

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUČ

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

6. přednáška

Systemy kvality ve výrobě léčivých přípravků

Doc. RNDr. Jiří Šimek, CSc.

Systemy kvality ve výrobě léčivých přípravků

Současné legislativní požadavky na výrobu léčiv.

- *Historie SJ ve farmaceutické výrobě.*
- *Americký (cGMP) a evropský (GMP) systém a jejich celosvětová harmonizace (ICH, VICH).*
- *Současný stav.*

Současné legislativní požadavky na výrobu léčiv

- Současná legislativa pro jednotlivé etapy životního cyklu HVLP požaduje po subjektech vybudování, udržování a rozvíjení následujících SJ:
- **v oblasti výzkumu a vývoje** Správnou laboratorní praxi (**SLP** resp. **GLP** - Good Laboratory Practice) pro přípravu a Správnou kontrolní praxi (**SKP** resp. **GCP** – Good Control Practice) pro vybudování kontrolních mechanismů
- **v oblasti výroby a kontroly výroby HVLP** Správnou výrobní praxi (**GMP** - Good Manufacturing Practice pro EU, resp. **cGMP** – current Good Manufacturing Practice pro USA a země pod vlivem USA) pro výrobu a Správnou praxi kontrolní laboratoře (**SPKL**, resp. **GCLP** - Good Control Laboratory Practice) pro kontrolní aktivity a
- **pro oblast přípravy a výdeje HVLP do tržní sítě** Správnou distribuční praxi (**SDP**, resp. **GDP** - Good Distributing Practice).

Historie SJ ve farmaceutické výrobě.

- Z historické hlediska se SJ ve farmacii vyvíjely ve třech světových vývojových centrech;
- USA,
- Evropa
- Japonsko.

Z nich nejstarší a tedy i s nejdelší historií je SJ americký

Americký SJ ve farmaceutické výrobě.

- Státní autoritou, která v USA a v oblasti působnosti USA řídí výrobu HVLP je **FDA (U.S. Food and Drugs Administration)**

Své úkoly prosazuje základními zákony (**Acts**)

- ***zákon o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích*** (Federal Food, Drug and Cosmetic Act),
- ***zákon o generikách*** (Generic Drug Enforcement Act),
- ***zákon o správném balení a značení*** (Fair Packaging and Labelling Act) a
- ***zákon o veřejném zdraví*** (Public Health Services Act)

Americký SJ ve farmaceutické výrobě.

- a dále vydává vlastní směrnice s federální účinností (CFR – Codes of Federal Regulations, zkráceně Codes), z nichž právě 21 CFR part 211 řeší problematiku cGMP; **21CFR211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals**, který koncepčně řeší problematiku cGMP v celkem 11 částech (kapitolách):

CFR – Codes of Federal Regulations .

- Subpart A - Obecné zásady
- Subpart B - Organizace a personál
- Subpart C - Budovy a příslušenství
- Subpart D - Zařízení
- Subpart E - Kontrola surovin a obalových materiálů léčivých přípravků
- Subpart F - Výroba a procesní kontrola
- Subpart G - Kontrola balení a etiketování
- Subpart H - Skladování a distribuce
- Subpart I - Laboratorní kontrola
- Subpart J - Záznamy a hlášení
- Subpart K - Vrácené a stahované léčivé přípravky

Evropský SJ pro farmacii

Je mladší než systém americký, v důsledku válečných konfliktů na evropském kontinentě se jeho počátek datuje podpisem *Římská dohoda (Treaty of Rome)* v r. 1957.

Je oprávněna vydávat dokumenty s rozdílnou mírou závažnosti pro členské státy, kterými jsou:

Evropský SJ pro farmacii

- *regulace (Regulations)* – závazné předpisy, podepisované v členských zemích alespoň na úrovni MZV a okamžitě členskými státy přijímané,
- *direktivy (směrnice, Directives)*, podléhají přijetí vlastním parlamentem členského státu ve formě jeho normy a/nebo zákona,
- *doporučení (Recommendations)* – nejsou závazná, ale orgány je doporučují členským zemím přijmout ve formě vlastního zákona a/nebo normy,
- *rozhodnutí (Decisions)* – vysoce závazná opatření obvykle represivního charakteru (viz např. opatření k BSA) a
- *návody (Guidelines)* – obecné principy řešení problematiky

