

Pokyn ÚSKVBL/VYR-04/2003

Požadavky Správné výrobní praxe pro výrobu léčivých látek

Platnost: od 1.12.2003 (aktualizace legislativy 2008)

Legislativní požadavky na výrobu léčivých látek jsou v České republice definovány zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů), konkrétně § 70 odst. 1 – 4, dále pak vyhláškou č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (dále jen vyhláška č. 229/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů), konkrétně Část 3 a 7.

Na základě § 64 odst. (1) zákona č. 79/1997 Sb. vydává ÚSKVBL tento pokyn, upřesňující požadavky správné výrobní praxe ve výrobě léčivých látek.

Tento pokyn je vypracován v souladu s požadavky SVP LL uplatňovanými v zemích EU (konkrétně Annex 18 (Part II) of Volume IV – Rules governing medicinal products in the European Union). Vzhledem k rozsahu tohoto Pokynu je úplné znění dostupné na internetových stránkách Ústavu: www.uskvbl.cz.

ÚSKVBL vydává tento pokyn ke stanovení požadavků správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek podle § 41g odst. 1 zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a na základě oprávnění podle § 3 odst. 1 písm. a) vyhlášky č. 296/2000 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv. Tento pokyn stanoví požadavky správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek následovně:

- a) Při výrobě léčivých látek – medicínálních plynů, které nejsou registrovanými léčivými přípravky se postupuje podle Pokynů pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých přípravků v rozsahu upřesněném Doplňkem č.6 těchto pokynů „Výroba plynů pro medicínální účely“.
- b) Při výrobě směsí léčivých a pomocných látek podrobených technologickému zpracování, které se používají pro další přípravu v lékárnách („galenické přípravky“), se postupuje podle Pokynů pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých přípravků, včetně příslušných doplňků, které byly původně vydány formou mimořádné publikace Věstníku SÚKL a které jsou v současné době přepracovávány k novému vydání formou pokynu.
- c) Při výrobě ostatních léčivých látek neuvedených pod písmeny a) a b) se postupuje podle níže uvedených pokynů, které jsou překladem pokynu ICH Q7A „Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients“, který zveřejnila Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků v rámci ICH procesu v listopadu 2000 a Evropská komise jej přijala v červenci 2001 jako [Přílohu 18](#) k Pokynům EU ke Správné výrobní praxi.

POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

(Volume IV of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use)

Třetí vydání

Říjen 2005

ČÁST II

SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE PRO LÉČIVÉ LÁTKY

OBSAH

1. ÚVOD	5
1.1. CÍL.....	5
1.2. ROZSAH	5
2. ŘÍZENÍ JAKOSTI.....	7
2.1. PRINCIPY	7
2.2. ODPOVĚDNOSTI JEDNOTKY JAKOSTI	7
2.3. ODPOVĚDNOST ZA ČINNOSTI VÝROBY.....	8
2.4. INTERNÍ AUDITY (VNITROPODNIKOVÉ KONTROLY)	8
2.5. PŘEZKOUMÁNÍ JAKOSTI PRODUKTU	8
3. PRACOVNÍCI	8
3.1. KVALIFIKACE PRACOVNÍKŮ	8
3.2. OSOBNÍ HYGIENA ZAMĚSTNANCŮ	9
3.3. KONZULTANTI	9
4. BUDOVI A ZAŘÍZENÍ	9
4.1. NÁVRH A VÝSTAVBA	9
4.2. TECHNICKÉ VYBAVENÍ.....	10
4.3. VODA.....	10
4.4. VYČLENĚNÉ PROSTORY	11
4.5. OSVĚTLENÍ	11
4.6. KANALIZACE A ODPADY	11
4.7. SANITACE A ÚDRŽBA	11
5. VÝROBNÍ ZAŘÍZENÍ.....	11
5.1. NÁVRH A KONSTRUKCE	11
5.2. ÚDRŽBA A ČISTĚNÍ ZAŘÍZENÍ	12
5.3. KALIBRACE.....	12
5.4. SYSTÉMY ŘÍZENÉ POČÍTAČEM (AUTOMATIZOVANÉ SYSTÉMY).....	13
6. DOKUMENTACE A ZÁZNAMY.....	13
6.1. SYSTÉM DOKUMENTACE A SPECIFIKACE	13
6.2. ZÁZNAMY O ČISTĚNÍ A POUŽÍVÁNÍ ZAŘÍZENÍ	14
6.3. ZÁZNAMY O SUROVINÁCH, MEZIPRODUKTECH A MATERIÁLECH URČENÝCH KE ZNAČENÍ A BALENÍ LÉČIVÝCH LÁTEK	14
6.4. ŘÍDICÍ POKYNY PRO VÝROBU (ŘÍDICÍ ZÁZNAMY O VÝROBĚ A KONTROLE).....	14
6.5. ZÁZNAMY O VÝROBĚ ŠARŽÍ (ZÁZNAMY O VÝROBĚ A KONTROLE ŠARŽÍ)	15
6.6. ZÁZNAMY O LABORATORNÍCH KONTROLÁCH	15
6.7. KONTROLA ZÁZNAMŮ O VÝROBĚ ŠARŽE.....	16
7. SKLADOVÉ HOSPODÁŘSTVÍ	16
7.1. OBECNÉ KONTROLY	16
7.2. PŘEJÍMKA A KARANTÉNA.....	17
7.3. ODBĚR VZORKŮ A ZKOUŠENÍ PŘÍCHOZÍCH VÝROBNÍCH MATERIÁLŮ	17
7.4. SKLADOVÁNÍ	18

7.5. PŘEHODNOCENÍ	18
8. VÝROBA A PRŮBĚŽNÉ VÝROBNÍ KONTROLY.....	18
8.1. VÝROBNÍ OPERACE	18
8.2. ČASOVÉ LIMITY	18
8.3. ODBĚR VZORKŮ Z VÝROBY A PRŮBĚŽNÉ VÝROBNÍ KONTROLY	19
8.4. MÍSENÍ ŠARŽÍ MEZIPRODUKTŮ ČI LÉČIVÝCH LÁTEK	19
8.5. KONTROLA KONTAMINACE.....	20
9. BALENÍ A OZNAČOVÁNÍ TOTOŽNOSTI LÉČIVÝCH LÁTEK A MEZIPRODUKTŮ.....	20
9.1. OBECNĚ	20
9.2. MATERIÁLY PRO BALENÍ.....	20
9.3. VYDÁVÁNÍ A KONTROLA ŠTÍTKŮ	20
9.4. OPERACE BALENÍ A ZNAČENÍ.....	21
10. SKLADOVÁNÍ A DISTRIBUCE.....	21
10.1. SKLADOVÉ POSTUPY	21
10.2. DISTRIBUČNÍ POSTUPY	21
11. LABORATORNÍ KONTROLY	22
11.1. OBECNÉ KONTROLY	22
11.2. ZKOUŠENÍ MEZIPRODUKTŮ A LÉČIVÝCH LÁTEK	23
11.3. VALIDACE ANALYTICKÝCH PROCESŮ.....	23
11.4. ANALYTICKÝ CERTIFIKÁT	23
11.5. MONITOROVÁNÍ STABILITY LÉČIVÝCH LÁTEK	23
11.6. STANOVENÍ DATA EXPIRACE A DATA PŘEZKOUŠENÍ	24
11.7. REFERENČNÍ VZORKY	24
12. VALIDACE	24
12.1. VALIDAČNÍ POLITIKA	24
12.2. VALIDAČNÍ DOKUMENTACE.....	25
12.3. KVALIFIKACE	25
12.4. PŘÍSTUPY K PROCESNÍ VALIDACI	25
12.5. PROGRAM PROCESNÍ VALIDACE	26
12.6. PERIODICKÉ POSOUZENÍ VALIDOVANÝCH SYSTÉMŮ	26
12.7. VALIDACE ČISTĚNÍ.....	26
12.8. VALIDACE ANALYTICKÝCH METOD.....	27
13. KONTROLA ZMĚN	27
14. ZAMÍTNUTÍ A OPAKOVANÉ POUŽITÍ MATERIÁLŮ	28
14.1. ZAMÍTNUTÍ	28
14.2. OPĚTOVNÉ ZPRACOVÁNÍ.....	28
14.3. PŘEPRACOVÁNÍ.....	28
14.4. REGENERACE MATERIÁLŮ A ROZPOUŠTĚDEL	28
14.5. VRACENÍ.....	29
15. REKLAMACE A STAHOVÁNÍ.....	29
16. SMLUVNÍ VÝROBCI (VČETNĚ KONTROLNÍCH LABORATOŘÍ).....	29
17. VÝROBCI PROVÁDĚJÍCÍ OPĚTOVNÉ BALENÍ A ZNAČENÍ A DISTRIBUTOŘI	30
17.1. PLATNOST	30
17.2. DOHLEDATELNOST DISTRIBUOVANÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A MEZIPRODUKTŮ	30
17.3. ŘÍZENÍ JAKOSTI.....	30
17.4. OPĚTOVNÉ BALENÍ A ZNAČENÍ A UCHOVÁVÁNÍ LÉČIVÝCH LÁTEK A MEZIPRODUKTŮ	30
17.5. STABILITA.....	31
17.6. PŘEDÁVÁNÍ INFORMACÍ	31
17.7. VYŘÍZOVÁNÍ REKLAMACÍ A STAHOVÁNÍ	31

17.8. POSTUP PRO VRÁCENÉ LÉČIVÉ LÁTKY ČI MEZIPRODUKTY	31
18. ZVLÁŠTNÍ POKYNY PRO LÉČIVÉ LÁTKY VYRÁBĚNÉ Z BUNĚČNÝCH KULTUR/FERMENTACÍ	31
18.1. OBECNĚ	31
18.2. ÚDRŽBA BUNĚČNÝCH BANK A VEDENÍ ZÁZNAMŮ	32
18.3. BUNĚČNÁ KULTURA/FERMENTACE	33
18.4. SBĚR, IZOLACE A PURIFIKACE	33
18.5. KROKY ODSTRANĚNÍ/INAKTIVACE VIRŮ	34
19. LÉČIVÉ LÁTKY PRO POUŽITÍ V KLINICKÉM HODNOCENÍ.....	34
19.1. OBECNĚ	34
19.2. JAKOST	34
19.3. ZAŘÍZENÍ A PROSTORY	34
19.4. KONTROLA SUROVIN	35
19.5. VÝROBA	35
19.6. VALIDACE.....	35
19.7. ZMĚNY	35
19.8. LABORATORNÍ KONTROLY	35
19.9. DOKUMENTACE	35
20. DEFINICE POJMŮ.....	36

1. Úvod

Tento pokyn byl publikován v listopadu 2000 jako doplněk 18 k Pokynům pro SVP, jehož znění je identické s pokynem ICH Q7A, k jehož přijetí se EU zavázala. Tento pokyn byl používán výrobci a inspektoráty na bázi dobrovolnosti. Článek 46 (f) směrnice 2001/83/EC, doplněné směrnicí 2004/27/EC, a článek 50 (f) směrnice 2001/82/EC, doplněné směrnicí 2004/28/EC, stanovují novou povinnost pro držitele povolení k výrobě, kteří tak mohou při výrobě léčivých přípravků používat pouze takové léčivé látky, které byly vyrobeny v souladu s požadavky správné výrobní praxe pro vstupní suroviny. Směrnice dále stanovují, že principy správné výrobní praxe pro léčivé látky mají být stanoveny formou podrobných pokynů. Členské státy se dohodly, že text původního doplňku 18 k Pokynům pro SVP tvoří základ podrobných pokynů a Části II Pokynů pro SVP.

1.1. Cíl

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

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

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

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

1.2. Rozsah

Tyto Pokyny se vztahují na výrobu léčivých látek pro použití v humánních i veterinárních léčivých přípravcích. Na výrobu sterilních léčivých látek se vztahují pouze do okamžiku těsně předcházejícímu tomu, kdy je léčivá látka považována za sterilní. Sterilizace a aseptické zpracování sterilních léčivých látek nejsou předmětem těchto pokynů, ale mají být prováděny v souladu s pokyny SVP pro léčivé přípravky (doplněk 1 Pokynů pro SVP), jak jsou stanoveny místními regulačními autoritami.

V případě ektoparazitik pro veterinární použití mohou být aplikovány jiné standardy zajišťující, že daný materiál bude mít odpovídající kvalitu.

Tyto Pokyny se nevztahují na plnou krev a plasmu, podrobné požadavky pro tyto materiály jsou stanoveny směrnicí 2002/98/EC a technickými požadavky doplňujícími tuto směrnici, vztahují se však na léčivé látky, které jsou vyrobeny s použitím krve nebo plasmy jako vstupních surovin. Tyto pokyny se také nevztahují na meziprodukty (bulk produkty) léčivých přípravků. Tyto pokyny se vztahují na všechny další typy léčivých látek včetně těch popsaných v doplňcích 2 a 7, kde jsou stanoveny doplňující požadavky pro určité typy léčivých látek. Tyto doplňky jsou v současné době revidovány, do doby schválení jejich revidovaných verzí mohou výrobci aplikovat požadavky stanovené v Části I Pokynů pro SVP a příslušných doplňků nebo již mohou používat Část II Pokynů pro SVP.

V oddíle 19 jsou uvedeny pokyny týkající se výroby léčivých látek používaných ve výrobě léčivých přípravků určených pro klinické hodnocení (hodnocené léčivé přípravky), zde je třeba uvést, že plnění těchto požadavků, přestože jejich dodržování je doporučeno, evropská legislativa nenařizuje.

„Výchozí surovina léčivé látky“ (API vstupní surovina) je surovina, meziprodukt nebo léčivá látka, která se používá ve výrobě léčivých látek a která je začleněna v podobě významného strukturního fragmentu do struktury léčivé

látky. Výchozí surovina léčivých látek může být obchodní zboží, materiál zakoupený od jednoho nebo několika dodavatelů v rámci obchodní dohody, nebo vyráběný interně. Výchozí suroviny léčivých látek obvykle mají definované chemické vlastnosti a strukturu.

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

V anglické verzi těchto Pokynů je používán termín „Active Pharmaceutical Ingredient (API)“, který je zaměnitelný za termín „Active Substance“. Slovník pojmů uvedený v kapitole 20 by měl být používán pouze v kontextu těchto Pokynů. Některé shodné termíny jsou definovány také v Části I Pokynů pro SVP a tyto definice by tak měly být používány pouze v kontextu Části I.

Tabulka 1: Aplikace Pokynů na výrobu léčivých látek

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



2. Řízení jakosti

2.1. Principy

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

2.2. Odpovědnosti jednotky jakosti

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

15. provádění přezkoumání jakosti produktů (jak je stanoveno v oddíle 2.5).

2.3. Odpovědnost za činnosti výroby

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

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

2.4. Interní audity (vnitropodnikové kontroly)

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

2.5. Přezkoumání jakosti produktu

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

3. Pracovníci

3.1. Kvalifikace pracovníků

- 3.10 Pro výkon a dohled nad výrobou meziproductů a léčivých látek má být vyčleněn přiměřený počet pracovníků s odpovídajícím vzděláním, školením a/nebo zkušenostmi.
- 3.11 Odpovědnosti všech pracovníků účastnících se výroby meziproductů a léčivých látek mají být písemně specifikovány.

- 3.12 Pravidelně mají probíhat školení vedená kvalifikovanými jednotlivci a mají obsáhnout minimálně konkrétní operace, které pracovník provádí, a SVP ve vztahu k jeho zaměstnaneckým úkolům. Mají být vedeny záznamy o školení. Školení má být pravidelně posuzováno.

3.2. Osobní hygiena zaměstnanců

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

3.3. Konzultanti

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

4. Budovy a zařízení

4.1. Návrh a výstavba

- 4.10 Budovy a prostory používané pro výrobu meziproductů a léčivých látek mají být umístěny, navrženy a konstruovány tak, aby umožňovaly čištění, údržbu a provoz v závislosti na typu a fázi výroby. Prostory mají být také navrženy tak, aby se minimalizovala možná kontaminace. Pokud byly u meziproductu či léčivé látky stanoveny mikrobiologické specifikace, mají být prostory také navrženy tak, aby se vhodně omezil kontakt s problematickými mikrobiologickými kontaminanty.
- 4.11 Velikost budov a prostor má umožnit přehledně ukládat zařízení a materiály, aby se zabránilo záměně a kontaminaci.
- 4.12 Pokud zařízení samo (např. uzavřené systémy) poskytuje přiměřenou ochranu materiálu, lze jej umístit venku.
- 4.13 Toky materiálu a personálu v budovách a prostorách mají být organizovány tak, aby se zabránilo záměnám a kontaminaci.
- 4.14 Pro následující činnosti mají existovat vyhrazené prostory či jiné systémy řízení:
- příjem, identifikace, odběr vzorků a karanténa příchozích materiálů čekajících na propuštění či zamítnutí,
 - karanténa před propuštěním či zamítnutím meziproductů a léčivých látek,
 - odběr vzorků meziproductů a léčivých látek,
 - zadržení zamítnutých materiálů až do dalších dispozic (např. vrácení, opětovné zpracování či zničení),
 - uchovávání propuštěných materiálů,

- výrobní operace,
- operace balení a značení a
- laboratorní operace.

