanol, toluen, xylen
 - *Třída III* – Rozpouštědla s nízkým toxickým potenciálem – není nutný bezpečnostní limit, jsou to rozpouštědla s akceptovatelnou dávkou (PDE) 50 a více miligramů denně

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Nečistoty – elemental impurities
 - Nečistoty jako jednotlivé prvky, zejména kovy
 - Povolená denní dávka
 - Pro přípravky uváděné na trh – nevztahuje se na neregistrované přípravky v klinickém hodnocení
 - Klasifikace prvků
 - Třída 1 – toxické
 - As, Cd, Hg, Pb
 - Třída 2 – toxické v závislosti na cestě podání
 - 2a – vyšší pravděpodobnost výskytu: kobalt, nikl, vanad
 - 2b – nižší pravděpodobnost výskytu: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl
 - Třída 3 – relativně nízká toxicita po p.o. podání
 - Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn
 - Ostatní – povolená denní dávka nestanovena
 - Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn

Vývoj nového léčiva – preklinické hodnocení

- Účinnost

- podle zamýšlené indikační skupiny léčiva se postupuje od *in vitro* modelů až po *in vivo* hodnocení
- *In vitro* zkoušení
 - antibiotika, chemoterapeutika, protinádorová léčiva je možno testovat na příslušných buněčných kulturách
- *In vivo* zkoušení
 - všechny studie na zvířatech podléhají schválení etické komise, tyto studie smějí provádět pouze akreditovaná pracoviště
 - zvířecí modely
 - implantované lidské nádory

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Bezpečnost (safety)
 - Studie karcinogenity (*Carcinogenicity Studies*)
 - Studie genotoxicity (*Genotoxicity Studies*)
 - Toxikokinetika a farmakokinetika (*Toxicokinetics and Pharmacokinetics*)
 - Testování toxicity (*Toxicity Testing*)
 - Toxicita pro reprodukci (*Reproductive Toxicology*)
 - Biotechnologické přípravky (*Biotechnological Products*)
 - Farmakologické studie (*Pharmacology Studies*)
 - Imunotoxikologické studie (*Immunotoxicology Studies*)

Vývoj nového léčiva – ICH (bezpečnost)

- **Bezpečnost**

- Toxicita (srovnání více zvířecích druhů)

- akutní (jednorázová) – MTD

- toxicita po opakovaném podání – MTD, specifická toxicita

- imunotoxicita

- mutagenita, karcinogenicita

- Bezpečnostní farmakologie

- ovlivnění kardiovaskulárního systému

- ovlivnění CNS

- ostatní specializované zkoušky (emetogenní efekt)

- **Toxikokinetika a farmakokinetika**

- Stanovení základních farmakokinetických parametrů, biologické dostupnosti, srovnání více zvířecích druhů.

- **Až na výjimky je požadováno, aby tyto studie probíhaly v režimu Správné laboratorní praxe.**

Správná laboratorní praxe

- Vyhláška 86/2008 Sb. o stanovení správné laboratorní praxe v oblasti léčiv
 - Uplatňuje se zejména během hodnocení na zvířatech
 - Vyžadováno u toxikologických a farmakokinetických studií
 - Certifikát SLP je požadován u analytických laboratoří, které provádějí analýzy v rámci farmakokinetických studií (preklinických i klinických.)
- Zásady
 - Pracovníci (vedoucí zařízení, vedoucí studie, personál, školení)
 - Prostory a zařízení (vhodné pro daný účel)
 - Jištění jakosti (samostatná jednotka, nezávislá na vedoucím studie)
 - Vedení studie
 - Plán studie
 - Provedení (záznamy, kontroly)
 - Vyhodnocení studie (metody, materiál, výsledky, odchylky)

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Účinnost (*efficacy*)
 - Klinická bezpečnost (*Clinical Safety*)
 - Zprávy o klinických studiích (*Clinical Study Reports*)
 - Studie vztahu dávky a účinku (*Dose-Response Studies*)
 - Etnické faktory (*Ethnic Factors*)
 - Správná klinická praxe (*Good Clinical Practice*)
 - Klinické studie (*Clinical Trials*)
 - Obecné pokyny, principy statistického hodnocení, volba kontrolních skupin, provádění pediatrických a geriatrických studií
 - Pokyny pro klinické hodnocení podle terapeutické skupiny (*Guidelines for Clinical Evaluation by Therapeutic Category*)
 - Farmakogenomika (*Pharmacogenomics*)

Vývoj nového léčiva – klinické hodnocení

- Fáze I

- Cíle studie

- stanovení maximální tolerované dávky
 - stanovení dávku limitující toxicity
 - stanovení nejdůležitějších vedlejších účinků
 - stanovení základních farmakokinetických parametrů u člověka
 - sledování účinnosti (nemusí být součástí studie)

- Průběh studie

- obvykle na zdravých dobrovolnících
 - u cytotoxických léčiv musejí být zařazeni pacienti v poslední fázi nádorového onemocnění
 - postupně rostoucí dávka (*dose escalation study*)
 - zvyšování dávky o 100, 50, 33, 25% a dále o 25 % dávky předchozí
 - studie je ukončena při dosažení maximální tolerované dávky, nebo na základě nelineární farmakokinetiky
 - u jednotlivých hladin je hodnocena toxicita, farmakokinetika a účinnost

Vývoj nového léčiva – klinické hodnocení

- Fáze II
 - Cíle studie
 - účinnost látky v různých dávkových schématech
 - v onkologii nalezení konkrétní indikační oblasti
 - farmakokinetická charakteristika
 - nežádoucí účinky
 - Průběh studie
 - studie na pacientech s příslušným onemocněním
 - jedná se o více nezávislých nebo navazujících studií
 - probíhá na více pracovištích

Vývoj nového léčiva – klinické hodnocení

- Fáze III

- Cíle studie

- porovnání se zavedenou terapií – terapeutický přínos
 - získání podkladů pro registraci
 - podrobná farmakokinetika
 - nežádoucí účinky

