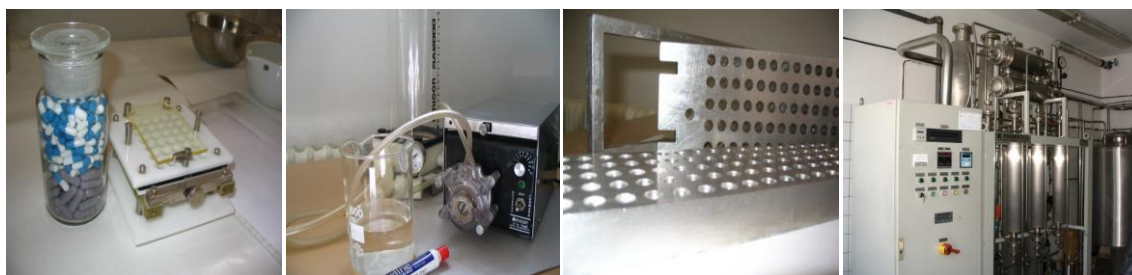


Univerzita Komenského v Bratislave
Farmaceutická fakulta



POSTUPY A SPRÁVNA PRAX
PRI VÝSKUME, VÝVOJI A VÝROBE LIEKOV

Desana Matušová, Katarína Bauerová, Ján Tomasch



Univerzita Komenského v Bratislave

2021

© Autori:

PharmDr. Desana Matušová, PhD., Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc., Centrum experimentalnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava

PharmDr. Ján Tomasch, VULM s.r.o., Bratislava

Recenzenti: RNDr. Eva Truplová, CSc., PharmDr. Eduard Tichý, PhD.

Autori zodpovedajú za odbornú a jazykovú stránku.

© Univerzita Komenského v Bratislave, 2021 vydanie prvé (aktualizácia 2026), rozsah 86 strán.

Publikácia je šírená pod licenciou Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0, Attribution-NonCommercial[1]NoDerivates. Dielo je možné opakovane používať za predpokladu uvedenia mien autorov a len na nekomerčné účely, pričom nie je možné z diela ani z jeho jednotlivých častí vyhotoviť odvodené dielo formou spracovania alebo iných zmien. Viac informácií o licencií a používaní diela je na <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

ISBN: 978-80-223-5289-5

Fotografie na titulnej strane D. Matušová

Úvod

Kvalita, účinnosť a bezpečnosť liekov sa dá dosiahnuť len pri uplatňovaní správnych postupov pri ich výskume, vývoji a výrobe počas ich celého „životného cyklu“.

Je potrebné klásť dôraz na tieto postupy nielen v rámci výskumu, vývoja a výroby liečiv (aktívnych substancií), ale aj s ohľadom na tvorbu lieku (liekovej formy), čo je ťažiskom týchto skrípt. Práve správne postupy, ako aj výber liekovej formy, pomocných látok a vhodnej technológie spracovania umožňujú podať pacientom liek spĺňajúci vyššie spomenuté atribúty.

Skriptá vznikli ako podklad pre štúdium voliteľného predmetu Správna výrobná prax v oblasti liečiv a liekov, predtým Industriálna farmácia, na Farmaceutickej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. Slúžia tiež ako študijný materiál pre postgraduálne štúdium v špecializačnom odbore Farmaceutická technológia.

V skriptách sú použité legislatívne podklady a usmernenia platné v dobe písania tohto diela. Vzhľadom na stále sa vyvíjajúce správne praxe je potrebné, aby si používateľ týchto skrípt overil aktuálnosť zákonov, vyhlášok a smerníc, či už v slovenskom alebo medzinárodnom kontexte.

Informačné zdroje sú kvôli prehľadnosti uvedené priamo v texte alebo za každou kapitolou resp. za niekoľkými kapitolami, ktorých sa týkajú.

Za kontrolu rukopisu po obsahovej stránke, pripomienky a cenné rady ďakujeme
RNDr. Eve Truplovej, CSc. a PharmDr. Eduardovi Tichému, PhD.

PharmDr. Desana Matušová, PhD.

PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc.

PharmDr. Ján Tomasch

Bratislava, november 2021

Obsah

Úvod	3
Životný cyklus lieku	5
Správne praxe	6
Správne praxe vo farmácii (SXP)	6
Správna laboratórna prax (SLP)	8
Akreditácia a Slovenská národná akreditačná služba (SNAS)	10
Metrológia	13
Správna prax v kontrolných laboratóriách	14
Správna výrobná prax (SVP)	19
Výskum a vývoj	24
Základný a aplikovaný výskum, grantové agentúry a projekty	24
Publikácie a patenty ako forma ochrany duševného vlastníctva výskumníkov	26
Výskum a vývoj nového lieku	28
Predformulačné štúdie	30
Aplikačné formy pre predklinické skúšanie	33
Klinické skúšanie	35
Registrácia	38
Výroba	39
Kvalita liekov, Správna výrobná prax	39
Procesná analytická technológia (PAT)	40
Parametrické prepúšťanie, testovanie pre prepúšťanie v reálnom čase	44
Manažérstvo rizika	47
Personál podľa SVP	53
Priestory a zariadenia	55
Sanitácia	60
Dokumentácia	66
Integrita dát	69
Validácia	73
Zmluvná výroba	77
Reklamácie a riešenie nezhody alebo „takmer omylu“	79
Certifikácia	81
 Použité skratky	 83

Životný cyklus lieku

Podľa ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) predstavuje životný cyklus lieku (*Product Life Cycle*) postupne za sebou nasledujúce skupiny činností:

Farmaceutický vývoj

- vývoj liečiva
- predformulačné štúdie, vývoj aplikačných resp. liekových foriem vrátane obalu a uzáveru (primárneho – vnútorného obalu), prípadne vývoj terapeutického systému
- výroba výskumných produktov (aplikačných foriem na výskumné účely)
- vývoj resp. výber výrobných technológií
- vývoj kontrolných analytických metód
- výroba liekovej formy pre výskumné účely – „pilotná šarža“

Transfer technológií

- pri nových produktoch transfer z vývojových do poloprevádzkových a výrobných šarží
- transfer v rámci výroby alebo medzi výrobou a testovacími zariadeniami

Výroba

- Zabezpečenie a kontrola vstupných materiálov (surovín, obalov, pomocných materiálov)
- Kontrola priestorov a zariadení
- Výroba (vrátane balenia a označovania)
- Kontrola a zabezpečenie kvality
- Prepúšťanie vyrobených šarží
- Skladovanie
- Distribúcia

Po ukončení výroby produktu

- Uchovávanie dokumentácie
- Uchovávanie vzoriek
- Pokračujúce sledovanie produktu a hlásenie (*Continued Product Assessment and Reporting*)

SPRÁVNE PRAXE

Správne praxe vo farmácii (SXP)

Pojem **farmácia** je odvodený od pojmu **farmakon** (čo znamená jed a aj liek). **Farmakum**, teda liek, musí spĺňať tri základné atribúty, musí byť účinný, bezpečný a kvalitný.

Kvalita (akosť) je súhrn vlastností, vyjadrujúcich spôsobilosť výrobku plniť funkciu, na ktorú je určený.

Všetky odporúčania a predpisy pre správne praxe vychádzajú zo základných pravidiel kvality s nasledovnými súčasťami systému kvality:

- personál (školený a trénovaný),
- priestory a zariadenia (hygienicky čisté, technologický primerané),
- procesy definované, validované, kontrolované,
- dokumentácia (Správna dokumentačná prax - *Good Documentation Practice* - zahŕňa predpisovú, záznamovú a validačnú dokumentáciu),
- kontrola kvality vstupných surovín, medziproduktov a produktov

Správna prax zahŕňa oblasť liečiv a liekov vo všetkých fázach:

- (výskum),
- vývoj,
- príprava, výroba,
- testovanie predklinické,
- testovanie klinické (vrátane farmakovigilancie v IV. etape klinického skúšania),
- distribúcia,
- uchovávanie a výdaj v lekárni.

Môžeme spomenúť niektoré správne praxe:

- Správna liekopisná prax (vydala Svetová zdravotnícka organizácia - SZO v r. 2016),
- Správna prax regulačných úradov (na Slovensku Štátny ústav pre kontrolu liečiv),
- Správna inšpekčná prax,
- Správna laboratórna prax (vo fáze vývoja lieku),
- Správna tkanivová prax (napr. v predklinickom skúšaní, pri hodnotení dráždivosti),
- Správna prax pri vážení,

- Správna prax individuálnej prípravy liekov na inovatívnu liečbu,
- Správna prax v kontrolných laboratóriách (vo fáze výroby a kontroly kvality),
- Správna farmakovigilančná/farmakovigilačná prax (napr. zhromažďovanie údajov o nežiaducich účinkoch liekov),
- Správna klinická prax (Vyhl. 433/2011 Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky - MZ SR),
- Správna prax pri príprave transfúzných liekov (Vyhl. 158/2015, 334/2015 MZ SR),
- Správna výrobná prax (vo fáze výroby, Vyhl.128/2012 MZ SR),
- Správna veľkodistribučná prax (Vyhl.128/2012 MZ SR),
- Správna lekárenská prax (okrem iného pri príprave liekov, Vyhl. 129/2012 MZ SR),
- Správna rekonštitučná prax a pod.

Správna laboratórna prax (SLP)

Zásady správnej laboratórnej praxe (SLP) sa uplatňujú pri testovaní zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti chemických látok obsiahnutých v humánnych liekoch, prípravkoch na ochranu rastlín, kozmetických výrobkoch, veterinárnych liekoch a farmaceutických produktoch, v potravinových a krmovinových doplnkoch, v priemyselných chemických látkach a prípravkoch, biocídnych výrobkoch, nanomateriáloch a od roku 2020 sa uplatňujú aj na skúšanie zdravotnej bezpečnosti zdravotníckych pomôcok. SLP tvorí systém kvality, vzťahujúci sa na proces organizácie a podmienky, za ktorých sa neklinické štúdie plánujú, vykonávajú, overujú, zaznamenávajú, uchovávajú a oznamujú. Za hodnoverné výsledky neklinických štúdií sa považujú len tie výsledky, ktoré vykoná držiteľ osvedčenia o súlade so správnou laboratórnou praxou

Kategórie testovaných látok sú podľa Zákona 67/2010 Z. z. resp. Direktívy 2004/10/EC nasledovné: **humánne lieky**, prípravky na ochranu rastlín, kozmetické výrobky, **veterinárne lieky**, **potravinové doplnky**, krmovinové doplnky, priemyselné chemické látky a zmesi, biocídne výrobky, nanomateriály (od 2013) a **zdravotnícke pomôcky** (od 2020). Pod humánnymi liekmi sa podľa smernice Európskej komisie 2004/10/EC rozumejú všetky farmaceutické výrobky, teda lieky, liečivá, účinné látky aj zdravotnícke pomôcky.

Oblasť monitorovania dodržiavania zásad SLP pokrýva fyzikálno-chemické testovanie, toxikologické štúdie, štúdie mutagenity, ekotoxikologické štúdie uskutočňované na vodných organizmoch a organizmoch žijúcich na zemi a v zemi, štúdie správania sa látok vo vode, pôde a vo vzduchu, bioakumulačné štúdie, štúdie rezíduí, štúdie účinkov na mezokozmos a na prírodné ekosystémy, analytické a klinické testovanie, ale napr. aj testy mikrobiologickej bezpečnosti, histopatologické hodnotenie, skúšky stability, analytická časť bioekvivalenčných štúdií, všeobecná farmakológia, farmakokinetika, testovanie bezpečnosti vakcín, atď. Dôležitou súčasťou neklinickej štúdie býva aj vývoj a validácia analytickej metódy, potrebnej pre vykonanie štúdie. Aplikácia zásad SLP pri realizácii štúdií zabezpečuje kvalitu a integritu získaných údajov pri hodnotení zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti látok chemického a biologického pôvodu pred ich uvedením na trh.

V členských štátoch Organizácie pre ekonomickú spoluprácu a rozvoj (ďalej len OECD) sú legislatívne predpisy na kontrolu chemických látok založené na báze predchádzania nebezpečenstva testovaním látok a posudzovaním ich potenciálnych rizík. Zverejnenie údajov

o kvalite má teda aj dôležitý medzinárodný rozmer. Regulačné orgány jednotlivých členských krajín sa môžu opierať o údaje bezpečnosti získané v testovacích pracoviskách, ktoré vlastnia osvedčenie SLP v iných krajinách. Tak je možné predchádzať duplicité testov, s čím je spojené napr. obmedzenie opakovaných testov na pokusných zvieratách, skráti sa čas potrebný na registráciu a šetria sa finančné prostriedky.

Pracovisko dodržiavajúce SLP musí mať k dispozícii a pri inšpekcii preukázať základné dokumenty, ku ktorým patria **Zásady SLP** (alebo relevantné dokumenty opisujúce plnenie jednotlivých bodov zásad SLP), aktuálny zoznam **Štandardných pracovných postupov** (ŠPP) a **Základný plán** (*Master Schedule*), kde sú chronologicky uvedené všetky aktuálne prebiehajúce/ukončené štúdie. Inšpekcia kontroluje priestory a zariadenia, pôvod testovaných a referenčných látok, dokumentáciu štandardných pracovných postupov a ďalšiu dokumentáciu ako sú postupy na preverenie organizačných procesov a podmienok plánovania, vykonávania, monitorovania a zaznamenávania neklinických štúdií, údaje vo vlastníctve testovacieho pracoviska, vrátane záznamov na elektronických nosičoch, zdrojový kód programu a pod. Ak testovacie pracovisko neumožní inšpektorom vstup do priestorov, neumožní prístup k predmetom, ktoré sa vzťahujú k inšpekcii SLP alebo zatají informácie, potom je výsledok inšpekcie hodnotený: „NIE JE V SÚLADE SO ZÁSADMI SLP“ a je pozastavená platnosť osvedčenia.

Akreditácia a Slovenská národná akreditačná služba (SNAS)

Kvalitu liečiv a liekov posudzujú akreditované laboratóriá. **Akreditácia** je nestranné a nezávislé posúdenie a osvedčenie spôsobilosti subjektu akreditačnou autoritou o tom, že subjekt (organizácia, laboratórium) je spôsobilý vykonávať činnosti špecifikované v osvedčení a je trvalo schopný plniť požiadavky spôsobilosti určené príslušným normatívnym dokumentom. Aj preto, že sa vykonáva nezávisle a nestranne, sa považuje za hlavný faktor dôveryhodnosti a správnosti výsledkov činnosti akreditovaného subjektu. Akreditácia teda má byť využitá na posudzovanie a na hodnotenie všetkých činností, od výsledkov ktorých spoločnosť očakáva vysoký stupeň správnosti a dôvery. Akreditácia je nástroj najvyššej garancie dôveryhodnosti a preto nesmie využívať motiváciu zisku a konkurencie. Akreditácia je služba spoločnosti a nie sú dôvody robiť rozdiel medzi akreditáciou aplikovanou v dobrovoľnej sfére a akreditáciou v regulovanej sfére. Poskytuje dôveru v skúšobné protokoly a udelené certifikáty najmä tým, že používa akreditačné kritériá podľa medzinárodných noriem ISO/IEC (*International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission*) alebo iných medzinárodných štandardov. Z toho vyplýva dôvera v porovnateľnosť skúšobných protokolov a certifikátov vydávaných v zahraničí s protokolmi vydávanými v Slovenskej republike. Akreditácia v súčasnosti predstavuje globálnu štruktúru, koordinovanú a riadenú globálne dvoma medzinárodnými akreditačnými organizáciami *International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC) a *International Accreditation Forum* (IAF) úzko spolupracujúcimi so svetovou obchodnou organizáciou (*World Trade Organization* - WTO), s medzinárodnou organizáciou pre normalizáciu *International Standard Organization* (ISO) a s globálnou metrologickou autoritou *Comité International des Poids et Mesures* (CIPM). Koordinovaný postup uvedených globálnych organizácií vytvára podmienky a postupy pre harmonizované uplatňovanie akreditácie, aj keď sa vykonáva na národnej úrovni prostredníctvom národných akreditačných inštitúcií.

Slovenská národná akreditačná služba (SNAS) ako národný akreditačný orgán Slovenskej republiky (SR) plní dôležitú úlohu v národnom systéme posudzovania zhody vytvorenom na odstránenie technických prekážok domáceho a medzinárodného obchodu Slovenskej republiky a podporu požadovanej úrovne kvality výrobkov, služieb a ochrany spotrebiteľa. SNAS je verejnoprávna inštitúcia so sídlom v Bratislave (v zmysle zákona

č. 505/2009 Z. z. o akreditácii orgánov posudzovania zhody a o zmene a doplnení niektorých zákonov) a vykonáva svoju činnosť na neziskovom základe. SNAS je súčasne akreditačným orgánom v zmysle nariadenia Európskeho parlamentu a Rady č. 765/2008, ktorým sa stanovujú požiadavky akreditácie a dohľadu nad trhom v súvislosti s uvádzaním výrobkov na trh. Je jediným vnútroštátnym akreditačným orgánom, ktorý vykonáva akreditáciu orgánov posudzovania zhody ako činnosť orgánu verejnej moci uznaným vládou SR. Akreditácia odborných činností sa na Slovensku vykonáva v súlade s medzinárodne uznávanými princípmi danými normami ISO/IEC série 17000 (EN série 45000) a vytvára základný predpoklad pre plnenie záväzkov prijatých vládou Slovenskej republiky v súvislosti s členstvom SR v Európskej únii (EÚ) od mája 2004. Poslaním SNAS je vykonávať akreditáciu orgánov posudzovania zhody predovšetkým v Slovenskej republike, plne v zhode s princípmi a kritériami medzinárodnej akreditácie, t. j. podľa medzinárodných noriem, dokumentov globálnych a regionálnych medzinárodných organizácií *International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC), *International Accreditation Forum* (IAF) a *European Accreditation* (EA) a to tak, aby osvedčenia o akreditácii vydané SNAS-om, boli medzinárodne akceptované a uznávané.

V tejto súvislosti SNAS:

- vykonáva posudzovanie spôsobilosti orgánov posudzovania zhody (CAB - *Conformity Assessment Body*) ako nezávislá tretia strana uznávaná vládou Slovenskej republiky,
- udeľuje osvedčenia o akreditácii orgánom posudzovania zhody, čím oficiálne potvrdzuje ich spôsobilosť vykonávať deklarované činnosti nestranne, nezávisle a na požadovanej odbornej úrovni, ktoré sú uznávané v Slovenskej republike i v zahraničí,
- ako signatár multilaterálnych dohovorov (MLA - *Multilateral Agreement*, BLA - *Bilateral Agreement*, MRA - *Mutual Recognition Agreement*) vyššie spomenutých medzinárodných akreditačných inštitúcií EA, ILAC a IAF je považovaný za rovnocenný akreditačný orgán s inými akreditačnými orgánmi – signatármi týchto dohôd na celom svete a zároveň uznáva rovnocennosť výsledkov činností orgánov posudzovania zhody akreditovaných inými akreditačnými orgánmi - signatármi MLA/BLA/MRA,
- poskytuje klientom orgánov posudzovania zhody požadovanú dôveru, že výsledky činnosti týchto orgánov sú plne hodnoverné. Významnú podporu v tomto smere dáva laboratórna kombinovaná značka MRA a certifikačná kombinovaná značka MLA. SNAS ako signatár ILAC MRA a IAF MLA je oprávnený udeliť príslušnú licenciu všetkým CAB, ktoré

akreditoval. To dáva výsledkom vydaným orgánmi, ktoré SNAS akreditoval, najvyššiu úroveň dôvery vo vzťahu k ich klientom na celom svete,

- vytvára podmienky na vylúčenie viacnásobného posudzovania spôsobilosti v rovnakých oblastiach činnosti rôznymi orgánmi,
- podporuje činnosti na ochranu spotrebiteľa,
- poskytuje širokú publicitu všetkým akreditovaným orgánom posudzovania zhody v SR i v zahraničí.

SNAS zároveň plní povinnosti, ktoré pre Slovenskú republiku vyplývajú z jej členstva v Organizácii pre ekonomickú spoluprácu a rozvoj (OECD), a to v oblasti správnej laboratórnej praxe (SLP). SNAS posudzuje súlad postupov a práce testovacích pracovísk pri vykonávaní neklinických štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti látok so zásadami OECD pre správnu laboratórnu prax ENV/MC/CHEM (98)17 a so smernicami 2004/9/ES a 2004/10/ES Európskeho parlamentu a Rady Európy, ktoré boli transponované do slovenskej legislatívy zákonom č. 67/2010 Z. z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov („chemický zákon“) a nariadením vlády č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audity a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Metrológia

Meradlá a meracie systémy používané v oblasti farmácie musia spĺňať metrologické požiadavky, musia byť certifikované, ciachované resp. kalibrované. Napr. podľa Smernice EÚ 90/384 EWG napr. váhy musia byť úradne ociachované, keď sa používajú nasledovne:

- a) v obchodnom styku, keď sa cena tovaru určuje vážením,
- b) pri výrobe liekov v lekárňach ako aj pri analýzach v medicínskych a farmaceutických laboratóriách,
- c) na úradné účely, ako určovanie poplatkov, ciel a pokút, ďalej pri znaleckých odborných posudkoch pre súdy,
- d) pri výrobe finálnych balení.

Pri výrobe resp. príprave liekov teda používame len tzv. určené meradlá (úradne ociachované). Len pre vnútornú potrebu a orientačné meranie môžeme použiť meradlá, ktoré sú iba kalibrované. Rozsah platnosti ciachovania EÚ sa vzťahuje na všetky členské štáty Európskej únie.

Do súčasnej infraštruktúry legálnej metrológie na Slovensku patrí:

- * Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR (ÚNMS SR), zodpovedný najmä za štátnu politiku v oblasti metrológie a za metrologickú legislatívu,

- * Slovenský metrologický ústav ako národná metrologická inštitúcia zabezpečujúca uchovávanie a medzinárodné porovnávanie národných etalónov meracích jednotiek a stupníc a odovzdávanie ich hodnôt na etalóny a meradlá používané v hospodárstve SR,

- * Slovenská legálna metrológia, n. o. ako organizácia určená rozhodnutím ÚNMS SR podľa § 9 ods. 5 zákona č. 142/2000 Z. z. o metrológii na výkon metrologickej kontroly meradiel (určená organizácia), ako výkonný orgán legálnej metrológie vykonávajúci najmä overovanie určených meradiel a prenos hodnôt jednotiek a stupníc národných etalónov na ostatné meradlá (legálna metrológia sa týka meraní, ktoré majú vplyv na transparentnosť obchodných transakcií, ochranu spotrebiteľa, zdravia, bezpečnosti, životného prostredia, alebo pri vymožitelnosti práva),

- * organizácie autorizované ÚNMS SR na overovanie určených meradiel a ďalšie organizácie autorizované na výkon úradného merania,

- * Slovenský metrologický inšpektorát vykonávajúci metrologický dozor nad dodržiavaním zákona o metrológii a dohľad na trhu v oblasti váh s neautomatickou činnosťou.

Správna prax v kontrolných laboratóriách

Zabezpečenie kvality vo výrobe vyžaduje kontrolu kvality vstupných surovín, obalov, medziproduktov, „bulk“ výrobkov, produktov, výrobných a skladovacích priestorov, povrchov zariadení a hygieny pracovníkov. Z hľadiska priebehu výroby sa rozlišuje vstupná, medzioperačná, priebežná (*in-process control*) a výstupná kontrola. Správna prax v kontrolných laboratóriách je špecifickým typom správnej laboratórnej praxe.

Metódy hodnotenia kvality liekov sú organoleptické, chemické, fyzikálne, fyzikálno – chemické, biochemické, farmakologické, biologické, mikrobiologické, klinické, farmaceuticko – technologické (galenické) a patrí sem aj kontrola textov na obaloch liekov (kontrola tlačeneho slova). Zvlášť na kvalitu pripravenej liekovej formy sú zamerané farmaceutické technologické metódy uvedené napríklad v Európskom liekopise, prípadne sa používajú aj neliekopisné testy.