- 4.15 Personál má mít k dispozici odpovídající čisté umývárny a toalety. Umývárny mají být vybaveny teplou a studenou vodou podle potřeby, mýdlem nebo detergentem, vysoušeči a ručníky na jedno použití. Umývárny a toalety mají být oddělené od výrobních prostor, ale snadno dostupné. V případě potřeby mají být k dispozici odpovídající sprchy a šatny.
- 4.16 Laboratorní prostory/operace mají být běžně oddělené od výrobních prostor. Některé laboratorní prostory, zejména ty, které se používají pro výrobní kontroly, mohou být umístěny ve výrobních prostorách za předpokladu, že operace výrobního procesu nebudou mít negativní dopad na přesnost laboratorních měření a že laboratoře a jejich provoz nebudou mít negativní dopad na výrobní proces nebo meziprodukt nebo léčivou látku.

4.2. Technické vybavení

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

4.3. Voda

- 4.30 Voda používaná při výrobě léčivých látek má být prokazatelně vhodná pro daný účel použití¹⁾.
- 4.31 Technologická voda má, pokud není odůvodněno jinak, vyhovovat alespoň směrnícím Světové zdravotnické organizace (WHO) pro jakost pitné vody.
- 4.32 Pokud pitná voda nemůže dostatečně zajistit jakost léčivé látky a je zapotřebí přísnějších specifikací pro chemickou a/nebo mikrobiologickou jakost vody, mají být stanoveny odpovídající specifikace pro fyzikální/chemické vlastnosti, celkové počty mikroorganismů, specifické organismy a/nebo endotoxiny.
- 4.33 Pokud je voda používaná ve výrobě upravována výrobcem tak, aby bylo dosaženo definované jakosti, má být proces úpravy vody validován a monitorován s patřičnými limity pro zavedení nápravných opatření.
- 4.34 Pokud výrobce nesterilní léčivé látky zamýšlí nebo deklaruje její vhodnost pro použití v dalším zpracování při výrobě sterilního léčivého přípravku, má být voda používaná ve stádiu konečné izolace a purifikace monitorována a kontrolovány celkové počty mikroorganismů, specifické organismy a endotoxiny.

¹⁾ Při rozhodování o jakosti vody používané ve výrobě léčivých látek se přihlíží k požadavkům CPMP/QWP/158/01 Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use

4.4. Vyčleněné prostory

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

4.5. Osvětlení

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

4.6. Kanalizace a odpady

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

4.7. Sanitace a údržba

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

5. Výrobní zařízení

5.1. Návrh a konstrukce

- 5.10 Zařízení používané ve výrobě meziproduktů a léčivých látek má mít vhodný design a odpovídající velikost, a má být umístěno vhodně s ohledem na jeho účel použití, čištění, případnou sanitaci a údržbu.
- 5.11 Zařízení má být konstruováno tak, aby povrchy přicházející do styku se surovinami, meziprodukty nebo léčivými látkami nezměnily jakost meziproduktů nebo léčivých látek do té míry, že by nevyhověla oficiálním či jiným zavedeným specifikacím.
- 5.12 Výrobní zařízení se má používat pouze v rámci kvalifikovaného provozního rozmezí.
- 5.13 Hlavní zařízení (např. reaktory, skladovací nádoby) a trvale instalované výrobní linky používané ve výrobě meziproduktů či léčivých látek mají být patřičně identifikovány.
- 5.14 Veškeré látky související s provozem zařízení, jako jsou mazadla, topné kapaliny či chladicí média, se nemají dostat do styku s meziprodukty či léčivými látkami, aby nedošlo k ovlivnění jejich jakosti do té míry, že by nevyhověly oficiálním či jiným zavedeným specifikacím. Případné odchylky mají být

vyhodnoceny, aby se zajistilo, že nemají škodlivé účinky na způsobilost či účel materiálu. Pokud je možné, mají být používány potravinářské oleje a mazadla.

- 5.15 Uzavřené zařízení má být používáno všude, kde je to vhodné. Pokud je použito otevřené zařízení, nebo pokud je zařízení otevřeno, mají být přijata příslušná zvláštní opatření, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.
- 5.16 Má být uchováván soubor aktuálních výkresů zařízení a kritických instalací (např. přístrojové techniky a technického vybavení).

5.2. Údržba a čištění zařízení

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

5.3. Kalibrace

- 5.30 Kontrolní, vážicí, měřicí, monitorovací a zkušební zařízení, které je kritické pro zabezpečování jakosti meziproduktů a léčivých látek, má být kalibrováno v souladu s písemnými postupy a stanoveným harmonogramem.
- 5.31 Kalibrace zařízení mají být prováděny s použitím standardů navázaných na certifikované standardy, pokud tyto existují.
- 5.32 Mají se vést záznamy o těchto kalibracích.
- 5.33 Aktuální stav kalibrace kritického zařízení má být znám a ověřitelný.
- 5.34 Nemají se používat přístroje, které nesplňují kalibrační kritéria.

- 5.35 Odchyly od schválených norem kalibrace kritických přístrojů mají být prošetřeny, aby se zjistilo, zda mohou ovlivnit jakost meziprojektu/meziprojektů nebo léčivých látek vyráběných pomocí tohoto zařízení od doby poslední vyhovující kalibrace.

5.4. Systémy řízené počítačem (automatizované systémy)

- 5.40 Automatizované systémy související s SVP mají být validovány. Hloubka a rozsah validace závisí na různorodosti, složitosti a kritickém významu automatizované aplikace.
- 5.41 Příslušná instalační kvalifikace a operační kvalifikace mají prokázat vhodnost počítačového hardwaru a softwaru pro plnění uložených úkolů.
- 5.42 Komerčně nabízený software, který byl kvalifikován, nevyžaduje tutéž úroveň zkoušení. Pokud stávající systém nebyl validován při instalaci, lze provést retrospektivní validaci, pokud je k dispozici příslušná dokumentace.
- 5.43 Systémy řízené počítačem mají mít dostatečné kontroly chránící před neoprávněným přístupem a změnami dat. Mají být zavedeny kontroly zabráňující vynechání údajů (např. vypnutí systému, aniž by byla data uložena). U každé změny dat má existovat záznam o předchozím zadání, autorovi změny a době, kdy byla změna provedena.
- 5.44 Pro provoz a údržbu automatizovaných systémů mají být k dispozici písemné postupy.
- 5.45 Pokud jsou kritická data zadávána ručně, má existovat dodatečná kontrola přesnosti zadání. Tu může zajistit druhý operátor nebo samotný systém.
- 5.46 Události související se systémy řízenými počítačem, které by mohly ovlivnit jakost meziprojektů nebo léčivých látek, nebo spolehlivost záznamů či výsledků zkoušek, mají být zaznamenány a prošetřeny.
- 5.47 Změny v systémech řízených počítačem mají být prováděny podle změnového postupu a být formálně autorizovány, zdokumentovány a otestovány. Mají být vedeny záznamy o všech změnách, včetně úprav a zdokonalení hardwaru, softwaru a jiných kritických komponent systému. Tyto záznamy mají prokázat, že je zachován validovaný stav systému.
- 5.48 Pokud by porucha či selhání systému mělo za následek trvalou ztrátu záznamů, má být k dispozici záložní systém. Prostředky zajišťující ochranu dat mají být stanoveny pro všechny systémy řízené počítačem.
- 5.49 Data mohou být vedle Systému řízeného počítačem zaznamenávána ještě jiným způsobem.

6. Dokumentace a záznamy

6.1. Systém dokumentace a specifikace

- 6.10 Veškeré dokumenty související s výrobou meziprojektů nebo léčivých látek mají být vyhotoveny, schváleny a distribuovány v souladu s písemnými postupy. Tyto dokumenty mohou mít papírovou či elektronickou podobu.
- 6.11 Vydání, revize, nahrazení a stažení všech dokumentů má být řízeno a má být vedena historie revizí.
- 6.12 Má být stanoven postup pro uchovávání všech příslušných dokumentů (např. historických zpráv o vývoji, zpráv o zvyšování kapacity, zpráv o technických přenosech, zpráv o validaci procesů, záznamů o školení, záznamů o výrobě, kontrole jakosti a distribuci). Doba uchovávání těchto dokumentů má být stanovena.
- 6.13 Veškeré záznamy o výrobě, kontrole a distribuci mají být uchovávány alespoň po dobu jednoho roku od data ukončení použitelnosti šarže. U všech léčivých látek s datem přezkoušení se mají záznamy uchovávat alespoň po dobu tří let od úplné distribuce šarže.
- 6.14 Pokud jsou do záznamů vkládány vpisky, má tak být činěno nesmazatelně, v místech k tomu určených, přímo po provedení činností a s identifikací autora vpisku. Opravy těchto vpisků mají být opatřeny datem a podepsány, přičemž má být zachována čitelnost původního textu.