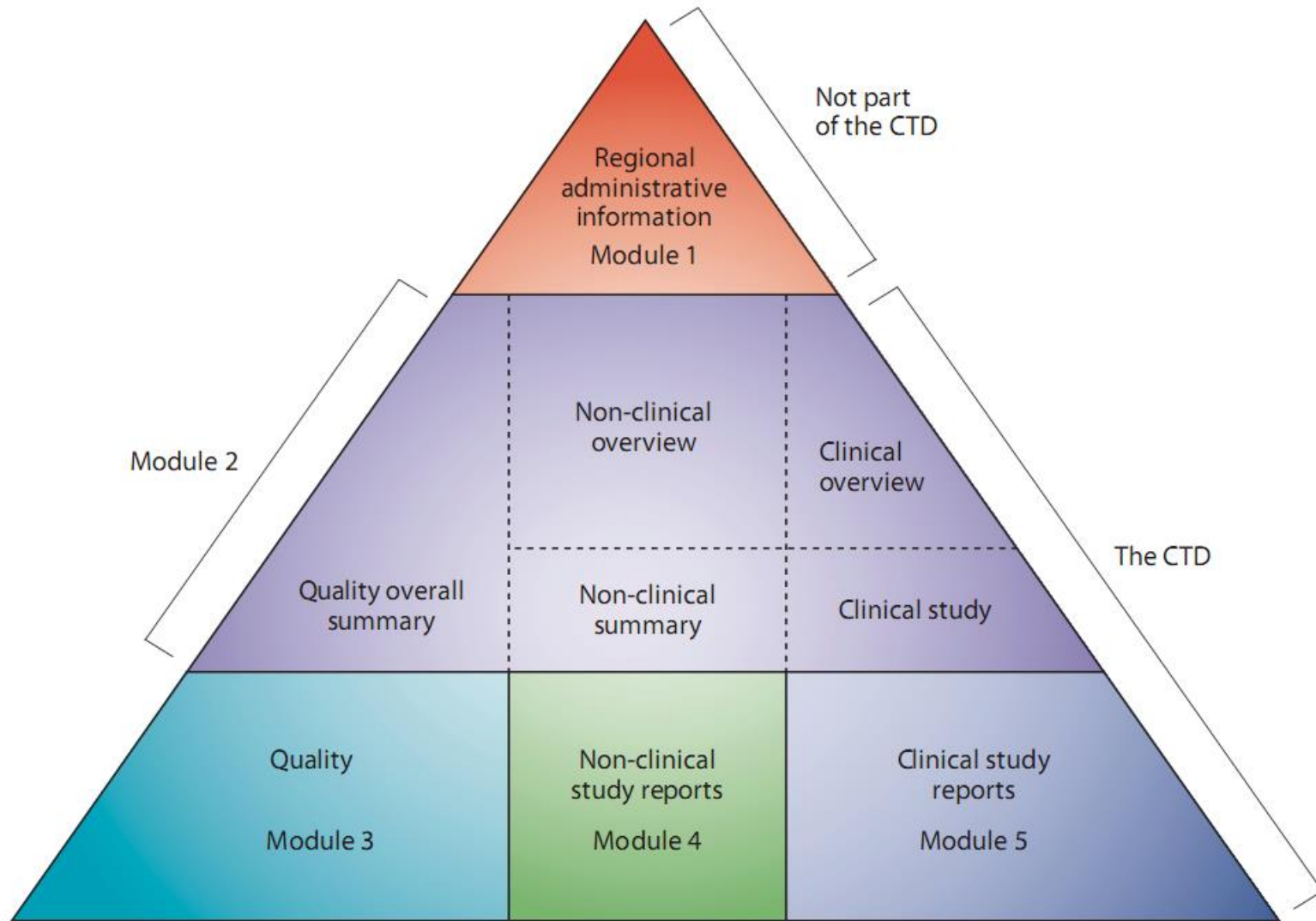
- Průběh studie

- studie na pacientech s příslušným onemocněním, srovnává se s placebem (v onkologii se standardní současnou léčbou)
 - randomizovaná, placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená studie (*randomised, placebo controlled double-blinded study*)
 - rozdělení pacientů do skupin je náhodné, ani pacient, ani ošetřující lékař neví, jestli je podáváno hodnocené léčivo či placebo (srovnávací látka)
 - probíhá na desítkách klinických pracovišť, účastní se jí stovky pacientů

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)

- Common Technical Document (CTD) -
 - Definuje náležitosti registrační dokumentace, členění je analogické jako pokyny ICH – stejná registrační dokumentace v různých státech
<https://www.ich.org/page/ctd>
 - Organisation / General
 - Quality
 - Obsahuje mimo jiné informace o substanci – kvalitativní parametry, analytické metody, postup výroby
 - Platí i pro informace o substanci pro klinické hodnocení
 - Safety
 - Toxikologické a farmakokinetické informace získané během preklinického vývoje
 - Efficacy
 - Výsledky klinických studií
 - Electronic
 - Pokyny k podání žádosti o registraci elektronickou formou
 - Požadavky na uspořádání a náplň registrační dokumentace jsou podrobně definovány, žádná z požadovaných kapitol by neměla být vynechána

Vývoj nového léčiva – legislativa (ICH)



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Vývoj nového léčiva – kvalita substance pro KH

- Požadavky informace o substanci
 - struktura látky – jednoznačný důkaz struktury různými metodami (RTG analýza, NMR, IR, MS)
 - fyzikálně-chemické charakteristiky (teplota tání, varu, rozpustnost v různých rozpouštědlech)
 - údaje o stabilitě látky (minimálně 6 měsíců za normálních podmínek)
 - popis všech kroků syntézy
 - čistota látky doložená příslušnými analýzami
- Výroba substance v režimu Správné výrobní praxe (SVP)
 - nutno doložit, že je látka vyráběna v režimu SVP
 - v případě vlastní výroby provede SÚKL (nebo jiná státní autorita) inspekci této výroby
 - požadavky na SVP v této fázi nemusí odpovídat SVP při řádné výrobě, příliš se ale neliší.

Správná výrobní praxe

- Tento pojem zahrnuje zásady, podle kterých musí probíhat výroba jakéhokoli léčiva (jak substance, tak vlastního přípravku), které je určeno pro podání pacientům a to včetně podání v rámci klinického hodnocení od jeho počátku.
- Pro *léčivé látky* existuje pokyn ICH Q7A *Good Manufacturing practice for Active Pharmaceutical Ingredients*.
 - plné znění na <http://www.ich.org>
- SÚKL tyto zásady v českém jazyce zveřejnil jako VYR-26 – „Pokyny pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek“.
 - plné znění na <http://www.sukl.cz>
- Pokyny se vztahují na výrobu léčivých látek pro humánní i veterinární potřebu

Správná výrobní praxe

- Výroba se zde definuje tak, že zahrnuje veškeré operace od přejímky materiálu, přes vlastní výrobu, balení, opětovné balení, značení, opětovné značení, kontrolu jakosti, propouštění, skladování až po distribuci léčivých látek a související kontroly.
- Výraz „má být“ (v anglickém originále *should*) 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.
 - během inspekce státní autority vyžadují inspektoři vše, co podle výše uvedených zásad „má být“
 - odchylky, dané fyzikálně-chemickými zákony se obvykle dají vysvětlit a ospravedlnit
 - ostatní nalezené odchylky, rozdělené dle závažnosti se stávají součástí zápisu z inspekce

Správná výrobní praxe

1. Premises and manufacturing equipment shall be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the intended operations.