K používaným metódam a testom (liekopisným aj neliekopisným) patria napr.:

- skúška rozpadu tabliet a kapsúl,
- skúška rozpadu čapíkov a vaginálnych guľôčok,
- skúška disolúcie tuhých liekov, transdermálnych náplastí, žuvačiek, lipofilných tuhých liekov, vnútorná disolúcia (*Intrinsic Dissolution*), zdanlivá disolúcia (*Apparent Dissolution*) – charakteristická pre liečivo (*Active Pharmaceutical Ingredient – API*),
- hmotnostná rovnorodosť jednodávkových liekov (tablety, kapsuly, granuláty, prášky, prášky na parenterálne použitie, čapíky a vaginálne guľôčky),
- hmotnostná rovnorodosť využiteľných dávok z viac-dávkových obalov,
- využiteľná hmotnosť alebo objem kvapalných a polotuhých liekov,
- obsahová rovnorodosť jednodávkových liekov (tablety, prášky na parenterálne použitie, suspenzie na injekcie, ako aj kapsuly, granuláty, prášky na iné ako parenterálne použitie, čapíky, vaginálne guľôčky a aj transdermálne náplasti),
- rovnorodosť jednotlivých dávok,
- dôkaz rovnorodosti jednotlivých dávok za použitia veľkého množstva vzoriek,
- drobivosť neobalených tabliet (oder), granulátu, peliet (sféroidov),
- odolnosť tabliet proti lomu (pevnosť v tlaku), obdobne aj čapíkov a vaginálnych guľôčok,
- osievanie (sitovanie) - stanovenie veľkosti častíc prášku na sústave sít, jemnosť práškov, distribúcia veľkosti práškov sitovou analýzou,
- analýza veľkosti častíc rozptylom (*Laser Light Diffraction*),
- optická mikroskopia,

- stanovenie špecifického povrchu adsorpciou plynu,
- tokové vlastnosti práškov (*Flowability, Powder Flow*), sypný uhol (uhol prirodzenej sklonitosti, *Angle of Repose*), rýchlosť výtoku (množstvo vzorky, ktoré vytečie za určitý čas),
- zdanlivý objem (zdanlivý objem 100 g pred a po zhutnení, schopnosť zhutnenia, zdanlivá hustota pred a po zhutnení), index lisovateľnosti, Hausnerov pomer,
- penetrometrické stanovenie konzistencie,
- obsah etanolu a liehové tabuľky,
- skúška na metanol a propán-2-ol,
- interakcie voda- tuhá látka: určenie sorpčnej – desorpčnej izotermy,
- prípravky na nebulizáciu – charakterizácia,
- zmäčavosť tuhých látok vrátane práškov,
- kontaminácia časticami: častice neviditeľné voľným okom (prístroj na princípe blokády svetla),
- kontaminácia viditeľnými časticami,
- aerodynamické hodnotenie jemných častíc,
- čas úplnej deformácie lipofilných čapíkov,
- pyknometrické stanovenie hustoty tuhých látok,
- porozita tuhých látok (*Mercury Porosimetry*),
- kryštalinita tuhých látok (*X Ray Powder Diffraction - XRPD*),
- obsah popola,
- obsah liečiva,
- rozmer liekovej formy (priemer tablety, výška tablety, ...),
- stanovenie teploty topenia a tuhnutia,
- hustota– kg/m^3 , (pyknometer, Mohr-Westphalove váhy, hustomery),
- viskozita – reometrické metódy: rotačný vikoziometer, Höpplerov reoviskoziometer, Höpplerov konzistometer,
- hustota práškov (pravá, zdanlivá, strasená),
- obsah vlhkosti,
- pórovitosť (podiel zdanlivej a skutočnej hustoty),
- tvrdosť tabliet (Brinelov prístroj),
- permeácia liečiv membránami (permeačné komôrky),
- veľkosť častíc hrubo disperzných prípravkov.

Používajú sa aj ďalšie technické metódy stanovenia konzistencie prípravkov ako extenzometrické stanovenie, masťové kyvadlo, meranie vytlačiteľnosti prípravku z tuby a

texturometrické stanovenia. U niektorých z týchto metód (napr. disolučné testy) sa vyžaduje aj verifikácia sanitácie zariadení.

Súčasťou testovania kvality sú aj biologické skúšky (stanovenie účinnosti) a mikrobiologické skúšky, ku ktorým patrí mikrobiologické hodnotenie nesterilných produktov a surovín na farmaceutické použitie, mikrobiologická kvalita rastlinných produktov na orálne resp. perorálne použitie a extraktov používaných pri ich príprave, skúšky na sterilitu, na bakteriálne endotoxíny (skúška na pyrogénne látky) a skúška na účinnosť antimikrobiálnej konzervácie.

Pri kontrole je nutné uplatňovať správnu prax v kontrolnom laboratóriu a používať len **validované kontrolné metódy**, u ktorých sa dokladá napr. špecifickosť (selektivita), linearita, rozsah, správnosť, presnosť, detekčný limit, kvantitatívny limit, odolnosť, robustnosť.

Skúšaním získané (namerané) hodnoty kolíšu v určitých medziach a pre ich vyhodnotenie sa používajú **štatistické metódy**.

- ARITMETICKÝ PRIEMER – priemerná hodnota sledovaného parametra v danom štatistickom súbore.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- VÝBEROVÝ ROZPTYL (odhad rozptylu) – priemer štvorcov odchýlok hodnôt náhodnej veličiny od aritmetického priemeru.

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

- SMERODAJNÁ ODCHÝLKA - výberová smerodajná odchýlka (s, δ , prípadne SD) je druhá odmocnina z výberového rozptylu, odhad štandardnej odchýlky predstavuje odhad presnosti dát.
- RELATÍVNA SMERODAJNÁ ODCHÝLKA – (RSD), označovaná aj ako variačný koeficient (CV), sa používa na porovnávanie presnosti údajov z rôznych zdrojov, často sa uvádza v %.

$$RSD = \frac{s \cdot 100\%}{\bar{x}}$$

- RELATÍVNA CHYBA -

$$\delta = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{2 \bar{x}} \cdot 100\%$$

- MODUS – hodnota, ktorá sa v súbore alebo v rozsahu údajov vyskytuje (opakuje) najčastejšie.
- MEDIÁN – stredná hodnota výberového súboru zvolenej premennej.

Pri posudzovaní procesov sa často používajú tzv. **testy spôsobilosti procesov**. V ich rámci sa používajú termíny ako nominál (nomi), t. j. deklarovaná hodnota špecifikovaného parametra, horný špecifikovaný limit sledovaného parametra (*Upper Specification Limit* – USL) a dolný špecifikovaný limit sledovaného parametra (*Lower Specification Limit* – LSL). Testy spôsobilosti sa uplatňujú nielen pri hodnotení procesov vo farmaceutickej výrobe, ale aj vo výrobe všeobecne.

INDEX K (index správnosti) niekedy sa označuje ako **index CA (Accuracy Index)** a vypočíta sa podľa vzorca

$$K = \frac{(\bar{x} - \text{nomi.})}{2(USL - LSL)}$$

Ak sa hodnota K rovná nule, alebo sa blíži k nule ($K \approx 0$), proces je považovaný za správny. Ak je hodnota vyššia ($K > 0$), proces je považovaný za nesprávny.

INDEX CP (index presnosti, Process Potential Index/Process Capability Index), je mierou potenciálnej schopnosti procesu zaistiť, aby sledovaný znak kvality ležal vo vnútri tolerovaných limitov a vypočíta sa nasledovne

$$CP = \frac{USL - LSL}{6s}$$

Ak je hodnota $CP \geq 1,33$, procesy sa považujú za presné, ak sa hodnota CP pohybuje v intervale $1 \leq CP < 1,33$, procesy sa nepovažujú za nepresné, ale je potrebné ich monitorovať alebo zaviesť zvýšenú kontrolu. Procesy sa považujú za nepresné ak je hodnota $CP < 1$.

Môže sa použiť aj precíznejšie delenie, napr.:

$CP < 0,67$ - slabá presnosť (*Poor*);

$0,67 \leq CP < 1,00$ nedostatočná presnosť (*Inadequate*);

$1,00 \leq CP < 1,33$ akceptovateľná presnosť (*Capable*);

$1,33 \leq CP < 1,67$ uspokojivá presnosť (*Satisfactory*);

$1,67 \leq CP < 2,00$ vynikajúca presnosť (*Excellent*);

$CP \geq 2,00$ super vynikajúca presnosť (*Super Excellent*).

INDEX CPK (index spôsobilosti - štandardnosti procesu, Process Capability Index), niekedy sa označuje ako index kvality (*Quality Index*) a zohľadňuje nielen variabilitu, ale aj umiestnenie hodnôt sledovaného znaku kvality v tolerovaných limitoch. Charakterizuje teda reálnu spôsobilosť procesu dodržiavať tolerované limity a vyjadrí sa ako menšia z dvoch vypočítaných hodnôt horného - $CPK_{(upper)}$ alebo dolného - $CPK_{(lower)}$ indexu spôsobilosti

$$CPK = \min [CPK_{(lower)}, CPK_{(upper)}],$$

pričom pre horný index spôsobilosti použijeme vzorec

$$CPK_{(upper)} = \frac{USL - \bar{x}}{3s}$$

a pre dolný index spôsobilosti platí

$$CPK_{(lower)} = \frac{\bar{x} - LSL}{3s}$$

Ak je hodnota $CPK \geq 1,33$, proces je štandardný, ak sa hodnota CPK pohybuje v intervale $1 \leq CP < 1,33$, proces vyhovuje, proces nie je štandardný, ak je hodnota $CPK < 1$.

Vhodné je použiť aj **grafické spracovanie štatistických súborov** :

- **Histogram skupinového rozdelenia početnosti** - relatívna početnosť triedy (t. j. pravdepodobnosti výskytu prvkov triedy) v závislosti od čísla triedy
- **Kumulatívny polygón** - kumulatívna (súčtová) relatívna početnosť v závislosti od čísla triedy
- **Funkcia hustoty pravdepodobnosti** normálneho (Gaussovho) rozdelenia - funkcie Gaussovho rozdelenia v závislosti od náhodnej veličiny, pričom ako premenné sú dve veličiny: priemer a smerodajná (štandardná) odchýlka

Keďže niektoré skúšky sú deštruktívne a zároveň sa na základe vybraných vzoriek sa hodnotí celá šarža, je veľmi dôležitý plán odberu vzoriek.

BEŇO, P., TRUPLOVÁ, E., OSTROVSKÁ, V., STANKOVIČOVÁ, M.: *Stabilita liečiv a liekov*. Bratislava: VEDA, 2003. ISBN 80-224-0765-8.

BOUWMAN-BOER, Y., FENTON-MAY, V., LE BRUN, P.: *Practical Pharmaceutics, An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2015, ISBN 978-3-319-15814-3 (eBook), s. 406-408.

FUTÓ, J., BARANOVÁ, V.: Index spôsobilosti – miera kvality vstupných veličín procesu rozpojovania hornín, *ATP journal*, 2012, online <https://www.atpjournals.sk>.

ARCIDIACONO, G., NUZZI, S.: A Review of the Fundamentals on Process Capability, Process Performance, and Process Sigma, and an Introduction to Process Sigma Split, *International Journal of Applied Engineering Research*, ISSN 0973-4562, Volume 12, Number 14, 2017, s. 4556-4570.

Správna výrobná prax (SVP)

Správna výroba a príprava liekov je predmetom mnohých medzinárodných predpisov. Zo smerníc, odporúčaní a legislatívnych dokumentov možno spomenúť:

- Zákon 362/2011 o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení neskorších predpisov,
- Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky 128/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu výrobnú prax a požiadavkách na správnu veľkodistribučnú prax v znení neskorších predpisov,
- Direktíva 91/356/EEC pre humánne lieky,
- Direktíva 91/412/EEC pre veterinárne lieky,
- Smernica 2003/94/EC 726/2004/EC,
- EudraLex (*The Rules Governing Medicinal Products in the EU*), Volume 4 (*EU guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*),
- PE 009-7 September 2007 *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I a Part II* s 19 prílohami a novší dokument PE 009-13 2017 (publikované PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*),
- Dokumenty ICH (teraz *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, predtým *International Conference on Harmonisation*) a to ICH Q1 až ICH Q12:
 - Q1A - Q1F *Stability*,
 - Q2 *Analytical Validation*,
 - Q3A - Q3D *Impurities*,
 - Q4 - Q4B *Pharmacopoeias*,
 - Q5A - Q5E *Quality of Biotechnological Products*,
 - Q6A- Q6B *Specifications*,
 - Q7 *Good Manufacturing Practice*,
 - Q8 *Pharmaceutical Development*,
 - Q9 *Quality Risk Management*,
 - Q10 *Pharmaceutical Quality System*,
 - Q11 *Development and Manufacture of Drug Substances*,
 - Q12 *Lifecycle Management*,
 - *Cross-cutting Topics*.

V rámci Európy je pre Slovensko platný **EudraLex** (*The Rules Governing Medicinal Products in the EU*), **Volume 4** (*EU guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*), v ktorom sú uvedené požiadavky na správnu výrobnú prax pre humánne aj veterinárne lieky.

V časti I sú uvedené základné požiadavky na medicínálne produkty usporiadané v nasledovných kapitolách:

1. Farmaceutický systém kvality [Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System](#)
2. Personál [Chapter 2 - Personnel](#)
3. Priestory a zariadenia [Chapter 3 - Premise and Equipment](#)
4. Dokumentácia [Chapter 4 - Documentation](#)
5. Výroba [Chapter 5 - Production](#)
6. Riadenie kvality [Chapter 6 - Quality Control](#)
7. Zmluvná výroba [Chapter 7 - Outsourced activities](#)
8. Reklamácie a sťahovanie produktov [Chapter 8 - Complaints and Product Recall](#)
9. Samoišpekcia [Chapter 9 - Self Inspection](#)

V časti II sa uvádzajú požiadavky na účinné látky (liečivá) používané ako vstupné suroviny. [Basic requirements for active substances used as starting materials](#)

V časti III sú uvedené dokumenty týkajúce sa Správnej výrobnéj praxe :

Situačná správa [Site Master File](#)

Manažment rizika [Q9 Quality Risk Management](#)

Systém kvality [Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System](#) a ďalšie:

[MRA Batch Certificate](#)

[Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use](#)

[Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities](#)

[Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use](#)

V časti Prílohy (Annexes) k EudraLex Volume 4 sú uvedené podmienky pre rôzne typy farmaceutickej výroby a to:

- 1) pre výrobu sterilných produktov,
- 2) biologických liečiv a liekov,
- 3) rádiofarmák (rádiofarmaceutík),
- 4) veterinárnych produktov,
- 5) imunologických veterinárnych produktov,
- 6) medicínálnych plynov,
- 7) produktov z rastlinných drog,
- 8) podmienky pre vzorkovanie vstupných surovín a obalov,
- 9) pre výrobu kvapalín, krémov a mastí,
- 10) aerodisperzií a inhaland,
- 11) podmienky pre využitie počítačov resp. automatizovaných systémov,
- 12) použitie ionizujúceho žiarenia,
- 13) pre výrobu inovatívnych liekov,
- 14) pre prípravu a výrobu produktov z ľudskej krvi alebo plazmy,
- 15) postupy týkajúce sa kvalifikácie a validácie,
- 16) certifikácia kvalifikovanou osobou (odborným zástupcom) a prepúšťanie produktov,
- 17) parametrické prepúšťanie,
- 18) API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) – liečivo, táto príloha sa použila ako podklad pre časť II a preto sa zvyčajne neuvádza,
- 19) referenčné vzorky a vzorky na archiváciu,
- 20) riadenie rizika kvality, aj táto príloha sa použila ako podklad pre iné časti a preto sa zvyčajne neuvádza,
- 21) import liekov z krajín mimo EÚ.

Obdobne vydal predpisy týkajúce sa kvality liečiv a liekov aj PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) ako dokument **PE 009-13 2017 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products**.

Časť I tohto dokumentu má členenie a kapitoly totožné s EudraLex Volume 4. Držiteľ rozhodnutia musí vyrábať takým spôsobom, aby produkty vyhovovali zamýšľanému použitiu, boli v súlade s požiadavkami autority a nevystavovali pacientov riziku spôsobenému nedostatočnou bezpečnosťou, kvalitou alebo účinnosťou. Farmaceutický systém kvality zahŕňa aj Správnu výrobnú prax a Manažérstvo rizika.

Manažment kvality je koncept zahŕňajúci všetky aspekty, ktoré samostatne alebo spolu s inými ovplyvňujú kvalitu produktu. Je to súhrn všetkých opatrení, zabezpečujúcich požadovanú kvalitu. Zahŕňa teda aj SVP. Môže však zasahovať až do fázy vývoja s cieľom umožniť inovácie a prepojiť vývoj a výrobu.

V rámci systému zabezpečovania kvality sú uvedené nasledovné body:

- (i) Výroba (spracovanie) produktu je podmienená tvorbou, plánovaním, implementáciou, dodržiavaním a neustálym zlepšovaním systému, ktorý zabezpečí zodpovedné prepustenie produktu s požadovanými kvalitatívnymi parametrami.
- (ii) Informácie o produkte a procesoch sa získavajú počas všetkých etáp narábania s produktom.
- (iii) Lieky sú navrhované a vyrábané s prihliadnutím na požiadavky SVP.
- (iv) Výrobné a kontrolné postupy sú jasne špecifikované v súlade s SVP.
- (v) Manažérske zodpovednosti sú jasne špecifikované.
- (vi) Pre použitie vhodných surovín a obalov existujú opatrenia pre výber a monitorovanie dodávateľov a opatrenia potvrdzujúce, že každá dodávka je zo spoľahlivého (overeného) zdroja.
- (vii) Zmluvné činnosti sú definované a manažované.
- (viii) Systém kontroly je definovaný a rozvíjaný, používa účinný monitoring a kontrolu účinnosti procesov a kvality produktu.
- (ix) Toto sa zohľadňuje pri prepúšťaní šarží, ako aj pri vyšetrovaní odchýlok, pričom je snaha zabrániť odchýlkam v budúcnosti.
- (x) Vykonávajú sa všetky potrebné kontroly medziproduktov, priebežná výrobná kontrola a validácie.
- (xi) Neustále zlepšovanie sa dosahuje implementáciou aktuálnych poznatkov o procesoch a produkte.
- (xii) Využívajú sa postupy zabezpečujúce preskúmanie plánovaných zmien pred ich zavedením do praxe aj z hľadiska potrebného nahlásenia alebo schválenia autoritou.
- (xiii) po implementácii zmien sa musí dokladovať, že sa dosiahli požadované kvalitatívne parametre a neprihádza k neželanému ovplyvneniu kvality produktu.
- (xiv) Pri skúmaní odchýlok, nezhôd produktov a iných problémov je potrebné „ísť až na koreň vecí“. Tu je možné využívať princípy *Quality Risk Managementu*. Ak sa nenájde zdroj vzniknutej nezhody, je potrebné hľadať tie najpravdepodobnejšie príčiny. V prípade zlyhania ľudského faktora je potrebné skontrolovať, či sa neprehliadli aj iné procesné,

systemové chyby. Identifikujú sa nápravné opatrenia, ich realizácia sa sleduje v súlade s pravidlami manažérstva rizik.

(xv) Produkty (lieky) sa nepredávajú alebo nedodávajú, pokiaľ autorizovaná osoba nepotvrdila, že každá šarža bola vyrobená v súlade s požiadavkami autority.

(xvi) Kvalita produktov sa nemení počas skladovania, distribúcie a ďalšej manipulácie počas času ich použiteľnosti.

(xvii) Súčasťou systému zabezpečovania kvality je samoinšpekcia - interná inšpekcia resp. interné audity.

Všetky spomenuté dokumenty vychádzajú zo základných pravidiel kvality a tie tvoria jednotlivé súčasti systému, ako sú personál, priestory a zariadenia, dokumentácia, riadenie kvality a pod. (podrobnejšie uvedené v kapitole Výroba).

<https://www.ich.org/media/>

https://www.ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

[http:// www.eur-lex.europa.eu/legal-content/](http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/).

<https://www.validationcenter.com/.../pics-pe-009-11-gmp-medicinal-products-part-ii>.

VÝSKUM A VÝVOJ

Základný a aplikovaný výskum, grantové agentúry a projekty

Výskum a vývoj v oblasti farmácie je podmienený financovaním z rôznych zdrojov. Celkové výdavky do všetkých oblastí výskumu a vývoja sa na Slovensku pohybujú na úrovni 0,8 % HDP. Priemerné investície európskych krajín predstavujú 2 % ich HDP. S nízkou mierou podpory vedy a výskumu súvisí aj nízka hodnota v inovačnom skóre (*European Innovation Scoreboard*), kde Slovensko dosahuje len 70 % z priemeru, zatiaľ čo niektoré škandinávské krajiny s podporou vyše 3 % HDP z ich rozpočtu dosahujú inovačné skóre 140 %. Pridelovanie financií má na starosti Rada vlády pre vedu, techniku a inovácie v spolupráci s príslušnými ministerstvami. V najbližších rokoch sa ráta aj s využitím Štrukturálnych fondov a Fondu obnovy EÚ, čo by mohlo napomôcť zvýšiť efektivitu slovenskej vedy a výskumu.

Hoci vývoj lieku začína predklinickými testami, tieto sú len menšou časťou z celkového rozpočtu na vývoj lieku. Je to približne 36 %, a teda o niečo viac než tretina z celkových nákladov. Klinický výskum je najdrahšia časť z celého procesu. Celkovo naň ide až 60 % nákladov. Na finálnu registráciu lieku idú približne 4 %. Celková čiastka finálneho procesu sa pohybuje v rozmedzí od 500 miliónov až po dve miliardy dolárov. V tomto procese sa významne uplatňujú grantové agentúry, ktoré napomáhajú financovať medicínsky výskum formou finančnej podpory predkladaným projektom.

Projekty môžu mať charakter základného alebo aplikovaného výskumu. Základný výskum je výskum, ktorý sa zameriava na ďalší rozvoj v určitej oblasti. Zaoberá sa hlavne teoretickými otázkami a jeho výsledky nie je nutné okamžite aplikovať, na rozdiel od aplikovaného výskumu, ktorého výsledky sú väčšinou okamžite alebo vo veľmi krátkom čase použiteľné v praxi. Obe formy výskumu sú neoddeliteľné a vo vyspelých ekonomikách sú v rovnováhe. Teda jednoznačne platí, pokiaľ výstup je formou nových poznatkov, ide o základný výskum. Medicínsky základný výskum prináša napr. vzácne informácie o mechanizme účinku nového liečiva a jeho farmakokinetických vlastnostiach. Aplikovaný výskum už prináša ako výstup napr. vstupné dáta pre výrobu nového lieku. Vývoj predstavuje ďalší krok, uplatňujú sa tu už zásady správnej laboratórnej praxe. Výstupy oboch typov výskumu a vývoja, či už formou vedeckých resp. odborných publikácií alebo patentov, predstavujú duševné vlastníctvo výskumníkov a výskumných organizácií.

Na Slovensku vysokoškolská veda a technika zahŕňa podporované výskumné aktivity vysokých škôl najmä v dvoch oblastiach: základný výskum prostredníctvom vnútorného grantového systému Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky - VEGA a Slovenskej akadémie vied a aplikovaný výskum v oblasti školstva, pedagogiky, tvorivého a interpretačného umenia prostredníctvom vnútorného grantového systému Kultúrnej a edukačnej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky - KEGA. Ďalšou významnou projektovou agentúrou je Agentúra na podporu výskumu a vývoja - APVV. Táto agentúra je ako rezortná organizácia Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky národnou grantovou agentúrou zriadenou na účel podpory výskumu a vývoja na Slovensku poskytovaním finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu na riešenie projektov:

- výskumu a vývoja v jednotlivých skupinách odboroch vedy a techniky,
- v rámci programov agentúry,
- v rámci dvojstranných alebo mnohostranných zmlúv o medzinárodnej vedecko-technickej spolupráci, projektov v rámci účasti Slovenskej republiky v medzinárodných programoch výskumu a vývoja a projektov v rámci komunitárnych programov a iniciatív EÚ v oblasti výskumu a vývoja vrátane nákladov na ich prípravu.