- 6.15 Po dobu archivace originály či kopie záznamů mají být dobře dostupné v závodě, kde probíhaly činnosti popisované v záznamech. Záznamy, které lze urychleně získat z jiného místa elektronickými či jinými prostředky, jsou přijatelné.
- 6.16 Specifikace, pokyny, postupy a záznamy mohou být uchovávány buď v podobě originálů nebo přesných kopií, jako jsou fotokopie, mikrofilmy, mikrofiše, či jiné přesné reprodukce původních záznamů. Pokud se používají takové reprodukční techniky, jako jsou mikrofilmy nebo elektronické záznamy, mají být běžně k dispozici vhodná vyhledávací zařízení a prostředky pro vytištění papírového výtisku.
- 6.17 Specifikace mají být stanoveny a zdokumentovány pro suroviny, případně meziprodukty, léčivé látky, obalové materiály a materiály pro značení. Dále je vhodné mít specifikace pro některé další materiály, jako jsou výrobní pomůcky, těsnicí vložky nebo jiné materiály používané ve výrobě meziproductů či léčivých látek, které by mohly mít kritický vliv na jakost. Mají být stanovena a zdokumentována kritéria přijatelnosti pro průběžné výrobní kontroly.
- 6.18 Pokud jsou na dokumentech používány elektronické podpisy, mají být ověřené a zabezpečené.

6.2. Záznamy o čištění a používání zařízení

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

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

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

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

- 6.40 Aby se zajistila jednotnost šarží, mají být připraveny řídicí pokyny pro výrobu jednotlivých meziproductů a léčivých látek, mají být opatřeny datem a podepsány jednou osobou a nezávisle zkontrolovány, datovány a podepsány pracovníkem jednotky jakosti.
- 6.41 Řídicí pokyny pro výrobu mají obsahovat následující:
- název vyráběného meziproductu nebo léčivé látky a případně identifikační kód referenčního dokumentu,
 - úplný seznam surovin a meziproductů označených názvem nebo kódy dostatečně konkrétními pro identifikaci všech zvláštních charakteristik jakosti,
 - přesně uvedené množství nebo poměr jednotlivých surovin či meziproductů, které mají být použity, včetně měrné jednotky. pokud není množství pevně stanoveno, má být zahrnut i výpočet pro všechny velikosti šarže nebo podíly produkce. v oprávněných případech mají být zahrnuty i změny množství,

- místo výroby a hlavní výrobní zařízení, která mají být použita,
- podrobné pokyny pro výrobu, včetně následujících:
 - pořadí, které musí být dodrženo,
 - rozmezí výrobních parametrů, které mají být použity,
 - pokyny pro odběr vzorků a průběžné výrobní kontroly a případně jejich kritéria přijatelnosti,
 - časové limity pro dokončení jednotlivých kroků zpracování a/nebo případně celého procesu,
 - rozmezí předpokládaného výtěžku v příslušných fázích zpracování či čase,
 - případně zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržet, a vzájemné odkazy na ně a
 - pokyny pro skladování meziprojektu či léčivé látky, aby byla zajištěna jejich použitelnost, včetně obalových materiálů a materiálů pro značení a zvláštních podmínek uchovávání, případně s časovými limity.

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

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

6.6. Záznamy o laboratorních kontrolách

- 6.60 Záznamy o laboratorních kontrolách mají obsahovat úplné údaje odvozené od všech zkoušek provedených za účelem zajištění shody se stanovenými specifikacemi a normami, včetně zkoušek a stanovení obsahů, následovně:
- popis vzorků přijatých ke zkoušení, včetně názvu či zdroje materiálu, čísla šarže nebo jiného jednoznačného kódu, datum odebrání vzorku, a případně množství a datum přijetí vzorku ke zkoušení,

- uvedení jednotlivých použitých zkušebních metod nebo odkaz na ně,
- uvedení hmotnosti nebo jinak vyjádřeného množství vzorku používaného v jednotlivých zkouškách podle popisu uvedeného v postupu zkoušení, údaje o přípravě a zkoušení referenčních látek, zkoumadel a porovnávacích roztoků, nebo odkazy na ně,
- úplný záznam primárních údajů získaných z jednotlivých zkoušek, vedle grafů, tabulek a spekter pořízených laboratorními přístroji, které jsou patřičně označeny tak, aby byl zřejmý konkrétní zkoušený materiál a šarže,
- záznam o všech výpočtech provedených v souvislosti se zkouškou, včetně např. měrných jednotek, faktorů konverze a ekvivalenčních faktorů,
- uvedení výsledků zkoušky a jejich porovnání se zavedenými kritérii přijatelnosti,
- podpis osoby, která provedla jednotlivé zkoušky a datum (data) jejich provedení a
- datum a podpis druhé osoby dokladující, že byla zkontrolována přesnost a úplnost původních záznamů a jejich soulad se stanovenými normami.

6.61 Mají také být vedeny úplné záznamy pro:

- veškeré změny zavedené analytické metody,
- periodická kalibrace laboratorních přístrojů, zařízení, měřidel a záznamových prostředků,
- veškeré zkoušky stability provedené u léčivé látky a
- šetření výsledků mimo limit specifikace (OOS).

6.7. Kontrola záznamů o výrobě šarže

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

7. Skladové hospodářství

7.1. Obecné kontroly

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

7.2. Přejímka a karanténa

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

7.3. Odběr vzorků a zkoušení přichozích výrobních materiálů

- 7.30 Má být prováděna minimálně jedna zkouška ověřující totožnost jednotlivých šarží materiálu, s výjimkou materiálů níže uvedených v odstavci 7.32. Namísto dalších zkoušek lze použít analytický certifikát od dodavatele, a to za předpokladu, že výrobce má zavedený systém hodnocení dodavatelů.
- 7.31 Schválení dodavatele má zahrnovat hodnocení, které je dostatečným průkazem (např. historie jakosti dodávek), že výrobce může důsledně poskytovat materiál vyhovující specifikacím. Před omezením interního zkoušení má být provedena úplná analýza alespoň u tří šarží. Minimálně má ovšem být prováděna úplná analýza v patřičných intervalech a má být porovnávána s analytickými certifikáty. Spolehlivost analytických certifikátů má být pravidelně kontrolována.
- 7.32 Výrobní pomůcky, nebezpečné nebo vysoce toxické suroviny nebo jiné speciální materiály či materiály převáděné do jiné jednotky pod kontrolou společnosti nemusejí být zkoušeny, pokud je předložen analytický certifikát výrobce prokazující shodu těchto surovin se stanovenými specifikacemi. Vizuální kontrola obalů, štítků a zaznamenání čísel šarží má napomoci při stanovení totožnosti těchto materiálů. Absence interního zkoušení těchto materiálů má být odůvodněna a zdokumentována.
- 7.33 Vzorky mají být reprezentativní pro šarži nebo materiál, z nichž jsou odebírány. Postupy odběru vzorků mají určovat počet obalových jednotek, z nichž mají být vzorky odebrány, z jaké části obalové jednotky mají být odebrány a jaké množství materiálu má být odebráno z jednotlivých obalových jednotek. Počet obalových jednotek, z nichž mají být odebrány vzorky, a velikost vzorků mají vycházet z plánu odběru vzorků, který zohledňuje kritický význam materiálu, jeho proměnlivost, dodavatelovu historii jakosti a množství potřebné k analýze.
- 7.34 Odběr vzorků má probíhat na určených místech a postupy navrženými za účelem zabránit kontaminaci materiálu, z něž jsou vzorky odebírány, i kontaminaci ostatních materiálů.
- 7.35 Obalové jednotky, z nichž jsou vzorky odebírány, mají být otvírány opatrně a poté opět uzavírány. Mají být označeny tak, aby bylo patrné, že vzorek byl odebrán.

7.4. Skladování

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

7.5. Přehodnocení

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

8. Výroba a průběžné výrobní kontroly

8.1. Výrobní operace

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

8.2. Časové limity

- 8.20 Pokud jsou specifikovány časové limity v řídicích pokynech pro výrobu (viz 6.41), mají být plněny, aby se zajistila jakost meziproductů a léčivých látek. Odchyly mají být zdokumentovány a vyhodnoceny. Časové

limity mohou být nevhodné při zpracování na cílovou hodnotu (např. úprava pH, hydrogenace, sušení podle předem stanovené specifikace), protože dokončení reakcí či kroků procesu je dáno odběrem vzorků a zkoušením prováděným v procesu.

- 8.21 Meziprodukty uchovávané pro další zpracování mají být skladovány za příslušných podmínek zajišťujících jejich použitelnost.

