

Základy chemických technologií

- 12. přednáška:

Základy „Správné výrobní praxe“

*Požadavky na výběr zařízení pro produkci
léčivých látek*

- *Správná výrobní praxe (SVP)*
- *Good Manufacturing Practice (cGMP)*
- *Správná výrobní praxe je filozofií, jejímž primárním smyslem je ochrana zdraví široké veřejnosti.*
- *Dnešní podoba pravidel SVP vychází ze skutečnosti, že farmaceutická výroba je jedna z nejlukrativnějších oblastí a „obchod se zdravím“ se stal předmětem rozsáhlého a masového podnikání.*
-
- *SVP představuje v demokratickém státě systém ochrany občana, kde stát plní funkci legislativní, kontrolní a represivní.*
- *Poznámka: c v anglické zkratce znamená current = filozofie Správné výrobní praxe se neustále vyvíjí, uplatňují se nové poznatky.*

Dva nejdůležitější přístupy:

system americký

Základem amerického systému je federální zákon „Federal Food, Drug and Cosmetic Act“

Na dodržování dohlíží federální úřad pro správu potravin a léčiv – Food and Drug Administration (FDA)

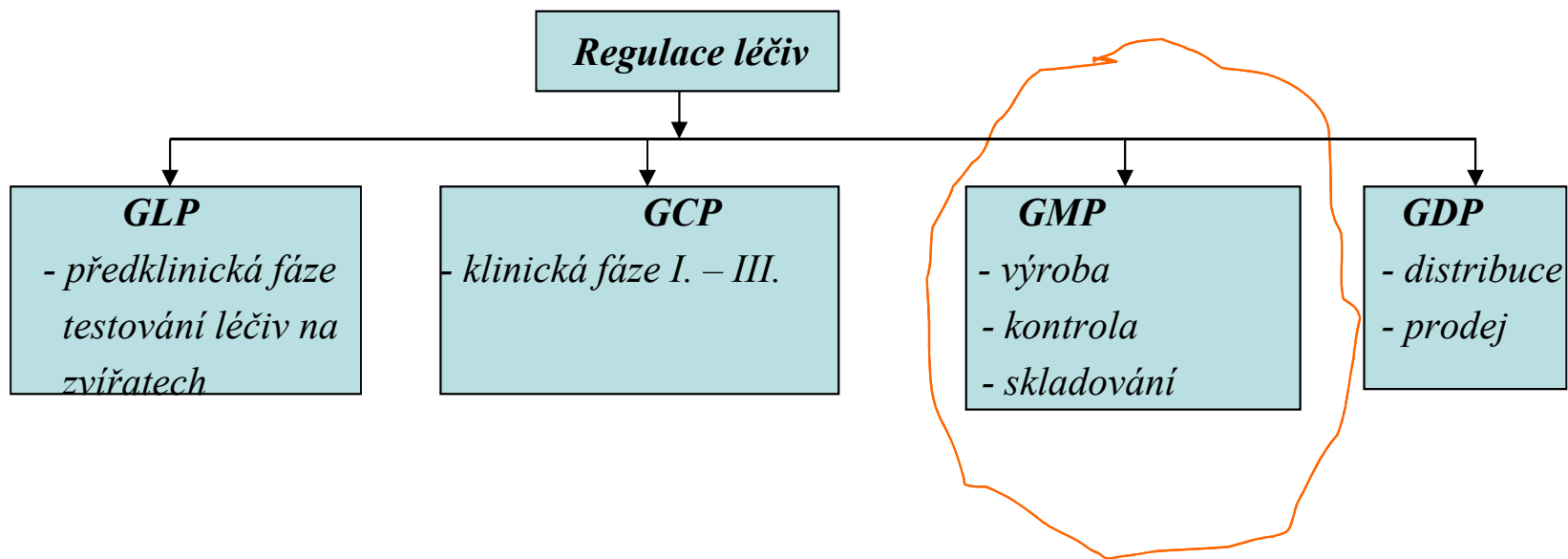
system evropský

Komise evropských společenství přijala Směrnici 65/65EEC The Rules governing medicinal products for human use in the European Community , která je základem pro utváření národních verzí legislativ v jednotlivých členských státech. Na tuto základní směrnici navazuje celá serie směrnic a doporučení.

V ČR - Zákon o léčivech v r.1998 (specifikum: pod pojmem léčivo zahrnuje jak léčivou látku tak léčivý přípravek.

- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Obrázek *REGULACE* léčiv



Tzv. „Zákon 5 P správné výrobní praxe“:

People

Products

Premises

Processes

Procedures

Pracovníci

Produkty

Provozy

Postupy

Popisy

Vyjadřuje podstatu, že při řešení každého úkolu souvisejícího s jakostí produktu se musíme zabývat minimálně těmito pěti oblastmi.

Správná výrobní praxe pro léčivé látky (Active Pharmaceutical Ingredients, API

FARMACEUTICKÝ VÝROBCE XXX CHEMICKÁ FIRMA = výrobce API

Správná výrobní praxe pro léčivé látky (Active Pharmaceutical Ingredients, API)

Mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH – Internal Conference on Harmonization) – pokyn ICH Q7A „Good Manufacturing Practice For Active Pharmaceutical Ingredients“ byl vydán v r. 2000.

Tento pokyn převzala EU do svých pravidel.

V ČR pokyn SÚKLu

VYR-26 verze 2 : Pokyny pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek.

<http://www.sukl.cz/leciva/vyr-26-verze-2>

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.

- V pokynech je doporučený rozsah (od kterého stupně výrobního proces) a úroveň uplatňování zásad GMP.
- **tabulka**

Základy chemických technologií

Obsah pokynů:

1 Úvod

1.1 Cíl

1.2 Rozsah

2 Řízení jakosti

2.1 Principy

2.2 Řízení rizik pro jakost

2.3 Odpovědnosti jednotky jakosti

2.4 Odpovědnost za činnosti výroby

2.5 Interní audity (vnitropodnikové kontroly)

2.6 Přezkoumání jakosti produktu

3 Pracovníci

3.1 Kvalifikace pracovníků

3.2 Osobní hygiena zaměstnanců

3.3 Konzultanti



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

Základy chemických technologií

4 Budovy a zařízení

4.1 Návrh a výstavba

4.2 Technické vybavení

4.3 Voda

4.4 Vyčleněné prostory

4.5 Osvětlení

4.6 Kanalizace a odpady

4.7 Sanitace a údržba

5 Výrobní zařízení

5.1 Návrh a konstrukce

5.2 Údržba a čištění zařízení

5.3 Kalibrace

5.4 Systémy řízené počítačem (automatizované systémy)

6 Dokumentace a záznamy

6.1 Systém dokumentace a specifikace

6.2 Záznamy o čištění a používání zařízení

6.3 Záznamy o surovinách, meziproduktech a materiálech určených ke značení a balení

léčivých látek

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

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

6.6 Záznamy o laboratorních kontrolách

6.7 Kontrola záznamů o výrobě šarže

- 7 Skladové hospodářství
 - 7.1 Obecné kontroly
 - 7.2 Přejímka a karanténa
 - 7.3 Odběr vzorků a zkoušení příchozích výrobních materiálů
 - 7.4 Skladován
 - 7.5 Přehodnocení
- 8 Výroba a průběžné výrobní kontroly
 - 8.1 Výrobní operace
 - 8.2 Časové limity
 - 8.3 Odběr vzorků z výroby a průběžné výrobní kontroly
 - 8.4 Mísení šarží meziproduktů či léčivých látek
 - 8.5 Kontrola kontaminace
- 9 Balení a označování totožnosti léčivých látek a meziproduktů
 - 9.1 Obecně
 - 9.2 Materiály pro balení
 - 9.3 Vydávání a kontrola štítků
 - 9.4 Operace balení a značení
- 10 Skladování a distribuce
 - 10.1 Skladové postupy
 - 10.2 Distribuční postupy

Základy chemických technologií

- 11 Laboratorní kontroly
 - 11.1 Obecné kontroly
 - 11.2 Zkoušení meziproductů a léčivých látek
 - 11.3 Validace analytických postupů
 - 11.4 Analytický certifikát
 - 11.5 Monitorování stability léčivých látek
 - 11.6 Stanovení data expirace a data přezkoušení
 - 11.7 Referenční vzorky
- 12 Validace
 - 12.1 Validační politika
 - 12.2 Validační dokumentace
 - 12.3 Kvalifikace
 - 12.4 Přístupy k procesní validaci
 - 12.5 Program procesní validace
 - 12.6 Periodické posouzení validovaných systémů
 - 12.7 Validace čištění
 - 12.8 Validace analytických metod
- 13 Kontrola změn
- 14 Zamítnutí a opakované použití materiálů
 - 14.1 Zamítnutí
 - 14.2 Opakované zpracování
 - 14.3 Přepřeracování
 - 14.4 Regenerace materiálů a rozpouštědel
 - 14.5 Vracení