Hlavným poslaním agentúry je:

- podporovať špičkový základný výskum, aplikovaný výskum a vývoj v jednotlivých skupinách odborov vedy a techniky vrátane interdisciplinárneho a multidisciplinárneho výskumu, ktoré uskutočňuje sektor vysokých škôl, štátny sektor výskumu a vývoja, podnikateľský a neziskový sektor výskumu a vývoja a fyzické osoby výskumu a vývoja v zmysle živnostenského zákona,
- napĺňať vybrané zámery a ciele v súlade s dlhodobým zámerom štátnej vednej a technickej politiky prostredníctvom programov agentúry schválených vládou na návrh ministra školstva, stimulovať účasť subjektov výskumu a vývoja v Slovenskej republike v medzinárodných a európskych programoch a iniciatívach, ako aj podpora dvojstrannej a mnohostrannej spolupráce v oblasti vedy a techniky.

The value of basic scientific research (Dec 2004) [online]. ICSU, icsu.org, december 2005, [cit. 2015-11-15].

VELIČ, D.:Financovanie a obsah vedy v rokoch 2021 – 2027 na Slovensku. *ChemZi*, 2020, 16/1 s. 22 – 23.

Štatút VEGA.

Štatút KEGA.

Štatút APVV.

Publikácie a patenty

ako forma ochrany duševného vlastníctva výskumníkov

Výsledky vedeckej práce sa prezentujú na odborných podujatiach formou prednášok a plagátových prezentácií (posterov). Z takýchto podujatí je spravidla uverejnený aj zborník prednášok a posterov resp. ich abstraktov, teda ich skrátenej podoby. Odbornú prácu, či už ide o zhrnutie riešenej problematiky formou prehľadového článku alebo o konkrétnu experimentálnu prácu, autori uverejňujú v odborných časopisoch. Tieto sú zoskupené a prípadne aj hodnotené (napr. ich „impact factor“) v databázach časopisov ako napr. *Science Direct*, *Current Contents*, *Cochrane*, *Embase*, *PubMed*, *Scimago*, *SciFinder* a ďalších, štatistických, ako *Web of Science (WoS)* a *Scopus*. Obsiahlejšie dielo o nejakej téme sa nazýva monografia. Vedecké výsledky sú publikované aj formou záverečných prác (diplomové, dizertačné a pod.).

Okrem publikovania výsledkov výskumu formou vedeckých a odborných publikácií sú významným výstupom patenty. Predstavujú formu ochrany duševného vlastníctva výskumníkov. Tu je dôležité si ozrejmiť niektoré kľúčové pojmy:

Duševné vlastníctvo chránené obchodným zákonníkom – duševné vlastníctvo, ktoré nie je možné chrániť zápisom do príslušného registra a súčasne nie je ani autorským dielom. Napr. obchodné tajomstvo, dôverné informácie, know-how a nezapísané označenia (logá).

Know-how – je súhrnom organizačných, riadiacich, ekonomických, podnikateľských, technických, obchodných, marketingových, vedeckých, výskumných a ďalších poznatkov a skúseností, ktoré majú potenciál byť hospodársky využiteľné, sú vyjadrené v akejkoľvek vnímateľnej podobe a nie sú všeobecne známe ani všeobecne dostupné. Know-how môže byť aj súčasťou obchodného tajomstva.

Komerčné uplatnenie priemyselného vlastníctva (komercializácia) – finančné zhodnotenie priemyselného vlastníctva ústavu (napr. prostredníctvom poskytovania licencií, predajom práv k priemyselnému vlastníctvu, založením a prevádzkovaním *spin-off* spoločnosti apod.).

Patent – ochranný dokument, ktorý sa udeľuje na vynálezy. Majiteľ patentu má výlučné právo vynález využívať, poskytovať súhlas na jeho využívanie iným osobám, previesť patent na inú osobu.

Priemyselné vlastníctvo (PV) – výsledky tvorivej duševnej činnosti, ktoré sú nové a priemyselne využiteľné. Ide o vynálezy, technické riešenia chránené úžitkovým vzorom, dizajny, topografie polovodičových výrobkov, zlepšovacie návrhy, ochranné známky.

Transfer technológií – prenos poznatkov do praxe zahŕňajúci zabezpečenie priemyselno-právnej ochrany predmetov priemyselných práv a ich komercializáciu.

Vynález – technické riešenie z ktorejkoľvek oblasti techniky, ktoré je nové, je výsledkom vynálezcovskej činnosti a je priemyselne využiteľné.

Využívanie predmetu priemyselného vlastníctva – skutočné použitie alebo používanie, alebo poskytnutie práva na využívanie predmetu priemyselného práva iným osobám prostredníctvom licenčnej alebo inej zmluvy.

Nezávisle od toho či sa medicínsky výskum uskutočňuje v rezortných výskumných pracoviskách alebo v laboratóriách farmaceutických firiem, sú jeho výsledky vzácnym duševným vlastníctvom výskumníkov a inštitúcií, v ktorých sú zamestnaní. Niektoré výsledky môžu byť publikované a sprístupnené odbornej i laickej verejnosti, iné musia najprv prejsť procesom patentovej ochrany.

Výskum a vývoj nového lieku

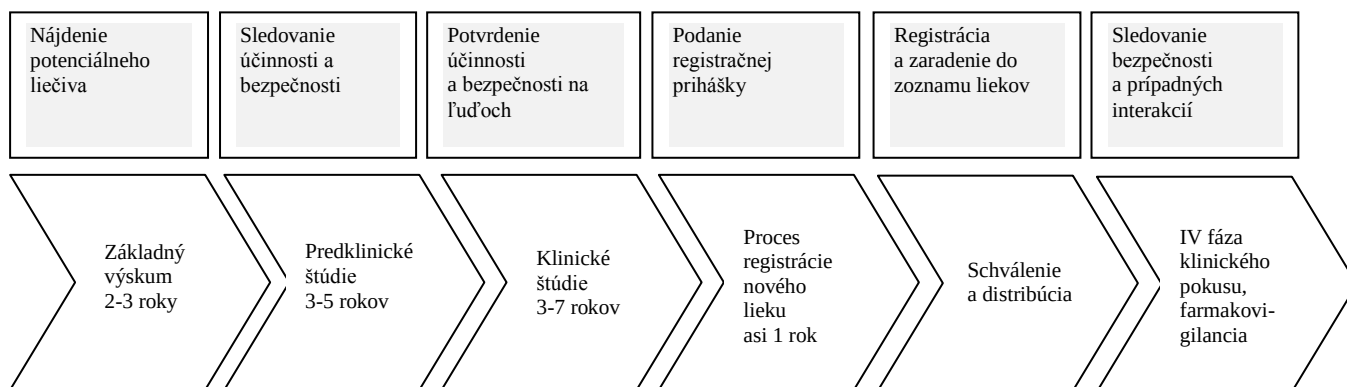
Liečivo a liek sú dva rozdielne pojmy. Kým liečivo je biologicky účinná látka, liek je technologicky spracovaná zmes z liečiva (inak povedané účinnej látky, API – *Active Pharmaceutical Ingredience*), resp. niekedy aj viacerých liečiv a pomocných látok, ktoré umožňujú podanie liečiva do organizmu (látky umožňujúce vznik liekovej formy, látky stabilizujúce, látky zlepšujúce účinnosť liečiva, farbivá a podobne). Podľa zákona 362/2011 Z. z. liekom je liečivo, alebo zmes liečiv a farmaceutických pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Výskum a vývoj nového lieku je zložitý a finančne náročný proces, ktorý trvá 10 až 25 rokov (vrátane objavu a skúmania liečiva). Tento proces začína identifikáciou a pochopením etiopatogenézy ochorenia. Vedci sa pri analýze zamerajú napr. na izoláciu kľúčového proteínu, ktorý je dôležitý v chorobnom procese. Veľmi často to býva napríklad enzým. Keď sa vedcom podarí tento kľúčový proteín vypátrať, čo môže trvať aj dva až päť rokov, nastupuje ďalšie skúmanie. Vedci zaoberajúci sa navrhovaním liečiv sa púšťajú do hľadania látky, ktorá dokáže ovplyvniť činnosť tohto proteínu. V súčasnosti sa už pri vývoji nových liečivých látok používajú najmodernejšie informačné metódy. Medzi najnovšie metódy využívané pri vývoji nových liečiv patrí virtuálny skrining, molekulové modelovanie či kvantovo-chemické výpočtové metódy. Identifikujú sa základné fyzikálne a biofyzikálne vlastnosti potenciálneho liečiva a následne sa liečivo otestuje aj v predklinických testoch, čo znamená, že sa testuje jeho účinnosť a bezpečnosť na zvieratách. Štatistiky ukazujú, že doba trvania predklinických testov je minimálne jeden až šesť rokov.

Po ukončení predklinických testov odborníci z klinického výskumu a galeniky hľadajú vhodnú aplikačnú cestu a aplikačnú (liekovú) formu. Ich úlohou je nastavenie vhodného dávkovania a tvorba najvhodnejšej podoby lieku. Už v tejto fáze začínajú stabilitné štúdie liekovej formy.

Po tejto etape nasledujú klinické testy na pacientoch. Takéto testovanie môže trvať dva až desať rokov. Na jeho konci je po ukončení III. fázy (III. etapy) klinického skúšania odsúhlasenie lieku štátnou alebo nadnárodnou inštitúciou. Ak sa liek registruje národnou procedúrou, rozhoduje u nás Štátny ústav pre kontrolu liečiv - ŠÚKL. Po registrácii pokračuje klinické skúšanie (jeho IV. etapa).

Obrázok 1: Výskum a vývoj liečiva a lieku (zdroj: *Japan Pharmaceutical Manufacturer Association - JPMA Guide*)



Čo sa týka Európskej liekovej agentúry (EMA) a regulácie predklinického testovania v podmienkach Európskej únie (EÚ), špeciálne požiadavky na výskum a vývoj liekov ku každému ochoreniu sú uvedené v smernici EÚ pre neklinický vývoj (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical/non-clinical-development>). V ďalšej smernici EÚ, týkajúcej sa tejto oblasti sú zhrnuté všetky testovania, ktoré musí výrobca (firma) vykonať pred prvým podaním u človeka (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical-guidelines>). Pre klinické testovanie (pozri aj v kapitole Klinické skúšanie) sú zavedené tri pred-registračné fázy (I., II. a III.). Fáza IV je po registrácii a zahŕňa hlavne farmakovigilanciu a farmakoepidemiológiu. Celé klinické testovanie je tiež sumárne popísané na stránke EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>). Až po odsúhlasení EMA alebo národnou autoritou sa liek dostáva reálne do obehu a môže sa cez distribučné spoločnosti a nemocničné alebo verejné lekárne dostať k pacientom.

MÁJEKOVÁ, M.: Vývoj nového lieku môže trvať aj 10 rokov. Zistili sme prečo. Rozhovor pre VEDA NA DOSAH, 24.2.2016.

FRANC, A.: Příručka pro tvorbu a použití disoluční metody. Univerzita Pardubice, 2021, s.8, ISBN 978-80-7560-364-7.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical/non-clinical-development>.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical-guidelines>.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>.

Predformulačné štúdie

Výskum a vývoj každej účinnej látky resp. potenciálneho liečiva začína zhromažďovaním všetkých dostupných informácií o ňom z literárnych zdrojov alebo informácií získaných na základe experimentov. Konečným cieľom je výber vhodnej aplikačnej cesty a aplikačnej formy lieku, následne potom aj finálnej liekovej formy. Termín aplikačná forma sa používa pre formulácie využívané pri výskume a vývoji, teda aj v predklinickom skúšaní. Pre klinickú šaržu sa už používa termín lieková forma. Niekedy sa používa termín dávkovacia forma a to v prípade, že ide napr. o výživový doplnok, teda nie o liek. V rámci formulácie formy podania sa rieši výber vhodných (kompatibilných) pomocných látok a technológia spracovania potenciálneho liečiva do liekovej formy. Súčasťou vývoja aplikačnej a liekovej formy sú preformulačné (predformulačné) štúdie, pri ktorých sa posudzujú rôzne vlastnosti účinných látok. Zisťujú sa špeciálnymi testami ale tiež sa získavajú z údajov analytického hodnotenia. Patria sem fyzikálne a chemické charakteristiky:

- veľkosť častíc, ich povrch a tvar,
- tokové vlastnosti,
- organoleptické vlastnosti potenciálneho liečiva a jeho čistota,
- hygroskopicitu,
- rozdeľovacia a ionizačná konštanta, schopnosť prechádzať cez biologické membrány,
- kryštalinita, polymorfia,
- rozpustnosť a rýchlosť rozpúšťania v rôznych vehikulách,
- chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita potenciálneho liečiva.

O finálnej liekovej forme sa uvažuje po získaní relevantných informácií z predklinického skúšania, či už z poznania farmakokinetiky a farmakodynamiky alebo z formulácie a podania aplikačnej formy v rámci predklinického skúšania. Pritom treba brať do úvahy okrem farmakokinetických vlastností potenciálneho liečiva predpokladanú aplikačnú cestu, predpokladanú dávku, konkrétnu skupinu pacientov a okolnosti, za ktorých budú liek užívať ako aj farmakologické účinky. Hlavným cieľom pri formulácii liekovej formy je dosiahnuť optimálnu biologickú dostupnosť liečiva a tiež stabilitu liečiva v liekovej forme. Samotný liek musí byť galenicky a chemicky stály, t. j. má si uchovať konkrétne

akostné znaky za určených podmienok po určenú dobu. Na dosiahnutie celkovej stability lieku je dôležité vybrať vhodné pomocné látky (na základe kompatibility s potenciálnym liečivom) a zvoliť správnu technológiu prípravy, dôležitý je aj výber vhodného primárneho obalu lieku.

Kompatibilita potenciálneho liečiva s pomocnými látkami, najmä s konštitutívnymi excipientami pre zamýšľanú liekovú formu, sa môže hodnotiť na základe sledovania zníženia teploty topenia jeho zmesi s jednotlivými pomocnými látkami napr. diferenciálnou skenovacou kalorimetriou (DSC analýza). Čím je teplota topenia zmesi liečiva a pomocnej látky oproti teplote topenia samotného liečiva nižšia, tým väčší je predpoklad chemickej degradácie liečiva v liekovej forme s obsahom danej pomocnej látky. Stabilizujúce pomocné látky (napr. antioxidanty) sa vyberajú na základe chemizmu liečiva a na základe charakteru liekovej formy. V prípade potreby sa hľadajú aj vhodné excipienty ovplyvňujúce biologickú dostupnosť, ako napr. pri formulácii enterosolventných tabliet alebo mikro- a nanočastíc, použitím ktorých môžeme docieľiť riadené uvoľňovanie liečiva z tuhej liekovej formy.

Výber technológie môže tiež byť rozhodujúcim faktorom pri dosiahnutí účinnosti lieku, rovnako však aj jeho stability. Napr. pri formulácii tabliet spôsob prípravy granulátu vlhkou cestou môže viesť k nestabilite látok citlivých na vlhkosť (hydrolytické reakcie) a tiež je to technológia nevhodná pre termolabilné látky. Riešením môže byť použitie suchej granulácie alebo priameho lisovania za použitia suchých spojív.

Paralelne s predformulačnými aktivitami pri formulácii liekovej formy sa teda vyvíjajú aj kontrolné analytické metódy (napr. pre liečivo a jeho prípadné rozkladné produkty) a to aj s ohľadom na stabilitné štúdie. Stabilita sa vzťahuje na samotné liečivo a aj na liek. V oboch prípadoch sa testami (štúdiami) stability sledujú zmeny v kvalite liečiva v dôsledku rôznych vplyvov (teplota, vlhkosť,...), v prípade lieku sa sleduje aj kvalita liekovej formy. Tieto zmeny môžu byť chemické, fyzikálne, farmaceuticko-technologické, mikrobiologické, biologické, ale aj zmeny v biologickej dostupnosti a pod. Cieľom je stanoviť prípustný rozsah zmien tak, aby neprišlo k zásadnému ovplyvneniu určenej kvality lieku. Podľa medzinárodných odporúčaní sa liek považuje za stály, ak obsahuje najmenej 90 % deklarovaného množstva liečiva/liečiv a zároveň vzniknuté zmeny neovplyvňujú negatívne jeho aplikáciu, biologickú dostupnosť liečiva, nespôsobujú toxicitu a nevyvolávajú nedôveru ku kvalite lieku. Testy stability sa líšia podľa toho, či sa jedná o vývoj nového lieku z nového liečiva alebo generický liek. Vo fáze vývoja lieku sa uplatňujú najmä zrýchlené záťažové testy stability a porovnanie alternatívneho zloženia lieku a/alebo technológie prípravy resp. výroby, tiež sa môžu porovnávať rôzne obaly. Súčasne sa na overenie času použiteľnosti lieku

začínajú aj dlhodobé štúdie stability v reálnych podmienkach.

Primárny – vnútorný obal je neoddeliteľnou súčasťou lieku, v značnej miere ovplyvňuje jeho stabilitu. Obal má zabezpečiť ochranu lieku pred vonkajšími vplyvmi, ako sú vlhkosť, svetlo, atmosférické plyny. Nemá prichádzať k adsorpcii látok z liekovej formy na materiál obalu, ale ani k uvoľňovaniu látok z obalu do liekovej formy. Pri niektorých liekových formách obal podmieňuje existenciu liekovej formy (napr. aerodisperzie). Balenie liekov je integrálnou súčasťou technológie výroby lieku. Testy stability a výsledný čas použiteľnosti sa vždy vzťahujú na konkrétny obal lieku.

MATUŠOVÁ, D., TRUPLOVÁ, E.: *Farmaceutická technológia 2. časť*. Bratislava: SZU, 2010, 122 s. ISBN 978-80-89352-36-4

KULKARNI, S., SHARMA, S., AGRAWAL, A.: Preformulation – A Foundation For Formulation Development. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences*, 2015, 5(2), s. 403-406. online: <https://www.pharmapproach.com/preformulation-studies>.

BEŇO, P., TRUPLOVÁ, E., OSTROVSKÁ, V., STANKOVIČOVÁ, M.: *Stabilita liečiv a liekov*. Bratislava: VEDA, 2003. ISBN 80-224-0765-8.

Aplikačné formy pre predklinické skúšanie

Farmakologický účinok budúceho liečiva na tkanivových kultúrach, izolovaných orgánoch a na zvieratách sa skúma v rámci predklinického skúšania, pričom sa sledujú farmakodynamické parametre a farmakokinetika.

Testovanie sa uskutočňuje metódami:

- *in vitro*,
- *ex vivo*,
- *in vivo*,
- *in silico* (virtuálne).

Okrem toho sa sleduje aj toxicita liečiva (akútna, subakútna a dlhodobá, reprodukčná, teratogenita, peri- a postnatálna toxicita) a jeho nežiaduce účinky (mutagenita, kancerogenita, vplyv na imunitu). Na tieto účely je nutné liečivo upraviť do aplikačnej formy pre podanie experimentálnym zvieratám, čím sa získavajú prvé skúsenosti pre jeho formuláciu do liekovej formy.

Napríklad na sledovanie akútnej toxicity súčasná legislatíva vyžaduje sledovať podanie liečiva dvomi cestami, dvom druhom cicavcov, pričom zvyčajne sa liečivo podáva perorálne (podanie prášku, roztoku, suspenzie) a parenterálne (v kvapalnej aplikačnej forme). Pri parenterálnom podávaní možno niekedy (napr. v prípade ťažko rozpustných látok) intravenózne podanie nahradiť intraperitoneálnou aplikáciou solubilizovaného liečiva. Pre akútnu toxicitu sa najčastejšie stanovuje LD₅₀ (*Lethal Dose 50*), kedy po jeho podaní uhynie 50% experimentálnych zvierat (najčastejšie myši alebo krýs) z celkového množstva v experimente, možno však použiť aj iné testy. Až keď sú poznatky o liečive z predklinického skúšania uspokojivé, pristupuje sa k formulácii konečnej liekovej formy. Tu sa už môže uplatňovať princíp *Quality by Design* (QbD), kedy sa zloženie lieku a technológia jeho prípravy opiera o dokument ICH 8 *Pharmaceutical Development* a zahŕňa včlenenie požiadaviek kvality už do vývoja lieku.

V rámci vývoja sa potom definujú požadované kvalitatívne parametre produktu, uplatňujú sa robustné technologické procesy, stanovia sa kritické parametre kvality produktu a jeho procesu výroby (prípravy), pričom cieľom je mať celý proces pod kontrolou.

Pri formulácii lieku sa berie do úvahy zamýšľaná cesta aplikácie, predpokladaná skupina pacientov (napr. pediatrickí a pod.), fyzikálno – chemické vlastnosti liečiva a jeho biofarmaceutická klasifikácia:

- skupina I – dobrá rozpustnosť a dobrá biologická dostupnosť,
- skupina II – nízka rozpustnosť a dobrá biologická dostupnosť,
- skupina III - dobrá rozpustnosť a nízka biologická dostupnosť,
- skupina IV - nízka rozpustnosť a nízka biologická dostupnosť.

Do úvahy sa berú aj farmakokinetické vlastnosti liečiva. Zohľadňujú sa skúsenosti, získané pri formulácii aplikačnej formy na predklinické testovanie a predbežné výsledky stabilitných testov.

BOUWMAN-BOER, Y., FENTON-MAY, V., LE BRUN, P.: Practical Pharmaceutics, An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Switzerland, Springer International Publishing AG, 2015, ISBN 978-3-319-15814-3 (eBook).

ICH Q8: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>.

BEŇO, P., TRUPLOVÁ, E., OSTROVSKÁ, V., STANKOVIČOVÁ, M.: *Stabilita liečiv a liekov*. Bratislava: VEDA, 2003. ISBN 80-224-0765-8.

Klinické skúšanie

Klinické štúdie majú za cieľ overiť bezpečnosť a účinnosť liečby novým liekom pri humánnom alebo veterinárnom použití. Ich vykonávanie určuje Zákon 362/2011 Z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení neskorších predpisov a Zákon č. 576/2004 Z. z. - Zákon o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Klinickým skúšaním sa zisťujú alebo potvrdzujú klinické účinky, farmakologické účinky alebo iné farmakodynamické účinky, zisťuje sa absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie jedného skúšaného produktu alebo viacerých skúšaných produktov alebo skúšaných liekov určených na humánne alebo veterinárne použitie s cieľom určiť ich neškodnosť a účinnosť, hodnotí sa biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť skúšaného produktu alebo skúšaného lieku (bioekvivalencia u konvenčných liekov a biosimilarita u biologických liekov).

Pri klinickom skúšaní sa dodržiava Správna klinická prax - súbor medzinárodne uznávaných kvalitatívnych požiadaviek z vedeckej oblasti a etickej oblasti, ktoré sa musia dodržať pri navrhovaní a vykonávaní klinického skúšania, pri vedení dokumentácie o klinickom skúšaní a pri spracúvaní správ a hlásení o klinickom skúšaní. V prípade humánnych liekov sa klinické skúšanie vykonáva na človeku, v prípade veterinárnych liekov na zvierati. Zmyslom Správnej klinickej praxe (SKP) je ochrana práv, bezpečnosti a zdravia osôb zúčastňujúcich sa na klinickom skúšaní, ktorým sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek alebo ktoré sú zaradené do kontrolnej skupiny. Dodržiavaním SKP sa zaručuje dôveryhodnosť výsledkov klinického skúšania.