8.3. Odběr vzorků z výroby a průběžné výrobní kontroly

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

8.4. Mísení šarží meziproductů či léčivých látek

- 8.40 Pro potřeby tohoto dokumentu je mísení definováno jako proces kombinování materiálů v rámci stejné specifikace za účelem vytvoření homogenního meziproductu nebo léčivé látky. Míchání frakcí z jediné šarže v rámci výrobního procesu (např. sběr několika dávek centrifugy z jediné krystalizační šarže) nebo kombinace frakcí z několika šarží pro další zpracování je považováno za součást výrobního procesu a nepovažuje se za mísení.
- 8.41 Šarže, které nevyhověly specifikacím, nemají být míseny s ostatními šaržemi proto, aby bylo dosaženo souladu se specifikacemi. Každá šarže, která je začleněna do směsi, má být vyrobena stanoveným způsobem a před smísením má být individuálně zkoušena a shledána vyhovující příslušným specifikacím.
- 8.42 Přípustné operace mísení zahrnují, ale nejsou omezeny na následující:
- mísení malých šarží za účelem zvýšení velikosti šarže,
 - mísení zbytků (tj. relativně malých množství izolovaného materiálu) ze šarží téhož meziproductu nebo léčivé látky za účelem vytvoření jedné šarže.
- 8.43 Procesy mísení mají být přiměřeně kontrolovány a dokumentovány a smíšená šarže má být případně zkoušena, aby se zjistilo, zda bylo dosaženo shody se stanovenými specifikacemi.
- 8.44 Záznam o procesu mísení šarže má umožnit dohledání jednotlivých šarží, které tvoří směs.
- 8.45 Kde jsou fyzikální vlastnosti léčivých látek kritické (např. léčivé látky, které mají být užívány v podobě pevných lékových forem či suspenzí), mají být operace mísení validovány, aby se prokázala homogenita

kombinované šarže. Validace má zahrnovat zkoušky kritických vlastností (např. distribuce velikosti částic, sypná hmotnost a hustota po setřesení), které mohou být ovlivněny procesem mísení.

- 8.46 Pokud by mísení mohlo negativně ovlivnit stabilitu, mají být provedeny zkoušky stability finálních směsných šarží.
- 8.47 Datum expirace či datum přezkoušení směsné šarže má vycházet z data výroby nejstaršího zbytku šarže či šarže ve směsi.

8.5. Kontrola kontaminace

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

9. Balení a označování totožnosti léčivých látek a meziprojektů

9.1. Obecně

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

9.2. Materiály pro balení

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

9.3. Vydávání a kontrola štítků

- 9.30 Přístup do prostor pro skladování štítků mají mít pouze oprávnění pracovníci.
- 9.31 Mají být uplatňovány postupy pro srovnání množství vydaných, použitých a vrácených štítků a pro vyhodnocení nesrovnalostí mezi počtem označených obalových jednotek a počtem vydaných štítků. Takovéto nesrovnalosti mají být prošetřeny a šetření má být schváleno jednotkou jakosti.
- 9.32 Veškeré přebytečné štítky nesoucí čísla šarží či jiné tištěné informace o šarži mají být zlikvidovány. Vracené štítky mají být uchovávány a skladovány takovým způsobem, který zabrání záměně a zajistí patřičnou identifikaci.

- 9.33 Zastaralé či prošlé štítky mají být zlikvidovány.
- 9.34 Tiskařská zařízení používaná pro tisk štítků pro operace balení mají být kontrolována, aby se zajistilo, že všechny potisky se shodují s tiskem uvedeným v záznamu o výrobě šarže.
- 9.35 U tištěných štítků vydaných pro šarži má být pečlivě zkontrolována správná totožnost a shoda se specifikacemi v řídicím záznamu o výrobě. Výsledek tohoto zkoumání má být zdokumentován.
- 9.36 Tištěný štítek představující vzor používaných štítků má tvořit součást záznamu o výrobě šarže.

9.4. Operace balení a značení

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

10. Skladování a distribuce

10.1. Skladové postupy

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

10.2. Distribuční postupy

- 10.20 Léčivé látky a meziprodukty mají být propuštěny k distribuci teprve tehdy, až je propustí jednotka jakosti. Léčivé látky a meziprodukty mohou být přesouvány v karanténě do jiné jednotky spadající pod kontrolu společnosti, pokud tak povolí jednotka jakosti a pokud jsou zavedeny příslušné kontroly a dokumentace.
- 10.21 Léčivé látky a meziprodukty mají být přepravovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv na jejich jakost.

- 10.22 Zvláštní podmínky přepravy či skladování léčivých látek či meziproductů mají být uvedeny na štítku.
- 10.23 Výrobce má zajistit, že smluvní přepravce zajišťující dopravu léčivých látek či meziproductů je obeznámen s příslušnými podmínkami přepravy a skladování a že se jimi řídí.
- 10.24 Má být zaveden systém, kterým lze urychleně zjistit distribuci jednotlivých šarží meziproductů a/nebo léčivých látek, aby je bylo možno stáhnout.

11. Laboratorní kontroly

11.1. Obecné kontroly

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

11.2. Zkoušení meziproductů a léčivých látek

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

11.3. Validace analytických procesů

Viz oddíl 12.

11.4. Analytický certifikát

- 11.40 Na vyžádání má být pro každou šarži meziproductu či léčivé látky vydán autentický analytický certifikát.
- 11.41 Informace o názvu meziproductu či léčivé látky, případně jejich jakostního stupně, čísla šarže a data propuštění mají být uvedeny v analytickém certifikátu. U meziproductů nebo léčivých látek, kde je stanoveno datum expirace, má být toto datum uvedeno na štítku i v analytickém certifikátu. U meziproductů či léčivých látek s datem přezkoušení má být toto datum vyznačeno na štítku a/nebo v analytickém certifikátu.
- 11.42 Certifikát má uvádět všechny zkoušky provedené v souladu s požadavky lékopisu či zákazníka, včetně limitů přijatelnosti a výsledných číselných hodnot (pokud jsou výsledky zkoušek číselné).
- 11.43 Certifikát má být opatřen datem a podpisem oprávněných pracovníků jednotky jakosti a má udávat jméno, adresu a telefon původního výrobce. Pokud analýzu provedl subjekt zajišťující opětovné balení či opětovné zpracování, má analytický certifikát uvádět jméno, adresu a telefon tohoto subjektu a odkaz na jméno původního výrobce.
- 11.44 Pokud jsou nové certifikáty vystavovány subjekty provádějícími opětovné balení či opětovné zpracování, mají tato osvědčení uvádět jméno, adresu a telefon laboratoře, která analýzu provedla. Dále mají obsahovat odkaz na jméno a adresu původního výrobce a na původní atest šarže, jehož kopie má být přiložena.

11.5. Monitorování stability léčivých látek

- 11.50 Má být navržen a zdokumentován program monitorování za účelem sledování charakteru stability léčivých látek a jeho výsledky mají být používány pro potvrzení vhodných podmínek skladování a data přezkoušení či data expirace.
- 11.51 Zkušební postupy používané pro zkoušení stability mají být validovány a mají indikovat stabilitu.
- 11.52 Stabilitní vzorky mají být uchovávány v obalových jednotkách, které simulují prodejní obal. Např. pokud je léčivá látka prodávána v pytlích uložených v lepenkových bubnech, mohou být stabilitní vzorky uloženy v pytlích z téhož materiálu a v menších bubnech podobného či identického složení, jako je materiál prodejních bubnů.

- 11.53 Do programu monitorování stability mají být běžně zařazeny první tři komerční výrobní šarže, aby se potvrdilo datum přezkoušení či expirace. Pokud ovšem údaje z předchozích studií ukazují na předpoklad, že daná léčivá látka zůstane stabilní po dobu alespoň dvou let, lze použít i méně než tři šarže.
- 11.54 Poté má být přiřazena do programu monitorování stability alespoň jedna šarže vyrobené léčivé látky ročně (s výjimkou let, kdy není vyrobena žádná taková šarže), a má být zkoušena alespoň jednou ročně, aby se potvrdila stabilita.
- 11.55 U léčivých látek s krátkou dobou použitelnosti má zkoušení probíhat častěji. Např. u těch biotechnologických/ biologických a jiných léčivých látek, jejichž doba použitelnosti nepřekračuje jeden rok, mají být získány stabilitní vzorky a mají být zkoušeny jednou za měsíc po dobu prvních tří měsíců a poté v tříměsíčních intervalech. Pokud existují údaje potvrzující, že stabilita léčivé látky není ohrožena, lze uvažovat o vypuštění konkrétních zkušebních intervalů (např. zkoušení po devíti měsících).
- 11.56 Tam, kde je to vhodné, mají stabilitní podmínky skladování odpovídat pokynům ICH ke stabilitě.

11.6. Stanovení data expirace a data přezkoušení

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

11.7. Referenční vzorky

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

12. Validace

12.1. Validací politika

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

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

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

12.2. Validace dokumentace

- 12.20 Má být vytvořen písemný validační protokol, kterým se určí, jak bude probíhat validace určitého procesu. Protokol má být zkontrolován a schválen jednotkou jakosti a dalšími určenými jednotkami.
- 12.21 Validace protokol má specifikovat kritické kroky procesu a kritéria přijatelnosti, stejně jako typ validace, která má být provedena (např. retrospektivní, prospektivní, konkurentní) a kolikrát proces proběhne.
- 12.22 Má být připravena validační zpráva, která odkazuje na validační protokol a má shrnovat získané výsledky, uvádět připomínky ke zjištěným odchylkám a vyvozovat patřičné závěry, včetně doporučených změn za účelem nápravy nedostatků.
- 12.23 Veškeré odchylky od validačního protokolu mají být zdokumentovány a příslušně odůvodněny.