1. Provozní prostory a výrobní zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby byly vhodné pro předpokládané činnosti.

Správná výrobní praxe – řízení jakosti

- Samostatná jednotka, nezávislá na výrobě
- Veškeré činnosti musejí být zaznamenány (v době jejich provádění)
- Zaznamenány musejí být všechny odchylky, včetně jejich prošetření
- **Jednotka řízení jakosti**
 - Schvaluje, eviduje všechny dokumenty, které mají vliv na kvalitu
 - Systém dokumentace (schvalování, distribuce, archivace)
 - Suroviny (propouštění, analýzy, karanténa)
 - Vnitřní audity
 - Personál (kvalifikace, školení, odpovědnost)
 - Propouštění hotových přípravků nebo substancí
 - Standardní operační postupy
 - Výrobní dokumentace
 - Analytické specifikace a normy
 - Analytické metody
 - Kvalifikovaná osoba
 - Propouštění šarží

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Veškeré dokumenty související s výrobou meziproductů nebo léčivých látek mají být vyhotoveny, schváleny a distribuovány v souladu s písemnými postupy. Vydání, revize, nahrazení a stažení všech dokumentů má být řízeno a má být vedena historie revizí.
 - *Dokumentace jednotlivých výrobních operací může být náročnější, než operace samotná...*
- 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.
- 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.

Správná výrobní praxe – dokumentace

- Předpisová
 - Systém dokumentace
 - Způsob vytváření a změn
 - Postup výroby
 - Kontrolní metody
 - Specifikace
- Záznamová
 - Výroba
 - Kontrola
 - Interní audity
 - Propouštění šarží
- Odchylky
 - Zaznamenávají se všechny odchylky od jakékoliv dokumentace
 - Odchylky by se měly prošetřit, což musí být také zaznamenáno

Zaznamenat se musí vše, co bylo podle platné dokumentace provedeno. Jestliže bylo provedeno něco, co dokumentaci neodpovídá, musí to být zaznamenáno, vyšetřeno a proveden záznam o prošetření.

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Do záznamové dokumentace, se zapisuje *nesmazatelně*, do míst k tomu určených a bezprostředně po provedení příslušné činnosti. Záznamy mají obsahovat identifikaci autora. Opravy těchto záznamů mají být opatřeny datem a podpisem, *původní záznam musí zůstat čitelný*.
- Specifikace mají být stanoveny a zdokumentovány pro suroviny, případně meziprodukty, 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 meziproduktů či léčivých látek, které by mohly mít kritický vliv na jakost.
- Záznamy o provozu základního zařízení, jeho čišění, sanitaci, a/nebo sterilizaci a údržbě mají obsahovat datum, případně čas, produkt a číslo každé šarže zpracovávané na zařízení a osobu, která prováděla čišění a údržbu.

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Standardní operační postupy (SOP)
 - písemné instrukce pro použití a údržbu všech relevantních zařízení
 - písemné instrukce pro často prováděné (rutinní) činnosti
 - každý SOP musí být schválen jednotkou jistění jakosti
 - SOP musí být umístěn u daného zařízení
 - zařízení, která mají SOP musejí mít také provozní denník
 - záznamy o použití zařízení
 - záznamy o údržbě zařízení

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Řídicí pokyny pro výrobu mají obsahovat následující:
 - název vyráběného meziprojektu nebo léčivé látky,
 - úplný seznam surovin a meziprojektů označených názvem nebo kódy dostatečně konkrétními pro identifikaci jakosti,
 - přesně uvedené množství nebo poměr jednotlivých surovin či meziprojektů, které mají být použity, včetně měrné jednotky. Pokud není množství pevně stanoveno, má být zahrnut i výpočet pro všechny velikosti šarže,
 - 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,
 - » pokyny pro skladování meziprojektu či léčivé látky, aby byla zajištěna jejich použitelnost, včetně obalových materiálů a materiálů pro značení a zvláštních podmínek uchovávání, případně s časovými limity.