Evropský SJ pro farmacii

- Základní dokumentací pro farmaceutickou výrobu s platností pro EU a přidružené státy (tedy nečlenské státy EU, ale s EU spolupracující, např. Norsko, Švýcarsko, ale i Kanada) se stávají *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community* – pravidla pro léčivé prostředky, obsahují celkem 8 základních dílů (řada z nich je s doplňky). První 4 díly řeší problematiku HVLP obecně a se zaměřením na humánní HVLP, druhé 4 díly se zabývají specifikou veterinárií:

The Rules Governing Medicinal Products in the European Community

- *Tom I.:* The Rules governing medicinal products for human use in the EU, 1994, přehled základních direktiv se vztahem k regulaci léčiv v EU,
- *Tom II.:* Notice to applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use, 1989, pro oblast registrací preparátů pro humánní použití a pravidla jejich uvedení na trh
- *Tom III.:* Guidelines on the quality, safety and efficiency of medicinal products for human use, 1990, komplexní pravidla pro kvalitu, bezpečnost a účinnost léčiv pro humánní použití, 3 doplňky z let 1990 (Addendum), 1992 (2nd Addendum) a 1995 (3th Addendum),
- *Tom IV.:* *Guide to GMP for medicinal products*, 1997, základní a nejdůležitější přehled pravidel Správné výrobní praxe,

The Rules Governing Medicinal Products in the European Community – pro veterinária

- *Tom V/A.:* The Rules governing veterinary medicinal products in the EU, 1992,
- *Tom V/B.:* Notice to applicants for marketing authorisation for veterinary medicinal products in the EC, 1993,
- *Tom VI.:* Establishment by the EC of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal product in food stuffs of animal origin, 1991,
- *Tom VII.:* Guidelines for the testing of veterinary medicinal products, 1994 a
- *Tom VIII.:* Establishment of maximum residue levels of veterinary medicinal products in food stuffs of animal original, 1998

PIC – Pharmaceutical Inspection Convention

Snaha o harmonizaci

kontinentální spolupráce není dostatečná pro další rozvoj, a tak v 90 létech 20. století se objevují tendence celosvětové harmonizace, která dává vzniknout organizaci International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH) s úkolem celosvětové harmonizace interpretace a používání technických prostředků a potřeb pro registraci preparátů, zefektivnění vývojových a výzkumných prací na nových léčivech s cílem jednotně zabezpečit jejich kvalitu, bezpečnost a účinnost. Členy ICH pověřenými harmonizací systémů USA, EU a Japonska se staly:

PIC – Pharmaceutical Inspection Convention

- US FDA,
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA),
- Committee on Proprietary Medicinal Products (EU),
- European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA),
- Ministry of Health and Welfare, Japan (MHW),
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

ČR v rámci přístupových jednání k EU harmonizovala legislativu HVLP

- **Zákonem č. 79/1997 Sb., o léčivech, ...**
- . Na tento zákon navazovaly ještě v roce 1997 následné vyhlášky, a to:
- Vyhl. MZd č. 376/1997 Sb., a Vyhl. MZe č. 411/1997 Sb. pro veterinária. Obě vyhlášky byly v r. 2004 po prvé novelizovány a spojeny do společné **Vyhl. MZd a MZe č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví SVP, SDP a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv vč. medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, změn vydaných povolení, jakož i bližší podmínky vydávání povolení k činnosti kontrolních laboratoří (tzv. **Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv**).**
- Zákon o léčivech 79/1997 Sb. byl v r. 2007 do současně platné podoby novelizován jako **Zákon č. 378/2007 Sb.** Novelizace zákona přinesla i další novelizaci vyhlášky o SVP, jejíž současně platnou podobou je společná **Vyhl. MZd a MZe č. 229/2008 Sb.**

ČR v rámci přístupových jednání k EU harmonizovala legislativu HVLP

Uvedené legislativní akty rozpracovaly státní autority ČR, kterými jsou pro oblast humánních léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

a pro oblast veterinárií

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)

vlastním vyhláškami, kterými jsou pro oblast humánních léčiv

VYR – 32 Pokyny pro správnou výrobní praxi

a pro oblast veterinárií

Pokyny pro Správnou výrobní praxi – Část I – SVP pro léčivé přípravky

Děkuji za pozornost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

**Inovace bakalářského studijního
oboru Aplikovaná chemie**