Liekové formy na klinické skúšanie liečiva sú vyrobené a kontrolované podľa zásad Správnej výrobnnej praxe a musia mať potvrdenú 6 mesačnú stabilitu. Okrem iných údajov na obale takéhoto lieku musí byť vyznačený aj text „Vzorka na klinické skúšanie“.

Klinické hodnotenie sa štandardne rozdeľuje do štyroch etáp (boli publikované tiež predpisy pre etapu 0):

0. etapa je podanie skúšaného lieku malému počtu (10 – 15) zdravých dobrovoľníkov v nízkych dávkach, pričom sa sleduje osud liečiva v organizme a jeho účinky.

- I. etapa** - liek sa podáva skupine 20 – 80 zdravých dobrovoľníkov. Podávajú sa lieky s rôznou dávkou liečiva a sledujú sa základné hodnoty farmakokinetiky liečiva, zisťuje sa tolerancia liečiva, ovplyvnenie absorpcie jedlom a pod.
- II. etapa** - zahŕňa vyšší počet zdravých dobrovoľníkov a prvýkrát tiež pacientov (20 – 300). Niekedy sú I. a II. etapa chápané ako jeden celok.
- III. etapa** - podanie skúšaného lieku pacientom. Počet pacientov zahrnutých v tejto etape je vysoký (aj niekoľko tisíc) a vykonáva sa spravidla vo viacerých krajinách a mnohých zdravotníckych zariadeniach (štúdie sú tzv. “multicentrické”). V prípade, že výsledky sú uspokojivé, spracujú sa údaje zo štúdie do žiadosti o registráciu lieku. Ako fáza (etapa) **III b** sa niekedy označuje pokračovanie III. etapy po tom, čo už bola podaná žiadosť o registráciu skúšaného lieku.
- IV. etapa** - prebieha až po registrácii počas používania lieku v širšom meradle, predstavuje dlhodobé sledovanie jeho terapeutických a prípadne ďalších nežiaducich účinkov, ako aj interakcií s inými liekmi. V tejto fáze výrobca naďalej robí priebežné testy stability (*on-going real-time stability studies*), ktorými sa potvrdí čas použiteľnosti navrhnutý v registračnej dokumentácii.

Z hľadiska metodológie sa najčastejšie používajú tieto typy klinických štúdií:

- **otvorená klinická štúdia** - liek užíva vybraná skupina osôb (pacienti alebo zdraví dobrovoľníci), štúdia nemá „kontrolnú skupinu“ sledovaných osôb,
- **kontrolovaná klinická štúdia** – liek užíva vybraná skupina osôb (pacienti alebo zdraví dobrovoľníci) a kontrolnej skupine osôb sa podáva tzv. **komparátor** (buď **placebo** alebo **štandardný liek**).

Rozlišujeme tiež :

1. dvojito zaslepené štúdie (dvojito zašifrované, *double-blinded*) - ani pacient, ani skúšajúci nevedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor (štandardný liek alebo placebo) – tieto sú používané najčastejšie,
2. zaslepené klinické štúdie (zašifrované, *blinded*) - pacient alebo skúšajúci nevedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor,
3. nezaslepené klinické štúdie (nezašifrované, *non-blinded*) - pacient i skúšajúci vedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor.

Z hľadiska zaradenia pacienta do jednotlivých skupín klinického skúšania (t. j. do skupiny liečenej skúšaným liekom alebo do skupiny liečenej „štandardným“ liekom, či placebo) rozoznávame klinické štúdie:

1. **randomizované** – pacient je zaradený do niektorej zo skupín štúdie náhodným spôsobom,
2. **nerandomizované** – zaraďovanie pacienta sa nekoná náhodným spôsobom.

Za najspoľahlivejšie z vedeckého hľadiska sa považujú **randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické štúdie**. Ich oprávnenosť je niekedy spochybňovaná z hľadiska etiky, keďže časť pacientov je nejakú dobu bez terapie (ochrana práv a oprávnených záujmov pacientov).

Zákon 362/2011 Z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení neskorších predpisov.

Zákon č. 576/2004 Z. z. - Zákon o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>.

Registrácia

Výsledky farmaceutického skúšania, toxikologicko-farmakologického skúšania a prvých troch etáp (fáz) klinického skúšania produktu sú podkladom na vydanie rozhodnutia o registrácii lieku. Súčasťou registračnej dokumentácie je aj technická dokumentácia finálneho vnútorného (primárneho) obalu a dôkazy o jeho vhodnosti pre registrovaný liek z hľadiska stability. Testy stability sa predkladajú zrýchlené aj dlhodobé. Ak treba liek pred použitím upraviť (riedením, rozpúšťaním a pod.), musí výrobca doložiť údaje o jeho stabilite pri uvedenom spôsobe uchovávaní počas používania (*in use*).

Registrácia prebieha buď na Štátnom ústave pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) ako národná registrácia, alebo sa použije postup vzájomného uznávania registrácie (*Mutual Recognition Procedure* – MRP) po registrácii referenčným štátom, pri ktorom môžu spoločnosti, ktoré majú liek povolený v referenčnom členskom štáte EÚ, požiadať o povolenie v iných členských štátoch EÚ. Iným typom registrácie je decentralizovaný postup v rámci Európskej únie, pri ktorom spoločnosti môžu požiadať o simultánne schválenie lieku vo viac ako jednom členskom štáte EÚ. Je možné uskutočniť aj centralizovaný postup cez EMA (Európsku liekovú agentúru), takáto registrácia je potom automaticky platná pre všetky členské štáty. Vedecké posúdenie žiadosti vykoná Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*) alebo Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP - *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) a predloží Európskej komisii odporúčanie, či by malo byť lieku udelené povolenie alebo nie. Použitie centralizovaného postupu je povinné pre väčšinu inováčných liekov, vrátane liekov na zriedkavé choroby. Evidenciu všetkých registrovaných liekov vykonáva ŠÚKL.

Spôsob registrácie sa odvíja od typu samotného liečiva, ako aj od obchodných záujmov výrobcu resp. budúceho držiteľa registračného rozhodnutia. Po registrácii prebieha IV. etapa klinického výskumu. Výrobca v spolupráci so ŠÚKL je povinný sledovať prípadné nahlásené nežiaduce účinky a/alebo interakcie s inými liekmi. V organizačnej štruktúre výrobcu je aj odborný zástupca za farmakovigilanciu (farmakobdelosť) a tento je povinný aktualizovať vo vhodných intervaloch Súhrn charakteristických informácií (SPC – *Summary of Product Characteristics*) a Písomnú informáciu pre používateľa (PIL- *Patient Information Letter*).

VÝROBA

Kvalita liekov, Správna výrobná prax

Kvalita je súhrn vlastností, vyjadrujúcich spôsobilosť výrobku plniť funkciu, na ktorú je určený. Pri liekoch závisí od vstupných surovín, obalov, od výrobného postupu, od priestorov, zariadení, pracovníkov, atď. Kvalita liekov teda priamo súvisí s dodržiavaním postupov známych ako správna výrobná prax – SVP. Anglický termín **Good Manufacturing Practice** (GMP) nahrádza čoraz častejšie termín **Current Good Manufacturing Practice** (CGMP, cGMP), čo predstavuje novší prístup ku kvalite produktov v zmysle neustále sa zlepšujúceho systému kvality. Aplikovanie zásad CGMP (*CGMP Regulations*) pri výrobe, spracovaní a balení liekov poskytuje istotu, že liek je bezpečný, že obsahuje všetky deklarované zložky v správnej koncentrácii, že je kvalitný a neobsahuje nežiaduce prímesi. Od výrobcov sa požaduje zodpovedajúce riadenie kvality ich výrobných procesov, čo znamená spoľahlivý systém zabezpečenia kvality zameraný na kvalitu surovín, používanie robustných procesov, kontrolu a preskúmavanie prípadných odchýlok od kvalitatívnych parametrov a spoľahlivú laboratórnu kontrolu. Tieto systémy po zavedení do praxe pomáhajú predchádzať kontaminácii, odchýlkam, omylom a zlyhaniam.

Okrem správnej výrobnéj praxe sa uplatňuje aj správna prax kontrolných laboratórií (v rámci SVP), správna laboratórna prax (SLP), správna veľkodistribučná prax (SVDP) a ostatné správne praxe, ako aj manažment rizika a novšie postupy v rámci *Quality by Design* (QbD).

<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>.

<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>.

Procesná analytická technológia (PAT)

Relatívne novým javom v rámci výroby liečiv a liekov je procesná (procesová) analytická technológia (*Process Analytical Technology* - PAT). Tento systém predstavuje novú kvalitu kontroly výrobného procesu (aj v zmysle riadenia výrobného procesu). Je to teda vyšší štandard dodržiavania správnej výrobnéj praxe, PAT je kľúčovým prvkom cGMP.

Je to systém používaný pri vývoji, analytickom hodnotení a kontrole akosti (aj počas výrobných procesov), pričom sa sledujú dôležité **kritické parametre procesu** (CPP - *Critical Process Parameters*), ktoré ovplyvňujú **kritické akostné parametre** (CQA – *Critical Quality Attributes*) **surovín, medziproduktov, produktov a samotných procesov** s cieľom zabezpečiť konečnú kvalitu produktu.

Proces poznáme ak:

- identifikujeme možnú variabilitu vstupov (surovín, technológie),
- táto variabilita je zvládnutá v rámci procesu,
- vieme predikovať kvalitatívne parametre „výstupov“ na základe poznania „vstupov“.

S detailným poznaním procesu je spojený spôsob výroby, kedy sa **vyrába** kvalitný produkt (***Quality by Design***) na rozdiel od klasickej výroby, kde sa **testuje** kvalita produktu na vybraných vzorkách. *Quality by Design* poskytuje rámec pre implementáciu systematického prístupu k návrhu, vývoju a monitorovaniu procesov. Priebežný zber a analýza dát umožňuje parametrické riadenie a kontrolu procesov (*Operational Excellence*). Pri využívaní PAT technológie sa **v reálnom čase** využívajú chemické, fyzikálne, mikrobiologické a matematicko - štatistické metódy vrátane analýzy a posudzovania rizík a multivariantnej analýzy procesov. Keďže ide o zber a analýzu veľkého množstva dát, zavedenie PAT si vyžaduje špeciálny *software* (so zabezpečením kompatibility dátových rozhraní). Získané údaje sa archivujú a je možné ich spätné vyhľadávanie. Výber metód používaných pri PAT je determinovaný požiadavkou, že nesmú deštruovať produkt. Zatiaľ čo pri bežnom spôsobe kontroly kvality sa celá šarža kontroluje na základe vybraných vzoriek, pri použití PAT kontrolou vybraných parametrov (CPP) - napr. v prípade výroby kusových liekových foriem - prejde každý vyrábaný kus.

Analytické zariadenia majú byť súčasťou výrobnéj linky resp. v jej blízkosti (*in-line*, *on-line*, *at-line*, *off line*). Využívajú sa metódy ako vysokoúčinná kvapalinová chromatografia, plynová chromatografia, NIR spektroskopia (na meranie vlhkosti, obsahu

a uniformity,...), NMR spektroskopia (identifikácia surovín, medziproduktov, produktov), MS, FT-IR spektroskopia, Ramanova spektroskopia, pulzná terahertz spektroskopia, nanoindentácia (mechanické vlastnosti tabliet), FBRM - *Focused Beam Reflectance Measurement* (kryštalizácia, veľkosť častíc), ultrazvuk (meranie veľkosti častíc - granularity), biosenzory, optické vlákna, PVM - *In-process Particle Video Microscope*, EDXRD - *Energy Dispersive X Ray Diffraction* a ďalšie.

Farmaceutická výroba môže využívať PAT pri **výrobe východiskových surovín** (liečiv a pomocných látok), t. j. v **primárnej farmaceutickej výrobe**. Tieto chemické zlúčeniny sa štandardne vyrábajú viackrokovým procesom, pričom každý stupeň by mal byť pod kontrolou. Patrí sem napr. samotná chemická reakcia (reakcie), purifikácia, kryštalizácia, izolácia a sušenie. Pri výrobe bez použitia PAT sa štandardne produkt kontroluje po každom kroku. Pri výrobe s použitím PAT je kontrola aj v rámci jednotlivých krokov kontinuálna. Porovnanie možností kontroly procesov pri výrobe s použitím PAT (*on-line*) a pri výrobe bez PAT (*off-line*) je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 1: Porovnanie možností kontroly procesov pri výrobe

Proces	On-line (PAT)	Off-line
Monitorovanie chemickej reakcie	IR, UV-Vis, pH, Ramanova spektroskopia, HPLC	HPLC, GC
Extrakcia	vodivosť	vizuálne, ...
Destilácia	NIR, IR, UV-Vis, GC, MS, teplota	KF titrácia, GC
Kryštalizácia	IR, NIR, Ramanova spektroskopia, turbidita, pH, FBRM, PVM	HPLC, veľkosť častíc, mikroskopia
Izolácia	automatické stanovenie sušiny	vizuálne hodnotenie
Sušenie	NIR, MS, IR, teplota	strata sušením, KF titrácia, GC

Štandardná výroba, kedy sa šarža vyrába „v kotle“, má určité nevýhody, ako je veľké množstvo nežiaducich vedľajších produktov, energetická náročnosť, neefektívna alebo časovo náročná výroba, využívanie nadmerného množstva rozpúšťadiel a katalyzátorov, prípadne možná eksplozivita.

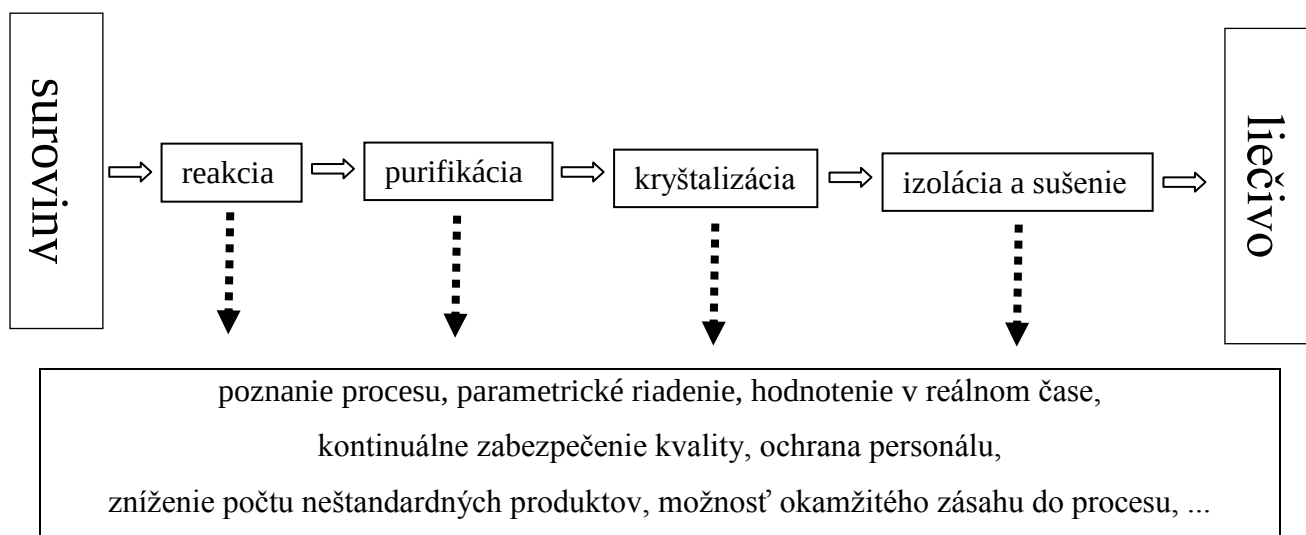
Modernejší prístup je použitie technológie mikroreaktorov, ktoré boli pôvodne vyvinuté pre malú produkciu. Priemer trubice reaktora je zvyčajne < 1 mm, dĺžka býva od 1 cm do 1 m. Materiál trubíc mikroreaktora býva najčastejšie sklo alebo nehrdzavejúca oceľ. Do reaktora sú kontinuálne v stechiometrickom pomere privádzané reaktanty. Multiplikáciou mikroreaktorov sa dá doceliť produkcia až tisícky kg/hod. Pôvodne sa takto vyrábala etylén,

styren, etylenoxid a niektoré monoméry. Dnes sa predpokladá, že až 60 % procesov sa dá preniesť do mikroreaktora (napr. aj hydrogenácia, nitrácia, dvojstupňové reakcie, biotechnologické aplikácie). Vzorová chemická výroba v mikroreaktoroch F3 Factory - Bayer Leverkusen je podporovaná Európskou úniou.

Kontinuálne procesy sa dajú aplikovať aj na operácie s prestupom tepla. Pri kryogénnych reakciách pri šaržovom spracovaní sú potrebné teploty -40°C až -78°C . Naproti tomu pri kontinuálnom spracovaní stačia teploty 0°C až -15°C .

Keďže proces v mikroreaktore je plne pod kontrolou, vzniká menej vedľajších produktov. Niektoré ďalšie výhody takejto výroby sú uvedené v nasledovnej schéme:

Obrázok 2: Výhody výroby za použitia PAT



Kontinuálna **sekundárna farmaceutická výroba**, t. j. **výroba liekov** s využitím PAT sa dá uskutočniť pri niektorých liekových formách, prípadne medziproduktoch (výroba tabliet, peliet, výroba granulátu suchou cestou, výroba kapsúl, injekčných foriem, výroba kvapalných liekových foriem napr. očných, nosových kvapalných liekov, výroba emulzií). Metódy PAT sa uplatňujú napríklad aj pri predikcii disolúcie z liekových foriem s riadeným uvoľňovaním a pri kontrole technologických operácií ako sú lyofilizácia a sušenie. Príkladom kontinuálnej výroby tuhých liekov je systém ConsiGma™, kde sú pod kontrolou PAT na seba naväzujúce operácie ako dispenzácia prášku, jeho miešanie, granulácia, fluidné sušenie, lisovanie. Proces spracovania prášku na produkt trvá len niekoľko desiatok minút. PAT sa uplatňuje aj v biofarmaceutickej výrobe („biologics“).

Implementácia PAT je aktivitou spojenou s budovaním dôveryhodnosti firmy najmä pre odbornú verejnosť (kam samozrejme patria aj kontrolné inštitúcie, či už je to FDA – *Food and Drug Administration* pre americký región alebo EMA – *European Medicines Agency* pre Európu). Uvádza sa aj hospodársky efekt pre firmu, ktorá PAT používa, napr. zníženie výdavkov na zabezpečenie a kontrolu kvality (*Quality Assurance* a *Quality Control*) z 20 – 30 % podielu výrobných nákladov na menej ako 5 %. Prínosom je tiež lepšie poznanie procesov, menej chýb (napr. odpadá príprava vzoriek na analýzu s možnosťou omylov), skrátenie výrobného cyklu a kratší čas potrebný na prepustenie prípravku. K výhodám používania PAT už od fázy vývoja patrí aj 99,9 % úspešnosť prvej produkcie (pri prenose z poloprevádzky do prevádzky bola doteraz úspešnosť okolo 90 %). Nespornou výhodou je zvýšenie bezpečnosti obsluhy a optimalizácia využívania energie a materiálu. PAT je zdrojom informácií pre validáciu a poskytuje východiská pre modelovanie výskumu a vývoja. Môže byť tiež zdrojom dát pre prepúšťanie lieku v reálnom čase - *Real Time Release Testing* – RTRT, čo tiež predstavuje pre výrobcu značné benefity.

ICH Q8: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>.

SHARNEZ, Rizwan. Strategies for developing a robust cleaning process: Part I: Application of quality by design to cleaning. *American Pharmaceutical Review* [online]. 2010, 13 (5), 77–80. ISSN 10998012. Available at: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36772-Strategies-for-Developing-a-Robust-Cleaning-Process-Part-I-Application-of-Quality-by-Design-to-Cleaning/>.

www.fda.gov/cder/OPS/PAT.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/>.

EUROPEAN PHARMACOPEIA 10.0, chapter 5.25. Process analytical technology

Parametrické prepúšťanie, testovanie pre prepúšťanie v reálnom čase

Testovanie pre prepúšťanie v reálnom čase, *Real Time Release Testing* - RTRT, je postup výroby, pri ktorom je vyhodnocovanie a zabezpečovanie kvality medziproduktov a/alebo finálneho produktu založené na dátach získaných z procesu, ktoré spravidla zahŕňa výpovednú kombináciu meraných vlastností materiálov a kontroly procesov.

Parametrické prepúšťanie (*Parametric Release*) je jednou z foriem RTRT (*Guideline on Real Time Release Testing EMA*). Takéto prepúšťanie produktov kladie väčší dôraz na riadenie a záznamy procesov ako na testovanie kvalitatívnych parametrov vzoriek. V súlade s požiadavkami SVP sa takto zabezpečí kvalita produktu. RTRT môže poskytovať podklad pre rozhodnutie kvalifikovanej osoby o prepustení šarže (*Batch Release*), ale musia sa samozrejme zohľadniť aj ďalšie aspekty napr. hodnoty parametrov, ktoré nie sú zahrnuté v RTRT alebo požiadavky SVP. RTRT je systém prepúšťania, ktorý poskytuje istotu, že produkt je požadovanej kvality, získanú na základe informácií zozbieraných počas výrobného procesu, na základe poznania produktu a porozumeniu všetkých procesov a kontrol.

Kvalifikovaná osoba musí zvážiť, okrem iných aspektov, nakoľko je produkt konformný s jeho špecifikáciami. Hoci pri použití RTRT sa niekedy rutinne netestuje hotový produkt, jeho špecifikácie musia existovať (okrem iného pre kontroly autoritou a tiež pre stabilitné štúdie aj kvôli stanoveniu doby expirácie a času použiteľnosti). Vhodnosť použitia RTRT musí byť podložená adekvátnou validáciou. Vzťah medzi RTR testami, vrátane akceptačných kritérií, a testovaním konečného produktu (aj so špecifikáciami) je potrebné preskúmať a podložiť paralelným testovaním. Parametre, ktoré sú pri RTRT vyhodnocované nepriamo, musia byť uvedené v prepúšťacom protokole šarže. Ak sa záverečné testovanie odvíja od RTRT, uvádza sa v prepúšťacom protokole že „výsledok testov bol získaný z RTRT a vyhovuje, ak bol testovaný“. Pri zlyhaní zariadení musí existovať plán alternatívneho testovania, tu sa udáva možnosť použiť ako podklad pre prepúšťanie testovanie hotového produktu. Analýzu finálneho produktu za účelom jej použitia ako podkladu pre prepustenie produktu možno teda robiť len v prípade poruchy meracích zariadení, nie však v prípade nevyhovujúcich výsledkov RTRT. Ak RTRT vykazuje nezhodu, nesmie byť nahradené testovaním konečného produktu.

RTRT zvyčajne používa nástroje PAT, t. j. v reálnom čase sa využívajú chemické, fyzikálne, mikrobiologické a štatistické metódy vrátane analýzy a posudzovania rizík a multivariantnej analýzy procesov. Výsledky z PAT testovania kvality môžu nahradiť niektoré

parametre v prepúšťacom protokole. Napr. *on-line* testami na obsah liečiva, polymorfizmus, obsah vody, homogenitu, vlastnosti práškov, hrúbku filmu možno nahradiť testy obsahovej rovnorodosti, testy mechanických vlastností tabliet a prípadne aj testy disolúcie.

V prílohe č. 17 Eudralex Volume 4 – *Real Time Release Testing* – je uvedený: „Výhody pri uplatňovaní princípov PAT (*Process Analytical Technology*), QbD (*Quality by Design*) a QRM (*Quality Risk Management*) ukázali, že vhodná kombinácia výrobných kontroly (kontroly procesov) spolu so sledovaním a overovaním zadaných vlastností materiálov poskytujú väčšiu istotu pri zabezpečovaní kvality produktov ako konvenčné testovanie konečného výrobku“. Dôležitá je stratégia kontrol, kedy ich naplánovanie musí byť odvodené od aktuálneho poznania procesov a produktu. Kontrola sa týka liečiv, excipientov, prevádzky a zariadení, priebežnej výrobných kontroly, špecifikácií a používaných metód, ako aj frekvencie monitoringu. PAT ako jeden z nástrojov RTRT predstavuje systém pre návrh, analýzu a kontrolu výroby sledovaním kritických kvalitatívnych a prevádzkových parametrov u surovín, poloproduktov, produktov (aj procesov) počas výroby s cieľom potvrdiť kvalitu produktu.

Zavedenie RTRT si vyžaduje predbežné posúdenie kompetentnou autoritou, keďže ide o závažnú zmenu v sledovaní kvality. Môže sa poňať ako zvláštna časť žiadosti, ktorá je založená na lepšom porozumení kritických vplyvov pri výrobe kvalitného produktu alebo je doplnením žiadosti po získaní väčšieho množstva informácií už pri zabehnutej výrobe. Spolupráca s autoritou je potrebná vo všetkých fázach zavádzania RTRT, po schválení je možné prepúšťanie produktov kvalifikovanou osobou na základe RTRT pri dosiahnutí „*State of Control*“, čím sa myslí podmienka (stav), kedy nastavená kontrola zabezpečuje správnosť procesov a kvalitu produktu. Autorite sa predkladá dokument RTRT *Master Plan*, ktorý zahŕňa analýzu rizika, program kontroly zmien, stratégiu kontroly, personálny tréningový program, prevádzku, zariadenia, kvalifikácie, vývoj procesov, validačný program, záložné postupy v prípade poruchy senzorov/zariadení a program pravidelného overovania efektívnosti RTRT plánu počas času použiteľnosti produktu s prihliadnutím na kritické parametre procesu a kritické atribúty kvality materiálu resp. produktu. V rámci stratégie kontroly musí byť definovaný plán vzorkovania a tiež definované kritériá prijateľnosti, t. j. AQL (*Acceptable Quality Level*), UQL (*Unacceptable Quality Level*).

Princíp RTRT už bol schválený napríklad ako alternatíva k rutinnému testovaniu sterility produktov finálnou výstupnou kontrolou výrobkov sterilizovaných v konečnom obale. Dokonca sa samotná takáto kontrola (bez doloženia parametrov procesu) považuje za nedostatočný podklad pre prepustenie. Pri klasických testoch sterility sa prejavujú nedostatky

ako malý podiel vzoriek, živné pôdy zamerané len na špecifické mikroorganizmy a pod. Ak sa sterilita hodnotí a dokazuje na základe parametrov sterilizačného procesu, akceptuje sa len u sterilizácie liekopisným spôsobom (sterilizácia parou, suchým teplom a žiarením) u produktov sterilizovaných v konečnom balení. Parametrickému prepúšťaniu by mal predchádzať predsterilizačný program určenia biologickej záťaže pred sterilizáciou s využitím „worst case“ (najhoršieho prípadu) na odber vzoriek, ktoré majú reprezentovať celú šaržu. Sleduje sa tvorba spór a tiež prípadná tvorba endotoxínov. V rámci toho má byť zabezpečené efektívne čistenie, sanitácia a dezinfekcia s detailnými postupmi, definované procesy a ich trvanie pre bulk produkty a naplnené balenia, mikrobiálna filtrácia, hygiena personálu, mikrobiologické limity pre suroviny a poloprodukty. Má byť určená doba od rozpúšťania surovín vo vodných roztokoch do uskutočnenia filtrácie a sterilizácie (endotoxíny, biologická záťaž). Nutná je tiež validácia sterilizačného postupu, kvalifikácia a pravidelná revalidácia zariadení a ich monitoring. Záznam o sterilizácii musia prehodnotiť buď 2 ľudia (podobne ako kontrola 4 očí), alebo validovaný elektronický systém a človek.

Akákolvek nezhoda sledovaných kritických parametrov musí viesť k zamietnutiu šarže.

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific>.

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

<https://www.ema.europa.eu/en/parametric-release>.

ICH Q8: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>.

ICH Q10: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>.

Manažérstvo rizika

Manažérstvo rizika - *Risk Management* je termín používaný na označenie logickej a systematickej metódy určovania súvislostí, identifikovania, analýzy, vyhodnotenia, zaobchádzania, monitorovania a oznamovania rizík súvisiacich s akoukoľvek činnosťou, funkciou alebo procesom spôsobom, ktorý organizáciám umožní minimalizovať straty a maximalizovať príležitosti. Pre uplatnenie manažérstva rizika je potrebné vopred splniť základné požiadavky a to definovať politiku manažérstva rizika (definovať, zdokumentovať, stanoviť ciele a záväzky s prihliadnutím na charakter podnikania), plánovať a zabezpečiť zdroje (vypracovanie, zavedenie a udržiavanie systému manažérstva rizika v súlade s touto normou, posudzovanie výkonu manažmentom organizácie a preskúmanie ako podklad na zlepšovanie). Momentálne platnou normou je STN ISO 31000:2019, čo je slovenský preklad normy ISO 31000:2018 Manažérstvo rizika. Táto norma nahrádza v plnom rozsahu normu STN ISO 31000 z apríla 2011 a STN 01 0380 z marca 2003.

Je odporúčaná ako základná norma pre aplikovanie požiadaviek ISO noriem pre systémy manažérstva v rámci noriem ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, ISO 45001:2018 a ďalších. Zahŕňa hlavné oblasti manažérstva rizika a to princípy (zásady a kritické faktory úspešnosti), systém (systém manažérstva rizika, ktorý má byť súčasťou existujúceho systému riadenia organizácie) a proces (jednotlivé činnosti riadenia rizík, t. j. rozsah, súvislosti a kritériá pre posúdenie rizík, identifikácia, analýza, hodnotenie a ošetrovanie rizík, monitorovanie a preskúmanie, komunikácia a konzultácie, zaznamenávanie a hlásenie). Pri uplatnení manažérstva rizika je potrebné definovať zodpovednosť a právomoc, zdroje, program jeho zavádzania a spôsob preskúmania procesu manažmentom organizácie. Dôležitým nástrojom je trvalé monitorovanie rizík. Uvádzame pojmy, používané pri manažerstve rizika:

Vierohodnosť, pravdepodobnosť (*Likelihood*) – vlastnosť, ktorá sa používa na kvantitatívny opis pravdepodobnosti alebo frekvencie výskytu.

Riziko (*Risk*) – príležitosť, že sa stane niečo, čo bude mať vplyv na ciele: meria sa následkom alebo odhadom pravdepodobnosti.

Akceptovanie rizika (*Risk Acceptance*) – kvalifikované rozhodnutie akceptovať následky a pravdepodobnosť konkrétneho rizika.

Reziduálne riziko (*Residual Risk*) – zostávajúca úroveň rizika po prijatí opatrení vyplývajúcich zo zaobchádzania s rizikom.

Analýza rizika (*Risk Analysis*) – systematické využívanie dostupných informácií s cieľom určiť, ako často môžu nastať konkrétne udalosti, a veľkosť ich následkov.

Identifikovanie rizika (*Risk Identification*) – proces určovania, čo, prečo a ako sa môže stať.

Posúdenie rizika (*Risk Assessment*) – celkový proces analýzy rizika a hodnotenie rizika.

Hodnotenie rizika (*Risk Evaluation*) – proces používaný na určovanie priorít manažérstva rizika porovnaním úrovne rizika oproti vopred určeným normám, cieľovým úrovniám rizika alebo ďalším kritériám.

Manažérstvo rizika (*Risk Management*) – kultúra, procesy a štruktúry zamerané na efektívne manažérstvo potenciálnych príležitostí a neželaných účinkov rizika.

Aktívum – sledovaný subjekt.

Škoda (poškodenie, ujma) – negatívny dopad.

Jav – udalosť, uskutočnená (realizovaná) hrozba, zlyhanie.

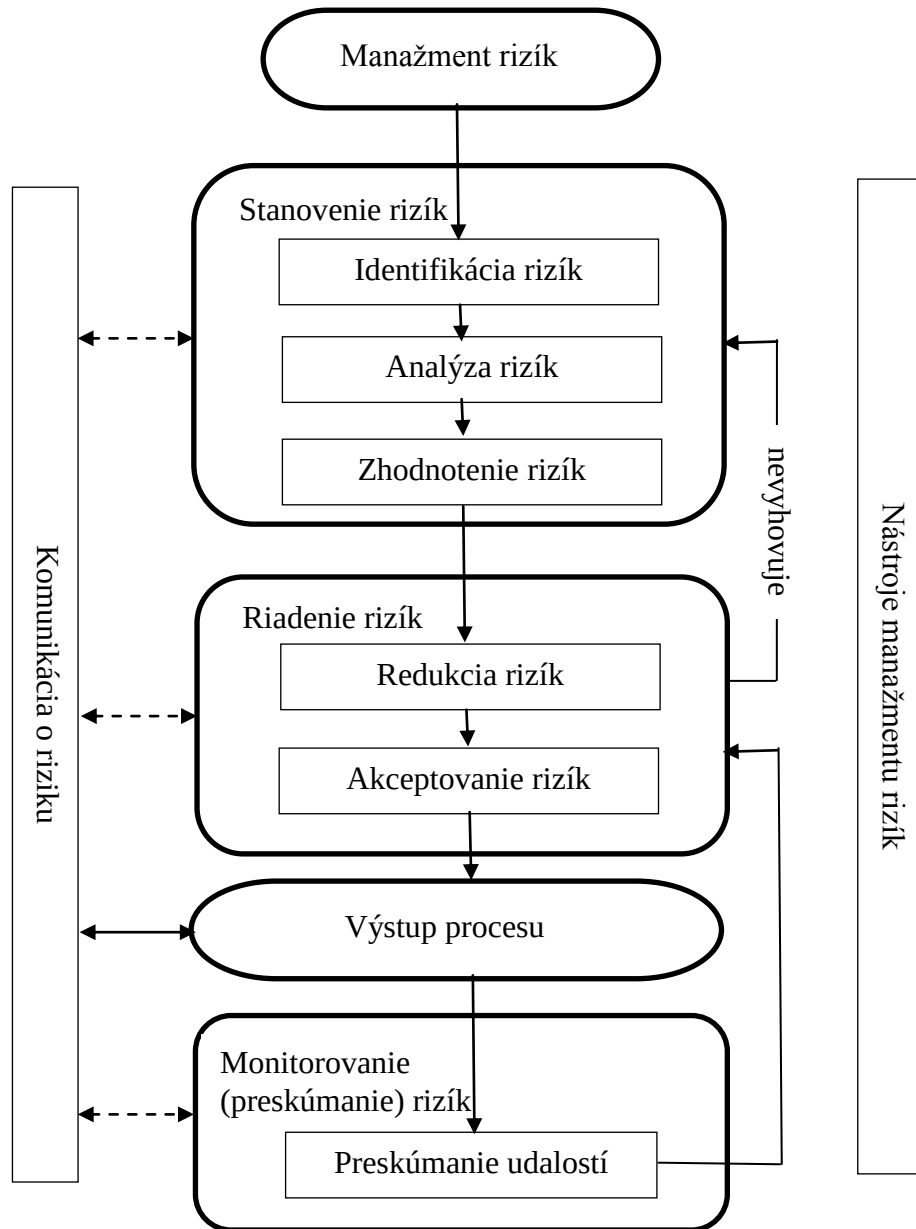
Zraniteľnosť – vnútorná vlastnosť subjektu.

Protiopatrenia – majú za úlohu brániť subjekt pred hrozbou, znížiť riziko.

Uplatnenie rizika - ak hrozba prekoná protiopatrenia a využije zraniteľnosť, vznikne nejaký jav alebo udalosť, ktorá spôsobí škodu (môže pôsobiť priamo na subjekt alebo nepriamo na protiopatrenia).

Manažérstvu rizika sa venuje aj dokument ICH Q 9 (*ICH guideline Q9 on quality risk management*), v ktorom je postupnosť krokov v procese manažmentu rizík zobrazená v prehľadnej schéme. Rozhodovacie uzly (*Decision nodes*) nie sú na schéme zobrazené, nakoľko rozhodovanie sa uplatňuje v každej fáze procesu manažovania rizika.

Obrázok 3: Typický proces manažovania rizika



Riziko je teda neistá alebo možná udalosť s negatívnym dopadom (poškodením, škodou, ujmov). Riziko zvyčajne neexistuje izolovane a hrozbou sú kombinácie rizík s možným dopadom na daný subjekt. Samozrejme, že sa na riziko môžu vzťahovať rozdielne kritériá v závislosti od toho, pre akú zainteresovanú osobu sa riziko vyhodnocuje.

V prípade výroby liekov sa za zainteresované (dotknuté) osoby môže považovať pacient, lekár, farmaceut, výrobca, distribútor, kontrolná autorita (ŠÚKL), ministerstvo zdravotníctva a podobne. V tomto zastúpení je však vždy rozhodujúca a najdôležitejšia miera rizika pre pacienta.

Zásadnými charakteristikami pri analýze rizík je intenzita dopadu a pravdepodobnosť výskytu. Po vymedzení oblasti sledovania a sledovaných subjektov (aktív) ako aj pri vymedzení hrozieb (potenciálneho poškodenia) sa zvyčajne kladú tieto základné otázky:

Čo sa môže pokaziť?

Aká je pravdepodobnosť, že sa to pokazí?

Aké to bude mať následky?

Odpovede na tieto otázky sa získavajú zo skúseností, z informačných zdrojov a literatúry, na základe prieskumov. Pri analýze rizík sa vyhodnocuje každá hrozba voči každému aktívu a hľadajú sa možné protiopatrenia, ktoré môžu znížiť úroveň hrozby alebo úroveň zraniteľnosti. Dôležité je tiež určenie pravdepodobnosti javov (uskutočnených hrozieb), t. j. či ide o náhodný jav, jav patriaci do určitého intervalu pravdepodobnosti alebo či jav môžeme vylúčiť. Tiež je potrebné určiť, či sa jedná o nezávislé pravdepodobnostné javy alebo podmienenú pravdepodobnosť (závislé javy).

Pri vytváraní vlastného zoznamu hrozieb a pravdepodobnosti a pri hodnotení rizík sa uplatňujú rôzne metódy ako brainstorming, SFN (*Storming, Forming, Norming*), metóda Delphi (účelové interview, dotazník), iterácie (metóda anketovej analýzy, metóda scenárov, metóda matic). Ku kvantitatívnym metódam patria základné štatistické metódy (priemer, rozptyl, smerodajná odchýlka,...), matematická štatistická indukcia (štatistické rozdelenie, náhodný výber, teória odhadu, regresná a korelačná analýza) a iné špecifické formálne kvantitatívne metódy. K metódam analýzy rizík patrí aj napr. HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*), FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis* – analýza možných chýb a ich následkov), resp. FMECA (*Failure Mode Effects and Criticality Analysis*).

Pri analýze rizika sa intenzita poškodenia - potenciál škody - zvykne vyjadrovať číselne alebo slovné napr. stupne 1 až 4 (škoda nevýznamná, citeľná, kritická, katastrofálna) a pravdepodobnosť výskytu tiež v stupňoch 1 až 4 (frekvencia výnimočná, zriedkavá, občasná, častá). Môže sa to znázorniť graficky ako tzv. matica rizík.

Obrázok 4: Matica rizík

Pravdepodobnosť výskytu	často				
	niekedy				
	zriedka				
	výnimočne				
		Bez významu	Citeľné	Kritické	Katastrofa
	Poškodenie				

Ak sa nami sledovaný subjekt nachádza v oranžových a červených poliach, je potrebné zaviesť protiopatrenia, ktoré mieru rizika znížia. Takýmto protiopatrením môže byť napr. zavedenie ďalšej medzioperačnej kontroly.

Kvalitatívne ukazovatele následkov uplatnenie hrozieb a ich frekvencie môžu mať aj viac stupňov (napr. 1 až 5, 1 až 10), čo analýzu upresňuje. Vždy je ale potrebné mať jednotlivé stupne aj slovné definované a je výhodné, ak sa pre hrozby a frekvencie zvolí rovnaký počet stupňov. Miera rizika sa potom môže vyjadriť ako súčin intenzity poškodenia a frekvencie jeho výskytu.

Pri FMEA sa uplatňuje najmä vo výrobných procesoch indukčná metóda. Vytvorí sa jednoduchá tabuľka, do ktorej sa pri brainstormingu zapisujú možné vady a problémy (pri výrobku alebo procese) a pracovný tím potom priradzuje k týmto problémom dôsledky a príčiny. Bodové hodnotenie 1 – 10 sa priradzuje skupinám:

- A: výskyt chyby,
- B: význam chyby – závažnosť,
- C: možnosť odhalenia.

Výstupom tejto analýzy je relatívne „skóre“ rizika pre každé možné zlyhanie ($A \times B \times C$). Nadobúda hodnoty [1 - 1000], pričom kritická hodnota 125 bodov už vyžaduje opatrenia vedúce k náprave systému.

Analýza rizík môže byť orientačná alebo detailná, pričom metódy analýzy rizík sa delia na:

- indukzívne (*ex ante*) – predvídanie,
- deduktívne (*ex post*) – analýza udalostí,
- pravdepodobnostné modely,
- expertné odhady.

Pomôckou pri analýze rizík môže byť aj tzv. rozhodovací strom, kedy uzly rozhodovacie môžu byť znázornené štvorcami (kosoštvorcami) a uzly situačné kruhmi (elipsami).

<https://www.iso9001-2015.sk/stn-iso-31000-2019-vydana>.

<https://www.six-sigma-material.com/FMEA.html>.

ICH Q9: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>.

RAIS, K., SMEJKAL, V.: *Řízení rizik ve firmách a jiných organizacích*. Grada Publishing, 2006.

Personál podľa SVP

Jedným z najdôležitejších faktorov pri výrobe kvalitných liekov je personálne obsadenie a všeobecne aj zodpovedný prístup pracovníkov pri všetkých činnostiach. Personál podieľajúci sa na výskume, vývoji, výrobe, kontrole a distribúcii liekov má byť dostatočne vzdelaný v danej oblasti, kvalifikovaný a neustále trénovaný. Má mať písomne určené povinnosti a kompetencie (náplň práce), firma má mať organizačnú schému s určením hierarchie jednotlivých funkcií. Firma má vypracované štandardné postupy pre pohyb personálu v jednotlivých priestoroch (tok personálu) vrátane grafického znázornenia toku materiálu v rámci výroby resp. prípravy liekov (suroviny, obaly, poloprodukty, hotové výrobky). Pracovníci v závislosti od svojej činnosti majú mať vhodné ochranné pracovné pomôcky, musia byť zdravotne spôsobilí na vykonávanie pridelennej činnosti a musia absolvovať pravidelné zdravotné prehliadky.

Za tzv. kľúčový personál sa považuje:

- osoba zodpovedná za výrobu,
- osoba zodpovedná za kvalitu,
- kvalifikovaná (autorizovaná) osoba.

V slovenskej legislatíve sa pre kľúčový personál v rámci SVP používa termín **odborný zástupca za výrobu, odborný zástupca za zabezpečenie kvality, odborný zástupca za registráciu, odborný zástupca za farmakovigilanciu (farmakobdelosť)**.

Osoba zodpovedná za výrobu je povinná zaistiť výrobu a skladovanie podľa dokumentácie, schvaľovať inštrukcie výrobných operácií, kontrolovať záznamy o výrobe, kontrolovať údržbu a chod pracoviska, zaistiť vykonávanie validácií, zaistiť školenia personálu vo výrobe.

Osoba zodpovedná za kvalitu je povinná schvaľovať materiály, medziprodukty, „*bulk*“ produkty (ešte nie sú v konečných baleniach), finálne produkty, vyhodnocovať záznamy o šaržiach, zaistiť skúšanie, schvaľovať výrobnú dokumentáciu a postupy kontroly kvality, kontrolovať údržbu a chod oddelenia, zaistiť vykonávanie validácií, zaistiť školenia personálu.

Tieto dve osoby majú byť na sebe nezávislé (aj organizačne), no majú aj niektoré spoločné povinnosti, ku ktorým patrí autorizácia a revízia dokumentov, monitoring a kontrola

výrobného prostredia, hygieny závodu, validácia výroby, školenia, schválenie a monitorovanie dodávateľov a zmluvnej výroby, uchovávanie záznamov, monitorovanie zhody s požiadavkami SVP, určenie a monitorovanie podmienok skladovania, inšpekcie, vyšetrovania, odoberanie vzoriek.

Kvalifikovaná osoba - *Qualified (Authorised) Person (QP)* - navonok reprezentuje držiteľa oprávnenia a musí byť stále k dispozícii držiteľovi oprávnenia na výrobu. Takýto odborný zástupca musí preveriť a potvrdiť, že sa každá šarža vyrobila a skontrolovala v súlade s direktívami SVP a schválenou registračnou dokumentáciou. V slovenskej legislatíve sa kompetencie kvalifikovanej osoby priradujú odbornému zástupcovi zodpovednému za zabezpečenie kvality. Kvalifikovanou osobou potvrdené písomné prepustenie šarže sa v inej krajine EU akceptuje bez ďalšieho skúšania. Firma môže mať aj viac takýchto osôb.

Ku kľúčovému personálu patria aj konzultanti. Títo musia mať adekvátne vzdelanie, tréning a skúsenosti, resp. ich kombináciu v oblasti, v ktorej participujú. Firma uchováva záznamy obsahujúce ich meno, adresu, kvalifikáciu a informácie o službách, ktoré poskytli resp. poskytovali.

Priestory a zariadenia

Výrobné priestory majú mať logické umiestnenie miestností, priestory s odkrytým produktom musia mať povrchy bez trhlín, dobre sanitovateľné. Svetidlá, potrubia, vzduchotechnika a kanalizácia musia byť kryté resp. musia umožniť sanitáciu a dezinfekciu. Priestory na váženie a balenie do vonkajších obalov bývajú oddelené od výrobných priestorov. Priestory na váženie musia spĺňať príslušné kritériá čistoty priestorov podľa kategórie lieku, ktorý sa vyrába a zároveň majú zabezpečiť, že nepríde ku krížovej kontaminácii. Všetky priestory musia byť dobre osvetlené.

Zvláštne požiadavky na výrobné priestory sú pre výrobu vysoko senzibilizujúcich materiálov, pre biologické prípravky, antibiotiká, hormóny, cytotoxické látky, vysokoúčinné látky, pesticídy a herbicídy. U týchto produktov sa vyžadujú zvláštne priestory resp. kampaňovitá prevádzka so zvláštnymi sanitačnými (aj dekontaminačnými) opatreniami a po každej sanitácii je potrebné dokázať, že sanitácia bola úspešná.

Sterilné produkty sa vyrábajú v priestoroch triedy čistoty A (s laminárnym prúdením vzduchu) s pozadím triedy B. Alternatívou je použitie izolátorov, kedy je v uzavretom priestore zabezpečená trieda čistoty A. Personál do tohto priestoru nevstupuje priamo, ale zasahuje do procesu prípravy alebo výroby lieku cez rukávce, ktoré zamedzujú priamemu kontaktu. Výroba nesterilných liekov si vyžaduje čisté priestory s triedou čistoty C alebo D.

Trieda čistoty priestorov je charakterizovaná limitmi pre prachové častice (pod $0,5\ \mu\text{m}$ a nad $0,5\ \mu\text{m}$) a počtom nepatogénnych mikroorganizmov, uvádzaných zvyčajne ako počet jednotiek tvoriacich kolónie – CFU (*Colony-forming Unit*) v $1\ \text{m}^3$ vzduchu. Tieto povolené hodnoty sa líšia pri meraní v kludovom režime a počas práce.

Povolený počet častíc sa líši aj v rôznych regiónoch. Iné limity uvádza FDA v Spojených štátoch amerických (navyše nie v jednotkách SI - *International System of Units*) a iné limity uvádza príloha 1 k požiadavkám SVP (Annex 1 GMP) v rámci Európskej únie. Ďalšie kritériá sú uvedené pre triedy čistoty podľa ISO normy, kde sa uvádza aj potrebná výmena vzduchu, ktorá zabezpečuje pretlak voči prostrediu s nižšou čistotou.

- ♦ ISO 5 zóna | 240–360 násobná výmena vzduchu za hodinu
- ♦ ISO 6 zóna | 90–180 násobná výmena vzduchu za hodinu
- ♦ ISO 7 zóna | 30–60 násobná výmena vzduchu za hodinu
- ♦ ISO 8 zóna | 15–25 násobná výmena vzduchu za hodinu

Kritériám FDA zodpovedajú triedy čistoty, definované počtom tuhých častíc nasledovne:

Tabuľka 2: FDA **limity počtu častíc** pre jednotlivé triedy čistoty v **kludovom režime**

Trieda čistoty	Počet častíc v 1 ft ³ (kubická stopa)
	Častice 0,5 µm
A	100
B	1 000
C	10 000
D	100 000

Pre EÚ sa triedy čistoty uvádzali do r. 2023 nasledovne:

Tabuľka 3: EÚ **limity počtu častíc** pre jednotlivé triedy čistoty v **kludovom režime**

Trieda čistoty/ISO norma	Počet častíc v 1 m ³	
	Častice ≥ 0,5 µm	Častice ≥ 5 µm
A / ISO 5 resp. 4,8	3 520	20
B / ISO 6 resp. 5	3 520	29
C / ISO 7	352 000	2 900
D / ISO 8	3 520 000	2 900

Tabuľka 4: EÚ **limity počtu častíc** pre jednotlivé triedy čistoty **počas práce**

Trieda čistoty/ISO norma	Počet častíc v 1 m ³	
	Častice ≥ 0,5 µm	Častice ≥ 5 µm
A / ISO 5 resp. 4,8	3 520	20
B / ISO 6 resp. 5	352 000	2 900
C / ISO 7	3 520 000	29 000
D / ISO 8	Nedef.	Nedef.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený limit pre počet častíc ≥ **0,5 µm** a nepatogénnych mikroorganizmov vyjadrený ako CFU (*Colony forming unit*) v 1 m³ vzduchu pre štáty EÚ od r. 2024. Patogénne mikroorganizmy nesmú byť v priestore prítomné vôbec.

Tabuľka 5: EÚ **limity počtu častíc a mikroorganizmov** pre jednotlivé triedy čistoty **v kľudovom režime** platné od r. 2024

Trieda čistoty/ISO norma	Maximálne prípustný počet v kľudovom režime		
	častíc v 1 m ³		mikroorganizmov (CFU) v 1 m ³ vzorka vzduchu/spádová metóda
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	
A / ISO 5 resp. 4,8	3 520	nešpec.	0 (žiadny rast)
B / ISO 6 resp. 5	3 520	nešpec.	10/5
C / ISO 7	352 000	2930	100/50
D / ISO 8	3 520 000	29 300	200/100

Pri aplikácii ISO noriem sú rozdiely pre jednotlivé triedy čistoty v americkom a európskom priestore aj z hľadiska povoleného počtu mikroorganizmov zjavné.

Tabuľka 6: **Limity počtu mikroorganizmov** v CFU/m³ pre jednotlivé triedy čistoty (ISO, FDA, EMA) počas práce

Trieda čistoty/ISO norma	FDA		EU GMP Annex 1	
	Vzorka vzduchu (CFU/m ³)	Spádová metóda na platniach priemeru 90 mm/4 hod.	Vzorka vzduchu (CFU/m ³)	Spádová metóda na platniach priemeru 90 mm/4 hod.
A/5	1	1	<1	<1
-/6	7	3	-	-
B/7	10	5	10	5
C/8	100	50	100	50
D/-	-	-	200	100

V rámci snahy o harmonizáciu sa jedná o návrhu na rovnaké „globálne“ limity, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 7: Uplatnenie **limitov pri jednotlivých operáciách** v rámci prípravy sterilných produktov **počas práce**

	Trieda čistoty	Trieda podľa ISO
Plnenie – aseptická príprava	A0	ISO 4
Plnenie s následnou finálnou sterilizáciou	A	ISO 5
Pozadie pre triedu čistoty A - aseptická príprava	B	ISO 7
Pozadie pre triedu čistoty A – s následnou finálnou sterilizáciou	C	ISO 8
Podporné čisté priestory	C	ISO 8

Pre filtráciu vzduchu privádzaného do výrobných priestorov, ale aj na zachytenie častíc uvoľnených napr. pri navažovaní sa používa séria predfiltrov a záverečná filtrácia je cez HEPA filtre (*High Efficiency Particulate Air*) resp. ULPA filtre (*Ultra Low Particulate Air*). Vstupy do jednotlivých zón o definovanej triede čistoty musia byť vybavené svetelným a/alebo zvukovým alarmom, aby sa neotvorili súčasne viaceré dvere (vstupy).

Vzhľadom na možnú krížovú kontamináciu pri navažovaní sa priestory na navažovanie pri zachovaní všetkých požiadaviek na čistotu vyčleňujú od ostatných priestorov výroby. Podobne sa po uzatvorení produktu do vnútorného (primárneho obalu) označovanie etiketami a balenie do vonkajších (sekundárnych) obalov realizuje mimo priestorov výroby.

Skladovacie priestory majú mať kontrolovanú teplotu, vlhkosť a čistotu prostredia. Oddelené majú byť priestory pre príjem materiálu, karanténu, taktiež priestor na vzorkovanie (vyžaduje sa napr. laminárny box, prípadne aj s odťahom) a priestor pre skladovanie prepustených materiálov (suroviny, poloprodukty, produkty).

Špeciálne skladovanie si vyžadujú explozívne a horľavé látky, pričom bezpečnosť je zvýšená použitím tzv. trieštivej steny, ktorá prípadnú explóziu nasmeruje smerom von z budovy, aby sa nepoškodila statika. Oddelene sa skladujú tiež kyseliny, látky živočíšneho a

rastlinného pôvodu, citlivé látky, omamné a psychotropné látky, ako aj nevyhovujúce materiály (suroviny, poloprodukty, produkty). Obalový materiál a tlačný obalový materiál sa uchováva oddelene.

Priestory pre kontrolu majú byť oddelené od výrobných priestorov. Ostatné priestory zahŕňajú priestory na prezliekanie, umývanie a toalety, údržbárske dielne, zverince atď.

Zariadenia používané pri výrobe liekov majú byť účelné, ľahko udržiavateľné, ľahko čistiteľné, materiál ich povrchu, ktorý sa dostáva do kontaktu s produktom, s ním nesmie reagovať. Meracie zariadenia musia byť overené a kalibrované. Potrubia majú byť označené podľa ich funkcie (aj so smerom toku) a pravidelne sanitované (najmä vodné).

Na jednotlivých zariadeniach má byť vyznačené, v akom stave je zariadenie (čo sa vyrába s uvedením čísla šarže, či sa sanituje, či je po sanitácii, či je mimo prevádzky). Majú byť zavedené zošity jednotlivých zariadení a tiež evidencia ich údržby a prípadných opráv.

Zariadenia by kvôli sanitácii mali byť konštruované tak, aby umožňovali vizuálnu kontrolu čistoty a aby ich povrchy boli hladké a z inertných materiálov. Materiály alebo časti zariadení, ktoré sa obtiažne čistia, by mali byť vyhradené pre každý jeden konkrétny produkt.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf.

EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products draft for comments, platné od 2024.
https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf

US FDA Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Current Good Manufacturing Practice. September 2004.

ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and Associated Controlled Environments–Part 1: Classification of air Cleanliness.

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/fda-and-eu-gmp-annex-1-differences-in-cleanroom-sp>

Sanitácia

Sanitácia je jedným z kritérií kvalitnej výroby, či už z hľadiska mikrobiálnej čistoty produktov alebo z hľadiska zamedzenia kontaminácie produktu rezíduami predošlej výroby (zložkami prípravku - „*Pharmaceutical Starting Materials*“, prípadne ich degradačnými produktami) alebo zvyškami sanitačných a dezinfekčných prostriedkov. Prípadná dekontaminácia, sanitácia a dezinfekcia sa môže robiť ručne alebo automaticky. Modernejšie zariadenia umožňujú automatické čistenie nazývané CIP (*Cleaning in Place*), prípadne kombináciu s *out of line* čistením niektorých častí - WIP (*Washing in Place*). Pre sanitáciu jednotlivých priestorov alebo zariadení musia byť vyhradené sanitačné prostriedky a náradie, musí byť definované aj narábanie s nimi. Sanitované priestory a zariadenia musia byť riadne označené, aj s termínom, dokedy sa považujú za čisté. Po tomto termíne je potrebné pred nasledujúcou výrobou sanitáciu v určenom rozsahu zopakovať.

Pre sanitáciu bývajú často citované kritériá vypracované firmou Lilly a to:

- zariadenie má byť vizuálne čisté,
- znečisteniny by mali dosahovať koncentráciu max. 10 ppm,
- biologicky aktívne látky z predošlého produktu sa môžu ako znečistenina nachádzať v nasledujúcom produkte v množstve 1/1000 ich dennej dávky v maximálnej dennej dávke nasledujúceho produktu.

Pre toxické látky platí, že nesmú byť prítomné v koncentrácii vyššej ako 1/1000 toxickej dávky alebo 1/100 až 1/1000 dávky, o ktorej sa vie, že nevykazuje nežiaduci účinok na najcitlivejší zvierací model, resp. žiadny účinok.

Rezíduá (zvyšky predošlého produktu a zvyšky sanitačných prostriedkov) sa stanovujú zo stien zariadení alebo z oplachových vôd. Používajú sa pritom metódy nešpecifické (TOC – *Total Organic Carbon*, meranie pH, titrácia, meranie vodivosti) a špecifické (vysokoúčinná kvapalinová chromatografia - HPLC, iónová chromatografia, atómová absorpcia, kapilárna elektroforéza a iné chromatografické metódy). Pri výrobe, kde sa vyrába viacero podobných produktov, je možné zvoliť reprezentatívneho zástupcu napr. produkt, u ktorého sa dajú najlepšie hodnotiť rezíduá alebo produkt, u ktorého predpokladáme najobťažnejšiu sanitáciu (najhorší prípad - *worst case*). Pri prenášaní z poloprevádzky do prevádzkovej veľkosti šarží je potrebné doložiť, že poloprevádzkové zariadenie a prevádzkové zariadenie spolu s pomerom hmotnosti vyrábaných šarží v pomere k objemu

zariadenia sú navzájom zodpovedajúce (vtedy sa robí len jednoduchá validácia sanitácia pri *worst case*).

Pre účely validácie sanitácie po produktoch predstavujúcich zdravotné riziko, je možné robiť validáciu so simulujúcim produktom, ktorý ale musí pôvodnému produktu čiastočne zodpovedať po stránke chemickej a fyzikálnej.

Orientačne sa dá dokladovať správna sanitácia aj tzv. Tosi® testom, čo je validovaný indikátor sanitácie. Ak je červená farba, ktorá je nanosená na antikorovú vrstvu indikátora, čiastočne krytá priehľadným plastom, počas sanitácie odstránená, značí to, že sanitácia prebehla úspešne.

Pre účely validácie (potvrdenia účinnosti) sanitácie sa používajú presnejšie metódy. Pri výpočtoch sa vyjadruje limit v nasledujúcom prípravku LSP (*Limit in Subsequent Product*) nasledovne:

$$\text{LSP} = \frac{\text{Minimálna denná dávka liečiva A}}{\text{Maximálna denná dávka lieku B x SF}}$$

LSP - limit v nasledujúcom prípravku (*Limit of Subsequent Product*) v ppm

SF – faktor bezpečnosti (*Safety Factor*), napr. pre topicky aplikované lieky 10 – 100, pre perorálne 100 – 1000, pre parenteráliá sa počíta s faktorom bezpečnosti 1000 – 10 000

Následne sa stanoví limit L pre kontaktný povrch zariadení (v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

$$L = \frac{\text{LSP x BSSP x 1000}}{\text{SESA}}$$

L - limit pre kontaktný povrch zariadení v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

BSSP - veľkosť šarže nasledujúceho prípravku (*Batch Size of Subsequent Product*) v kg

SESA – vnútorný povrch zariadenia (*Shared Equipment Surface Area*) v cm^2

Pre presnejšie výpočty sa používa hodnota PDE (*Permitted Daily Exposure*) resp. ADE (*Acceptable Daily Exposure*), čo je dávka, u ktorej je nepravdepodobné, že by zapríčinila akýkoľvek nežiaduci účinok u osoby, ktorá by takúto dávku obdržala denne doživotne. Zisťuje sa na základe dát získaných toxikologickými, predklinickými a klinickými štúdiami. Expozíciou podľa definície Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, *World Health Organisation*) sa rozumie „kontakt chemických, fyzikálnych, alebo biologických agens s vonkajšími hranicami organizmu“.

Dávka je množstvo látky, ktoré skutočne vstupuje do organizmu inhaláciou, vstupom cez kožu, alebo kontaktom s kožou, alebo sliznicami (aj gastro-intestinálneho traktu, GIT). Aj pre veterinárne lieky sa uplatňujú hodnoty PDE pre ľudí, aj keď sa zohľadňuje aj toxicita pre zvieratá, t. j. limitom bude (*worst case*) expozícia nepresahujúca PDE zvieratá ani jeho

konzumenta. Presnejšie vyjadrenie PDE je vyjadrenie vzťahnuté na dávky mg/kg hmotnosti, pre vyjadrenie dávka/osoba sa používa pre dospelých ľudí 50 kg t. j. ich najnižšia hmotnosť (pre deti počítané zvlášť), pre zvieratá 1 kg.

Pre posúdenie rizika poškodenia (nebezpečenstva) sa používajú údaje predklinického testovania (farmakodynamické, štúdie chronickej toxicity, karcinogenity, genotoxicity, teratogenity), ako aj dáta získané v klinickom testovaní (nežiaduce účinky). Pri výpočte PDE sa využíva údaj o najvyššej dávke, u ktorej nenastane žiadny nežiaduci účinok (či už v zmysle toxicity, negatívneho vplyvu na zdravotný stav alebo negatívneho ovplyvnenia terapie, ako aj terapeutického pôsobenia rezídua), označovaný ako NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*). PDE sa vypočíta nasledovne:

$$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

kde

NOAEL - maximálna dávka, kedy už nie je pozorovateľný nežiaduci efekt (*No Observed Adverse Effect Level*) v mg/kg/deň

BW – telesná hmotnosť (*Body Weight*)

faktor F1 sa pohybuje v intervale [2 - 12] a vyjadruje medzidruhovú variabilitu napr.:

F1 = 2 extrapolácia pes – človek

F1 = 2,5 extrapolácia králik - človek

F1 = 3 extrapolácia opica - človek

F1 = 5 extrapolácia potkan - človek

F1 = 10 extrapolácia iné zviera - človek

F1 = 12 extrapolácia myš - človek

F2 = 10 variabilita medzi individuami

F3 [1 - 10], podľa dĺžky štúdií toxicity

F3 = 1 pre štúdie dlhšie ako polovica času života (1 rok králik, hlodavce, 7 rokov mačka, pes, opica)

F3 = 1 pre reprodukčné štúdie pokrývajúce celú dobu organogenézy

F3 = 2 pre 6 mes. štúdie na hlodavcoch a 3-5 ročné štúdie na nehlodavcoch

F3 = 5 pre 3 mes. štúdie na hlodavcoch a 2 ročné štúdie na nehlodavcoch

F3 = 10 pre kratšie ako 4 týždne

F4 [1 - 10] podľa špeciálnych aspektov toxicity

F4 = 1 pre fetálno-maternálnu toxicitu - *associated with maternal toxicity*

F4 = 5 pre fetálnu toxicitu

F4 = 5 pre teratogénny účinok spojený s maternálnou toxicitou

F4 = 10 pre teratogénny účinok bez maternálnej toxicity

F5 [1 - 10] podľa závažnosti v prípade, že sa pre výpočet používa LOAEL (*Lowest observed adverse effect level*), v prípadoch, keď nepoznáme NOAEL.

Pri validácii sanitácie sa vo väčšine prípadov použitie výpočtu na základe PDE resp. NOAEL podľa smernice Eudralex Volume 4 GMP (*Guidelines Part III – GMP related documents, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*) prejaví benevolentnejšími limitmi, len zriedkavo je situácia opačná, t. j. ide o výrazne prísnejšie kritériá.

Primárna farmaceutická výroba, t. j. výroba liečiv sa môže ale nemusí touto smernicou riadiť.

Limit pre kontaktný povrch zariadení (v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sa vypočíta nasledovne:

$$L = \frac{\text{PDE} \times \text{BSSP} \times 1000}{\text{SESA}}$$

L - limit pre kontaktný povrch zariadení v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

PDE – povolená denná expozícia (*Permitted Daily Exposure*)

BSSP - veľkosť šarže nasledujúceho prípravku (*Batch Size of Subsequent Product*) v kg

SESA – vnútorný povrch zariadenia (*Shared Equipment Surface Area*) v cm^2

Môžu sa použiť aj iné vyjadrenia a označenia, napr. maximálny povolený prenos látky, označuje sa MACO alebo MAC (*Maximum Allowable Carryover*) a vyjadruje najväčšie akceptované množstvo látky, ktoré môže znečistiť nasledujúci produkt.

Prvý spôsob výpočtu MACO je založený na výpočte hodnoty akceptovanej dennej dávky ADE (*Acceptable Daily Exposure*) resp. v predošliých vzorcoch PDE (*Permitted Daily Exposure*) podľa vzorca:

$$\text{ADE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{BW}}{\text{UFc} \times \text{MF} \times \text{PK}}$$

ADE - akceptovaná denná dávka (*Acceptable Daily Exposure*) v mg/deň

NOAEL - maximálna dávka, kedy už nie je pozorovateľný nežiaduci efekt (*No Observed Adverse Effect Level*) v mg/kg/deň

BW - hmotnosť tela (*Body weight*) počítá s priemernou hmotnosťou 70 kg

UFc – komplexný faktor (*Composite Uncertainty Factor*): kombinácia faktorov interindividuálnej variability, medzidruhovej variability, extrapolácie subchronickej expozície na chronickú, extrapolácie LOEL-NOEL atď).

MF – modifikujúci faktor (*Modifying Factor*): pokrývajúci ďalšie vplyvy

PK – farmakokinetické vplyvy (*Pharmacokinetic Adjustments*)

Dosadením vypočítaného ADE do nasledujúceho vzorca vypočítame MACO.

$$\text{MACO} = \frac{\text{ADE}_{\text{previous}} \times \text{MBS}_{\text{next}}}{\text{TDD}_{\text{next}}}$$

$\text{ADE}_{\text{previous}}$ - akceptovaná denná dávka (*Acceptable Daily Exposure*) predchádzajúceho produktu v mg/deň

MACO – maximálny povolený prenos látky (*Maximum Allowable Carryover*) v mg

TDD_{next} - denná terapeutická dávka (*Therapeutic Daily Dose*) nasledujúceho produktu v mg/deň

MBS_{next} - minimálna veľkosť šarže (*Minimum Batch Size*) nasledujúceho produktu v mg

Iný spôsob výpočtu hodnoty MACO použijeme, ak poznáme dennú terapeutickú dávku TDD (*Therapeutic Daily Dose*) produktu, z ktorého počítame MACO, a TDD nasledujúceho produktu. Vypočíta sa nasledovným vzorcom:

$$\text{MACO} = \frac{\text{TDD}_{\text{previous}} \times \text{MBS}_{\text{next}}}{\text{SF} \times \text{TDD}_{\text{next}}}$$

MACO - maximálny povolený prenos látky (*Maximum Allowable Carryover*) v mg
TDD_{previous} - denná terapeutická dávka (*Therapeutic Daily Dose*) predchádzajúceho produktu v mg/deň
TDD_{next} - denná terapeutická dávka (*Therapeutic Daily Dose*) nasledujúceho produktu v mg/deň
MBS_{next} - minimálne množstvo šarže (*Minimum Batch Size*) nasledujúceho produktu v mg
SF - faktor bezpečnosti (*Safety Factor*), najčastejšie 1000

Ďalší spôsob výpočtu MACO sa odvíja od hodnoty LD₅₀, najčastejšie sa používa pri chemikáliách, medziproduktoch, detergentoch. V prvom kroku treba vypočítať najvyššie množstvo látky, pri ktorom už nie je pozorovateľný žiadny efekt NOEL (*No Observable Effect Level*). NOEL sa vypočíta nasledovne:

$$\text{NOEL} = \frac{\text{LD}_{50} \times \text{BW}}{2000}$$

NOEL - maximálna dávka, kedy už nie je pozorovateľný efekt (*No Observable Effect Level*) v mg/kg/deň
LD₅₀ - dávka, ktorá vyvolá smrť 50 % testovaných subjektov (*Lethal Dose 50*) v mg/kg (aj vzhľadom na typ zvierat a cestu podania)
BW - 70 kilogramov ako priemerná hmotnosť človeka
2000 – empirická konštanta

Dosadí sa do vzorca pre výpočet MACO:

$$\text{MACO} = \frac{\text{NOEL}_{\text{previous}} \times \text{MBS}_{\text{next}}}{\text{SF}_{\text{next}} \times \text{TDD}_{\text{next}}}$$

MACO - maximálny povolený prenos látky (*Maximum Allowance Carryover*) v mg;
MBS_{next} - minimálne množstvo šarže nasledujúceho produktu
NOEL_{prev} - maximálna dávka, kedy už nie je pozorovateľný efekt (*No Observed Effect Level*) predošlého produktu v mg/deň
SF_{next} - faktor bezpečnosti (*Safety factor*)
TDD_{next} - denná terapeutická dávka (*Therapeutic Daily Dose*) nasledujúceho v mg

Pre určenie hodnôt jednotlivých faktorov sa môže použiť napr. smernica „*ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents*“, dodatok 3 alebo pre veterinárne podanie „*VICH GL18 Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients*“.

Ak existuje viac vypočítaných hodnôt PDE, narába sa s najnižšou hodnotou. Pri zmene aplikačnej cesty na „rizikovejšiu“ sa vychádza z biologickej dostupnosti menej rizikovej a koriguje sa PDE v zmysle % menej rizikovej/100%.

Pri niektorých liečivách (napr. genotoxických, mutagénnych, senzibilizujúcich a liečivách v štádiu skúmania) sa uplatňujú špeciálne postupy. Pre genotoxické liečivá sa aplikuje smernica EMA „*ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk*“, ktorá nahradila smernicu „*Limits of genotoxic impurities*“. Podľa tejto smernice sa pre mutagénne reziduá môže

uplatniť ako limit dávka 1,5 µg/osoba/deň alebo TTC (*Threshold of toxicological concern*), čo predstavuje 1 nové ochorenie na 100 tisíc pacientov po celoživotnej expozícii. Pre liečivá senzibilizujúce sú nutnosťou vyhradené prevádzky - neexistuje „bezpečná“ dávka. Makromolekuly a peptidy sa riešia špecificky, keďže je možné ich inaktivovať tepelne alebo zmenami pH.

U liečiv v štádiu skúmania sa sleduje a zvažuje frekvencia výskytu a závažnosť imunologickej reakcie (od kontaktnej alergickej reakcie po anafylaktický šok). Pri odhade toxicity sa uplatňuje Cramerova klasifikácia chemických zlúčenín, podľa ktorej sa rozlišujú 3 skupiny z hľadiska štruktúry a metabolizmu:

skupina I - jednoduché chemické štruktúry, známe metabolické dráhy a neškodné konečné produkty, u ktorých je predpoklad nízkej toxicity,

skupina II - stredná toxicita (obsahujú reaktívne funkčné skupiny, ale nie podozrivé z toxicity),

skupina III - nie bezpečné štruktúry alebo metabolizmus, až naznačujúce toxicitu.