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Výrobní šarže
 - substance, vyrobená během jednoho definovaného výrobního cyklu, která má uniformní fyzikálně-chemické vlastnosti (kvalitu)
 - Pro každý meziprodukt a léčivou látku má být vypracován „Záznam o výrobě šarže“ (ZVŠ). Má obsahovat úplné informace související s výrobou a kontrolou jednotlivých šarží. Tyto záznamy by měly být očíslovány *jednoznačným číslem šarže nebo identifikačním číslem* a při vydání opatřeny datem a podpisem.

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Záznam o výrobě šarže (ZVŠ) (*Batch record*)
 - datum a případně čas,
 - identifikaci použitých zařízení
 - konkrétní identifikaci jednotlivých šarží, včetně hmotnosti, nebo jinak vyjádřeného množství a čísla šarže surovin, meziproductů 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 meziproductu či léčivé látky,
 - prodejní štítek léčivé látky nebo meziproductu, 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.

Správná výrobní praxe

- Pracovníci

- Odpovědnosti všech pracovníků mají být písemně specifikovány
- Pracovníci mají být prokazatelně a pravidelně proškoleni z činnosti, kterou provádějí a z těchto zásad.
- Pracovníci mají nosit čisté oblečení vhodné pro výkon výrobních činností, jichž se účastní, a podle potřeby se převlékat.

- Budovy a zařízení

- Mají umožnit čištění údržbu a provoz v závislosti na typu a fázi výroby.
- Prostory mají být navrženy tak, aby se minimalizovalo riziko *křížové kontaminace*.
- 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.

Správná výrobní praxe

- Výrobní zařízení

- Zařízení má být vhodné pro danou výrobní operaci, především z hlediska dodržení technologických postupů, možných vlivů na produkt a čistitelnosti.
- Veškeré zařízení musí být jednoznačně identifikováno tak, aby jeho použití bylo dohledatelné z výrobní záznamové dokumentace.
- Zejména u zařízení, používaných pro více produktů má být věnována maximální pozornost možnosti křížové kontaminace.
- 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.
- Mají se vést záznamy o těchto kalibracích.
- Aktuální stav kalibrace kritického zařízení má být znám a ověřitelný.
- Nemají se používat přístroje, které nesplňují kalibrační kritéria.

Správná výrobní praxe – Skladové hospodářství

- Mají být stanoveny písemné postupy popisující přejímku, identifikaci, karanténu, skladování, manipulaci, odběr vzorků, zkoušení a schválení či zamítnutí materiálů
- Každé obalové jednotce nebo skupině obalových jednotek (šaržím) materiálů má být přiřazen jednoznačný kód, číslo šarže nebo příjmové číslo, jimiž by byly identifikovány.
- Má být prováděna minimálně jedna zkouška ověřující totožnost jednotlivých šarží materiálu, namísto dalších zkoušek lze použít analytický certifikát od dodavatele, a to za předpokladu, že výrobce má zavedený systém hodnocení dodavatelů.
 - Výrobní pomůcky, nebezpečné nebo vysoce toxické suroviny nebo jiné speciální materiály nemusejí být zkoušeny, pokud je předložen analytický certifikát výrobce. Absence interního zkoušení těchto materiálů má být odůvodněna a zdokumentována.
- Vzorky mají být reprezentativní pro šarži nebo materiál, z nichž jsou odebírány.

Správná výrobní praxe – Výroba

- Výrobní operace

- Kritické operace, např. 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 meziproduktu nebo léčivé látky.
- Skutečný výtěžek má být porovnáván s předpokládaným výtěžkem v určených krocích výrobního procesu.
- Odchytky ve výtěžku související s kritickými výrobními kroky mají být prošetřeny.
- *Veškeré odchytky mají být zdokumentovány a vysvětleny.* Veškeré kritické odchytky mají být prošetřeny.
- Meziprodukty uchovávané pro další zpracování mají být skladovány za příslušných podmínek zajišťujících jejich použitelnost.

Správná výrobní praxe – Výroba

- Průběžné výrobní kontroly

- 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.
- Kritické průběžné výrobní kontroly (a sledování kritických procesů), včetně kontrolních bodů a postupů, mají být písemně uvedeny a schváleny jednotkou jakosti.
- Šetření výsledků mimo limit specifikace není běžně zapotřebí u zkoušek průběžné výrobní kontroly, které jsou prováděny za účelem sledování a/nebo úpravy procesu.

Správná výrobní praxe – Výroba

- Mísení šarží

- Šarže, které nevyhověly specifikacím, nemají být míseny s ostatními šaržemi. Každá šarže, která je začleněna do směsi, má být vyrobena stanoveným způsobem a před smísením má být individuálně zkoušena a shledána vyhovující příslušným specifikacím.
 - mísení malých šarží za účelem zvýšení velikosti šarže
 - mísení zbytků (tj. relativně malých množství izolovaného materiálu) ze šarží téhož meziprojektu nebo léčivé látky za účelem vytvoření jedné šarže
- Musí být zajištěna dohledatelnost původních šarží

- Kontrola kontaminace

- Zbytky materiálů lze přenášet do následných šarží téhož produktu, pokud je zavedena náležitá kontrola. Takovýto přenos nemá mít za následek přenos rozkladných produktů či mikrobiální kontaminace, které by mohly nepříznivě změnit stanovený profil nečistot produktu.
- Je třeba zabránit kontaminaci látky jinými materiály.

Správná výrobní praxe – Balení a označování

- Obecně

- Mají existovat písemné postupy popisující přejímku, identifikaci, karanténu, odběr vzorků, prověřování a/nebo zkoušení a propouštění obalových materiálů a štítků a manipulaci s nimi.
- Obalové jednotky mají poskytovat náležitou ochranu proti znehodnocení či kontaminaci meziprojektu nebo léčivé látky
- Veškeré přebytečné štítky nesoucí čísla šarží či jiné tištěné informace o šarži mají být zlikvidovány.
- Štítky používané na obalových jednotkách meziprojektů či léčivých látek mají udávat název či identifikační kód, číslo šarže produktu a případně podmínky skladování.
- 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.

Správná výrobní praxe – Skladování a distribuce

- Skladové postupy

- 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.

- Distribuční postupy

- Léčivé látky a meziprodukty mají být propuštěny k distribuci teprve tehdy, až je propustí jednotka jakosti. Léčivé látky a meziprodukty 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.
- Léčivé látky a meziprodukty mají být přepravovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv na jejich jakost.

Správná výrobní praxe – Laboratorní kontroly

- Obecné kontroly

- Mají existovat zdokumentované postupy popisující odběr vzorků, zkoušení, schvalování či zamítnutí materiálů a zaznamenávání a uchovávání laboratorních údajů.
- 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.
- 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.

Správná výrobní praxe – Laboratorní kontroly

- Obecné kontroly

- Veškeré získané výsledky, které nevyhoví specifikacím, mají být prošetřeny a zdokumentovány podle postupu.
 - Analýza dat, posouzení závažnosti problému.
 - Nápravná opatření a závěry.
 - Veškeré opakované odběry vzorků a opakované zkoušky po výsledcích, které nevyhověly specifikacím, mají probíhat v souladu s dokumentovaným postupem.
- Primární referenční látky (standardy)
 - Zdroj každé primární referenční látky má být zdokumentován.
 - Záznamy o skladování a použití primární referenční látky podle doporučení dodavatele.
- Pokud není možno získat primární referenční látku, lze zavést „interní primární standard“.
 - Úplné stanovení totožnosti a čistoty. Má být vedena příslušná dokumentace o těchto zkouškách.

Správná výrobní praxe – Laboratorní kontroly

- Analytický certifikát

- Na vyžádání má být pro každou šarži meziproduktu či léčivé látky vydán autentický analytický certifikát.
- Certifikát má uvádět všechny zkoušky provedené v souladu s požadavky lékopisu či zákazníka, včetně limitů přijatelnosti a výsledných číselných hodnot.
- Certifikát má být opatřen datem a podpisem oprávněných pracovníků jednotky jakosti a má udávat jméno, adresu a telefon původního výrobce.

Správná výrobní praxe – Laboratorní kontroly

- Stabilita

- 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.
- Zkušební postupy používané pro zkoušení stability mají být validovány a mají indikovat stabilitu.
- Stabilitní vzorky mají být uchovávány v obalových jednotkách, které simulují prodejní obal.
- Do programu monitorování stability mají být běžně zařazeny první tři komerční výrobní šarže.
- Poté má být přiřazena do programu monitorování stability alespoň jedna šarže vyrobené léčivé látky ročně.
- Tam, kde je to vhodné, mají stabilitní podmínky skladování odpovídat pokynům ICH ke stabilitě.

Správná výrobní praxe – Laboratorní kontroly

- Referenční vzorky

- Balení a uchovávání referenčních vzorků je prováděno za účelem možného budoucího hodnocení jakosti šarží léčivých látek, a nikoliv pro účely zkoušení stability v budoucnosti.
- 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.
- Referenční vzorek má být uchováván ve stejném systému balení jako léčivá látka nebo v takovém, který je rovnocenný či lépe chránící 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.

Správná výrobní praxe – Validace

- Validační politika

- 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.

Správná výrobní praxe – Validace

- **Validační protokol a zpráva**

- *Validační protokol* je schválený podrobný plán validace
- *Validační zpráva* 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.
- Veškeré odchylky od validačního protokolu mají být zdokumentovány a příslušně odůvodněny.

- **Kvalifikace**

- *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, 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, pracují tak, jak je zamýšleno.
- *Procesní kvalifikace (PQ)*: Dokumentované ověření toho, že zařízení a pomocné systémy v podobě, v níž jsou propojeny, mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle výrobního postupu a specifikací.

Správná výrobní praxe – Validace

- Procesní validace

- je dokumentovaný doklad toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může *účinně a reprodukovatelně* pracovat a produkovat meziprodukt nebo léčivou látku vyhovující předem daným specifikacím a požadavkům na jakost.
- Existují tři přístupy k validaci. Upřednostňuje se prospektivní validace, ale vyskytují se výjimky, kdy lze použít i ostatní přístupy.
 - Prospektivní validace prováděná u procesu léčivé látky má být dokončena před komerční distribucí konečného léčivého přípravku vyrobeného z dané léčivé látky.
 - 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.
 - Retrospektivní validace pouze u zavedených procesů, zkoumá se 10 až 30 po sobě jdoucích šarží.

Správná výrobní praxe – Validace

- Validace čištění

- Postupy čištění mají být běžně validovány.
- Odběr vzorků má zahrnovat stírání, vymývání či příslušné alternativní způsoby (např. přímá extrakce), aby byla zjištěna rozpustná i nerozpustná rezidua.
- Postupy čištění, pokud jsou používány v průběhu pravidelné výroby, mají být monitorovány ve vhodných intervalech, aby se zajistilo, že jsou účinné.
- 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.

Správná výrobní praxe – Validace

- Validace analytických metod
 - 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.
 - 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.

Správná výrobní praxe – Kontrola změn

- Má být zaveden formální systém kontroly změn pro vyhodnocování veškerých změn, které mohou ovlivnit výrobu a kontrolu meziproductů či léčivých látek.
- 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.
 - Změny lze klasifikovat (jako drobné či významné) podle jejich povahy a rozsahu a podle účinků, které mohou tyto změny v procesu způsobit.
- Při zavádění schválených změn mají být přijata opatření zajišťující, že veškerá dokumentace, v níž se změna projeví, bude zrevidována.

Správná výrobní praxe

- Zamítnutí a opakované použití materiálů
 - Zamítnutí
 - Nevyhovující produkty do karantény
 - Opětovné zpracování
 - nevyhovující produkt, postup definován v zavedeném postupu
 - Přepřacování
 - Regenerace materiálů a rozpouštědel
 - Popsáno a dokumentováno
 - Laboratorní kontroly pro zajištění kvality
 - Vracení
 - Vracené meziprodukty či léčivé látky mají být jako takové označeny a dány do karantény

Správná výrobní praxe

- Reklamace a stahování
 - písemné postupy, dokumentováno
- Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří)
 - Všichni smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří) mají splňovat SVP definovanou těmito Pokyny. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zamezení křížové kontaminace a zachování dohledatelnosti.
- Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři
 - Tento oddíl se vztahuje na všechny subjekty kromě původního výrobce, které mohou obchodovat s meziprodukty či léčivými látkami a/nebo je nakupovat, opětovně je balit a značit, manipulovat s nimi, distribuovat je či skladovat.
- Zvláštní pokyny pro léčivé látky vyráběné z buněčných kultur/fermentací

Správná výrobní praxe

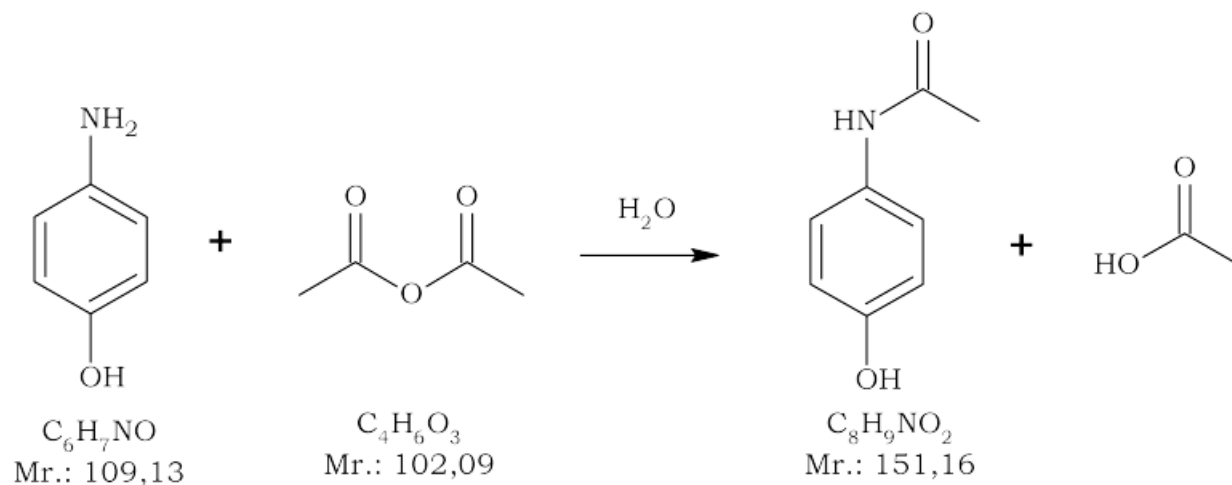
- Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení
 - Kontroly používané při výrobě léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení mají být v souladu s fází vývoje léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku.
 - Výrobní a zkušební postupy mají být flexibilní, aby bylo možno zavádět změny podle toho, jak se zvyšují poznatky o procesu a jak postupuje klinické hodnocení od předklinických fází až po klinické fáze.
 - Značení léčivých látek určených k použití v klinickém hodnocení má být patřičně kontrolováno a má uvádět, že daný materiál je určen pro účely hodnocení.
 - 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.

Správná výrobní praxe

- Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení
 - Předpokládané výtěžky mohou být více variabilní a méně definované než předpokládané výtěžky v komerčních procesech.
 - *Procesní validace* výroby léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení je obvykle *nevhodná*.
 - 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.
 - Analytické metody prováděné za účelem vyhodnocení šarže léčivé látky nemusejí být validovány, mají být vědecky podloženy.
 - Má být zaveden systém zajišťující zdokumentování a dostupnost informací zjištěných během vývoje a výroby léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení.
 - 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.

Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Návod pro laboratorní cvičení – paracetamol
 - V Erlenmeyerově baňce o objemu 25 ml suspendujeme 0,04 molu 4-aminofenolu v 10 ml destilované vody a za intenzivního míchání pomalu přidáváme 0,044 molu anhydridu kyseliny octové. Po rozpuštění 4-aminofenolu reakční směs ochladíme v ledové lázni a necháme v ní stát několik minut. Vypadlé krystaly produktu odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a důkladně promyjeme vodou. Čistý paracetamol získáme rekrystalizací z vody za použití malého množství aktivního uhlí. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.



Správná výrobní praxe – Dokumentace a záznamy

- Dokumentace nutná před výrobou paracetamolu
 - Organizační schéma
 - Odpovědnost za výrobu a kontrolu
 - Personál – kvalifikace, školení, testování znalostí
 - Metrologický řád
 - váhy, pipety, odměrné válce
 - Složka specifikací
 - Standardní operační postupy ke všem použitým zařízením
 - Specifikace surovin a materiálu
 - Analytické metody pro hodnocení
 - vstupních surovin a materiálů
 - výsledného produktu
 - Definice a provozní deníky všech použitých zařízení
 - Kalibrační listy všech relevantních zařízení
 - Vzor záznamu o výrobě šarže
 - Vzorkovací plán

Shrnutí

- Základní výzkum
- Vývoj
 - legislativní požadavky
 - preklinický
 - klinický
 - požadavky na kvalitu substance
- Správná výrobní praxe
 - Dokumentace, dokumentace, dokumentace, dokumentace, dokumentace
 - předpisová
 - záznamová
 - Vyžadováno i pro substance pro klinické hodnocení (v mírně omezeném rozsahu)