12.3. Kvalifikace

- 12.30 Před zahájením činností procesu validace má být provedena úplná kvalifikace kritického zařízení a pomocných systémů. Kvalifikace obvykle představuje provedení následujících činností, a to jednotlivě či v kombinaci:
- Kvalifikace návrhu (DQ): Dokumentované ověření toho, že návrh prostor, systémů a zařízení je vhodný pro zamýšlený účel.
 - Instalační kvalifikace (IQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a systémy v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, odpovídají schválenému návrhu a doporučením výrobce a/nebo požadavkům uživatele.
 - Operační kvalifikace (OQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a systémy v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu.
 - Procesní kvalifikace (PQ): Dokumentované ověření toho, že zařízení a pomocné systémy v podobě, v níž jsou propojeny, mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací.

12.4. Přístupy k procesní validaci

- 12.40 Procesní validace (PV) je dokumentovaný doklad toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může účinně a reprodukovatelně pracovat a produkovat meziprodukt nebo léčivou látku vyhovující předem daným specifikacím a požadavkům na jakost.
- 12.41 Existují tři přístupy k validaci. Upřednostňuje se prospektivní validace, ale vyskytují se výjimky, kdy lze použít i ostatní přístupy. Tyto přístupy a možnosti jejich využití jsou uvedeny níže.
- 12.42 Prospektivní validace má být běžně prováděna u všech procesů léčivých látek, jak je definováno v odstavci 12.12. Prospektivní validace prováděná u procesu léčivé látky má být dokončena před komerční distribucí konečného léčivého přípravku vyrobeného z dané léčivé látky.
- 12.43 Konkurentní validace může být provedena, pokud nejsou k dispozici údaje z opakovaných výrobních běhů vzhledem k tomu, že byl vyroben jen omezený počet šarží léčivé látky, šarže léčivé látky jsou vyráběny zřídka, či šarže léčivé látky jsou vyráběny validovaným procesem, který byl modifikován. Před dokončením konkurentní validace lze propustit šarže a použít je v konečném léčivém přípravku pro komerční distribuci na základě podrobného monitorování a zkoušení šarží léčivé látky.

- 12.44 Výjimku pro retrospektivní validaci lze učinit u dobře zavedených procesů, které byly užívány bez výrazných změn v jakosti léčivé látky kvůli změnám v surovinách, zařízeních, systémech, prostor či výrobním procesu. Tento přístup k validaci lze použít v případech, kdy:
- (1) byly identifikovány kritické jakostní znaky a kritické parametry procesů,
 - (2) byla stanovena vhodná průběžná výrobní kontrola a kritéria přijatelnosti pro ně,
 - (3) nedošlo k významným selháním procesů/produktů, které by mohlo být způsobeno jinými příčinami, než je chyba obsluhujícího personálu či selhání zařízení, které nesouvisí s jeho vhodností a
 - (4) byly stanoveny profily nečistot u stávající léčivé látky.
- 12.45 Šarže vybrané pro retrospektivní validaci mají být reprezentativní pro všechny šarže vyrobené během kontrolovaného období, včetně všech šarží, které nevyhověly specifikacím, a mají početně dostačovat k prokázání ustálenosti procesu. Uchovávané vzorky lze zkoušet za účelem získání údajů pro retrospektivní validaci procesu.

12.5. Program procesní validace

- 12.50 Počet procesních běhů pro validaci má záviset na složitosti procesu či na rozsahu a významu zvažované změny v procesu. Pro prospektivní a konkurentní validaci mají být použity tři po sobě jdoucí výrobní šarže, ale mohou vyvstát situace, kdy jsou opodstatněny i další běhy procesu, aby se prokázala ustálenost procesu (např. komplexní procesy léčivých látek nebo procesy léčivých látek s prodlouženou dobou dokončení). Pro retrospektivní validaci mají být obvykle zkoumány údaje o deseti až třiceti po sobě následujících šaržích, aby se posoudila ustálenost procesu, ale v odůvodněných případech lze zkoumat i menší počet šarží.
- 12.51 V průběhu studií procesní validace mají být kontrolovány a monitorovány kritické parametry procesů. Parametry procesů, které nesouvisí s jakostí, jako jsou proměnné kontrolované s cílem minimalizovat spotřebu energie či chod zařízení, nemusejí být zařazeny do procesní validace.
- 12.52 Procesní validace má potvrdit, že profil nečistot jednotlivých léčivých látek splňuje dané limity. Profil nečistot má být srovnatelný a nebo lepší než historická data a případně profil stanovený během vývoje procesu či pro šarže použité pro klinické a toxikologické studie.

12.6. Periodické posouzení validovaných systémů

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

12.7. Validace čištění

- 12.70 Postupy čištění mají být běžně validovány. Validace čištění se má obvykle zaměřovat na situace či kroky procesů, v nichž vyvstává nejvyšší možnost ohrožení jakosti léčivé látky kontaminací či přenosem materiálů. Např. v počátečních fázích výroby nemusí být nutné validovat postupy čištění zařízení, pokud jsou rezidua odstraněna v následných krocích purifikace.
- 12.71 Validace postupů čištění má odrážet skutečné vzorové postupy používání zařízení. Pokud jsou různé léčivé látky nebo meziprodukty vyráběny ve stejném zařízení a toto zařízení se čistí v rámci stejného procesu, lze vybrat reprezentativní meziprodukt nebo léčivou látku pro validaci čištění. Tento výběr by měl vycházet z rozpustnosti a obtížnosti čištění a výpočtu limitů reziduí na základě účinnosti, toxicity a stability.
- 12.72 Protokol o validaci čištění má popisovat zařízení, které má být čištěno, postupy, materiály a přijatelné úrovně čištění, parametry, které mají být kontrolovány a monitorovány, a analytické postupy. Protokol má také určovat, jaký typ vzorků má být odebrán, a způsob jejich odběru a značení.
- 12.73 Odběr vzorků má zahrnovat stírání, vymývání či příslušné alternativní způsoby (např. přímá extrakce), aby byla zjištěna rozpustná i nerozpustná rezidua. Použité postupy odběru vzorků mají umožnit kvantitativní měření reziduí zůstávajících na povrchu zařízení po vyčištění. Odběr vzorků stěrem může být nepraktický,

pokud nejsou povrchy přicházející do styku s produktem snadno přístupné vzhledem k provedení zařízení a/nebo omezením procesu (např. vnitřní povrchy hadic, přepravní potrubí, nádrže reaktorů s malými otvory či s manipulací toxických materiálů a drobná složitá zařízení, jako jsou mikronizéry či mikrofluidizéry).

- 12.74 Mají být používány validované analytické postupy, které citlivě zjišťují rezidua či znečišťující látky. Detekční limit jednotlivých analytických postupů má být dostatečně citlivý pro zjištění přijatelných hladin reziduí či znečišťujících látek. Má být stanovena dosažitelná úroveň výtěžnosti dané metody. Limity reziduí mají být praktické, dosažitelné, ověřitelné a vycházející z nejškodlivějšího rezidua. Limity mohou být stanoveny na základě minima známé farmakologické, toxikologické či fyziologické aktivity léčivé látky či její nejškodlivější složky.
- 12.75 Studie čistění/sanitace zařízení se mají věnovat mikrobiologické kontaminaci a kontaminaci endotoxiny u těch procesů, kde je zapotřebí snížit celkový počet mikroorganismů či endotoxiny v léčivé látce, či u jiných procesů, kde se může objevit obava z takovéto kontaminace (např. nesterilní léčivé látky používané ve výrobě sterilních produktů).
- 12.76 Postupy čistění, pokud jsou používány v průběhu pravidelné výroby, mají být monitorovány ve vhodných intervalech, aby se zajistilo, že jsou účinné. Kde je to proveditelné, může být čistota zařízení monitorována analytickým zkoušením a vizuální prohlídkou. Vizuální kontrola má umožnit zjištění hrubé kontaminace koncentrované v malých místech, která by jinak mohla uniknout pozornosti při odběru vzorků a/nebo analýze.

12.8. Validace analytických metod

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

13. Kontrola změn

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

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

14. Zamítnutí a opakované použití materiálů

14.1. Zamítnutí

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

14.2. Opětovné zpracování

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

14.3. Přepracování

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

14.4. Regenerace materiálů a rozpouštědel

- 14.40 Regenerace reagujících složek, meziprojektů nebo léčivých látek (např. z matečného louhu nebo filtrátů) je považována za přijatelnou, pokud existují schválené postupy pro regeneraci a regenerované materiály vyhovují specifikacím vhodným pro jejich účel použití.
- 14.41 Rozpouštědla lze regenerovat a opětovně používat v týchž procesech nebo v jiných procesech za předpokladu, že postupy regenerace jsou kontrolovány a monitorovány, aby se zajistilo, že rozpouštědla před opětovným použitím či smícháním s ostatními schválenými materiály vyhoví příslušným normám.

- 14.42 Nepoužitá a regenerovaná rozpouštědla a činidla lze kombinovat, pokud příslušné zkoušky prokázaly, že jsou vhodná pro všechny výrobní procesy, v nichž mají být použita.
- 14.43 Použití regenerovaných rozpouštědel, matečných louhů a jiných regenerovaných materiálů má být přiměřeně zdokumentováno.

14.5. Vracení

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

15. Reklamacce a stahování

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

16. Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří)

- 16.10 Všichni smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří) mají splňovat SVP definovanou těmito Pokyny. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zamezení křížové kontaminace a zachování dohledatelnosti.
- 16.11 Smluvní výrobci (včetně kontrolních laboratoří) mají být hodnoceni zadavatelem, aby se zajistila shoda konkrétních operací, k nimž dochází ve smluvních místech, se správnou výrobní praxí.

- 16.12 Zadavatel má s dodavatelem uzavřít písemnou a schválenou smlouvu či formální dohodu, která podrobně stanoví odpovědnosti obou stran v oblasti SVP, včetně opatření vztahujících se k jakosti.
- 16.13 Smlouva má zadavateli umožnit kontrolovat, zda prostory dodavatele vyhovují SVP.
- 16.14 Pokud je povoleno uzavírání subkontraktů, nemá dodavatel předávat třetí straně žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, aniž předtím zadavatel vyhodnotil a schválil dané uspořádání.
- 16.15 Výrobní a laboratorní záznamy mají být uchovávány v místě, kde daná činnost probíhá, a mají být okamžitě k dispozici.
- 16.16 Změny v procesu, zařízení, zkušebních metodách, specifikacích či jiných smluvních požadavcích nemají být prováděny, dokud o nich není informován zadavatel a nedá k nim souhlas.

17. Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři.

17.1. Platnost

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

17.2. Dohledatelnost distribuovaných léčivých látek a meziproduktů

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

17.3. Řízení jakosti

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

17.4. Opětovné balení a značení a uchovávání léčivých látek a meziproduktů

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

17.5. Stabilita

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

17.6. Předávání informací

17.60 Výrobci provádějící opětovné balení a značení mají předávat veškeré informace o regulaci přijaté od výrobce léčivé látky či meziproduktu zákazníkům a naopak informace od zákazníků výrobcům léčivé látky či meziproduktu.

17.61 Výrobce provádějící opětovné balení či značení nebo distributor, kteří dodávají léčivou látku či meziprodukt zákazníkovi, mají uvést jméno původního výrobce léčivé látky a příslušná čísla dodávaných šarží.

17.62 Zástupce výrobce nebo distributora má na vyžádání také sdělit totožnost původního výrobce léčivé látky či meziproduktu regulačním autoritám. Původní výrobce může odpovědět regulační autoritě přímo či prostřednictvím svých autorizovaných zástupců, podle toho, jaký je právní vztah mezi autorizovanými zástupci a původním výrobcem léčivé látky či meziproduktu. (V tomto kontextu slovo „autorizovaný“ znamená pověřený výrobcem.)

17.63 Mají být splněny konkrétní pokyny vztahující se na analytické certifikáty stanovené oddílem 11.4.

17.7. Vyřizování reklamací a stahování

17.70 Výrobci provádějící opětovné balení a značení a distributoři mají vést záznamy o reklamacích a stahování, jak je uvedeno v oddíle 15, a to u všech reklamací a stahování, které jsou jim předloženy.

17.71 Pokud to situace umožní, mají výrobci provádějící opětovné balení a značení posoudit reklamaci spolu s původním výrobcem léčivé látky či meziproduktu, aby stanovili, zda je třeba podniknout další kroky buď ve vztahu k dalším zákazníkům, kteří mohli obdržet danou léčivou látku či meziprodukt, nebo ve vztahu k regulačním autoritám, nebo ve vztahu k oběma. Příslušná strana má provést šetření příčiny reklamace či stahování a má je zdokumentovat.

17.72 Pokud je reklamace postoupena původnímu výrobcem léčivé látky či meziproduktu, má záznam vedený výrobcem provádějícím opětovné balení či značení nebo distributorem obsahovat i veškeré odpovědi přijaté od původního výrobce léčivé látky (včetně data a poskytnutých informací).

17.8. Postup pro vrácené léčivé látky či meziprodukty

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

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

18.1. Obecně

18.10 Cílem oddílu 18 je zaměřit se na konkrétní kontroly léčivých látek či meziproduktů vyráběných buněčnou kultivací či fermentací či pomocí přirozených či rekombinantních organismů a těch léčivých látek a meziproduktů, o kterých nebylo příslušně pojednáno v předchozích oddílech. Tento oddíl nemá být chápán jako izolovaný. Obecně platí principy SVP zmíněné v ostatních oddílech tohoto dokumentu. Pověšimněte si, že principy fermentace pro „klasické“ procesy produkce malých molekul a pro procesy využívající rekombinantní a nerekombinantní organismy pro výrobu proteinů a/nebo polypeptidů jsou tytéž, ačkoliv stupeň kontroly se bude lišit. Tam, kde je to možné, zaměří se tento oddíl na tyto rozdíly. Obecně řečeno, stupeň kontroly biotechnologických procesů používaných k výrobě proteinů a polypeptidů je vyšší než stupeň kontroly u klasických procesů fermentace.

- 18.11 Termín „biotechnologický proces“ označuje použití buněk nebo organismů, které byly vygenerovány či modifikovány pomocí rekombinantní DNA, hybridomu, či jinou technologií výroby léčivých látek. Léčivé látky vyrobené biotechnologickými procesy sestávají obvykle z látek vysoké molekulární hmotnosti, jako jsou proteiny či polypeptidy, a k tomu se vztahují i konkrétní pokyny tohoto oddílu. Některé léčivé látky s nízkou molekulární hmotností, jako jsou antibiotika, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy, lze také vyrábět rekombinantní DNA technologií. Úroveň kontroly těchto typů léčivých látek je podobná jako ta, která se využívá u klasické fermentace.
- 18.12 Termín „klasická fermentace“ označuje procesy, v nichž se využívají mikroorganismy vyskytující se v přírodě a/nebo modifikované konvenčními metodami (např. ozářením či chemickou mutagenezí) za účelem výroby léčivých látek. Léčivé látky vyrobené „klasickou fermentací“ jsou obvykle produkty s nízkou molekulární hmotností, jako např. antibiotika, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy.
- 18.13 Produkce léčivých látek či meziproduktů z buněčných kultur či fermentací zahrnuje biologické procesy, jako je kultivace buněk či extrakce a purifikace materiálů z živých organismů. Pozor: součástí výrobního procesu mohou být i další výrobní kroky, jako je např. fyzikálně-chemická modifikace. Použité suroviny (médiá, pufové složky) mohou představovat potenciál pro růst mikrobiologické kontaminace. V závislosti na zdroji, způsobu výroby a účelu použití léčivé látky či meziproduktu mohou být nutné kontroly mikrobiologické zátěže, kontaminace viry a/nebo endotoxiny v průběhu výroby a monitorování procesu v příslušných fázích.
- 18.14 Ve všech fázích výroby mají být zavedeny příslušné kontroly, aby se zajistila jakost léčivé látky a/nebo meziproduktu. Ačkoliv tyto pokyny začínají krokem buněčné kultury/fermentace, mají i předchozí kroky (např. práce s buněčnými bankami) probíhat pod příslušnou výrobní kontrolou. Tyto pokyny se vztahují na buněčnou kulturu/fermentaci od toho okamžiku, kdy je vytažena nádobka z buněčné banky pro použití ve výrobě.
- 18.15 Za účelem minimalizace rizika kontaminace mají být prováděny příslušné kontroly zařízení a prostředí. Kritéria přijatelnosti kvality prostředí a frekvence monitorování mají vycházet z daného kroku výroby a podmínek výroby (otevřený nebo uzavřený systém).
- 18.16 Obecně výrobní kontroly mají zohledňovat následující:
- údržba pracovní buněčné banky (kde je třeba),
 - správná inokulace a expanze kultury,
 - kontrola kritických operačních parametrů v průběhu fermentace/ v buněčné kultuře,
 - monitorování růstu buněk, životaschopnosti (platí pro většinu procesů buněčné kultivace) a případné produktivity v procesu,
 - postupy sběru a purifikace, jimiž se odstraňují buňky, buněčné zbytky a složky médií při zachování ochrany meziproduktu či léčivé látky před kontaminací (zvláště mikrobiologické povahy) a před ztrátou jakosti,
 - monitorování biologické zátěže a případně úrovně endotoxinů v patřičných fázích výroby a
 - otázky virové bezpečnosti podle Pokynů ICH Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.17 V případě potřeby má být prokázáno odstranění složek médií, proteinů z hostitelských buněk, dalších výrobních nečistot a znečišťujících látek.

18.2. Údržba buněčných bank a vedení záznamů

- 18.20 Přístup k buněčným bankám mají mít pouze oprávnění pracovníci.
- 18.21 Buněčné banky mají být uchovávány za takových podmínek, které jsou navrženy za účelem zachování životaschopnosti a prevence kontaminace.
- 18.22 Mají být vedeny záznamy o používání nádobek z buněčných bank a podmínkách uchovávání.
- 18.23 Kde je třeba, mají být buněčné banky periodicky monitorovány, aby se stanovilo, zda jsou použitelné.

- 18.24 Další podrobnosti k otázkám týkajícím se práce s buněčnými bankami viz Pokyny ICH Q5D *Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*.

18.3. Buněčná kultura/fermentace

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

18.4. Sběr, izolace a purifikace

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

18.5. Kroky odstranění/inaktivace virů

- 18.50 Podrobnější informace viz Pokyny ICH Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.51 Kroky odstranění a inaktivace virů jsou v některých procesech kritické výrobní kroky a mají probíhat v rozmezí svých validovaných parametrů.
- 18.52 Mají být dodržována příslušná zvláštní opatření zabraňující možné virové kontaminaci v krocích předcházejících odstranění/inaktivaci virů i v krocích po nich následujících. Otevřené zpracování má tudíž probíhat v prostorách, které jsou oddělené od ostatních výrobních činností a které mají samostatné vzduchotechnické jednotky.
- 18.53 Pro různé kroky purifikace se obvykle nepoužívá stejné zařízení. Pokud je ovšem třeba použít totéž zařízení, má být před opětovným použitím patřičně vyčištěno a sanitováno. Mají být přijata zvláštní opatření zabraňující možnému přenosu virů (např. zařízením nebo prostředím) z předchozích kroků.

19. Léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení

19.1. Obecně

- 19.10 Ne všechny kontroly uvedené v předchozích oddílech těchto Pokynů jsou vhodné pro výrobu nové léčivé látky pro hodnocení v průběhu jejího vývoje. Oddíl 19 se zaměřuje na konkrétní pokyny výlučně pro tuto oblast.
- 19.11 Kontroly používané při výrobě léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení mají být v souladu s fází vývoje léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku. Výrobní a zkušební postupy mají být flexibilní, aby bylo možno zavádět změny podle toho, jak se zvyšují poznatky o procesu a jak postupuje klinické hodnocení od předklinických fází až po klinické fáze. Jakmile vývoj léčiva dosáhne stádia, kdy se vyrábí léčivá látka pro použití v léčivém přípravku pro klinické hodnocení, měli by výrobci zajistit, aby léčivé látky byly vyráběny v odpovídajících prostorách a za využití vhodných výrobních a kontrolních postupů zajišťujících jakost léčivé látky.

19.2. Jakost

- 19.20 Ve výrobě léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení se mají uplatňovat příslušné přístupy SVP s vhodným mechanismem schvalování jednotlivých šarží.
- 19.21 Za účelem schvalování/zamítání jednotlivých šarží léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení má být ustavena jednotka jakosti nezávislá na výrobě.
- 19.22 Některé zkušební funkce běžně prováděné jednotkou jakosti mohou být prováděny v rámci jiných organizačních jednotek.
- 19.23 Opatření týkající se jakosti mají zahrnovat systém zkoušení surovin, obalových materiálů, meziproductů a léčivých látek.
- 19.24 Mají být vyhodnocovány problémy ve výrobě a v jakosti.
- 19.25 Značení léčivých látek určených k použití v klinickém hodnocení má být patřičně kontrolováno a má uvádět, že daný materiál je určen pro účely hodnocení.

19.3. Zařízení a prostory

- 19.30 Ve všech stádiích klinického hodnocení, včetně použití nízkokapacitních prostor či laboratoří pro výrobu šarží léčivé látky pro použití v klinickém hodnocení, mají být zavedeny postupy zajišťující, že zařízení je kalibrované, čisté a vhodné pro daný účel použití.
- 19.31 Postupy pro používání prostor mají zajišťovat, že s materiály bude zacházeno tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace a křížové kontaminace.

19.4. Kontrola surovin

- 19.40 Suroviny používané při výrobě léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení mají být hodnoceny zkoušením, či přijímány s analýzou dodavatele a mají podléhat zkoušení totožnosti. Pokud je materiál považován za nebezpečný, měla by stačit analýza dodavatele.
- 19.41 V některých případech lze stanovit vhodnost suroviny před použitím spíše na základě přijatelnosti v reakcích malého rozsahu (tj. uplatní se zkoušení), než na základě samotného analytického zkoušení.

19.5. Výroba

- 19.50 Výroba léčivých látek pro použití v klinickém hodnocení má být zdokumentována v laboratorních zápisech, záznamech o šaržích či jinými vhodnými prostředky. Tyto dokumenty mají zahrnovat informace o použití výrobních materiálů, zařízení, zpracování a o vědeckých poznatcích.
- 19.51 Předpokládané výtěžky mohou být více variabilní a méně definované než předpokládané výtěžky v komerčních procesech. Šetření odchylek ve výtěžku se nepředpokládá.

19.6. Validace

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

19.7. Změny

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

19.8. Laboratorní kontroly

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

19.9. Dokumentace

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

20. Definice pojmů

Biologická zátěž (Bioburden)

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

Číslo šarže (Batch Number, Lot Number)

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

Datum přezkoušení (Retest Date)

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

Datum expirace (Expiry Date nebo Expiration Date)

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

Jednotka jakosti (Quality Unit)

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

Kalibrace (Calibration)

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

Karanténa (Quarantine)

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

Kontaminace (Contamination)

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

Kontrola jakosti (Quality Control, QC)

Provádění kontrol či zkoušek ověřujících splnění specifikací.

Kritéria přijatelnosti (Acceptance Criteria)

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

Kritický (Critical)

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

Křížová kontaminace (Cross-Contamination)

Kontaminace materiálu nebo produktu jiným materiálem nebo produktem.

Kvalifikace (Qualification)

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

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

Jakákoli látka nebo směs látek určená k použití během výroby léčivého přípravku, která způsobuje jeho účinek. Tento účinek je zpravidla farmakologický nebo imunologický nebo spočívá v ovlivnění metabolismu.

Léčivý přípravek (Drug /Medicinal Product)

Léková forma ve finálním primárním obalu určená k distribuci

Matečný loup (Mother Liquor)

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

Materiál (Material)

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

Meziprodukt (Intermediate)

Materiál vytvořený v průběhu kroků zpracování léčivé látky, který prochází dalšími molekulárními změnami nebo purifikací předtím, než se stane léčivou látkou. Meziprodukty mohou, ale nemusejí být izolované. (Pozn.: tyto Pokyny se zabývají pouze těmi meziprodukty, které byly vyrobeny následně po okamžiku, který výrobce označil za začátek výroby léčivé látky).

Nečistota (Impurity)

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

Obalový materiál (Packaging Material)

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

Odchylka (Deviation)

Odchylka od schváleného postupu nebo zavedené normy.

Opětovné zpracování (Reprocessing)

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

Počítačový systém (Computer System)

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

Podepsán, podpis (Signed, signature)

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

Postup (Procedure)

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

Profil nečistot (Impurity Profile)

Popis identifikovaných a neidentifikovaných nečistot přítomných v léčivé látce.

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

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

Přepřepování (Reworking)

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

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

Látka, u níž bylo rozsáhlým souborem analytických zkoušek prokázáno, že je autentickým materiálem, jehož čistota má být vysoká. Tato referenční látka může být: 1) získána z oficiálně uznaného zdroje, nebo 2) nezávisle syntetizována, nebo 3) získána ze stávajícího výrobního materiálu vysoké čistoty, nebo 4) připravena další purifikací stávajícího výrobního materiálu.

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

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

Rozpouštědlo (Solvent)

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

Smluvní výrobce (Contract Manufacturer)

Výrobce provádějící některou část výroby jménem původního výrobce.

Specifikace (Specification)

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

Surovina (Raw Material)

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

Systém řízený počítačem (Automatizovaný systém) (Computerized System)

Proces či operace integrované s počítačovým systémem.

Šarže (Batch, Lot)

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

Validace (Validation)

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

Validační protokol (Validation Protocol)

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

Výchozí surovina léčivé látky (API Starting Material)

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

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

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

Výroba (Production)

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

Výrobní pomůcky (Process Aids)

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

Výtěžek, předpokládaný (Yield, Expected)

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

Výtěžek, teoretický (Yield, Theoretical)

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

Zabezpečování jakosti (Quality Assurance, QA)

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