VOSS, J., *Cleaning and Cleaning Validation: A Biotechnology Perspective*, CRC Press, 1996. 192 s. ISBN 9780939459506.

BOUWMAN-BOER, Y., FENTON-MAY, V., LE BRUN, P.: *Practical Pharmaceutics, An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. Switzerland, Springer International Publishing AG, 2015, ISBN 978-3-319-15814-3 (eBook).

LEBLANC, D. A.: Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products, *Pharmaceutical technology*. 1998, Vol 22, Num 10, s 136-148,

BARTHOLOMAEUS, A.: *Basic Principles of Human Health Risk Assessment*.
<https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/...>

Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, https://www.ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE (APIC) GUIDANCE ON ASPECTS OF CLEANING VALIDATION IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT PLANTS
https://apic.cefic.org/pub/APIC_Cleaning_Validation_2014.pdf.

Dokumentácia

Dokumentácia je dôležitou súčasťou systému zabezpečenia kvality. Dokumentácia sa môže viesť v papierovej alebo elektronickej podobe, prípadne v ich kombinácii. Vďaka správnej dokumentácii sa predchádza omylom, je možné sledovanie histórie šarže a získava sa štatisticky zaujímavé množstvo informácií v záznamovej dokumentácii. Správne vedená dokumentácia umožňuje vyhľadať chyby resp. optimalizovať postupy a procesy. Spätná vyhľadateľnosť má byť zabezpečená systémom odkazov na zdroje údajov. Dokumentačný systém má mať jednotný formát dokumentov, čo uľahčuje orientáciu v systéme a odlišenie cudzích dokumentov. Majú byť menovite uvedené zodpovednosti za tvorbu a schvaľovanie dokumentov, musí byť zabezpečený systém distribúcie a aktualizácie, sťahovanie neplatnej dokumentácie a archivácia. Dokumentácia zahŕňa nasledovné oblasti: personalistika, školenia, skúšanie a vzorkovanie, výrobné postupy a inštrukcie, prepúšťanie/zamietanie, sanitácia, spôsoby vedenia dokumentácie.

Jednotlivé dokumenty majú byť jednoznačné, zrozumiteľné, aktuálne, autorizované a platné. Každá zmena musí byť uvedená s dátumom a podpisom, čitateľný má byť aj pôvodný text. Rozlišujeme dokumentáciu predpisovú a záznamovú a tiež neviazanú alebo viazanú k šarži.

Predpisová dokumentácia napr. zahŕňa špecifikácie (pre východiskové materiály, medziprodukty a „bulk“, pre finálne produkty), technologické reglementy (výrobná formula a inštrukcie), baliace inštrukcie, pracovné návody, prílohy, návody na obsluhu, sanitačné postupy, hygienické poriadky, štandardné pracovné postupy atď.

Záznamová dokumentácia neviazaná k šarži obsahuje záznamy o školeniach pracovníkov, záznamy o príjme materiálu, záznamy o odbere vzoriek surovín, záznamy o skúšaní, záznamy o sanitácii, záznamy o kontrole zariadení a meradiel, záznamy o kontrole priestorov, atď.

Záznamová dokumentácia viazaná k šarži obsahuje záznamy o odbere vzoriek, záznamy o šarži, záznamy o skúšaní, záznamy o distribúcii, záznamy pri zariadeniach, atď.

Dokumentácia má určitú hierarchiu, k základným dokumentom patrí **situačná správa**, v ktorej sú uvedené najdôležitejšie všeobecné údaje o výrobcovi, napr. kľúčový personál, prehľadné plány priestorov s vyznačeným tokom personálu a tokom materiálu, riadenie kvality a pod. Podrobnejšie sú spracované hierarchicky nižšie **organizačné normy**

a **štandardné pracovné postupy**, ktoré sú najpodrobnejšie, ale s úzkym zameraním. Pre ŠPP sa niekedy používa aj skratka SOP (*Standard Operational Procedure*).

Správa o kvalite lieku (*Product Quality Review*), v ďalšom texte PQR, je dokument, ktorý výrobca lieku vypracúva raz ročne pre každý liek, ktorý vyrába. Tento dokument je kontrolovaný pri každej inšpekcii SVP národnou autoritou (na Slovensku inšpektormi Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv). PQR sa stali medzinárodne akceptovanou súčasťou požiadaviek SVP a poskytujú užitočné informácie o kvalite a výrobných procesoch pri výrobe daného lieku.

PQR je mechanizmus, ktorý zaisťuje, aby sa údaje zachytené **systémom farmaceutickej kvality** (PQS, *Pharmaceutical Quality System*) kontrolovali z hľadiska trendov. Tento nástroj môže podporovať prostredie neustáleho zlepšovania.

PQR sa nerobí samoúčelne. Hlavným cieľom PQR je:

- overiť konzistentnosť existujúceho výrobného procesu,
- overiť vhodnosť súčasných špecifikácií pre vstupné suroviny aj pre hotové výrobky,
- odhaliť akékoľvek nepriaznivé trendy v kvalite,
- identifikovať možné vylepšenia produktu a procesu.

Výrobcovia by mali prostredníctvom PQR zdokumentovať identifikované problémy a v rámci nápravných a preventívnych opatrení (CAPA – *Corrective and Preventive Action*) realizovať opatrenia na zlepšenie.

Čo sa týka formálnej stránky PQR, mala by obsahovať nasledovné informácie:

1. štatistiku vyrobených šarží, počtu vyrobených a prepustených balení za sledované obdobie (1 rok),
2. vyhodnotenie výťažnosti jednotlivých šarží (v prípade nesplnenia kritérií by mala nasledovať analýza príčin a návrh CAPA),
3. rozbor a vyhodnotenie kvality šarží a dodávok účinných, pomocných látok a obalov použitých vo výrobe šarží, vrátane problémov, reklamácií a ich riešení,
4. rozbor priebežnej výrobnéj kontroly (PVK) a medzioperačnej kontroly počas výroby šarží a ich vyhodnotenia (v prípade problémov analýza príčin a návrh CAPA),
5. vyhodnotenie šarží, ktoré nevyhoveli špecifikácii,
6. zhodnotenie kritických odchýlok a nezhôd,
7. posúdenie zmien vo výrobných a kontrolných procesoch,
8. vyhodnotenie zmien v registračnej dokumentácii,
9. stabilitné skúšanie a jeho vyhodnotenie v danom roku,
10. validačné činnosti v danom období,

11. hodnotenie reklamácií, stiahnutie z trhu,
12. popis trendovej analýzy týkajúcej sa procesu výroby a kontroly lieku za účelom optimalizácie a zlepšenia súčasného stavu,
13. záverečné vyhodnotenie.

Integrita dát

Téma integrity dát (*Data Integrity*) vo výrobe a kontrole liekov je jedna z najmladších tém v problematike SVP a súvisí so zisteniami inšpektorov FDA (*Food and Drug Administration*) národnej autority USA o falšovaní dát v niektorých farmaceutických podnikoch. V súčasnosti neexistuje žiadna právna definícia pojmu integrity údajov v prostredí SVP (GMP) ani v usmerneniach Európskej Únie ohľadne SVP. Doplnok č.11 GMP uvádza tento termín v niektorých bodoch, ale neurčuje ho. Význam termínu sa však môže chápať výlučne z odkazu v Doplnku 11: "Riadenie rizika by sa malo vykonávať počas celého životného cyklu počítačového systému s ohľadom na bezpečnosť pacienta, integritu údajov a kvalitu produktu". Toto označuje integritu údajov v úzkej súvislosti s bezpečnosťou pacienta a kvalitou produktu.

Integrita dát nie je len indickým a čínskym problémom, ale je celosvetovým problémom, pretože problémy integrity dát vychádzajú z nedostatočných alebo zastaralých pracovných postupov. V menšom počte prípadov zahŕňa dátové falzifikácie. Sú známe kauzy z podvodu a falšovania výsledkov v USA v podnikoch Able Laboratories a Leiner Health Products, ktoré sa riešili súdnou cestou.

Prvý oficiálny predpis vznikol v Anglicku v štátnej autorite MHRA v roku 2014 (*Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*): "*MHRA expectation regarding self-inspection and data integrity*".

FDA v r. 2016 vydala dokument: *Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry*. Na tomto dokumente sa podieľalo viacero národných autorít v USA.

- *U.S. Department of Health and Human Services*
- *Food and Drug Administration*
- *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*
- *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*
- *Center for Veterinary Medicine (CVM)*

Vo všeobecnosti usmernenia FDA nestanovujú právne vynútiteľné povinnosti. Namiesto toho usmernenia opisujú aktuálny postoj agentúry o danej téme a mali by sa považovať len za odporúčania, pokiaľ nie sú citované špecifické regulačné alebo zákonné požiadavky. Použitie slova *should* - malo by sa – v pokynoch agentúry FDA znamená, že niečo odporúčajú.

Postupne sa objavili usmernenia aj od iných autorít:

- *PIC/S PI041 Good Practices for Data Management and integrity in regulated GMP/GDP environments (august 2016),*
- *WHO Guidance On Good Data and Record Management Practice (2016),*
- *ISPE: Considerations for a Corporate Data Integrity Program,*
- *ISPE / GAMP Guide Records and Data integrity (2017).*

Všeobecne by sme mohli povedať, že dôraz inšpektorov SVP sa presunul od poskytovania informácie na základe odborného zdôvodnenia a vedeckého zdôvodnenia smerom k potvrdeniu, že analytické výsledky nie sú získané podvodom. Inšpektori pri inšpekciách SVP, pri kontrole integrity dát používajú systém ALCOA, čo je skratka, spojená s pohľadom na problém integrity dát. Túto skratku prvýkrát použil inšpektor FDA Stan Wollen, aby mu pomohla spomenúť si na termíny týkajúce sa dodržiavania kvality dát, ktorá vychádza zo zásad Správnej automatizovanej výrobnéj praxe - GAMP (*Good Automated Manufacturing Practice*), čo je prístup založený na posúdení rizika pre SXP - Problémy laboratórnych počítačových systémov. ALCOA znamená pohľad na dáta v nasledovných smeroch:

- *Attributable* – priraditeľné,
- *Legible* – čitateľné,
- *Contemporaneous* - súdobé, súbežné, aktuálne,
- *Original* - originálne, pravdivé, pravé,
- *Accurate* – complete - consistent – enduring – available - presné, úplné, konzistentné, trvalé - stále, a sú k dispozícii – platné, dostupné.

Výsledky porovnaní a záverov z auditov konštatujú, že elektronické dáta sú oproti klasickým papierovým záznamom:

- oveľa bezpečnejšie,
- oveľa ťažšie manipulovateľné alebo menené,
- prípadné zmeny sú ľahšie rozpoznateľné (za predpokladu, že softvér je technicky vyhovujúci podľa US 21 CFR Part 11 a technické kontroly sú vhodne realizované).

Zmenu/falšovanie papierových dát a údajov, ako sú napr. tlačené chromatogramy, ktoré sa dajú jednoduchšie zmanipulovať, je omnoho ťažšie odhaliť. FDA už dávnejšie oznámilo, že definovanie papierových dokumentov ako "surových dát – *Raw Data*" (pravidlo tzv. „písacieho stroja“) nespĺňa predikát Pravidiel GMP. Poučením z inšpekcií je, že napr. vytlačený papier kópie chromatogramu by sa nemal považovať za vernú kópiu. Z dostupných dôkazov a regulačného zamerania inšpektorov GMP na integritu dát vyplýva, že papierový

záznam je zlé riešenie a že výrobcovia a ich laboratóriá by mali prejsť na plne elektronické systémy, ktoré sa „vzdŕajú papierovým dátam“ alebo hybridným systémom a ich kombinácii (papier/elektronické dáta). Pre väčšinu laboratórií však vykonávanie plne elektronických prístupov k dátam môže predstavovať významnú zmenu toho, čo vlastne doteraz robili. Integritu dát v mnohých analytických laboratóriách v súčasnej dobe stále predstavujú papierové výtlačky záznamov (ako ich hrubých/primárnych dát), čo je pre FDA nedostatočné (napr. záznamy z meraní HPLC a GC).

Ďalším problémom je, že sa v mnohých laboratóriách vykonávajú analytické/chromatografické výpočty „ručne“ alebo pomocou software (ako je napríklad Microsoft Excel) namiesto toho, aby sa použili špeciálne chromatografické systémy - CDS (*Chromatography Data Systems*), ktoré musia mať funkciu **Audit Trail Software**. Software s funkciou *Audit Trail* by mal zaručiť nemožnosť falšovania výsledkov a tiež neoprávnených zásahov do záznamov o analýzach. Manuálne výpočty predstavujú jedno z najvyšších rizík integrity dát, a to aj v prípade, keď nadväznosť na použité „zdrojové“ údaje je jednoznačná.

V extrémnych prípadoch inšpektori FDA identifikovali prípady, keď si pracovníci laboratórií prispôbovali postupy výberových vážení vzoriek injekcií, čo znamenalo falšovanie výsledkov (selekcii dobrých výsledkov) v snahe doceliť, aby určité parametre vzoriek u kontrolovanej šarže vyhovovali špecifikácii.

Niektoré z častých otázok, ktoré opakovane prichádzajú na FDA, sú uvedené vo **varovných listoch**:

! Spoločné heslá u osobných počítačov. Tam, kde analytici v laboratóriu spoločne zdieľajú heslá, nie je možné určiť, kto vytvára alebo mení analytické záznamy.

! Užívateľské oprávnenia. Nie sú dostatočne definované alebo oddelené konfigurácie systému pre softvér (kto čo robí, kto čo môže a nemôže robiť) a užívatelia majú prístup k nevhodným softvérovým privilegiám, ako sú napr. modifikácie metódy a zmeny integrácie.

Ak sa v laboratóriu nezavedie adekvátny systém kontroly nad dátami a na zabránenie neoprávneného prístupu k úpravám, alebo nie je bránené ukladanie pozmenených elektronických súborov; súbor preto nemusí byť originálny, presný alebo úplný.

Vypnutie funkcie *Audit Trail* v rámci analytického software systému v laboratóriu je nepripustné. Pri nameraných dátach s vypnutou funkciou *Audit Trail* nie je jasné, kto zmenil súbor alebo prečo to urobil. FDA považuje výsledky z takto ošetrovaných dát za nevyhovujúce.

Integrita dát nie je len téma informačných technológií. Zahŕňa všetky oblasti dokumentácie. Požiadavka, aby každá zmena dokumentu bola parafovaná a datovaná a že pôvodné informácie musia zostať čitateľné napriek všetkým zmenám, má zásadný význam pre papierovú aj elektronickú dokumentáciu. V prípade elektronických dokumentov by sa to malo v zásade vykonávať prostredníctvom overených software a funkcií *Audit Trail*. Mnoho spoločností s tým stále zápasí, najmä preto, že niekedy nie sú k dispozícii žiadne prijateľné systémy, prípadne že majú starú prístrojovú resp. PC/*Software* techniku.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf.

<https://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodManufacturingPractice/News/CON355490>, accessed Apr. 9, 2014.

Validácia

Validácia je riadne dokumentovaná odborná štúdia, ktorá preukazuje, že proces prebieha tak, ako sa predpokladá, a je teda pod kontrolou. Validácia dokladá s vysokým stupňom istoty, že špecifický proces je trvale schopný poskytovať výrobok spĺňajúci vopred stanovené kvalitatívne požiadavky. Validačné činnosti sú jedným zo základných princípov farmaceutického zabezpečenia kvality.

Validácia sa začala uplatňovať v Spojených štátoch amerických cca od r. 1978. Jedna z používaných definícií je prevzatá od amerického kontrolného úradu *Food and Drug Administration* (FDA): „Validácia je dokumentovaný dôkaz, ktorý zaručuje vysoký stupeň istoty, že určitým procesom sa vyrobí produkt určených vlastností a kvality“.

Iné definície validácie zaviedli ďalšie inštitúcie ako napr. EEC, PIC, FIP. V stručnosti možno povedať, že validáciou dokazujeme, že proces pracuje, funguje. Validácia je „dokumentovaný zdravý rozum“.

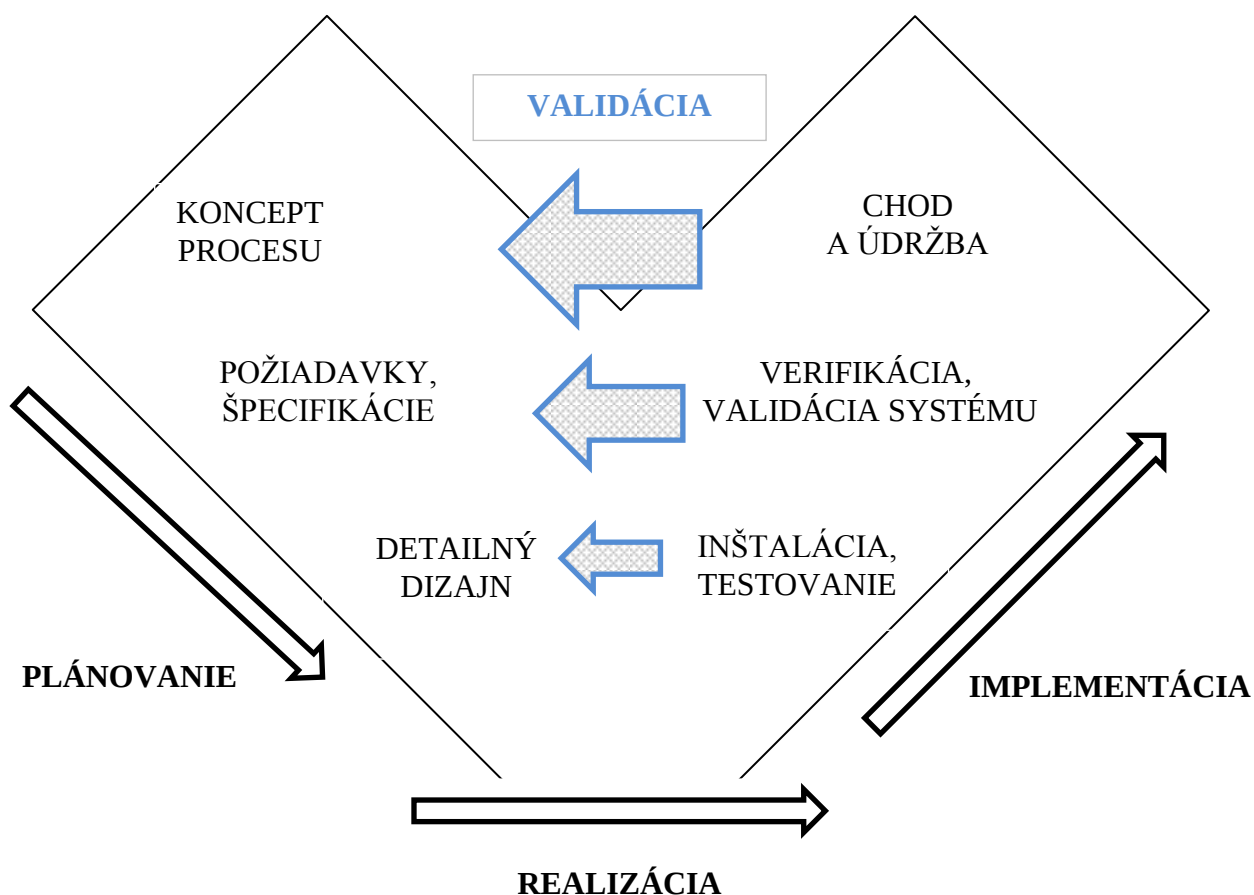
V súčasnosti validácie zahŕňujú množstvo aktivít – od analytických metód použitých v QC (*Quality Control* – kontrole, resp. riadení kvality) surovín a produktov, cez postupy a procesy pri výrobe substancií a liekov až po dokumentačné a počítačové systémy, spracovanie výsledkov analýz a riadenie procesov. Oblasť validácií pokrýva vývoj produktov, výrobu, riadenie kvality a testovanie. Validujú sa teda procesy (výroba aktívnych substancií, sterilných a nesterilných liekov), sanitácia (efektivita sanitácie - zvyšky produktov, zvyšky sanitčných prostriedkov metódou sterov alebo z oplachovej vody), analytické metódy (správnosť, presnosť, selektivita, linearita, detekčné limity, robustnosť, atď.), priestory (vzduchotechnika, čistota, systémy na prípravu vody, rozvody pary, plynu, elektriny), počítačové systémy (validácia *hardware*, *software*). Spôsoby vykonávania validácií sa delia nasledovne:

- prospektívna validácia (pred zahájením výroby),
- súbežná validácia (*concurrent validation* - už pri zabehnutej výrobe),
- retrospektívna validácia* (spätným hodnotením aspoň 20 za sebou idúcich šarží) a
- pravidelná revalidácia v určených časových intervaloch, ktorá nasleduje po ktorejkoľvek z predošlých menovaných.

*dnes ju často nahrádza Správa o kvalite produktu (Product Quality Review)

Validácia v spojení s analýzou rizika sa uplatňuje už pri dizajne prevádzok resp. pri plánovaní technologického vybavenia vhodného na zamýšľanú produkciu.

Obrázok 5: Uplatnenie validácie



Pri validácii technologického procesu sa postupuje po krokoch. Pri dodaní nového zariadenia sa vykoná tzv. **inštalačná kvalifikácia** (*Installation Qualification* - IQ). Týka sa strojov, meracích zariadení, prístrojov, technologických podporných systémov, vzduchotechniky a výrobných priestorov. Slúži k overeniu správnej inštalácie a vykonáva ju výrobca zariadenia, dodávateľ alebo používateľ – farmaceutický výrobca, prípadne obaja v spolupráci.

V ďalšom kroku slúži **operačná kvalifikácia** (*Operational Qualification* - OQ) na overenie plnej funkčnosti zariadenia či systému a jeho schopnosti poskytovať produkt spĺňajúci stanovené kritéria. Prakticky predstavuje simuláciu výrobných činností v rámci skúšobnej prevádzky. IQ a OQ sú niekedy spájané pod pojem „kvalifikácia zariadenia“.

Tretím krokom je **procesná (procesová) kvalifikácia** (*Process Qualification - PQ*) ktorou používateľ preukazuje, že vlastný výrobný postup je schopný opakovane a spoľahlivo produkovať výrobok požadovanej akosti. Počas týchto skúšok je overená správna voľba kritických procesných parametrov (napr. rýchlosť miešania, doba sušenia, parametre sterilizácie) a ich vplyv na kvalitu konečného produktu. Obvykle sú za dostatočné považované 3 po sebe úspešne realizované výrobné postupy (šarže). PQ sa niekedy označuje ako “validácia v užšom zmysle slova”.

Rámcové firemné dokumenty sú vypracované na rok alebo niekoľko rokov dopredu. Validácii sa venujú zástupcovia vedenia firmy, pracovníci výroby, pracovníci zaistenia akosti, mikrobiologickej kontroly, analytickej kontroly, technickej podpory atď. Títo vytvoria validačnú komisiu resp. validačný tím, ktorý predkladá **riadiaci plán validácie** (*Validation Master Plan*), ktorý je platný pre celú firmu. Pri stanovení priorít je vždy dôležité validovať najprv procesy výroby „rizikovejších“ liekových foriem. Napríklad lieky podávané parenterálne vo väčších objemoch budú mať prednosť pred injekciami. Parenterálne lieky budú mať prednosť pred perorálnymi a orálnymi liekmi. Perorálne lieky s obsahom malých dávok liečiva (technologicky náročnejšie) budú mať prednosť pred perorálnymi liekmi s väčším obsahom liečiva a pod.

K jednotlivým validáciám sa potom utvoria aktuálne validačné tímy zložené z pracovníkov rôznej špecializácie, ktorí sú ale v danej problematike zaangažovaní a z pracovníkov zabezpečujúcich kvalitu. Títo vytvárajú **čiastkové validačné plány**. Validácia dokumentácia zahŕňa validačný plán, validačný protokol a validačnú správu. Niekedy sa tieto dokumenty môžu spájať. Napr. validačný plán a validačný protokol sú koncipované ako predpisová dokumentácia a validačná správa ako záznamová dokumentácia. Naopak, validačný protokol môže byť poňatý aj ako súčasť validačnej správy teda ako záznamová dokumentácia.

Všetky dokumenty, týkajúce sa validácie musia byť schválené validačným tímom. **Validačný plán** môže obsahovať tieto body: názov validácie, rozsah a cieľ validácie, miesto validácie, štandardy a procedúry pre validáciu, zloženie validačného tímu, vyhodnocovanie, vzor validačného protokolu, špecifikácia produktu. Vopred musia byť deklarované akceptovateľné výsledky validácie. **Validačný protokol** má popisovať účel a rozsah validácie, zloženie validačného tímu, opis procesu (prostredia, zariadení, výrobných procesov, kontrol), kritické kroky a parametre, štatistické metódy vyhodnotenia, kritériá prijateľnosti – zariadení, výrobných procesov, kontrol (priebežných, konečnej), harmonogram validácie a formulár záznamových protokolov. **Validačná správa** obsahuje potom opis validácie

(priebeh validačných aktivít, časový priebeh, opis jednotlivých činností), výsledky a diskusiu (spôsob spracovania výsledkov, vyjadrenie či parametre vyhoveli/nevyhoveli požadovaným kritériám), závery a odporúčania (vrátane odporúčeného termínu a rozsahu revalidácie).

Uvedomelá validácia postupov a procesov vyžaduje často značné náklady, tie sa však vracajú tým, že je menšia pravdepodobnosť výroby nevyhovujúcich šarží a na základe výsledkov validácie sa do výroby často zavedú efektívnejšie postupy. Validácia je teda prospešná aj z obchodného hľadiska.

EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [online]. [cit.2017-12-01]. Dostupné na : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.

JATTO, E., OKHAMAFE, A. O.: An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [online]. 2002, 1(2), 115–122. ISSN 1596-5996. Available at: doi:10.4314/tjpr.v1i2.14592.

AGALLOCO, J.P., CARLETON, F.J., *Validation of Pharmaceutical Processes*, 3. vyd. CRC Press, 2007. 760 s. ISBN 9781439850930.

Zmluvná výroba

Zmluvná výroba je uvedená v kapitole 7 Európskych požiadaviek pre Správnu výrobnú prax (*Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 EU Guide- lines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*). Pri súčasnej celosvetovej globalizácii farmaceutického priemyslu si mnohé farmaceutické spoločnosti, ktoré sú držiteľom registračných rozhodnutí liekov (*Marketing Authorisation*) v rôznych krajinách, dávajú tieto lieky vyrábať z rôznych príčin u iných špecializovaných farmaceutických spoločností. Dokonca niektoré firmy sa na to priamo špecializujú a zmluvná výroba u nich predstavuje väčšiu časť ich výroby (na Slovensku napr. HBM Pharma s. r .o. Martin, Saneca a. s. Hlohovec a pod.). Buď sa v takejto spoločnosti zmluvne vyrába kompletne celý liek, alebo sa tam vykonávajú iba niektoré dielčie operácie napr. výroba tabliet *in bulk* – ako polotovary. Finalizácia, balenie a prepustenie šarže sa potom vykonáva inde.

Predpisy SVP možnosť zmluvnej výroby pripúšťajú, ale podmienkou je písomná zmluva medzi **objednávateľom** (*Contract Giver*) a **výrobcom** (*Contract Acceptor*). Všetky dohody týkajúce sa výroby a kontroly musia byť odsúhlasené oboma zmluvnými stranami a musia byť v súlade s rozhodnutím o registrácii daného lieku (vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii).

Dobre pripravená **Zmluva o zmluvnej výrobe** (*Contract Manufacturing*) je základným predpokladom pre úspešnú zmluvnú výrobu. V tejto zmluve sa musia jednotlivé fázy výroby a kontroly kvality jasne a presne definovať, dohodnúť a kontrolovať, aby sa zabránilo nedorozumeniam, ktorých dôsledkom by mohla byť nevyhovujúca kvalita vyrobených liekov.

Povinnosti oboch strán musia byť jednoznačne stanovené. V zmluve musí byť jednoznačne uvedený spôsob, akým bude kvalifikovaná osoba, ktorá prepúšťa jednotlivé šarže lieku na trh, uplatňovať svoju plnú zodpovednosť.

Technické podmienky v zmluve majú vypracovať príslušní odborníci, ktorí poznajú farmaceutickú technológiu, laboratórnu kontrolu a správnu výrobnú prax (teda nie právnici).

V zmluve sa má jednoznačne uviesť, kto je zodpovedný:

- za nákup, skúšanie a prepúšťanie materiálov (suroviny, obaly, pomocný materiál, atď.),
- kontrolu kvality, vrátane priebežných výrobných kontrol,
- kto zodpovedá za odber vzoriek a za ich skúšanie.

V prípade zmluvnej kontroly má zmluva určovať, kto má odoberať vzorky na pracovisku výrobcu. V zmluve musí byť určené, či záznamy o výrobe, kontrole kvality, o distribúcii a referenčné vzorky má uchovávať objednávateľ, alebo mu majú byť dostupné u výrobcu. Všetky záznamy, ktoré sú dôležité na posúdenie kvality výrobku v prípade reklamácií alebo podozrenia na chybu, musia byť objednávateľovi dostupné a musia byť uvedené v jeho postupoch na reklamáciu a stiahnutie. Zmluva má oprávňovať objednávateľa na inšpekciu a audity pracoviska u príjemcu zmluvy (výrobcu).

Povinnosti objednávateľa:

- objednávateľ zodpovedá za posúdenie príjemcu zmluvy (výrobcu), či je schopný úspešne vykonávať zmluvnú výrobu v zmysle požiadaviek SVP,
- objednávateľ musí príjemcovi zmluvy (výrobcovi) poskytnúť všetky informácie nevyhnutné na výrobu a kontrolu výroby, vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii, ako aj všetkých rizík, ktoré súvisia s vyrábaným liekom alebo s prácou a ktoré by mohli spôsobiť ohrozenie jeho priestorov, zariadení, pracovníkov, iných materiálov alebo výrobkov,
- objednávateľ musí zabezpečiť, aby všetky spracované výrobky/lieky, alebo materiály/suroviny/obaly dodané od príjemcu zmluvy, vyhovovali príslušným špecifikáciám, resp. aby boli prepustené kvalifikovanou osobou.

Povinnosti príjemcu zmluvy (výrobcu):

- príjemca zmluvy (výrobca) musí mať vyhovujúce priestory a zariadenia v zmysle požiadaviek SVP na danú výrobu,
- musí mať znalosti a skúsenosti, kompetentných pracovníkov pre úspešnú výrobu objednanú objednávateľom,
- zmluvnú výrobu môže prevziať len výrobca, ktorý má Povolenie na výrobu a platný GMP certifikát pre danú liekovú formu, ktorú sa chystá vyrábať,
- príjemca zmluvy (výrobca) má zabezpečiť, aby všetky pre danú výrobu dodávané výrobky/suroviny/obaly/materiály vyhovovali predpísaným špecifikáciám,
- príjemca zmluvy (výrobca) nemá presunúť žiadnu prácu/časť výroby/kontroly, ktorá mu bola v rámci zmluvy zverená, na tretiu osobu (inú spoločnosť) bez predchádzajúceho posúdenia a schválenia objednávateľom. Dohoda medzi príjemcom zmluvy a treťou osobou má zabezpečovať rovnakú informovanosť o výrobe a analýze, aká je medzi pôvodným objednávateľom a príjemcom zmluvy.

Reklamácie a riešenie nezhody alebo „takmer omylu“

Reklamácie a stiahnutie výrobkov z trhu

Reklamácie u liekov (chyby kvality, podozrenia na falzifikáty) sa považujú za veľmi kritické, pretože môžu mať veľký dosah na pacienta a potenciálne poškodiť/zhoršiť jeho zdravotný stav. Preto sa im venuje zvýšená pozornosť tak zo strany výrobcov, ako aj nadnárodných a národných autorít (EMA, ŠÚKL...).

Výrobcovia majú pre tento účel vypracované štandardné operačné postupy (napr. Reklamačný poriadok), v ktorých sú podrobne rozpracované postupy, ako v takýchto prípadoch riešia príslušné reklamácie. **Základnou podmienkou je, že sa musia starostlivo preveriť všetky reklamácie.**

V prípade podozrenia na závažné/nepredvídané nedostatky v kvalite/reklamácie musia mať výrobcovia vypracovaný systém pre rýchle a účinné stiahnutie šarží liekov, ktoré sú chybné, alebo u ktorých je podozrenie na chybu, z trhu.

Povinnosti výrobcu pri riešení reklamácií:

- výrobca musí určiť pracovníka, ktorý je zodpovedný za vybavovanie reklamácií a prijímanie potrebných nápravných opatrení. Ak takýto pracovník nie je súčasne kvalifikovanou osobou, tak o každej reklamácií musí informovať kvalifikovanú osobu,
- o každej reklamácií na chybu výrobku sa má vyhotoviť zápis, ktorý obsahuje všetky podrobnosti a reklamácia sa má dôkladne prešetriť. Obvykle sa má na prešetrovaní reklamácie a sťažnosti zúčastniť pracovník zodpovedný za kontrolu kvality,
- ak sa zistí chyba v určitej šarži, alebo ak je podozrenie na chybu, treba posúdiť, či sa majú skontrolovať aj iné šarže, či nemajú rovnakú chybu. Najmä treba preveriť šarže, ktoré môžu obsahovať prepracovanú časť chybnej šarže,
- záznamy o reklamáciách sa majú pravidelne preverovať, aby sa preukázalo, či nebudú objavené špecifické alebo opakovane sa vyskytujúce problémy, ktoré si vyžadujú prešetrenie a prípadné stiahnutie výrobku z trhu,
- zvláštna pozornosť by sa mala venovať zisteniu, či príčinou reklamácie nie je falšovanie.

V zmysle slovenskej legislatívy je v prípade závažnej reklamácie výrobca povinný informovať Štátny ústav pre kontrolu liekov (v prípade humánnych liekov) a Ústav pre štátnu kontrolu veterinárnych biopreparátov a liekov (v prípade veterinárnych liekov), ak výrobca zvažuje zásahy, ktoré súvisia s možnou výrobnou chybou, zníženou kvalitou výrobku, odhaleným falšovaním alebo iným závažným kvalitatívnym problémom.

Stiahnutie šarže lieku z trhu

Výrobca musí mať určeného pracovníka, ktorý je zodpovedný za organizáciu a koordináciu stiahnutia výrobkov z trhu. V prípade potreby musí výrobca mať dostatočný počet pracovníkov, ktorí mu v tejto činnosti pomáhajú, aby sa mohli uskutočniť všetky opatrenia s náležitou rýchlosťou. Tento pracovník má byť spravidla nezávislý na oddelení predaja a marketingu. Ak tento pracovník nie je zároveň kvalifikovanou osobou, treba túto osobu informovať o každom stiahnutí výrobku. Výrobca musí mať vypracované písomné postupy pre organizovanie postupu sťahovania, ktoré sa majú pravidelne kontrolovať a podľa potreby novelizovať. Tieto postupy musia byť pripravené a pracovníci vyškolení, aby sa v prípade potreby mohol proces stiahnutia šarže kedykoľvek okamžite začať.

V prípade, ak šarža lieku bola distribuovaná na viaceré zahraničné trhy, výrobca musí neodkladne informovať všetky príslušné národné autority o stiahnutí z dôvodu chyby alebo podozrenia na ňu. Pracovníci, ktorí sú poverení organizáciou stiahnutia výrobkov, majú mať rýchlo k dispozícii záznamy o distribúcii, ktoré majú obsahovať dostatok údajov o distribútoroch a priamych zákazníkoch (s adresami, e-mailmi, telefónnymi číslami, s číslami šarží a dodanými množstvami), vrátane exportovaných výrobkov a vzoriek pre lekárov. Tieto informácie musia byť dostupné počas pracovnej doby i po jej skončení.

Stiahnuté výrobky sa majú náležite označiť ako reklamovaný tovar a oddelene uskladniť až do rozhodnutia o ich ďalšom osude. Výrobca je povinný o priebehu stiahnutia viesť podrobné záznamy a po ukončení stiahnutia sa má vypracovať správa, ktorá obsahuje celkovú bilanciu, množstvo výrobku, ktoré sa dodalo na trh a množstvo, ktoré sa vrátilo späť. Účinnosť postupov sťahovania sa má pravidelne preverovať. Pre tieto účely výrobcovia cca raz ročne v spolupráci s distribútormi vykonávajú cvičné poplachy pre sťahovanie, v ktorom sa preverí celý tím a pracovné postupy u výrobcu.

Riešenie nezhody a „takmer omylu“

Riešenie nezhody v rámci procesov výroby alebo nezhody so špecifikáciami (či už sa to týka vstupných surovín, obalov, medziproduktov alebo finálnych produktov) je potrebné dokumentovať aj s nápravnými opatreniami na riešenie problému. Treba uviesť, kto nápravu vykoná, v akom termíne a kto to skontroluje. Ak nezhoda nenastane a teda včasným zásahom príde len k tzv. „takmer omylu“, je rovnako potrebné situáciu dokumentovať aj s opatreniami, ktoré majú predísť či už nezhode alebo „takmer omylu“. Na riešenie problému dohliada kvalifikovaná osoba.

Certifikácia

Na Slovensku výrobu liekov reguluje zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Výrobca liekov, ktorý sa uchádza o povolenie na výrobu liekov a chce získať **Osvedčenie o dodržiavaní správnej výrobnéj praxe výrobcom** (v ďalšom texte certifikát GMP z angl. názvu *Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer*), musí postupovať v zmysle tohto zákona.

Povolenie na výrobu liekov je potrebné pri:

- a) úplnej výrobe liekov, čiastkovej výrobe liekov vrátane zmluvnej výroby a výrobných postupov súvisiacich s delením, balením a úpravou balenia liekov,
- b) výrobe liekov, skúšaných produktov a skúšaných liekov určených na vývoz,
- c) úplnej výrobe alebo čiastkovej výrobe skúšaných produktov alebo skúšaných liekov určených na klinické skúšanie vrátane výrobných postupov súvisiacich s delením, balením a úpravou balenia skúšaných produktov alebo skúšaných liekov,
- d) dovoze liekov, skúšaných produktov a skúšaných liekov zo štátov, ktoré nie sú členskými štátmi (ďalej len "tretie štáty"); na vydanie povolenia sa vzťahujú ustanovenia odseku 1 písm. b), c) a e), odsekov 2, 4 a 5 a § 15,
- e) výrobe medicínálnych plynov vrátane ich plnenia do spotrebiteľského balenia.

Povolenie na výrobu liekov nie je potrebné pri príprave liekov, delení liekov, balení liekov a úprave balenia liekov, ak sa niektorá z týchto činností vykonáva v nemocničnej lekárni, vo verejnej lekárni, pri príprave transfúzných liekov alebo pri individuálnej príprave liekov na inovatívnu liečbu.

Požiadavky na výrobu liekov sa podrobne uvádzajú v § 12 zákona č. 362/2011 Z. z. Výrobca musí splniť personálne, materiálne, odborné, priestorové a organizačné požiadavky kladené na výrobu v zmysle platnej legislatívy a požiadaviek správnej výrobnéj praxe (SVP). Z najdôležitejších **požiadaviek** možno spomenúť:

- výrobné priestory musia spĺňať požiadavky SVP a hygienické požiadavky,
- výrobca má vlastné kontrolné laboratórium alebo písomnú zmluvu s držiteľom povolenia na výrobu liekov, ktorý má vydané povolenie na kontrolu liekov,
- výrobca ustanovil odborných zástupcov zodpovedných za:

- výrobu liekov,
- zabezpečenie kvality liekov,
- registráciu liekov.

Zákon zároveň výrobcovi liekov ukladá aj **povinnosti**, k tým najdôležitejším patrí:

- vytvoriť a používať systém zabezpečovania kvality výroby liekov,
- vyrábať lieky v rozsahu povolenej výrobnéj činnosti, pričom časť výrobnéj operácie si môže na základe písomnej zmluvy dohodnúť s iným výrobcom, ktorý je držiteľom povolenia na výrobu liekov,
- zabezpečiť uchovávanie dokumentácie podľa požiadaviek SVP,
- dodáva humánny liek, ktorého je výrobcom, len držiteľovi povolenia na veľkodistribúciu humánných liekov, držiteľovi povolenia na poskytovanie lekárenskej starostlivosti v nemocničnej lekárni alebo vo verejnej lekárni, ozbrojeným silám, ozbrojeným zborom a poskytovateľovi záchrannej zdravotnej služby,
- bezodkladne stiahnuť z trhu liek po oznámení Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL),
- bezodkladne oznámiť Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv nežiaduce účinky humánneho lieku, o ktorých sa dozvedel po registrácii humánneho lieku.

Výrobca liekov podá Žiadosť o inšpekciu/vydanie Posudku ŠÚKL. Prílohou žiadosti o vydanie Povolenia na výrobu humánných liekov je Posudok na materiálne a priestorové vybavenie a personálne zabezpečenie žiadateľa o povolenie na výrobu humánných liekov v zmysle ustanovenia § 6 ods. 5 písm. f) zákona č. 362/2011 Z. z. v znení neskorších predpisov. Po úspešnej inšpekcii SVP (po odstránení prípadných nedostatkov zistených pri inšpekcii) a kladnom Posudku ŠÚKL výrobcovi vystaví Povolenie na výrobu humánných liekov ako aj certifikát GMP, ktorý ho oprávňuje vyrábať lieky.

Inšpekcia SVP sa vykonáva v pravidelných dvoj- až trojročných intervaloch podľa toho, aký typ liekov výrobca vyrába. Inšpekciu možno uskutočniť aj mimo týchto termínov ako neplánovanú.

Použité skratky

ADE - *Acceptable Daily Exposure*

ALCOA - *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate*

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*

APVV - Agentúra na podporu výskumu a vývoja Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR

AQL - *Acceptable Quality Level*

BLA - *Bilateral Agreement*

BSSP - veľkosť šarže nasledujúceho prípravku, *Batch Size of Subsequent Product*

BSSP - veľkosť šarže nasledujúceho prípravku, *Batch Size of Subsequent Product*

BW – telesná hmotnosť, *Body Weight*

CAB - *Conformity Assessment Body*

CAPA - nápravné a preventívne opatrenia, *Corrective and Preventive Action*

CBER - *Centre for Biologics Evaluation and Research*

CDER - *Centre for Drug Evaluation and Research*

CDS - *Chromatography Data Systems*

CFR - *Code of Federal Regulations*

CFU - jednotka tvoriaca kolónie, *Colony-Forming Unit*

CGMP, cGMP - *Current Good Manufacturing Practice*

CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CIP - *Cleaning in Place*

CIPM - *Comité International des Poids et Mesures*

CPP - kritické parametre procesu, *Critical Process Parameters*

CQA - kritické akostné parametre, *Critical Quality Attributes*

CVM - *Centre for Veterinary Medicine*

CVMP - *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*

DSC - diferenciálna skenovacia kalorimetria

EA - *European Accreditation*

EDXRD - *Energy Dispersive X Ray Diffraction*

EEC - *European Economic Community*

EMA – *European Medicines Agency*, Európska lieková agentúra

EN - Európska norma

EU - Európska únia

FBRM - *Focused Beam Reflectance Measurement*
 FDA - *Food and Drug Administration*
 FIP - *International Pharmaceutical Federation*
 FMEA - *Failure Mode and Effect Analysis*
 FMECA - *Failure Mode Effects and Criticality Analysis*
 FT-IR - *Fourier Transformation Infrared*
 GAMP - *Good Automated Manufacturing Practice*
 GC - *Gas Chromatography*
 GDP – *Good Documentation Practice*
 GIT - gastro-intestinálny trakt
 GMP - *Good Manufacturing Practice*
 HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points*
 HDP - hrubý domáci produkt
 HEPA - *High Efficiency Particulate Air*
 HPLC - vysokoúčinná kvapalinová chromatografia, *High Performance Liquid Chromatography*
 IAF - *International Accreditation Forum*
 ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, predtým *International Conference on Harmonisation*
 ILAC - *International Laboratory Accreditation Cooperation*
 INDEX CA/INDEX K - index správnosti, *Accuracy Index*
 INDEX CP - index presnosti, *Process Potential Index/Process Capability Index*
 INDEX CPK - index spôsobilosti - štandardnosti procesu, *Process Capability Index/Quality Index*
 INDEX K/INDEX CA - index správnosti, *Accuracy Index*
 IQ - *Installation Qualification*
 IR - *Infrared*
 ISO - *International Organization for Standardization*
 ISO/IEC - *International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission*
 ISPE - *International Society for Pharmacoepidemiology*
 KEGA - Kultúrna a edukačná grantová agentúra Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR
 KF - titrácia Karola Fischera
 L - limit pre kontaktný povrch zariadení
 LD₅₀ - dávka, ktorá vyvolá smrť 50 % testovaných subjektov, *Lethal Dose 50*
 LSL - *Lower Specification Limit*

LSP - *Limit in Subsequent Product*

MACO - *Maximum Allowable Carryover*

MBS_{next} - minimálna veľkosť šarže (*Minimum Batch Size*) nasledujúceho produktu

MF – modifikujúci faktor, *Modifying Factor*

MHRA - *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*

MLA - *Multilateral Agreement*

MRA - *Mutual Recognition Agreement*

MS - *Mass Spectroscopy*

MZ SR - Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NIR - *Near Infrared*

NMR - *Nuclear Magnetic Resonance*

NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*

nomi - nominál

OECD - Organizácia pre ekonomickú spoluprácu a rozvoj

OQ - *Operational Qualification*

PAT - Procesná analytická technológia, *Process Analytical Technology*

PC – *Personal Computer*

PDE - *Permitted Daily Exposure*

PIC - *Pharmaceutical Inspection Convention*

PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

PIL – písomná informácia pre používateľa, *Patient Information Letter*

PK – farmakokinetické vplyvy, *Pharmacokinetic Adjustments*

PQ - *Process Qualification*

PQR - správa o kvalite lieku, *Product Quality Review*

PQS - systém farmaceutickej kvality, *Pharmaceutical Quality System*

PV - priemyselné vlastníctvo

PVK - priebežná výrobná kontrola

PVM - *Particle Video Microscope*

QbD - *Quality by Design*

QC - *Quality Control*

QP - *Qualified Person*

QRM - *Quality Risk Management*

RTRT - *Real Time Release Testing*

SDP - Správna dokumentačná prax

SESA - vnútorný povrch zariadenia, *Shared Equipment Surface Area*

SI – *International System of Units, System International d'Unité*

SF – faktor bezpečnosti, *Safety Factor*

SFN - *Storming, Forming, Norming*

SKP - Správna klinická prax

SLP - Správna laboratórna prax

SNAS - Slovenská národná akreditačná služba

SPC - súhrn charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*

SR - Slovenská republika

STN - Slovenská technická norma

SVDP - Správna veľkodistribučná prax

SZO - Svetová zdravotnícka organizácia

SXP – Správne praxe vo farmácii

ŠPP - štandardné pracovné postupy

ŠÚKL - Štátny ústav pre kontrolu liečiv

TDD_{next} - denná terapeutická dávka (*Therapeutic Daily Dose*) nasledujúceho produktu

TOC - *Total Organic Carbon*

TTC - *Treshold of toxicological concern*

UFc – komplexný faktor, *Composite Uncertainty Factor*

ULPA - *Ultra Low Particulate Air*

ÚNMS SR - Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR

UQL - *Unacceptable Quality Level*

US - *United States*

USL - *Upper Specification Limit*

UV-Vis - *Ultra Violet-visible*

VEGA - Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR

WHO – *World Health Organization*

WIP - *Washing in Place*

WTO - *World Trade Organization*

XRPD - *X Ray Powder Diffraction*

Z. z. - Zbierka zákonov