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

Základy chemických technologií

- 15 Reklamace a stahování
- 16 Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří)
- 17 Výrobci provádějící opakované balení a značení a distributoři
 - 17.1 Platnost
 - 17.2 Dohledatelnost distribuovaných léčivých látek a meziproduktů
 - 17.3 Řízení jakosti
 - 17.4 Opětovné balení a značení a uchovávání léčivých látek a meziproduktů
 - 17.5 Stabilita
 - 17.6 Předávání informací
 - 17.7 Vyřizování reklamací a stahování
 - 17.8 Postup pro vrácené léčivé látky či meziprodukty
- 18. Zvláštní pokyny pro léčivé látky vyráběné z buněčných kultur/fermentací
 - 18.1 Obecně
 - 18.2 Údržba buněčných bank a vedení záznamů
 - 18.3 Buněčná kultura/fermentace
 - 18.4 Sběr, izolace a purifikace
 - 18.5 Kroky odstranění/inaktivace virů
- 19 Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení
 - 19.1 Obecně
 - 19.2 Jakost
 - 19.3 Zařízení a prostory
 - 19.4 Kontrola surovin
 - 19.5 Výroba
 - 19.6 Validace
 - 19.7 Změny
 - 19.8 Laboratorní kontroly
 - 19.9 Dokumentace
- 20 Definice pojmů



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

- **Organizace ISPE**
- Organizace „International Society for Pharmaceutical Engineering“ (ISPE , www.ispe.org)
- vznikla koncem 80.let, především společnost technických specialistů.
- úzké spojení s FDA,
- organizuje řadu expertních skupin, jejichž cílem je vydávání pokynů (guides) :
- [Baseline® Guides](#)
- [ISPE Guides](#)
- [GAMP5® and GAMP Good Practice Guides](#)
- [ISPE Good Practice Guides](#)
- [ISPE PQLI® Good Practice Guides](#)
- Pokyny ISPE se zabývají technickými aspekty GMP a slouží jako doporučení

- Základní řada pokynů:
- Volume 1, 2nd Edition: Active Pharmaceutical Ingredients - Revision to Bulk Pharmaceutical Chemicals
- Volume 2, 2nd Edition: Oral Solid Dosage Forms
- Volume 3: Sterile Manufacturing Facilities
- Volume 4: Water and Steam Systems
- Volume 5: Commissioning and Qualification
- Volume 6: Biopharmaceuticals
- Volume 7: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP)

- Náplni přednášek „Základy chemických technologií“ se dotýká pokyn
- Volume 1, 2nd Edition: Active Pharmaceutical Ingredients - Revision to Bulk Pharmaceutical Chemicals
- Obsah tohoto pokynu lze ilustrovat na obsahu (*obsah pokynů*)

- **Zařízení pro výrobu API, požadavky na prostředí:**
- Základními principy se zabývají zmíněné pokyny ISPE, není cílem popsat konstrukční detaily ale zdůraznit základní principy.
- Základní dělení:
 - procesní systémy,
 - pomocné procesní systémy,
 - systémy technického vybavení

- **Procesní systémy (přímý kontakt s produktem) :**
- výrobní zařízení
- CIP/SIP systémy
- dusík
- čistá pára
- výroba a distribuce vody
- přívod rozpouštědel
- Výrobní zařízení:
- Musí být zajištěno
- dokonalé technické řešení (materiál, drsnost povrchu, spoje, potrubní rozvody)
- spolehlivost
- zabránění kontaminacím
- dokonalé vyčištění zařízení

- ***Pomocné procesní systémy (není přímý kontakt s produktem):***
 - vzduch pro výrobní proces,
 - ohřívací a chladičí systémy,
 - procesní vakuové systémy,
 - odvzdušnění
- ***Systemy technického vybavení:***
 - systémy páry a horké vody
 - kapalina pro mechanické ucpávky
 - vzduch pro ovládání a pohon přístrojů
 - dýchaný vzduch
 - nevýrobní voda

- **Požadavky na prostředí, vzduchotechnika:**
- **Požadavky na prostředí:**
- podle úrovně uplatňování GMP
- obyčejné,
- chráněné,
- kontrolované (čisté prostory)
- **Vzduchotechnika:**
- systémy HVAC (topení, ventilace, klimatizace)
- čisté prostory

Základy chemických technologií

- Příklady zařízení,
- Porovnání „pharma“ provedení a běžného provedení pro chemii



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie