

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Květen, 2016

Bc. Ivana Švandová



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Název diplomové práce:

**Systémy řízení kvality při výrobě léčiv
a zdravotnických prostředků**

Quality management systems in the production of drugs and medical devices

Studijní program: Klinická a biomedicínská technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Ivana Švandová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Veronika Burianová

Kladno, 2016

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2015/2016

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Ivana Švandová**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Systémy řízení kvality při výrobě léčiv a zdravotnických prostředků**
Téma anglicky: Quality management systems in the production of drugs and medical devices

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cílem diplomové práce je navrhnout možná řešení pro zlepšení systému řízení kvality ve vybraném zařízení. Analyzujte současný stav problematiky řízení kvality ve výrobě léčiv a zdravotnických prostředků ve světě a v České republice. Dále analyzujte procesy související s řízením kvality ve vybraném zařízení. Na základě analýzy současného stavu ve světě a v ČR zvolte metodu, kterou aplikujete v konkrétním zařízení. V rámci vybrané metody detailně analyzujte procesy kontroly kvality vybraného léčivého přípravku a zdravotnického prostředku a na základě analýzy se zaměřte na kroky, které v daném zařízení nejsou realizovány nebo dostatečně popsány a navrhnete jejich implementaci.

Seznam odborné literatury:

- [1] YU, Lawrence X. , Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control., Pharmaceutical research, [Revidováno 2008], ročník 25, číslo 4, doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- [2] Reham M. Haleem, Maissa Y. Salem, Quality in the pharmaceutical industry – A literature review, Journal of the Saudi Pharmaceutical Society, [Revidováno 10 November 2013], doi:10.1016/j.jsps.2013.11.004
- [3] VALMOHAMMADI, Changiz a Shervin ROSHANZAMIR, The guidelines of improvement: Relations among organizational culture, TQM and performance., International Journal of Production Economics, [Revidováno 2014], doi:10.1016/j.ijpe.2014.12.028

Vedoucí: Ing. Veronika Burianová

Zadání platné do: 20.08.2017


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 01.12.2015

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Systémy řízení kvality při výrobě léčiv a zdravotnických prostředků vypracovala samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu literatury.

V Kladně 18. 5. 2016

.....

Bc. Ivana Švandová

PODĚKOVÁNÍ

Velice ráda bych na tomto místě poděkovala vedoucí své diplomové práce paní Ing. Veronice Burianové za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce. Velké díky náleží konzultantovi z dané farmaceutické firmy, bez kterého by tato práce tato práce vůbec nevznikla. Děkuji mu za všechny potřebné informace, rady a praktické zkušenosti.

Název diplomové práce:

Systemy řízení kvality při výrobě léčiv a zdravotnických prostředků

Abstrakt:

Kvalita výrobků či služeb je v posledních letech velmi diskutovaným tématem. Práce popisuje přehled současného stavu problematiky řízení kvality při výrobě léčivých přípravků a zdravotnických prostředků v České republice i ve světě, a to především z pohledu legislativního. Dále je věnována metodě Quality by Design, která se zabývá definováním kvality výrobků již v počátcích vývoje daného produktu, a která byla vybrána jako metoda zlepšující systém řízení kvality pro konkrétní farmaceutickou firmu. Poslední částí práce je návrh postupu implementace Quality by Design pro enterosolventní tabletu a antikoagulační roztok. Tato práce předkládá dané farmaceutické firmě návod postupu zavedení metody do praxe.

Klíčová slova:

řízení kvality, Quality by Design, léčivý přípravek, zdravotnický prostředek, HACCP

Master's Thesis title:

Quality management systems in the production of drugs and medical devices

Abstract:

Quality of products and services has been a considerable subject in recent years. The thesis describes the overview of the current state of the matters of quality management in the production of pharmaceuticals and medical devices in the Czech Republic and abroad, especially from legislative point of view. It is also dedicated to the Quality by Design which deals with the definition of quality products early in the development of the product. It was also chosen as a method which improves the quality management system for the specific pharmaceutical company. The last part is a proposal for the implementation of Quality by Design for enteric-coated tablet and anticoagulant solution. This thesis submits a procedure of introduction of the method into practice in the pharmaceutical company.

Key words:

quality management, Quality by Design, drug, medical device, HACCP

Obsah

Úvod.....	12
1 Současný stav problematiky	13
1.1 Legislativa ve farmaceutickém průmyslu	14
1.1.1 Zákon o léčivech	14
1.1.2 Český lékopis	15
1.1.3 Farmaceutický systém jakosti	16
1.1.4 Správná výrobní praxe	16
1.1.5 Řízení rizika pro jakost	17
1.2 Farmaceutický průmysl v USA	19
1.3 Vybraná legislativa zdravotnických prostředků	20
1.4 Podpůrné metody řízení kvality	22
2 Metodika práce	25
2.1 Quality by Design	25
2.1.1 Cíle QbD	27
2.1.2 Identifikace QTTP (Quality Target Product Profile)	27
2.1.3 Identifikace CQA (Critical Quality Attributes)	28
2.1.4 Produkt design space	28
2.1.5 Process design space	30
2.1.6 Strategie kontroly	32
2.1.7 Validace procesů, ověřování, sledování a neustálé zlepšování	34
2.2 Nástroje Quality by Design	35
2.2.1 Analýza nebezpečí a kritické kontrolní body	35
2.2.2 Process Analytical Technology (Procesní analytická technologie)	37
2.2.3 Design of Experiments (DoE)	37
3 Aplikace metody	39
3.1 Tableta	40
3.1.1 Identifikování QTTP	41
3.1.2 Identifikace CQA tablety	42
3.1.3 Product design space	45
3.1.4 Process design space	50

3.1.5	Zdokonalení Proces design space	57
3.1.6	Kontrolní strategie	57
3.1.7	Proces ověřování a sledování.....	60
3.2	Antikoagulační roztok.....	61
3.2.1	Identifikace QTTP	61
3.2.2	Identifikování CQA	62
3.2.3	Product design space.....	66
3.2.4	Process design space.....	71
3.2.5	Zdokonalení Design space	76
3.2.6	Kontrolní strategie	76
3.2.7	Proces ověřování a sledování.....	78
4	Diskuze	79
	Závěr	86
	Seznam použité literatury	87
	Seznam obrázků.....	90
	Seznam tabulek.....	91
	Seznam příloh	92

Seznam symbolů a zkratek

ALU fólie	Hliníková fólie
CCP	Critical control points (Kritické kontrolní body)
CFU	Colony Forming Units (Jednotky tvořící kolonie)
CMA	Critical Material Attributes (Kritické atributy materiálu)
CPP	Critical Process Parameters (Kritické parametry procesu)
CQA	Critical Quality Attributes (Kritické atributy produktu)
ČL	Český lékopis
DoE	Design of Experiments
EHP	Evropský hospodářský prostor
EMA	European Medicines Agency (Evropská léková agentura)
EU	Evropská unie
F	Fyzikální nebezpečí
FDA	Food and Drug Administration
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
GMP	Good Manufacturing Practice (Správná výrobní praxe)
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points (Analýza nebezpečí a kritické kontrolní body)
CH	Chemické nebezpečí
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčiv)
ISO	International Organization for Standardization
KCl	Chlorid draselný
KD	Kontrolní dokumentace
LP	Léčivý přípravek
M	Mikrobiální nebezpečí
m.j.	Měrná jednotka pro množství účinné látky
MOK	Mezioperační výrobní kontrola
MR	Míra rizika
MZČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
O	Odpovědnost
P	Pravděpodobnost výskytu rizika
PAT	Process Analytical Technology

PI	Příbalová informace
PVC	Polyvinylchlorid
PVK	Průběžná výrobní kontrola
QbD	Quality by Design
QC	Manažer kvality
QRM	Quality Risk Management (Řízení rizika pro jakost)
QTPP	Quality Target Product Profile (Kvalitativní parametry produktu)
RZPRO	Registr zdravotnických prostředků
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SVP	Správná výrobní praxe
TACM	Celkový počet aerobních mikroorganismů
Tbl.	Tableta
TOC	Zkouška na přítomnost organického uhlíku
TQM	Total Quality Management
TYCM	Celkový počet kvasinek a plísní
USP-NF	United States Pharmacopoenia and The National formulary (Americký lékopis)
V	Význam rizika
VV	Vedoucí výroby
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
ZP	Zdravotnický prostředek

Úvod

Řízení kvality ve zdravotnictví je v dnešní době velmi citlivým a diskutovaným tématem. V současnosti otázku kvality neřeší jenom výrobci, jak tomu bylo dříve, ale čím dál více se o tuto problematiku zajímají samotní spotřebitelé. Proto je nutné, aby se firmy, které chtějí uspět v dnešním vysoce konkurenčním prostředí, přizpůsobovali nejen nařízeným normám a předpisům, ale také neustále zlepšovali a zdokonalovali systémy řízení kvality, které jim pomohou vyrábět pouze kvalitní a konkurenceschopné výrobky.

Existuje nepřehledné množství metod a firemních filosofí, které mohou společnosti využít pro cílené zlepšování kvality. Jednou z nich je i Quality by Design (QbD). Jedná se o rozšířený přístup k výrobě, který je zaměřen na definování kvality již v počátcích vývoje a výroby produktu. Tento systematický přístup se snaží navrhnout kvalitu výsledného produktu skrze předem stanovené cíle a zároveň klade důraz na znalost produktu, procesu i kontrolní strategie. Metoda byla popsána v roce 2005 ve směrnicích Mezinárodní konference pro harmonizaci, z toho důvodu je metoda aplikovatelná v zemích EU, USA i Japonska.

Hlavním cílem diplomové práce je navrhnout možné řešení zlepšující řízení kvality v konkrétní farmaceutické firmě. Na základě současného stavu problematiky a pochopení principů řízení kvality a postupů při výrobě léčivých přípravků a zdravotnických prostředků v konkrétní firmě vybrat vhodnou metodu, která by zlepšovala řízení kvality. Následně tuto metodu v dané firmě implementovat na stávající produktovou řadu vybraného léčivého přípravku, respektive zdravotnického prostředku.

Diplomová práce je rozdělena na několik částí. V první části je popsán současný stav problematiky spjatý s řízením kvality při výrobě léčivých přípravků a zdravotnických prostředků. V této části jsou popsány jak legislativní nařízení, která jsou pro výrobce povinná a musí být striktně dodržována, tak i normy a metody, které jsou naopak dobrovolné, a které napomáhají zlepšovat systémy řízení kvality v organizacích. Další část obsahuje podrobný popis a postup uplatnění metody Quality by Design, která byla vybrána jako hlavní metoda v této diplomové práci. V poslední části je metoda QbD implementována na konkrétní výrobky dané firmy, a to na enterosolventní tabletu a antikoagulační roztok. Úkolem této části je navrhnout a ověřit možný postup při vývoji nových výrobků za použití metody QbD, který bude pro firmu sloužit jako návod usnadňující zavádění této metody do praxe.

1 Současný stav problematiky

Farmaceutický průmysl je dynamicky se rozvíjející odvětví, do kterého se různým způsobem zapojuje nespočet státních i soukromých firem a institucí. Největší rozvoj tohoto odvětví byl zaznamenán po 2. světové válce, která sebou přinesla velké množství nově objevených léčivých látek. Od konce padesátých let 20. století zaznamenaly rozvoj především antibiotika, psychofarmaka, antirevmatika a léky na kardiovaskulární onemocnění. Za velkým rozvojem farmaceutického průmyslu v tomto období také stojí značné množství vynaložených finančních prostředků a příznivá patentová politika. V 80. letech naopak došlo k poklesu vývoje nových originálních léčivých přípravků, kterým vypršela patentová ochrana. To vedlo k velkému nárůstu výroby generických léčivých přípravků¹, která se prodávala za podstatně nižší ceny než léčivé přípravky originální. Díky tomu docházelo k nižším obrátům i ziskům výrobců originálních léčivých přípravků, kteří reagovali zvýšením výdajů na výzkum a vývoj [1, 2].

Hlavní hnací silou farmaceutických firem je při vývoji či výrobě léčivých přípravků bezpochyby zisk, proto je často diskutovanou otázkou zvolená strategie výroby. Firmy se mohou svojí strategií výroby zaměřit na vývoj a výrobu originálních léčivých přípravků. To je však finanční i časově velmi náročné a mimo jiné sem patří činnosti jako vývoj nového léku, získání patentu a jeho registrace, klinická testování atd. Alternativou je výroba tzv. generik, která jsou oprostěná od klinického testování, z čehož plyne menší časová náročnost vývoje takového léčivého přípravku a s tím spojené i nižší náklady. Generické léčivé produkty jsou však na trhu prodávány výrazně levněji než originální léčivé přípravky. Volba jedné z výše nastíněných situací záleží na rozhodnutí každé farmaceutické firmy. Dále je nutné podotknout, že vývojem a patentováním nových léčivých přípravků se zabývají pouze nadnárodní firmy a vstup na tento trh pro nové společnosti není snadnou a levnou záležitostí.

Léčivé přípravky nesporně pomáhají moderní medicíně zachraňovat životy, zlepšovat jejich kvalitu či prodlužovat délku. Během let byly přesto zaznamenány mnohé nežádoucí účinky, poškození zdraví či smrt vlivem aplikace léčivých látek. Jako příklad může posloužit léčivý přípravek Thalidomid, který byl od roku 1956 podáván těhotným ženám proti ranním nevolnostem. Později se začaly objevovat těžké malformace u novorozenců, jejichž matky během těhotenství užívaly tento lék. Odhaduje se, že se narodilo asi 10 000 takto retardovaných dětí, a to pouze v zemích mimo USA, kde nebyl tento lék povolen [2].

V zájmu omezení rizik na minimum a zachování výhod léčivých přípravků byl vyvinut systém, který hodnotí účinnost a bezpečí léků. Do tohoto systému patří například preklinické a klinické testování nebo registrace léčivého přípravku. S farmaceutickým vývojem a výrobou se pojí velké množství nařízení, zákonů a regulí, které musí firmy v rámci výrobních procesů dodržovat. V každé zemi je potom stanoven úřad, který dohlíží nad dodržováním nařízení. V České republice má tuto problematiku na starosti Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹ Generický lék - ekvivalent originálního léčiva, kterému vypršela patentová ochrana. Má stejnou účinnou látku jako originální léčivý přípravek, liší se pomocnými látkami.

Stejně jako výrobci léčivých přípravků, musejí i firmy vyrábějící zdravotnické prostředky dodržovat přísnou, ze zákona vycházející, legislativu. Význam legislativy a norem je důležitý zejména s ohledem na předpokládané trendy dalšího růstu tohoto odvětví, například v důsledku stárnutí populace. Nejen z tohoto důvodu je nesmírně důležité neustále kontrolovat a ověřovat kvalitu vyrobených produktů [3].

1.1 Legislativa ve farmaceutickém průmyslu

Legislativa je ve farmaceutickém průmyslu nejdůležitějším pilířem, kterého se musí striktně držet všichni výrobci léčivých přípravků. V rámci ochrany zdraví obyvatelstva je dodržování legislativy, kontroly bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků (LP) zprostředkováváno prostřednictvím institucí. V České republice reguluje všechny aspekty související s farmaceutickým průmyslem - od klinických zkoušek, přes tvorbu cen a balení, až po reklamu - Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ve členských státech Evropské unie (EU) má tuto pravomoc Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, zkráceně European Medicines Agency, EMA) sídlící v Londýně. Ve Spojených státech amerických dohlíží nad dodržováním správných postupů FDA (Food and Drug Administration) [2].

Evropská léková agentura ručí za hodnocení léčivých přípravků vyvinutých pro použití v EU. Prostřednictvím hodnocení a kontroly LP pro humánní a veterinární použití EMA zabezpečuje ochranu a podporu veřejného zdraví. Evropská komise centralizuje registraci léčivých přípravků ve všech státech EU i v rámci Evropského hospodářského prostoru (EHP), kam mimo země EU patří Norsko, Island a Lichtenštejnsko. Distribuci LP může zahájit pouze společnost, která obdržela rozhodnutí o registraci. V ČR s touto agenturou spolupracuje Státní ústav pro kontrolu léčiv [4]

Evropská unie udržuje farmaceutický průmysl na vysoké úrovni zabezpečování jakosti, a to jak při vývoji a výrobě, tak i při kontrole léčivých přípravků. Shoda se současnými požadavky na bezpečnost, jakost a účinnost je zajišťována kompetentní autoritou, která uděluje registraci všem léčivým přípravkům. Všechny přípravky registrované na evropském trhu mohou být vyráběny/dováženy pouze schválenými výrobci, a to díky systému povolování výroby. Každý farmaceutický výrobce musí být držitelem tohoto povolení k výrobě, bez ohledu na to, zda svoje produkty nabízí v rámci EU nebo mimo ni. Činnost všech schválených výrobců je pravidelně kontrolována odpovídajícími autoritami, kteří používají principy řízení rizik [5].

Česká republika má, jakožto člen Evropské unie, stejné směrnice a nařízení jako EU. V následujících podkapitolách je popsáno, jakými zákony a předpisy se řídí farmaceutický průmysl v Evropské unii, respektive v České Republice.

1.1.1 Zákon o léčivech

Nejdůležitějším zákonem, kterým se řídí celý farmaceutický průmysl v ČR, je zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Nabyl platnosti dne 31. 12. 2007 a jeho poslední novelizace byla uvedena k 1. 1. 2014. Zpracovává příslušné předpisy Evropské unie a upravuje je v návaznosti na přímo použitelné předpisy Evropské unie [6]:

- a) výzkum, výrobu a přípravu, kontrolu, distribuci, a odstraňování léčivých přípravků a léčivých látek,
- b) registraci, peregistrační sledování, předepisování a výdej léčivých přípravků, prodej vyhrazených léčivých přípravků a poskytování informací,
- c) mezinárodní spolupráci při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků Evropské unie,
- d) vedení dokumentace o činnostech uvedených v písmenech a) a b).

Zákon o léčivech dále definuje léčivý přípravek jako látku či kombinaci látek, která má léčebné či preventivní vlastnosti, jež ovlivňuje fyziologické funkce prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, a kterou lze podat při léčbě či diagnostice onemocnění u lidí nebo zvířat. Mezi léčivé přípravky tedy patří všechny LP pro humánní nebo veterinární použití. Například imunologické a homeopatické LP, radiofarmaka, LP vhodné pro genovou terapii, autogenní vakcíny, průmyslově vyráběné LP na bázi krevních derivátů, rostlinné LP a mnohé další [6].

Zákon dále uvádí jednotlivé úkoly orgánů státní správy, které se podílejí na zabezpečování v oblasti léčiv. Patří sem Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZČR), které má mimo jiné pravomoc vydat souhlas o realizaci specifických léčebných programů, schvaluje použití léčivých látek, které nejsou v seznamu stanoveném prováděcím předpisem, připravuje a vydává Český lékopis [6, 7].

Státní ústav pro kontrolu léčiv je hlavním správním úřadem s celostátní působností, který reguluje všechny stanovy týkajících farmaceutického průmyslu. Je plně v kompetenci Ministerstva zdravotnictví. Hlavním posláním je ochrana zdraví občanů. SÚKL zajišťuje, aby byly v praxi distribuovány výhradně účinné a bezpečné léčivé přípravky. Rozhoduje o registraci léčivých přípravků, vydává povolení k výrobě a certifikáty o splnění správné výrobní, distribuční, klinické, lékárenské praxe. Dále povoluje klinické hodnocení, distribuci, nařizuje například stažení či vyřazení léčiva. SÚKL má mnoho dalších pravomocí, kterými dohlíží nad celým farmaceutickým průmyslem, a to od vývoje až po stažení léčivého přípravku z trhu [6, 8]

Zbylé orgány státní správy zmíněné v zákoně o léčivech, nemají již tak velké pravomoci jako SÚKL a MZČR, mají spíše doplňkový charakter. Ministerstvo zemědělství se například podílí na přípravě Českého lékopisu a provádí kontrolu plnění mezinárodních smluv v oblasti léčiv. Stanovisko ke klinickému hodnocení a registraci radiofarmak vydává Státní úřad pro jadernou bezpečnost. Posledním zmíněným orgánem je Ministerstvo životního prostředí, které se vyjadřuje k léčivým přípravkům obsahující geneticky modifikované organismy a vyjadřuje se k dopadu léčivých přípravků na životní prostředí [6].

1.1.2 Český lékopis

Český lékopis (ČL), hlavní farmaceutické dílo normativního charakteru, je závazný na území celé České republiky. Je vydáván Ministerstvem zdravotnictví a připravován Lékopisnou komisí. Nyní je v platnosti Český lékopis 2009, který je přímým pokračováním závazných norem pro jakost léčiv (ČL 1997, ČL 2002, ČL 2005 a jejich doplňků). K ČL jsou vydávány doplňky, nejnovější je z roku 2015. Obsahuje články, které

jsou převzaty z Evropského lékopisu (Ph. Eur.) a tzv. národní články vykazující specifika pro území ČR [9].

Hlavním úkolem Českého lékopisu je přispět k zajištění bezpečnosti a funkčnosti léčivých přípravků. Stanovuje požadavky pro výrobu léčivých a pomocných látek, popisuje jednotlivé zkoušky a k nim i postupy, které je výrobce povinen provést k zajištění jakosti látky. Dále definuje přijatelné rozsahy, kterým se musí léčivý přípravek po celou dobu použitelnosti vyznačovat [9].

1.1.3 Farmaceutický systém jakosti

Výrobce je povinen zajistit, aby léčivé přípravky odpovídaly požadavkům registrace, byly vhodné pro zamýšlený účel a aby nevystavovaly pacienty riziku vyplývajícímu z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti. Odpovědnost za dosažení těchto cílů nese vedení podniku a podílejí se na něm mnohá oddělení na všech úrovních společnosti, její dodavatelé a distributoři. Proto je nutné, aby měl každý výrobce zavedený a především správně fungující farmaceutický systém jakosti zahrnující správnou výrobní praxi a řízení rizik pro jakost. Farmaceutický systém jakosti provádí výhradně vyškolený personál, který má k dispozici dostatečná zařízení, vybavení a prostory. Tento systém musí být plně dokumentován a jeho efektivita sledována [5].

Farmaceutický systém jakosti, též řízení jakosti, je široký pojem zahrnující všechna záměrná opatření sledující a zajišťující jakost produktu. Vhodně navržený systém má zajistit vývoj a výrobu léčivých přípravků v regulích správné výrobní praxe, přijmout opatření týkající se například dodávky surovin, obalových materiálů nebo výběru dodavatelů. Dále má za úkol stanovit nezbytné zkoušky meziproductů, průběžné výstupní kontroly a validace. Při odhalení odchylek od stanovené jakosti a dalších jiných problémů je důležité použít analýzu příčin vzniklé komplikace. Následně je nutné realizovat nápravná popřípadě preventivní opatření. Léčivé přípravky mohou být prodávány výhradně po odsouhlasení kvality příslušnou osobou, které je odpovědná za kontrolu kvality. Dále musí být zajištěno, že skladování, distribuce a další manipulace nebude mít na jakost produktů žádný dopad [5, 10].

1.1.4 Správná výrobní praxe

Správná výrobní praxe (SVP) je součástí řízení jakosti. Má za úkol zajistit, aby byly produkty zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem jakosti, který odpovídá zamýšlenému použití výrobku, a je shodný s registrační dokumentací výrobku. Je důležité, aby jakost výrobku byla zachována po celou dobu životního cyklu. Mezi základní požadavky SVP patří například školení pracovníků, výběr vhodných výrobních prostor, zařízení, skladovacích prostor atd. Je nutné ukládat záznamy o všech provedených krocích, a to od počátku až do distribuce výrobku, z důvodů možnosti retrospektivního sledování celé výrobní šarže. Tím je zabezpečena možnost stažení jakéhokoliv nežádoucího výrobku [5, 10].

Kontrola jakosti je část SVP, která se věnuje odběrům vzorků a jejich zkoušením, dále organizací a dokumentací vyrobených přípravků. Dohlíží na provedení všech

stanovených kontrol a zamezuje, aby se do expedice či distribuce dostaly výrobky, u kterých nebyla prokázána dostatečná kvalita. Léčivé přípravky tedy musí svým složením plně odpovídat registrační dokumentaci a musí vykazovat požadovanou kvalitu. [5, 10].

U všech registrovaných léčivých přípravků je nutné provádět pravidelná periodická přezkoumání jakosti v rámci interních kontrol, s cílem otestovat vhodnost stávajících postupů, kvalitu vstupních surovin a materiálů. Kontroly by se také měly zaměřit na přezkoumání šarží, které nesplnily stanovené specifikace, na kritické body mezioperačních a průběžných kontrol. Přezkoumání všech odchylek a neshod by mělo být završeno provedením nápravných a preventivních opatření, tak aby byla tato rizika eliminována na co nejmenší úroveň [5].

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých výrobků stanovila Evropská komise směrnicí 2003/94/ES, která se týká léčivých přípravků pro humánní použití a směrnicí 91/412/EHS týkající se léčivých přípravků pro veterinární použití. Pokyny pro správnou výrobní praxi (Guide to Good Manufacturing Practice, GMP) jsou v souladu s těmito zásadami a jsou používány při hodnocení žádostí o povolení k výrobě a slouží jako podklady pro inspekce výrobců léčivých přípravků [5, 10].

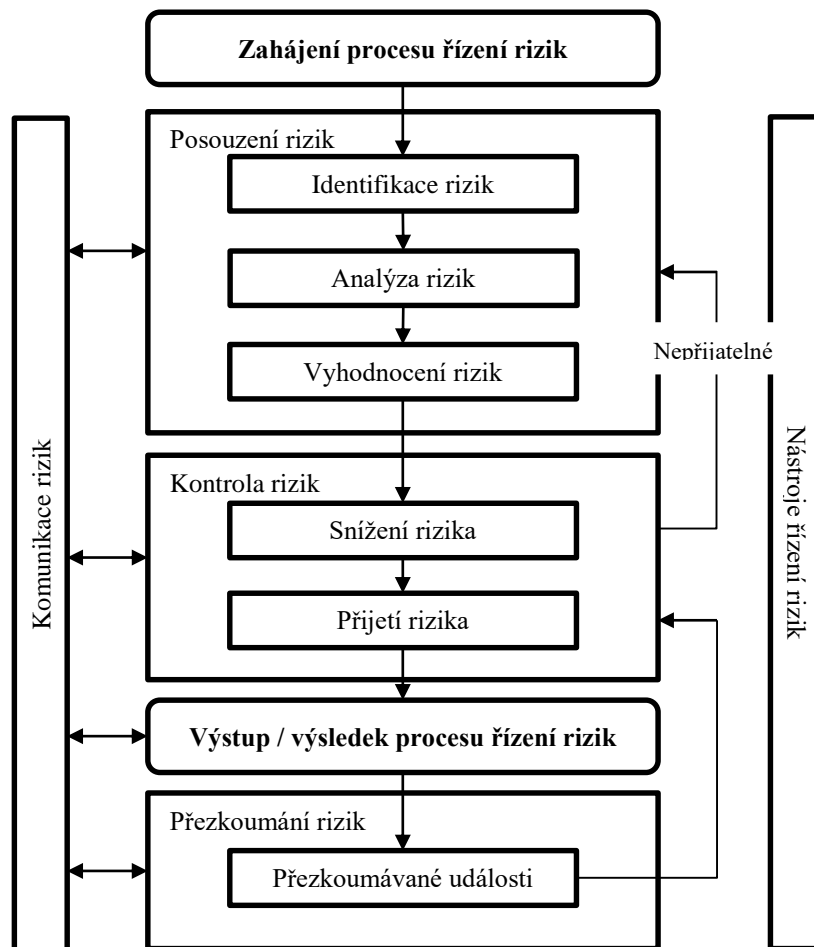
Pokyny jsou předkládány ve třech částech základních požadavků a v konkrétních doplňcích. V České republice vydává překlad pokynů s názvem VYR-32 Státní ústav pro kontrolu léčiv, který je v nejnovějším znění v platnosti od 1. 12. 2011. Tabulka, která poukazuje na konkrétní části a jejich příslušné kapitoly pokynů, je uvedena v příloze [5].

1.1.5 Řízení rizika pro jakost

Dalším důležitým dokumentem k práci je Doplněk 20 Pokynů SVP, který je překladem dokumentu Annex 20 k EU GMP. Vychází z pokynů Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčiv, (zkráceně Mezinárodní konference pro harmonizaci, ICH, The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Q9 Quality risk management (QRM, řízení rizika pro jakost). Dokument je nezávislý na ostatních spisech jakosti, nicméně je podporuje a doplňuje stávající praxi, standardy, požadavky a pokyny v oblasti jakosti. Jeho cílem je instruovat výrobce léčiv o systematických přístupech k řízení rizika pro jakost (Quality Risk Management, QRM), zahrnuje možné použitelné procesy, principy metody a nástroje. Může být aplikován na různé aspekty farmaceutické jakosti, jako například vývoj, výrobu a distribuci léčivých přípravků [5, 11].

Řízení rizika pro jakost je regulérní postup posuzování, kontrolování, sdělování a přehodnocování rizik po celou dobu životního cyklu přípravku. Jsou definovány dva základní principy QRM. První definuje postavení klasifikace rizik na odborných znalostech s důrazem na ochranu pacienta. Druhý princip řeší pracnost, formálnost a dokumentaci postupu QRM, která by měla být úměrná úrovni rizika [11].

Na obrázku 1 je zobrazen model obecného postupu QRM. Důraz na každou složku struktury se může lišit případ od případu, proto se mohou modely lišit. V modelu nejsou zobrazeny rozhodovací kroky, a to z toho důvodu, že k rozhodnutí může dojít kdykoliv během procesu [11].



Obr. 1 Model QRM [11]

Je zvykem, že činnosti QRM obvykle vykonávají interdisciplinární týmy. Tyto týmy jsou, mimo osob znalých daný proces či problematiku, složeny z odborníků příslušných oblastí, jako například útvar jakosti, obchodní rozvoj, technický útvar, prodej a marketing atd. [11].

Správně zavedený QRM systém by měl zahrnovat systematické postupy, které jsou navrženy za účelem lepší koordinace, podpory a zlepšování vědeckého rozhodování o rizicích. Možný postup v zavádění a plánování procesu QRM začíná stanovením rizika, pokračuje shromážděním dat nebo dokladů o hrozícím nebezpečí, škodě či dopadu na zdraví obyvatel. Následuje určení nezbytných zdrojů a stanovení odpovědného pracovníka. Posledním krokem je stanovení termínů, úkolů a úrovně pro proces řízení rizik [11].

QRM poskytuje transparentní, dokumentované a reprodukovatelné metody, jak dosáhnout potřebných kroků na základě aktuálních znalostí o posuzování pravděpodobnosti, závažnosti a někdy detekovatelnosti rizika [11].

Metody QRM a podpůrné statistické nástroje lze kombinovat. V následujícím přehledu jsou vypsány některé z používaných nástrojů [11]:

- základní metody usnadňující řízení rizik - vývojové diagramy, kontrolní listy apod.,
- analýza možných vad a jejich důsledků - FMEA (Failure Mode Effects Analysis),

- analýza možných vad, jejich důsledků a kritičnosti - FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis),
- analýza stromu poruchových stavů - FTA (Fault Tree Analysis),
- analýza nebezpečí a kritické kontrolní body - HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points), (viz kapitola 2.2.1)
- analýza ohrožení a provozuschopnosti - HAZOP (Hazard Operability Analysis),
- předběžná analýza nebezpečí - PHA (Preliminary Hazard analysis)
- klasifikace a filtrování rizik,
- diagram příčin a následků (Ishikawův diagram),
- podpůrné statistické nástroje.

Směrnice ICH Q9 Řízení rizik uvádí, že: „výroba a používání léčivého přípravku, včetně jejich komponentů, nutně znamenají určitou míru rizika“. Vyhodnocení rizika má být založeno na vědeckých znalostech a v zásadě dbát na ochranu koncového uživatele. Úroveň vynaloženého úsilí, formálnost nebo například dokumentace z procesu řízení rizik jakosti by měla být úměrná úrovni rizika. Účelem ICH Q9 je nabídnout systematický přístup řízení kvality. Nezabývá se konkrétně posuzování rizik v oblasti vývoje produktů. Nicméně, nástroje pro posuzování rizik uvedené v ICH Q9 jsou použitelné také u hodnocení rizik v oblasti vývoje produktů [12].

Účelem hodnocení rizik před rozvojem studie je identifikovat potenciálně vysoce rizikové atributy a procesní proměnné, které by mohly mít dopad na kvalitu léčivého produktu. Pomáhá stanovit priority, které je třeba provést a je často hybnou silou znalosti mezer a nejistoty. Analýza rizik má určit, které proměnné jsou kritické, a které nikoliv, což usnadňuje vytvoření kontrolní strategie [12].

1.2 Farmaceutický průmysl v USA

Hlavním kontrolním orgánem ve Spojených státech amerických je Food and Drug Administration (FDA). Tato vládní agentura se začala formovat již od počátku 19. století. Formálně vznikla za vlády Theodora Roosevelta v roce 1906. Postupně začal růst její vliv coby autority pro schvalování potravin a léčiv. V dnešní době je zodpovědná za ochranu veřejného zdraví, prostřednictvím zajištění bezpečných a účinných humánních a veterinárních léčiv, zdravotnických prostředků, potravin, biologických produktů, kosmetiky a produktů emitujících záření. FDA se snaží zvyšovat veřejné zdraví podporou inovací, které zvyšují účinnost léků, zvyšují bezpečí, snižují cenu. Snaží se podrobněji informovat veřejnou společnost. Hraje významnou roli v otázkách regulace výroby a uvádění nových výrobků na trh. V neposlední řadě provádí inspekční kontroly u výrobců, kteří dodávají své produkty na severoamerický trh [13].

Řízení kvality ve zdravotnictví se stalo velmi diskutovaným tématem nejen výrobců, ale i spotřebitelů. Současnou podobu SVP udala právě americká FDA, která jako první kladla důraz na dodržování kvality produktů. Po technické stránce ustanovila FDA 3 koncepty, které směřují k hodnotícím procesům: postupy v oboru řízení rizik, postupy v oboru řízení kvality a technologií výroby ve zdravotnictví. Prioritními směrnici FDA jsou Code of Federal Regulation 210, 211 (CFR 210, 211). Předpisy CRF 210 se zaměřují

na současnou SVP. Dále stanovují požadavky na výrobu, zpracování, balení či zásobování léčiv, které musí být dodrženy kvůli zajištění bezpečnosti a kvality. CFR 211 se zabývá spíše sekundárními procesy, jako je například administrativa a distribuce jdoucí k samotným spotřebitelům [14].

Stejně jako v Evropské unii, respektive v České republice je i v USA vydávána obdoba lékopisu pod názvem USP-NF (United States Pharmacopeia and National Formulary), který každoročně vydáván vědeckou nezávislou organizací United States Pharmacopeial Convention. USP-NF monografie obsahuje specifikace léčivých a pomocných látek, jejich kritéria přijatelnosti či jednotlivé způsoby testování, která pomáhají vyrobit bezpečný a funkční léčivý přípravek [15].

Závěrem je nutné podotknout, že zákony, předpisy a požadavky správné výrobní praxe se liší po celém světě. Snahou většiny zemí je však sjednotit předpisy tak, aby korespondovaly se zákony dané země a zároveň měly stejnou podobu v globálním měřítku [16].

1.3 Vybraná legislativa zdravotnických prostředků

V rámci Evropské unie je snaha všechny předpisy a nařízení sjednotit, tak aby mohly být na trh uváděny všechny zdravotnické prostředky (ZP) výrobců EU. Z toho vyplývá, že nařízení v ČR korespondují s nařízeními Evropské unie [7].

Nejdůležitější legislativním pilířem pro zdravotnické prostředky je v ČR zákon o zdravotnických prostředcích č. 268/2014 Sb., a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, který nabyl platnosti 1. 4. 2015. Tento zákon vymezuje a kategorizuje zdravotnické prostředky. Dále stanovuje klinické hodnocení a hodnocení funkční způsobilosti, popisuje registraci a notifikaci, distribuci a dovoz či definuje podmínky předepisování, výdeje, prodeje a používání. Dále například popisuje systém vigilance, revize a servisu [17].

Zdravotnickým prostředkem (ZP) se podle zákona rozumí nástroj, přístroj, zařízení, programové vybavení, materiál nebo jiný předmět, použitý samostatně nebo v kombinaci, spolu s příslušenstvím, včetně programového vybavení určeného jeho výrobcem ke specifickému použití pro diagnostické nebo léčebné účely a nezbytného k jeho správnému použití, určený výrobcem pro použití u člověka za účelem [18]:

- a) stanovení diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění choroby,
- b) stanovení diagnózy, monitorování, léčby, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení,
- c) vyšetřování, náhrady nebo modifikace anatomické struktury nebo fyziologického procesu,
- d) kontroly početí,

a který nedosahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena. Podle tohoto obecného vymezení, je zdravotnickým prostředkem především aktivní implantabilní ZP, diagnostický ZP in vitro, individuálně zhotovený ZP, výrobek určený k podání léčiva a další [18].

Zákon definuje, co mezi zdravotnické prostředky nepatří jako například léčivý přípravek, doplněk stravy, kosmetický prostředek, transplantát či buňka lidského původu, stejně tak jako lidská krev a výrobek z ní. Dále rozděluje ZP do čtyřech tříd zdravotního rizika (I, IIa, IIb, III), a to vzestupně podle míry rizika plynoucího z použití [17].

Výkon státní správy mají na starosti dva příslušné orgány, Ministerstvo zdravotnictví a Státní ústav pro kontrolu léčiv. Ministerstvo zdravotnictví rozhoduje o stažení ZP z trhu, upravuje, pozastavuje či ruší stanovisko o autorizaci, spravuje Registr ZP. Podílí se na spolupráci s Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví, s notifikovanými osobami a Státním ústavem pro kontrolu léčiv [17].

Státní ústav pro kontrolu léčiv rozhoduje například o zařazení ZP do příslušné kategorie podle míry rizika. Dále například registruje výrobce, distributory, dovozce, notifikované osoby a notifikuje ZP, které následně zařazuje do Registru zdravotnických prostředků. Údaje o ZP následně předává do Evropské databanky zdravotnických prostředků [17].

Dalším důležitým zákonem je zákon číslo 22/1997 Sb. zákon o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů. Zákon upravuje způsob stanovování technických požadavků na výrobky, práva a povinnosti osob, které uvádějí nebo distribuují výrobky. Dále definuje technické předpisy a normy, státní zkušebnictví a práva a povinnosti osob, které se podílejí na tvorbě norem či uplatňování českých technických norem. V návaznosti na předpis Evropského společenství upravuje akreditaci subjektů posuzování shody [19].

K zákonům jsou vydávány různé nařízení vlády a vyhlášky, které tyto zákony doplňují a specifikují. Důležitým nařízením vlády je nařízení č. 54/2015 Sb., o technických požadavcích na zdravotnické prostředky, nařízení vlády č. 55/2015 Sb., o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky a č. 56/2015 Sb., o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Důležité vyhlášky jsou 61/2015 Vyhláška o stanovení výše náhrad výdajů za odborné úkony provedené Státním ústavem pro kontrolu léčiv podle zákona o zdravotnických prostředcích a 62/2015 Vyhláška o provedení některých ustanovení zákona o zdravotnických prostředcích [8].

Na evropský trh lze uvést pouze takový ZP, u kterého byla stanoveným způsobem posouzena shoda jeho vlastností s požadavky nařízení vlády č. 54/2015 Sb. v platném znění (směrnice Rady 93/42/EHS). Dále musí být prokázáno, že ZP vyhovuje základním požadavkům, je opatřen označením shody CE, ke kterému výrobce vydal písemné ES prohlášení o shodě [20].

V České republice jsou pouze dva autorizované, respektive notifikované orgány, které mohou u ZP posoudit shodu. Jedná se o Institut pro testování a certifikaci a Elektrotechnický zkušební ústav [7].

Údaje o ZP uvedených na trh v ČR jsou evidovány v Registru zdravotnických prostředků (RZPRO), který spravuje MZČR. V tomto informačním systému veřejné správy jsou dále shromažďovány informace například o nežádoucích příhodách a nápravných opatřeních, prováděných klinických zkouškách či prováděných hodnoceních funkční způsobilosti jednotlivých ZP. Informace z RZPRO jsou sdíleny s centrální databází zdravotnických prostředků Eudamed, jejíž hlavní funkcí je dohled na trhem se ZP v rámci Evropské unie [17, 21].

Zdravotnické prostředky jsou ve Spojených státech amerických regulovány prostřednictvím FDA v rámci Center for Devices and Radiological Health (CDRH), jehož hlavním úkolem je zabezpečení ochrany a veřejného zdraví prostřednictvím zajištění kvality, účinnosti a bezpečnosti zdravotnických prostředků. CDRH dále podporuje inovace a informuje širokou veřejnost o ZP [3, 13].

1.4 Podpůrné metody řízení kvality

Existuje celá řada organizací, institucí či pouhých metod a norem, které zajišťují, vyhodnocují a napomáhají zvýšit úroveň kvality léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků, a to od fáze vývoje až po distribuci a prodej.

Za jednu z hlavních podpůrných metod řízení kvality lze považovat systém mezinárodních standardů spojených s kvalitou, označovaných jako ISO normy (International Organization for Standardization). Konkrétně ISO řady 9000 napomáhají organizacím prokázat schopnost vyrobit produkt v souladu se všemi požadavky. Jedná se o univerzální normy pro systematické a transparentní řízení kvality. Tyto normy se začaly formovat ve 20. letech minulého století s rozšířením sériové výroby, kdy byl kladen požadavek na vytvoření systému, který by nastavil stálou kvalitu výroby bez nutnosti testování každého výrobku zvlášť [22].

Velmi využívána je potom norma ISO 9001, jež podporuje používání procesního přístupu při utváření a aplikaci systému managementu kvality. Klade důraz na potřeby zákazníka a neustálé zlepšování všech činností napříč organizací [22].

Dále možno uvést například technickou normu ČSN EN ISO 13485. Je to mezinárodně uznávaná norma systému managementu kvality, která rozšiřuje normu 9001 o požadavky na řízení kvality u zdravotnických prostředků. Norma ČSN ISO 14971 Zdravotnické prostředky - aplikace řízení rizika pro Zdravotnické prostředky popisuje procesy, kterými může výrobce identifikovat, odhadovat, vyhodnocovat související rizika [22, 23].

Výrobce léčivých přípravků musí například zohlednit normu ČSN EN ISO 17351 Obaly - Braillovo písmo na obalech pro léčivé přípravky, která definuje umístění Braillova písma na obalovém materiálu LP [22, 23].

Je využívána celá řada dalších norem, ať již mezinárodních nebo národních, které mohou firmy zakomponovat do své strategie. Používání je doporučeno a jejich hlavním úkolem je standardizace postupů, materiálů, výrobního zařízení s cíli vedoucími k efektivnějšímu řízení kvality.

Systém ISO a SVP jsou systémy vedoucí k jistění a řízení kvality. Hlavní rozdíly mezi těmito systémy jsou následující: SVP má podporu v zákoně každého příslušného státu. To znamená, že všechny kroky spojené s výrobou musí být v souladu s těmito zásadami. Na rozdíl od toho ISO je dobrovolný systém jakosti a certifikace, kterou společnost může získat při dodržení norem a je výhodná například pro jejich provoz nebo marketingové strategie. Normy ISO jsou určeny pro průmysl obecně. SVP je používána především pro farmaceutický průmysl, zpracování krevních derivátů a potravinářský průmysl některých zemí USA [8, 22].

Tab. 1 Srovnání SVP a ISO [zdroj: vlastní]

SVP	ISO
stanovena zákonem	dobrovolný
farmaceutický průmysl	průmysl obecně
základ systému jakosti	norma jakosti

Mezi další nástroje pro řízení kvality patří Total Quality Management (TQM). Je to metoda strategického řízení a manažerské filozofie zaměřující se na maximální efektivitu a výkonnost s nejmenšími možnými náklady při maximálním využití lidských a materiálních zdrojích. Klade důraz na neustále zlepšování a zabezpečování kvality. Tato metoda se začala formovat ve druhé polovině 20. století v Japonsku, následně se začala používat v USA a Evropě. Nyní je multioborově používána v celosvětovém [14].

Další velmi rozšířenou metodou je Six Sigma, která byla vyvinuta společností Motorola. Jedná se o firemní filozofii, která se soustředí na nepřetržité inovace skrze porozumění a predikci potřeb zákazníků. Tyto inovace jsou založeny na cyklu DMAIC, který je aplikovatelný pro zlepšování kvality procesů, výrobků i služeb. DMAIC je akronym k definuj, měř, analyzuj, zlepšuj a kontroluj. Metoda Six Sigma umožňuje společností výrazně navýšit zisk, efektivně využívat zdroje, zvyšovat produktivitu, redukovat podpurné procesy, minimalizovat negativní jevy [24].

Zajištěním kvality výrobků se také zabývá metoda například Quality by Design (QbD), která je zaměřena na předdefinování kvality již v počátečních fázích vývoje výrobku. QbD začíná stanovením cílů výsledného výrobku. Klade důraz na produkt a na pochopení jednotlivých kroků výroby. Výsledná kvalita výrobku je zajištěna neustálým kontrolováním v průběhu výroby a zhodnocena analýzami rizik jednotlivých kroků.

Byla navázána spolupráce s konkrétní farmaceutickou firmou. Jedná o farmaceutickou firmu střední velikosti, která je tradičním výrobcem léčivých přípravků, zdravotnických prostředků, doplňků stravy a bylinné kosmetiky. Firma se řídí všemi povinnými legislativními požadavky a nařízeními České republiky, především zákonem o léčivech a zásadami správné výrobní praxe u léčivých přípravků, a zákonem o zdravotnických prostředcích u zdravotnických prostředků. Firma využívá pro řízení rizik metodu Analýzu nebezpečí a kritických kontrolních bodů (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP)

Metoda QbD byla vybrána jako hlavní metoda, která bude aplikována v konkrétním zařízení. Bylo tak rozhodnuto především z důvodu, že je tato metoda zaměřena na vývoj nových produktů. Ostatní uvažované metody byly spíše metodami celopodnikovými, proto bylo usouzeno, že metoda QbD bude mít pro danou firmu větší přínos.

Byly nalezeny studie, které se zabývají problematikou QbD a její aplikací ve farmaceutickém průmyslu. V tabulce 2 jsou zaznamenány studie, ze kterých bylo čerpáno. Byly vybírány takové studie, které se zabývaly podrobným teoretickým popisem metody, popřípadě zachycovaly konkrétní případové studie. V těchto studiích byly vysvětleny jednotlivé kroky a postupy, které budou aplikovány na konkrétní farmaceutickou firmu.

Tab. 2 Studie QbD [zdroj: vlastní]

Číslo studie	Autor	Název článku	Rok	Záměr studie	Reference
1	Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, et al.	Understanding pharmaceutical quality by design	2014	Podrobný popis metody QbD	[25]
2	Rathore, Anurag S Winkle, Helen	Quality by design for biopharmaceuticals	2009	Implementace metody QbD	[26]
3	Rathore, Anurag S.	Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products.	2009	Podrobný popis metody QbD	[27]
4	Sangshetti N, Deshpande, M., et al	Quality by design approach: Regulatory need	2014	Podrobný popis metody, popis legislativy	[28]
5	Rathore, Anurag S.	Quality by Design (QbD) - Based Process Development for Purification of a Biotherapeutic	2016	Případová studie použití QbD pro biotechnologický produkt	[29]
6	Harms j., Wang X., et al.	Defining Process Design Space for Biotech Products: Case study of <i>Pichia pastoris</i> Fermentation	2008	Případová studie definování Process design space pro fermentaci <i>Pichia Pastoris</i>	[30]
7	Lawrence X. Yu,	Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control	2008	Popis metody a implementace QbD	[31]
8	Caroo N., Shamsher a., et.al.	Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets	2011	Případová studie aplikace QbD pro disperzní tabletu	[32]
9	Verma S., Lan Y., et al	Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation	2009	Popis metody QbD přípravy nanosuspenze pro indomethacin	[33]
10	Keneett Ron, Kenett Dan	Quality by Design applications in biosimilar pharmaceutical products	2008	Popis analytických metod používaných k implementaci QbD	[34]
11	Vogt Frederick, Kord Alireza	Development of Quality-by-design analytical methods	2011	Popis použití analytických a statistických metod používaných k implementaci QbD	[35]

2 Metodika práce

Na základě znalosti současného stavu problematiky, legislativy Evropské unie, respektive České republiky a prostudování procesů ve firmě, byla jako hlavní metoda v této diplomové práci vybrána metoda Quality by Design. V následující kapitole bude tato metoda podrobně popsána.

2.1 Quality by Design

Quality by Design (QbD) je koncept, který jako první popsal Dr. Joseph Moses Juran. Tento odborník na kvalitu věřil, že by s kvalitou daného výrobku mělo být počítáno již v počátečních fázích výroby, respektive vývoje, a že většina problémů spojených s kvalitou má souvislost s vývojem výrobku jako takového [25, 27].

FDA si začalo uvědomovat, že se farmaceutické firmy potýkají s čím dál striktnějšími regulačními předpisy, a že je po nich ve výrobních procesech vyžadováno více a více kontrol. K řešení této záležitosti FDA v roce 2002 zavedla změny skrze GMP (good manufacturing practice). Předpoklady byly zmíněny v Process Analytical Technology (PAT), která je chápána jako systém pro navrhování, analýzu a kontrolu výrobních procesů založených na faktorech majících vliv na kvalitu finálního produktu. V roce 2005 FDA zmínila metodu QbD jako systematický způsob řešení problémů spojených s kvalitou. FDA dále stanovila, že rok 2013 je brán jako rok implementace QbD pro generická léčiva [28].

Mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH) zahrnuje v roce 2005 metodu QbD do svých směrnic, a to především v Q8 (R2) Pharmaceutical Development, Q9 Quality Risk Management a Q10 Pharmaceutical Quality System. Tyto dokumenty sice poskytují definici jednotlivých bodů metody, nicméně v nich není podrobně popsáno, jak při implementaci metody postupovat. Směrnice byly vyvinuty tak, aby mohly být aplikovatelné v USA, Japonsku i Evropské Unii. Jelikož jsou nařízení České Republiky shodné s nařízením Evropské Unie, lze usuzovat, že přístup QbD je aplikovatelný na EU, respektive na Českou Republiku [27, 28].

Metoda QbD zahrnuje následující kroky [36]:

- identifikace Quality Target Product Profile, QTTP (kvalitativní parametry produktu),
- stanovení Critical Quality Attributes, CQA (kritické atributy produktu),
- definování Product Design Space (návrh produktu) a Process Design Space (návrh procesu),
- definování strategie kontrol,
- proces validace, ověřování a sledování.

Následující tabulka zobrazuje některé potenciální rozdíly mezi tím, co může být považováno za minimální přístup a rozšířený přístup dle konceptu Quality by Design. Jsou zde zohledněny různé aspekty farmaceutického vývoje a management životního cyklu produktu. Toto porovnání je myšleno pouze jako pomůcka pro lepší pochopení rozsahu potenciálních přístupů k farmaceutickému vývoji, resp. není definován konkrétní přístup,

který by si společnosti měly zvolit. Rozšířený přístup, kde se zakládá Design Space nebo využívá testování v reálném čase, není bezpodmínečně očekávaný. Současná praxe ve farmaceutickém průmyslu se mění a zpravidla se nachází mezi oběma níže uvedenými přístupy [12].

Tab. 3 Srovnání minimálního přístupu a metody QbD [12]

Aspekt	Minimální přístup	Rozšířený přístup (Quality by Design)
Celkový farmaceutický vývoj	<ul style="list-style-type: none"> • Především empirický • Výzkum často zaměřen pouze na jednu proměnnou v čase 	<ul style="list-style-type: none"> • Systematický, znalost atributů materiálu a procesních parametrů vstupujících do CQA • Zkoušky s více proměnnými sloužící k pochopení produktu a procesu • Založení Design Space • Využití PAT nástrojů
Výrobní proces	<ul style="list-style-type: none"> • Fixní • Validace primárně založená na počáteční velikosti dávky • Zaměřený na optimalizaci a reprodukovatelnost 	<ul style="list-style-type: none"> • Nastavitelný v rozhraní Design Space • Stálá validace a průběžná verifikace procesu • Zaměřen na strategii kontroly a robustnost • Použití statistických metod kontroly procesu
Kontroly procesu	<ul style="list-style-type: none"> • Testy primárně zaměřeny na rozhodnutí pokračovat/nepokračovat během procesu • Offline analýzy 	<ul style="list-style-type: none"> • Využití PAT nástrojů s kladnou zpětnou vazbou a regulací • Operace procesu sledovány a směřovány k neustálé snaze o schválení
Specifikace produktu	<ul style="list-style-type: none"> • Primární možnosti kontroly • Založený na skupině dat přístupných v době registrace 	<ul style="list-style-type: none"> • Část celkové strategie kontroly kvality • Založený na požadovaném provedení produktu s příslušnými údaji
Strategie kontroly	<ul style="list-style-type: none"> • Kvalita léčiva kontrolována zejména podle meziproductů a testováním konečných výrobků 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvalita léčiva zajištěna strategií kontroly zaměřené na produkt a proces • Prosazované kontroly kvality s možností testování v reálném čase nebo redukováného testování konečných produktů
Management životního cyklu produktu	<ul style="list-style-type: none"> • Reaktivní (řešení problémů a nápravná opatření) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preventivní kroky • Podpora neustálým zlepšováním

Jelikož je metoda QbD poměrně nová a v České republice nerozšířená, neexistují v českém jazyce pro odborné výrazy ustálená spojení. Z tohoto důvodu bude v práci používána anglická terminologie.

2.1.1 Cíle QbD

Mezi hlavní cíle přístupu QbD patří redukovat variabilitu a vady produktu. Díky metodě QbD dochází ke zvyšování efektivity výrobku, výroby a vývoje produktu jako takového. V tomto přístupu je důležité stanovení klíčových bodů a postupů. Klíčové prvky QbD zahrnují mimo jiné například QTPP (Quality Target Product Profile, kvalitativní parametry produktu), Product design space, Process design space, kontrolní strategii a neustálé zlepšování. Předchozí znalosti, posouzení rizik na bázi analýzy rizik, DoE (Design of Experiments) a PAT (Process Analytical Technology) jsou nástroje k usnadnění implementace QbD [25, 26].

QbD je systematický přístup k vývoji výrobních procesů, který začíná s předem definovanými cíli, klade důraz na znalost produktu i procesu, a také na kontrolu na základě předešlých zkušeností a řízení rizik. Cíle metody QbD mohou například obsahovat [25]:

- dosažení smysluplných požadavků kvality výrobku, které jsou stanoveny na základě klinických zkoušek,
- zvýšení procesní kapacity, snížení variability a vady výrobků tím, že dojde k pochopení a následnému zlepšení plánování výroby, procesů a metod řízení,
- zlepšení analýzy příčin.

V přístupu k vývoji produktů podle QbD stanovuje výrobce vlastnosti, které jsou kritické pro jakost z pohledu pacienta, převádí je do léčivého přípravku kritickými atributy kvality (CQA) a určuje vztah mezi složením a výrobními parametry. Díky dobře stanoveným CQA se k pacientovi dostane pouze takový lék, který splňuje všechny takto nastavené parametry. Přístup QbD se skládá z následujících prvků [25, 28]:

1. Kvalitativní parametry produktu (QTPP), ze kterého se identifikují kritické atributy kvality (CQA) daného léčivého přípravku
2. Návrhy produktu (Product design), včetně identifikace kritických atributů materiálu (CMA, Critical Material Attributes)
3. Návrh procesu (Process design), včetně identifikace kritických parametrů procesu (CPP, Critical Process Parameters) a důkladné pochopení principů ve větším měřítku, spojující CMA a CPP do CQA
4. Podrobné definování kontrolní strategie, která zahrnuje kontroly specifikace složení léčiva, pomocných látek, stejně jako kontroly každého kroku výrobního procesu
5. Ověřování, sledování a neustálé zlepšování

2.1.2 Identifikace QTPP (Quality Target Product Profile)

Kvalitativní parametry produktu byly definovány jako prospektivní souhrn vlastností léčivého produktu, kterých bude v ideálním případě dosaženo k zajištění požadované kvality. V úvahu je brána bezpečnost a účinnost léčivého přípravku. Definování QTPP tvoří hlavní pilíř metody. Chybné definování a nastavení QTPP může vést k selhání celého

procesu implementace, z čehož vyplývá, že výsledný produkt nebude splňovat potřebné požadavky na kvalitu. QTTP mohou zahrnovat následující [12, 26]:

- účel použití v klinickém prostředí, způsob podání, léková forma, místo působení,
- velikost dávky,
- obalový materiál,
- terapeutická skupina uvolnění nebo dodání a atributy ovlivňující farmakokinetické vlastnosti (např. rozpouštění a aerodynamický výkon), vhodné lékové formy léčivého produktu
- kritéria kvality léčivého přípravku (např. sterilita, čistota, stabilita, a uvolňování léku), vhodná pro produkt zamýšlený pro trh.

2.1.3 Identifikace CQA (Critical Quality Attributes)

Po úspěšném stanovení QTTP, je dalším krokem identifikace kritických atributů kvality (CQA). CQA jsou fyzikální, chemické, biologické nebo mikrobiologické vlastnosti či charakteristiky výsledného produktu, které by měly být v rámci příslušného limitu nebo rozsahu dodrženy k zajištění požadované kvality výrobku. Obvykle jsou spojeny s léčivou látkou, pomocnou látkou, meziproduktem či s léčivem [12].

CQA pevných orálních léčiv obvykle zahrnují ty aspekty, které ovlivňují čistotu produktu, sílu, uvolňování účinné látky a stabilitu. U léků s podáním jiným než ústním, mohou CQA navíc zahrnovat více specifických vlastností, mezi které můžeme například zařadit aerodynamické vlastnosti léčiv sloužících k inhalaci nebo adhezní vlastnosti transdermálních náplastí. Další kritické atributy kvality léčivého přípravku mohou být jednotnost obsahu, degradační produkty, zbytková rozpouštědla, uvolňování nebo rozpouštění léčiva, vlhkost, mikrobiální limity a jiné fyzikální vlastnosti, jako je barva, tvar, velikost, zápach nebo drobivost [12, 28].

Identifikace CQA se nejlépe provádí pomocí analýzy rizik, která napomáhá určit, které atributy kritické jsou, a které nikoliv. Většina studií, které se zabývaly implementací metody QbD, používaly analýzu rizik FMEA. Nicméně ICH ve svých regulích uvádí výčet všech možných analýz rizik, který je možno při zavádění metody použít. Například FTA, Ishikawův diagram nebo HACCP. Není důležitý typ použité metody analýzy rizik, nýbrž správně definované CAQ. Důsledkem špatně definovaných či nedefinovaných QTTP a CQA, totiž dochází ke zbytečnému plýtvání cennými zdroji i časem [26, 27].

2.1.4 Produkt design space

V minulých letech se v QbD přístupu soustředila větší pozornost především na Process design (navrhování procesů), jeho pochopení a řízení, které je popsáno ve směrnici Q8. Je třeba zdůraznit, že Product design (návrh produktu), jeho porozumění a řízení je stejně tak důležité jako Process design. Product design určuje, zda je produkt schopen uspokojit potřeby koncových uživatelů, které jsou potvrzeny klinickými studiemi. Dále také určuje, zda je produkt použitelný po celou dobu životnosti, což se potvrzuje pomocí studií stability² [25, 27].

² Studie stability - účelem zkoušek stability je prokázat, jak se mění kvalita látky nebo přípravku v čase, vlivem různých faktorů jako je teplota, vlhkost a světlo, doporučit podmínky uchovávání a stanovit dobu použitelnosti přípravku

Hlavním cílem Product design je vyvinout stabilní produkt, který bude splňovat požadované QTPP po celou dobu trvanlivosti. Klíčové prvky jsou následující [25]:

- fyzikální, chemická a biologická charakterizace léčivé látky,
- identifikace a výběr typu pomocné látky a její funkce (jakosti), znalost kolísavosti vlastní pomocné látky
- interakce léčiva a pomocné látky,
- formulování a identifikace CMA (Critical Material Attributes) pomocných a léčivých látek.

K navrhnutí a vyvinutí stálého léčivého přípravku s předem definovanými CQA, musí být při jeho vývoji důkladně promyšleny fyzikální, chemické a biologické vlastnosti léčivé látky. Fyzikální vlastnosti zahrnují fyzikální popis (rozdělení velikosti a morfologii částic), polymorfismus a formu transformace, rozpustnost ve vodě, pH, rychlost rozpouštění, hygroskopičnost a teplotu tání. Chemické vlastnosti zahrnují pKa, chemickou stabilitu v pevném stavu a v roztoku, stejně tak jako fotolytickou a oxidační stabilitu. Biologické vlastnosti mohou obsahovat rozdělovací koeficient, membránovou propustnost a biologickou dostupnost [25].

Farmaceutické pomocné látky jsou složky léčivého přípravku, je ovšem nutné je odlišit od hlavních aktivních komponent léku. Mezi hlavní funkce pomocných látek patří zejména [25]:

- pomoc při zpracování lékové formy v průběhu její výroby,
- ochrana, podpora nebo zvýšení stability a biologické dostupnosti, popřípadě snášenlivosti léčivého přípravku,
- pomoc při identifikaci výrobku,
- možný vliv na účinnost LP nebo zabezpečení stálosti během skladování nebo užívání.

V USA jsou pomocné látky rozděleny do 42 skupin, a to podle jejich funkce. V České republice jsou uvedeny spolu se seznamem léčivých látek ve vyhlášce č. 85/2008 Sb., o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, která je součástí zákona o léčivech č. 378/2007 Sb.) [25, 37].

Běžně používané pomocné látky zahrnují pojiva, dezintegrační činidla, plniva (ředidla), lubrikanty, glidanty, látky napomáhající slisování, barvy, sladidla, konzervační činidla, suspenzační/ dispergační činidla, pH modifikátory/ tlumící látky, tonizační činidla, filmtvorné látky a povlaky, příchutě a tiskařské barvy. Ve schválených léčivých přípravcích musí být dle FDA dodrženy bezpečnostní limity těchto látek [25].

Je dobře známo, že pomocné látky mohou být významným zdrojem variability léčiv. Navzdory tomu, že pomocné látky mohou měnit stabilitu, funkčnost nebo biologickou dostupnost léčivých přípravků, obecné principy při jejich výběru nejsou dobře definované. Často jsou například vybírány bez systematických testů kompatibility léčivo-pomocná látka. Aby se zabránilo nákladným plýtvání materiálu a zpoždění výroby, ICH ve směrnici Q8 (Pharmaceutical development) doporučuje studie kompatibility látek s cílem predikce vývoje. Systematické studie kompatibility nabízejí několik výhod: minimalizace neočekávaných problémů se stabilitou, které obvykle vedou

ke zvýšené době vývoje a nákladů; maximalizace stability, a tím i životnost léčivého přípravku; lepší pochopení vztahu interakce mezi léčivem a pomocnou látkou [25].

Léčivé látky, pomocné látky a jiné vstupní materiály mohou mít mnoho kritických atributů materiálu (CMA). CMA jsou fyzikální, chemické, biologické nebo mikrobiologické vlastnosti nebo charakteristika vstupního materiálu, která by měly být v souladu s vybranými parametry pro zajištění požadované jakosti léčiva. Je nutné odlišit CMA od CQA. CQA jsou atributy výstupních materiálů, včetně meziproductů a konečných produktů léčivého produktu, zatímco CMA jsou atributy vstupních materiálů, včetně léčivých a pomocných látek [25].

Porozumění produktu zahrnuje schopnost propojit vstupní CMA na výstupní CQA. Prvky porozumění produktu mohou zahrnovat [25]:

1. Identifikace všech možných známých atributů vstupního materiálu, které by mohly mít dopad na výsledný produkt.
2. Použití analýzy rizik a jiných vědeckých poznatků k identifikaci potenciálních rizikových atributů.
3. Stanovení úrovně nebo rozsahu potenciálně rizikového materiálu.
4. Provedení zkoušek za použití DoE (pokud je možné jejich použití).
5. Analýza používaných dat, a pokud je to možné, určení, zda jsou atributy kritické.
6. Vypracování strategie kontroly.

2.1.5 Process design space

Process design space popisuje a zachycuje konkrétní postupy jednotlivých operací. V tomto kroku je nutné stanovení jednotlivých kritických parametrů procesu (Critical Process Parametres, CPP), které by mohly ovlivnit celkový výsledný proces, a tím i kvalitu výsledného produktu [27, 30].

Farmaceutický výrobní proces se obvykle skládá z řady jednotkových operací, které mohou být prováděny v dávkovém režimu nebo v kontinuální výrobě. Jednotková operace je individuální činnost, která zahrnuje fyzikální nebo chemické změny, jako je mísení, mletí, granulace, sušení, komprese a nanášení barvy. Výrobní proces je správně nastaven, pokud mají všechny jednotkové operace definovány a popsány všechny kritické zdroje variability [25].

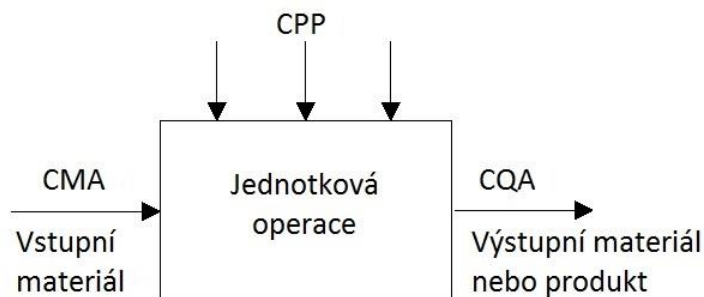
Následující kroky slouží k pochopení procesu [25]:

1. Identifikace všech možných parametrů procesu, které by mohly mít dopad na jeho výsledek
2. Použití analýzy rizik a jiných vědeckých poznatků k identifikaci potenciálních rizikových atributů
3. Stanovení úrovně nebo rozsahu pro potenciálně rizikové parametry
4. Provedení zkoušek za použití DoE (pokud je možné jejich použití)
5. Vypracování strategie kontroly.

Process Robustness je definován jako schopnost procesu tolerovat variabilitu materiálu, změny v procesech a vybavení, a to bez negativního dopadu na kvalitu. Právě díky tomuto procesu je možné ovlivnit přijatelnou kvalitu. Parametry vstupních materiálů i procesů, by měly být v toleranci. Rozdíly mezi CPP a CMA jsou detekovány v procesu robustnosti. V tomto rozboru jsou stanoveny limity CPP a CMA, v nichž je zaručena kvalita léčivého

přípravku. Vztah mezi vstupy CMA a CPP a výstupy CQA je znázorněn na obrázku 2 [12, 25].

Z obrázku je patrné, že vstupní materiály a jejich kritické hodnoty, stejně tak jako popsané procesy s kritickými parametry, ovlivňují současně výstup celého produktu. Je tedy důležité, aby byly všechny parametry na vstupu dobře definovány a zajištěny, tak aby nedocházelo k ovlivnění vyrobeného léčivého přípravku.

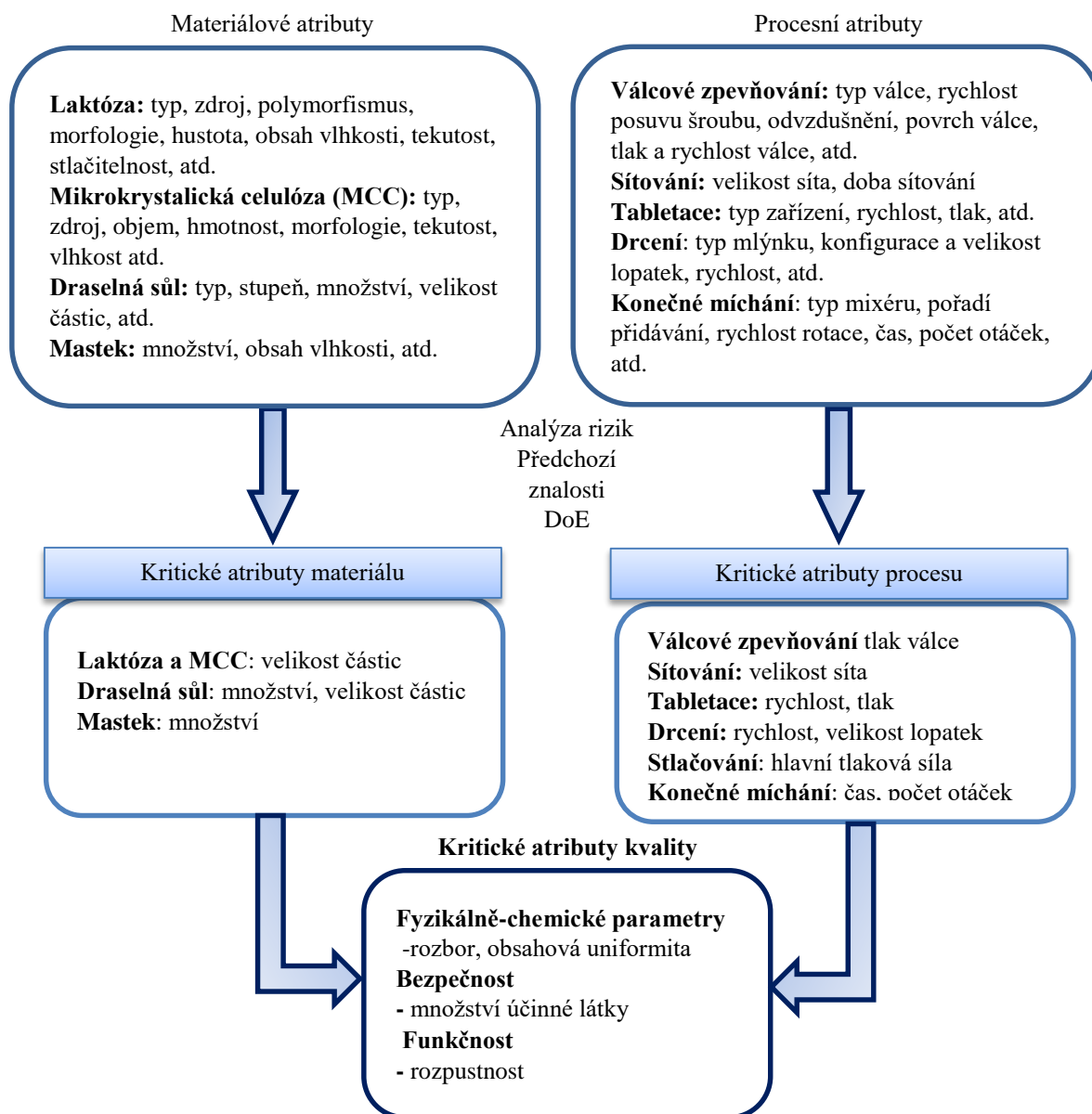


Obr. 2 Schéma vstupních a výstupních parametrů [25]

Směrnice ICH Q8 (R2) definuje Design Space, jako multidimenzionální kombinaci a interakci vstupních proměnných (např. atributy materiálu) a procesních parametrů, u kterých bylo prokázáno, že poskytují požadovanou kvalitu. Všechny stanovené parametry a atributy by se měly pohybovat v rozmezí takto stanoveného Design space. Pohyby mimo tento prostor jsou považovány za selhání, ať už jednotlivých procesů nebo materiálů. Design Space je sice navržen konkrétním výrobcem, který nicméně musí zohlednit nařízené parametry regulačních orgánů. Tím jsou myšleny například parametry vstupních materiálů, které přesně určuje Český lékopis [25].

Farmaceutické výrobky jsou často vyráběny kombinací jednotkových operací. Například tablety připravovány přímým lisováním mohou zahrnovat míchání a stlačování. Nicméně pokud jsou tablety připravovány za mokra granulací, jednotkové operace mohou zahrnovat mixování, granulování, mokré mletí, sušení, mletí za sucha, zvlhčování, stlačování, barvení nebo balení. V takových případech se výstup první jednotkové operace stává vstupem následující jednotkové operace. Pochody mohou být prováděny pro jednotlivé operace nebo pro jejich kombinace za účelem vymezení CMA, CPP a CQA [25].

Na obrázku 3 je znázorněn příklad stanovení CMA a CPP pro lék s okamžitým uvolňováním účinné látky. V horní části obrázku jsou vypsány materiállové, respektive procesní atributy, ze kterých jsou následně vybrány atributy kritické. Správné nastavení kritických atributů vede ke správnému nastavení QTTP, tedy k vyrobení bezpečného a funkčního LP [25].



Obr. 3 Schéma vztahu QTTP a CQA [25]

2.1.6 Strategie kontroly

Kontrolní strategie je klíčovým prvkem procesu QbD. ICH ve směrnici Q8 (R2) definuje strategii kontroly jako plánovaný soubor ovládacích prvků, které jsou odvozeny ze současně vyráběných produktů a jejich výrobních procesů. Kontrolní kroky mohou zahrnovat parametry a atributy léčivé látky, vstupní suroviny a materiály produktu, provozní zařízení, kontroly během procesu, specifikace konečného produktu [25, 36].

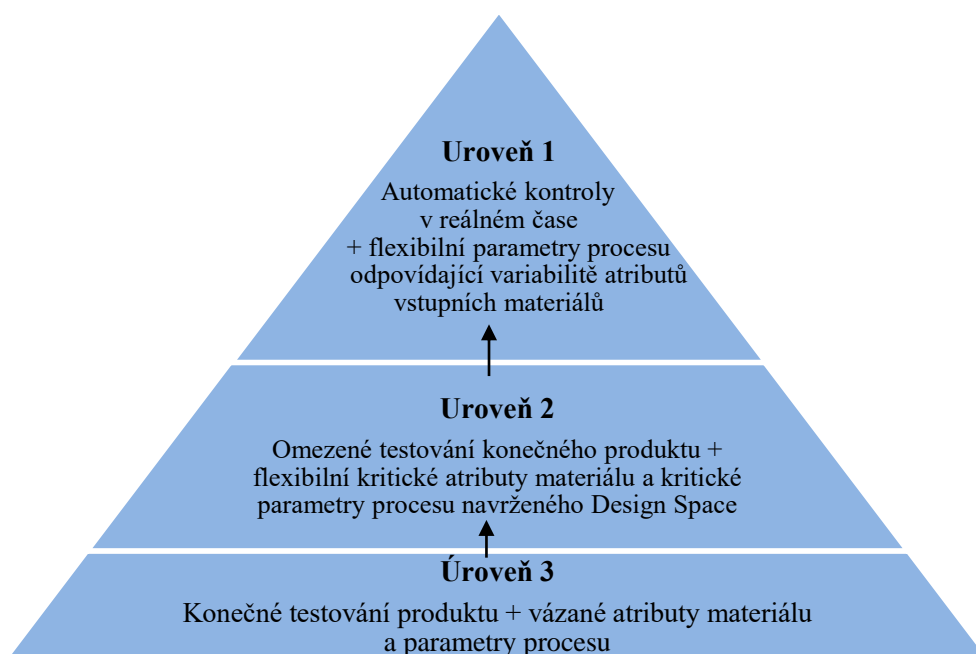
Strategie kontroly může zahrnovat následující, není to však limitující [25, 36]:

- kontrola atributů vstupního materiálu (např. léčivé a pomocné látky, základní balení materiálu) vychází ze zjištění jejich dopadu na jakost produktů nebo na jejich zpracovatelnost,
- kontroly specifikace výrobku/výrobků,

- ovládací prvky jednotkových operací, které mají vliv na následné zpracování nebo jakost výrobků (např. dopad sušení na rozklad a velikosti částic granulátu),
- sledování průběhu výroby nebo testování v reálném čase namísto testování konečného výrobku (např. měření a kontrola CQA během procesu),
- program monitoringu (např. plné testování výrobků v pravidelných intervalech) pro ověření verifikaci modelů.

V QbD je strategie kontrol zprostředkována cestou analýzy rizik, která bere v úvahu kritičnost CQA a kapacitu procesů. Kontrolní strategie může zahrnovat následující prvky: procesní kontroly, kontroly v průběhu procesu, monitorování procesů, kontroly popisů, srovnávací testování a testování stability [26].

Poznatky získané prostřednictvím vhodně navržené vývojové studie vrcholí zřízením kontrolní strategie. Jak je znázorněno na obrázku 4 strategie kontrol může zahrnovat tři úrovně kontroly [25]:



Obr. 4 Schéma implementace strategie kontrol [25]

Úroveň 1 využívá automatické technické kontroly pro monitorování CQA materiálů v reálném čase. Tato úroveň kontroly je nejvíce adaptivní. Atributy vstupního materiálu jsou monitorovány, procesní parametry jsou automaticky upraveny tak, aby se zajistilo, že CQA jsou soustavně kompatibilní se standardem stanovených kritérií přijatelnosti. Kontroly na této úrovni umožňují testování v reálném čase, které poskytují zvýšenou úroveň zajištění kvality v porovnání s tradičním testováním konečného produktu. Je třeba zmínit, že přijetí procesu analytické technologie (PAT) není jedinou možností, jak realizovat testování v reálném čase (např. použití prediktivních modelů jako náhradu za tradiční uvolňovací test, kde mohou být podmínky modelu definovány v tradičním procesu měření) [25].

Úroveň 2 se sestává z omezeného testování konečného produktu, vlastností materiálu a parametrů procesu v rámci zavedeného Design space. QbD nahrazuje znalost

produktu i procesu a usnadňuje tak identifikaci zdrojů variability. Pochopení dopadu, který má variabilita na materiály v procesu, následné zpracování a kvalita léčivých produktů poskytuje příležitost zlepšit ovládací prvky a napomáhá, aby na testování konečného produktu nebyl kladen takový důraz [25].

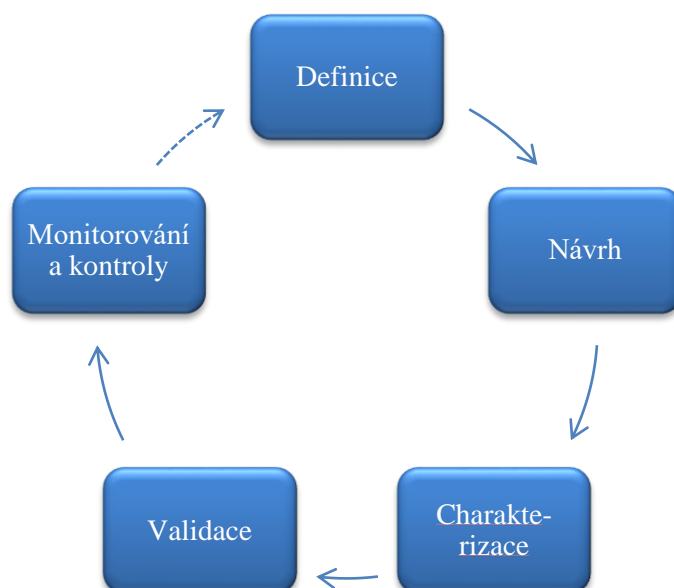
Stupeň 3 je úroveň kontroly běžně používaná ve farmaceutickém průmyslu. Tato kontrola závisí na rozsáhlém testování konečného výrobku a pevně vázaných atributech materiálu a procesních parametrech. [25].

2.1.7 Validace procesů, ověřování, sledování a neustálé zlepšování

Validace procesů se provádí po stanovení strategie kontroly. Je to dokumentovaný důkaz sloužící k prokazování, že budou reprodukovatelně vyráběny pouze výrobky definované kvality. Jedná se o sérii zkoušek, které dokazují, že je daný výrobní proces v souladu s navrženými procesními a materiálními parametry [27, 38].

Posledním krokem implementace metody QbD je ověřování, sledování a neustálé zlepšování celého výrobního procesu. V průběhu výroby daného produktu, respektive celé výrobní šarže, může docházet k četným změnám či inovacím. A to například změna dodavatele vstupních surovin nebo technologická inovace. To znamená, že se může měnit i stanovený Design space. Proto je nutné výrobu neustále monitorovat a ověřovat, popřípadě nově nastavit a upravit parametry Design space, tak aby nedocházelo k ovlivnění výsledné kvality produktu [26].

Na obrázku 5 jsou znázorněny jednotlivé kroky vývoje a výroby produktu při implementaci metody QbD. Tento obrázek ilustruje jednotlivé kroky během životního cyklu jednoho výrobku, respektive farmaceutického procesu. Přerušovaná čára mezi monitorováním a definicí reprezentuje změny v procesu, které jsou dány neustálým zlepšováním celého procesu [26].



Obr. 5 Schéma vývoje produktu [26]

2.2 Nástroje Quality by Design

V následující podkapitole budou popsány nástroje, které se mohou, ale nemusí při implementaci metody QbD používat. Mezi nejdůležitější nástroje patří bezpochyby posouzení míry rizik. Jednotlivé typy posouzení rizik byly již vyjmenovány v kapitole 1.1.5 Řízení rizika pro jakost. Nyní bude popsána Analýza nebezpečí a kritických kontrolních bodů, která bude sloužit jako nástroj implementace metody QbD pro konkrétní farmaceutickou firmu, respektive konkrétní výrobek. Tato analýza je již ve firmě úspěšně využívána, z toho důvodu byla upřednostněna před ostatními typy analýz.

Nejen při implementaci metody QbD, ale v celkovém přístupu k farmaceutickému vývoji a výrobě produktů, hrají významnou roli předešlé znalosti a zkušenosti společnosti, pracovníků. Zvláště při zavádění metody QbD hrají tyto zkušenosti velkou roli. To znamená, že pracovníci se zkušenosti z praxe jsou při zavádění takto rozsáhlých změn nepostradatelní [25].

2.2.1 Analýza nebezpečí a kritické kontrolní body

Analýza nebezpečí a kritických kontrolních bodů (HACCP, Hazard Analysis and Critical Control Points) umožňuje systematický a zároveň preventivní přístup sloužící k včasnému detekování jakosti, zdravotní nezávadnosti a spolehlivosti testovaného produktu. Je zaměřena na klíčové faktory, které ovlivňují bezpečnost a zdravotní nezávadnost produktů v celém výrobním řetězci od zpracování suroviny až po prodej finálního výrobku. Systém kritických bodů řídí fyzikální, biologická nebo chemická rizika, která mohou u produktů způsobit jejich znehodnocení, případně změnit výrobek na zdraví škodlivý [11].

HACCP analýza se zaměřuje na kontrolu v stanovených kritických kontrolních bodech. Měla by se stanovovat zvláště ke každému bodu výroby. Skládá se z následujících sedmi bodů [11, 39]:

1. Identifikace analýzy nebezpečí a preventivních opatření pro každý krok procesu
2. Identifikace kritických kontrolních bodů
3. Stanovení kritických limitů v kritických kontrolních bodech
4. Nastolení systému sledování kritických kontrolních bodů
5. Stanovení nápravných opatření, pokud monitorování ukáže, že kritický kontrolní bod není pod kontrolou
6. Zavedení systému ověřování účinnosti HACCP
7. Stanovení systému dokumentace a uchovávání záznamů

V prvním kroku je nejdůležitější důkladný rozbor a popis produktu jako například složení, struktura, zpracování, balení, skladování, účel použití a cílová skupina koncových uživatelů. Následuje konstrukce vývojového diagramu, respektive popis celého výrobního procesu. Do vývojového diagramu je nezbytné zahrnout všechny výrobní kroky, a to od základních surovin, přes samotnou výrobu, až po umístění finálního produktu na trh [39].

V druhém kroku se identifikují kritické kontrolní body (Critical Control Points, CPP), především pomocí logického přístupu nebo například použitím rozhodovacího stromu, lze však použít i jiné metody. Následuje stanovení kritických mezí ke každému CPP. Ty se týkají především extrémních hodnot, které se stále pohybují v přijatelných

mezích bezpečnosti, zdravotní nezávadnosti produktu. Jako příklad je možné uvést čas, teplota, vlhkost nebo pH [39].

Další důležitou součástí HACCP je zavedení systému sledování CPP pro zajištění shody se specifikovanými kritickými mezemi. Pokud monitorování prokáže ztrátu kontroly nad CPP, je nutné provést úpravy procesu a nápravná opatření, která musí být naplánována předem, aby nedocházelo ke zbytečným prostožům [39].

Následuje specifikování metod a postupů sloužících k ověřování účinnosti systému. Metody zahrnují především odběry vzorků, testy vybraných CPP, analýzy meziproductů a konečných produktů. Dalšími podpůrnými postupy jsou audity, validace kritických bodů a dalších. Posledním krokem je uchování dokumentace všech výše zmíněných postupů a procesů [39].

Postup aplikace HACCP v konkrétní firmě [zdroj: firemní dokumentace]

Aby bylo možné stanovit kritické body (kroky) ve výrobním procesu je nutné nejdříve stanovit význam rizika (V) a pravděpodobnost výskytu daného rizika (P). Celkové riziko je následně vyjádřeno jako míra rizika (MR), která se rovná součinu významu a pravděpodobnosti vzniku rizika.

Tabulka číslo 4 zobrazuje rozdělení významu rizika do pěti úrovní. Ke každému stupni byl přiřazen popis významu a bodové ohodnocení. Firma využívá pro stanovení významu rizika pětistupňovou škálu.

Tab. 4 Popis významu rizika [zdroj: firemní dokumentace]

Význam rizika (V)	Popis významu	Bodové ohodnocení
Bezvýznamný	Bez vlivu na jakost	1
Malý	Malý vliv na jakost	2
Střední	Ovlivnění jakosti	3
Velký	Ohrožení jakosti	4
Extrémní	Ztráta jakosti	5

Pravděpodobnost vzniku rizika, která je zachycena v následující tabulce, byla opět rozdělena do pěti úrovní. Ke každé úrovni byla přiřazena četnost vzniku a bodové ohodnocení. Firma využívá pouze pětiúrovňovou škálu hodnocení pravděpodobnosti vzniku rizika.

Tab. 5 Pravděpodobnost vzniku rizika [zdroj: firemní dokumentace]

Pravděpodobnost vzniku rizika (P)	Čestnost	Bodové ohodnocení
Zanedbatelná	< 0,01 %	1
Malá	0,01 - 0,5 %	2
Střední	0,5 - 7 %	3
Vysoká	7 - 17 %	4
Extrémní	> 17,1 %	5

Tabulka číslo 6 zachycuje hodnoty míry rizika. Tato stupnice byla zachována stejně jako u firmy.

Tab. 6 Míra rizika vady [zdroj: firemní dokumentace]

MR	Míra rizika vady
1 - 6	Žádná
7 - 17	Střední = CCP
18 - 25	Vysoká = úprava výrobního procesu

2.2.2 Process Analytical Technology (Procesní analytická technologie)

Součástí ovládací strategie může být Process Analytical Technology PAT. ICH Q8 (R2) doporučuje použití PAT pro kontrolu správně zavedeného a nastaveného Design space. PAT ve spojení s QbD přináší zefektivnění výrobního procesu pomocí neustálého sledování kritických parametrů během vývoje a výroby [25].

Hlavním cílem PAT je znalost a kontrola výrobního procesu prostřednictvím užití integrovaných chemických, fyzikálních, mikrobiologických, matematických metod a analýzy rizik. PAT již byla aplikována v různých odvětvích průmyslu po mnoho let se zaměřením se na úsporu nákladů a efektivitu výroby. Zavedení PAT přináší spoustu výhod a zlepšení v mnoha farmaceutických procesech. Výhodou je zejména zkrácení výrobního cyklu, snížení počtu zmetků ve výrobě a tím zvýšení efektivnosti celého provozu. Ve farmaceutickém průmyslu se objevilo již několik úspěšných provedení založených na PAT, která sahají od aplikací jednotkových operací v GlaxoSmithKline³ až po aplikace "all-including" zahrnující jak substanci léčiva, tak i samotný produkt v Sanofi-Aventis⁴ [14].

2.2.3 Design of Experiments (DoE)

Znalost produktu a procesu je klíčovým prvkem metody QbD. Pro dosažení požadovaných výsledků lze použít DoE (Design of Experiments). Jedná se o sadu plánovaných testů,

³ GlaxoSmithKline - nadnárodní farmaceutická firma sídlící v Londýně

⁴ Sanofi-Aventis - mezinárodní farmaceutická firma sídlící ve Francii

jejichž cílem je pomocí různých hodnot otestovat kvalitu zkoumaných výrobků nebo procesů. Nejvíce se používá v oblasti výzkumu nebo vývoje nových výrobků. Je to vynikající nástroj, který umožňuje systematicky manipulovat s faktory v souladu s předem specifikovanými návrhy. DoE rovněž odhaluje vztahy mezi vstupními faktory a výstupními odpověďmi. Následně jsou hodnoceny dopady změn na předdefinované výstupy. Výhodou DoE je schopnost odhalit, jak faktory společně ovlivňují výstupy. DoE také umožňuje kvantifikovat podmínky interakce proměnných. Je to důležitý nástroj maximalizace zisku informací při minimalizaci zdrojů [25, 26].

3 Aplikace metody

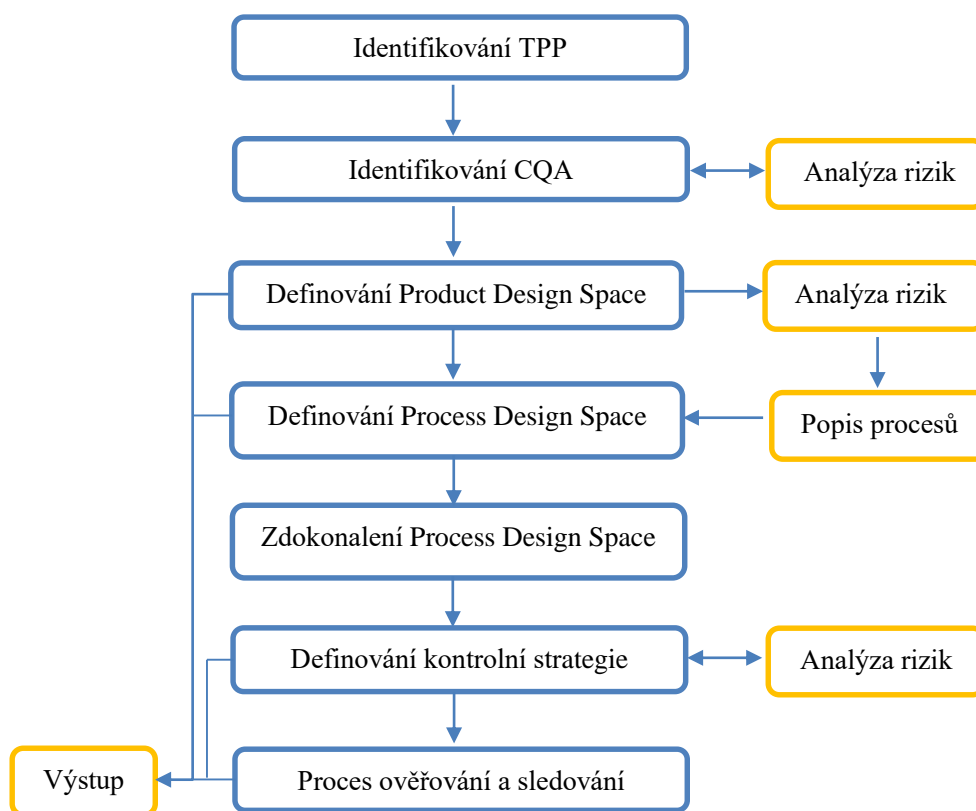
Praktická část diplomové práce se zaměří na řízení kvality v konkrétní farmaceutické firmě, respektive na aplikaci metody Quality by Design.

Při uplatnění metody bude postupováno v rozsahu pochopení metody z publikované literatury, především bude vycházet z kapitoly 2.1. Nejprve budou stanoveny kvalitativní parametry produktu, z nich budou na základě analýzy rizik HACCP definovány kritické atributy kvality. Následovat bude detailní analýza materiálů vstupujících do výroby, jež bude vymezovat Product design space. Dalším krokem při implementaci metody QbD bude podrobný popis výrobních procesů, který bude formulovat Process design space. Ten bude opět doplněn o analýzu rizik. Poslední kroky zavedení metody budou zahrnovat stanovení kontrolní strategie, procesu sledování a ověřování. Na obrázku číslo 6 je patrné schéma, podle kterého bude metody QbD uplatňována.

Po konzultaci s konkrétní farmaceutickou firmou bylo dohodnuto, že aplikace metody QbD bude prováděna na léčivý přípravek s obecným názvem enterosolventní tableta. Paralelně bude postup implementován na zdravotnický prostředek (ZP), konkrétně na antikoagulační roztok, který se využívá na mimotělní očišťování krve.

Sběr potřebných dat proběhne v konkrétní farmaceutické firmě ve spolupráci s odborníkem odpovědným za řízení výroby.

V rámci zachování výrobního tajemství firmy jsou některé z následujících dat upravené pro potřeby diplomové práce.



Obr. 6 Schéma aplikace metody QbD [26]

3.1 Tableta

Lékopis definuje tabletu jako léčivý přípravek pevného charakteru, který obsahuje jednu dávku jedné či více léčivých látek. Je určena k perorálnímu podání a může obsahovat pomocné látky jako například plniva, pojiva, zvlhčovač a další. Tablety jsou většinou válcovité, čoučkovité či ploché a mohou mít jednu či více dělitelných rýh pro snadnější rozdělení. Dále mohou být označeny nápisem či značkami. Rozlišuje se několik druhů tablet, například obalené či neobalené tablety, šumivé tablety, tablety enterosolventní či tablety s řízeným uvolňováním [9].

Pro dodržování předepsané kvality tablet a jejich správného účinku je definována řada zkoušek. Schopnost dělicí rýhy dodat uživateli určenou dávku, se musí vyhodnotit v průběhu fáze vývoje dané tablety, a to ve vztahu k hmotnostní stejnoměrnosti rozdělených částí tablet. Při zkoušce je odebráno 30 tablet, které jsou ručně rozděleny podél dělicích rýh. Z každé tablety se vezme právě jedna polovina, která se zváží. Následně se vypočítá průměrná hmotnost. Zkoušce vyhovují takové tablety, jejichž právě jedna jednotlivá hmotnost je mimo rozsah 85 - 115 % průměrné hmotnosti. Zkoušce naopak nevyhoví takové tablety, u kterých je mimo tento rozsah dvě a více tablet nebo je jedna jednotlivá hmotnost mimo limit 75 - 125 % průměrné hmotnosti [9].

Další zkouška je hmotnostní stejnoměrnost tablet. Náhodně je odebráno 20 tablet, ty jsou následně jednotlivě zváženy a je vypočtena jejich průměrná hmotnost. Tablety vyhovují zkoušce, pokud nemají odchylku jednotlivých hmotností větší než stanovené limity, například 10 % u tablet s průměrnou hmotností do 80 mg [9].

Obsahová stejnoměrnost je založená na stanovení obsahu účinné látky ve stanoveném počtu tablet. Zkouška se provádí u 10 náhodně vybraných tablet za použití vhodné analytické metody, díky které je stanoven obsah léčivé látky v jedné tabletě. Zkouška je vyhovující, pokud je právě jeden obsah tablety mimo limit 85 - 125 % průměrného obsahu léčivé látky [9].

Enterosolventní tablety (*Tabulettae enteroseolventes*)

Enterosolventní, neboli acidorezistivní tablety, jsou tablety se zpožděným uvolňováním, které jsou odolné vůči žaludeční tekutině, k uvolňování účinné látky dochází tudíž až ve střevě [9].

U takovýchto tablet je nutné navíc udělat zkoušku disoluce, která má za úkol prokázat, zda je tableta schopná účinnou látku uvolňovat v místě určení, tedy ve střevě a zda dochází k uvolňování účinné látky v žaludku, respektive ve střevě ve správné koncentraci. Zařízení na tuto zkoušku se skládá z šesti oddělených míchacích jednotek, do kterých se na začátku zkoušky hodí šest náhodně vybraných tablet. V první, kyselé fázi zkoušky se míchací jednotky naplní roztokem kyseliny chlorovodíkové, která simuluje žaludek. Roztok je temperován na cca 37 °C a po dobu 2 hodin promícháván. Po uplynutí stanovené doby první fáze je odebrán vzorek roztoku. Pokud tablety nevykazují známky rozpadu, jsou na 2 hodiny ponořeny do tlumivého fosforečnanového roztoku, který simuluje tenké střevo. Následně je opět odebrán vzorek. Tablety vyhovují zkoušce disoluce, pokud nedochází k rozpouštění, a tím tak k uvolňování účinné látky v žaludku, ale až ve střevě [9].

3.1.1 Identifikování QTTP

Vybraná enterosolventní tableta je čočkovitého tvaru s průměrem 10 mm. Jedná se o bílou potahovanou tabletu s účinnou látkou chloridem draselným. Používá se k předcházení a léčbě nedostatku draslíku v lidském organismu. Podává se perorálně, je na lékařský předpis a řadí se mezi minerální doplňky [8].

Draslík je hlavním intracelulárním kationtem buněk, tudíž se účastní velkého počtu fyziologických pochodů. Má vliv na přenos nervových a svalových impulzů, udržuje normální funkci ledvin, podílí se například na udržování krevního tlaku a acidobazické rovnováhy, dále hraje hlavní úlohu při aktivitě srdečního svalu. Jeho denní příjem je za normálních fyziologických podmínek dostačující. Pokud však dochází k sníženému přívodu či ztrátám draslíku, vede nedostatek k narušení acidobazické rovnováhy a kolísání koncentrace draslíku v krevní plazmě, což může mít za následek náhlé poruchy srdečního rytmu [40, 41].

Draslík je z enterosolventních tablet vstřebáván z gastrointestinálního traktu, filtrován v glomerulech ledvin, v proximálním tubulu je vstřebáván, v distálním tubulu a ve sběracím kanálku se vylučuje výměnou za resorbovaný sodík. Aldosteron v distálním tubulu řídí resorpci sodíkových iontů a vylučování vody a draslíku. Draslík se vylučuje nejen močí, ale část stolicí, žlučí, pankreatickou šťávou, slinami a potem. Akutní regulace probíhá na bázi sodno-draselné pumpy, která ovlivňuje koncentraci draselných iontů v extracelulárním a intracelulárním prostoru [40, 41].

Tablety se užívají během jídla nebo po jídle, zapíjejí se sklenicí vody. Doporučené dávkování je u dospělých osob 1 - 2 tablety, 2 - 3 krát denně. Tableta je balena do blistrů z polyvinylchloridu (PVC) a hliníkové (ALU) folie [8].

Při výrobě těchto tablet se, mimo již zmiňovanou draselnou sůl, podílí další pomocné suroviny, které budou podrobně analyzovány v kapitole 3.1.3.

Na základě platného lékopisu a konzultace se skupinou odborníků dané firmy byly stanoveny QTTP tablety, které jsou zachyceny v tabulce číslo 7.

Tableta je na základě povinných zkoušek charakterizovaná vzhledem, průměrnou hmotností, hmotnostní stejnoměrností a obsahem účinné látky. Kromě zkoušky disoluce, která je u enterosolventní tablety nejdůležitější je nutné dbát na zkoušku totožnosti a mikrobiální čistotu, kam patří celkový počet aerobních bakterií, hub a *Escherichii coli*. V tabulce číslo 7 jsou zaznamenány výše zmíněné zkoušky a k nim stanovené přípustné limity.

Tab. 7 QTTP tablety [zdroj: firemní dokumentace]

Parametr	Limit
Vzhled	čočkovité, bílé až nažloutlé, hladké potahované tablety, Ø 10 mm
Průměrná hmotnost jedné tablety	0,540 - 0,600 g
Hmotnostní stejnosměrnost tablet	< 2 z 20 tablet ±5 %, žádná tableta ±10 %
Zkouška disoluce	
kyselá fáze	< 50 mg/1 tableta
fáze v tlumivém roztoku	> 400 mg/1 tableta
Zkoušky totožnosti	vyhovuje
Obsah chloridu draselného	0,475 - 0,525 g/1 tableta
Mikrobiální čistota	vyhovuje platnému lékopisu
celkový počet aerobních bakterií	< 103 CFU ⁵ /g
houby	< 102 CFU/g
<i>Escherichia coli</i>	nepřítomna

Při výběru vhodného obalového materiálu je limitující znalost vlastností léčivého přípravku. Jelikož není daná enterosolventní tableta náchylná k vstřebávání vzdušné vlhkosti, je balena do blistrů, které jsou z PVC a ALU folie. Jako sekundární obalový materiál se používá papírová krabička.

Vzhledem k předepsanému dávkování a tomu, že daná tableta se díky svým účinkům používá dlouhodobě, byla zvolena velikost jednoho balení na 5 blistrů po 10 tabletách.

Tab. 8 QTTP tablety [zdroj: firemní dokumentace]

Parametr	Limit
Obalový materiál	blistr (PVC + ALU folie)
Velikost balení	10 tbl x 5 blistrů

3.1.2 Identifikace CQA tablety

Z tabulky číslo 7 a 8 byla sestavena analýza rizik, která slouží k identifikaci největšího rizika kvalitativních parametrů tablety. Některé parametry, které vykazují stejná rizika, byly pro účel sestavení analýzy rizik sloučeny do jediného bodu, a to například průměrná hmotnost a hmotnostní stejnosměrnost tablet.

Tabulka číslo 9 reprezentuje analýzu rizik QTTP tablety. Je z ní patrné, že kritické atributy kvalitativních parametrů tablety představuje zkouška disoluce a obsah chloridu

⁵ Colony Forming Units – počet jednotek tvořící kolonie. Tato jednotka se používá při vyjadřování počtu mikroorganismů v celku.

draselného. Obsah účinné látky je limitující kvůli zajištění bezpečnosti léčivého přípravku. Je zřejmé, že jakákoliv odchylka od množství účinné látky v tabletě by mohla mít fatální následky pro uživatele. Zkouška disoluce ovlivní jak funkčnost, tak i bezpečnost dané tablety.

Ostatní QTTP tablety nebyly shledány jako kritické kroky. Například vzhled tablety a použitý obalový materiál není kritický z důvodu, že nijak neovlivní funkčnost ani bezpečnost tablety, navíc jsou tyto parametry v průběhu výrobního cyklu čteně kontrolovány. Jelikož se jedná o sůl, nehrozí ani mikrobiologická kontaminace, která by mohla ovlivnit výslednou tabletu. Nevyhovující zkouška totožnosti by naopak měla na výslednou tabletu velký vliv, ale jelikož všechny vstupní suroviny podléhají řadě přísných zkoušek, včetně identifikace v průběhu příjmu do výroby a při navažování surovin, není výskyt tohoto problému pravděpodobný.

Tab. 9 Analýza rizik QTTP tablety [zdroj: vlastní]

KROK	POPIS	V	P	MR	CCP ANO/NE
Vzhled	F ⁶ - nevyhovující vzhled (barva, povrch, tvar)	3	2	6	NE
Hmotnost	F - nevyhovující limit	3	2	6	NE
Zkouška disoluce	F - nevyhovující limit	5	3	15	ANO
	CH ⁷ - chemická kontaminace	3	2	6	
Zkouška totožnosti	F - totožnost neprokázána	4	1	4	NE
Obsah chloridu draselného	F - nevyhovující obsah	5	2	10	ANO
Mikrobiální čistota	M ⁸ - nevyhovující limit	3	1	3	NE
Obalový materiál, balení	F - nevyhovující obal	3	2	6	NE
	F - chybějící blistry v balení, chybějící tbl. v blistru	3	1	3	
	F - znečištěný, poškozený obal	2	3	6	

Analýza rizik QTTP tablety byla dále doplněna o analýzu nebezpečí, která hodnotí všechna možná potenciální nebezpečí v jednotlivých krocích či parametrech. Ke každému parametru, kroku je pak dále stanoven zdroj nebezpečí, jejich nápravná opatření, jsou navrženy frekvence a znaky jejich sledování. Tato analýza je zachycena v tabulce číslo 10.

⁶ F – fyzikální nebezpečí

⁷ CH – chemické nebezpečí

⁸ M – mikrobiální nebezpečí

Tab. 10 Analýza nebezpečí QTTP tablety [zdroj: vlastní]

Krok	Riziko		Opatření	Sledování		Nápravná opatření	CCP
	Popis	Zdroj		Znak	Frekvence		
Vzhled	F - nevyhovující vzhled (barva, povrch, tvar)	výrobní zařízení, výrobní postup, pracovník, suroviny	kontrola správného postupu pracovníků, kontrola čistoty pracoviště, kontroly surovin	kontrola vzhledu - průběžný monitoring	průběžně celé šarže	likvidace nevyhovujících tablet	NE
Hmotnost	F - nevyhovující limit	výrobní zařízení, pracovník	dodržení správného výrobního postupu, pravidelné kontroly výrobního zařízení	kontrola průměrné hmotnosti a stejnosměrnosti dávkových jednotek	průběžně celé šarže	likvidace nevyhovujících tablet	NE
Zkouška disoluce	F - nevyhovující limit	suroviny, pracovník, výrobní zařízení, výrobní postup	správně provedená zkouška disoluce, kontrola výrobního zařízení a postupu pracovníků	obsah účinné látky	každá šarže	likvidace nevyhovujících tablet	ANO
	CH - chemická kontaminace						
Zkouška totožnosti	F - totožnost neprokázána	suroviny, pracovník	správnosti provedení zkoušky, výrobního postupu	prokázání totožnosti surovin	každá šarže	likvidace nevyhovujících tablet	NE
Obsah chloridu draselného	F - nevyhovující obsah	surovina, pracovník, výrobní zařízení, výrobní postup	kontrola surovin, výrobního postupu, zařízení	obsah KCl	každá šarže	likvidace nevyhovujících tablet	ANO
Mikrobiální čistota	M - nevyhovující limit	surovina, pracovník, výrobní zařízení	kontrola čistoty pracoviště, surovin, postupu pracovníků	kontrola mikrobiální čistoty	každá šarže	likvidace nevyhovujících tablet, sanitace	NE
Obalový materiál, balení	F - nevyhovující obal	obal pracovník výrobního zařízení	kontrola obalového materiálu před použitím, kontrola výrobního zařízení	kontrola vzhledu obalu, kontrola textu, kontrola počtu tablet v blistru	kontinuálně	likvidace nevhodného obalu, doplnění počtu tablet v krabičce	NE
	F - chybějící blistry v balení, chybějící tbl. v blistru						
	F - znečištěný, poškozený obal						

Na základě analýzy rizik a analýzy nebezpečí byly potvrzeny kritické kroky, ostatní kroky jsou kontrolní. Kritické i kontrolní kroky budou nadále sledovány a monitorovány.

3.1.3 Product design space

Tato kapitola se věnuje popisu surovin vstupujících do výroby dané enterosolventní tablety.

Všechny vstupní suroviny musí dle lékopisu vyhovovat farmaceutické (lékopisné) kvalitě. Pokud se surovina vyznačuje farmaceutickou kvalitou, musí splňovat všechny požadavky, které jsou dány lékopisem. Kvalitu suroviny dokládá výrobce atestem - dokladem o vyhovující kvalitě.

Daná farmaceutická firma po nákupu vstupních surovin provádí z každé obalové jednotky zkoušku totožnosti. Ostatní zkoušky provádí na základě statistického vyhodnocení dle velikosti dodávky. Například z padesáti obalových jednotek odebere tři vzorky, u kterých je provedena celá analýza.

Jak již bylo zmíněno, účinnou látkou v dané tabletě je chlorid draselný. Zbylé vstupní suroviny, ovlivňují vlastnosti tablety, zejména zajištění enterosolventního působení. Na výrobu jádra tablety se mimo chloridu draselného dále používá želatina a mastek. Potahovací roztok se vyrábí z mastku, triethyl-citrátu a kopolymeru kyseliny methakrylové.

Dalším důležitých vstupní materiálem je bezpochyby obal. Je důležitý především materiál blistru (PVC folie + ALU folie) a sekundární obal v podobě papírové krabičky.

Chlorid draselný

Chlorid draselný (KCl) je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, popřípadě se vyznačuje vzhledem bílých krystalů. Je snadno rozpustný ve vodě, naopak nerozpustný v bezvodém ethanolu [9].

Při výrobě dané tablety je limitující velikost částic chloridu. Pokud by byly krystaly příliš velké, tableta by měla malou pevnost. Pokud by byly krystaly naopak malé, nedržely by pohromadě. V obou případech by tableta nešla vůbec vyrobit. Proto je nutné upravit nevyhovující velikost částic krystalu ještě před zařazením do výrobního cyklu, případně definovat tyto požadavky u dodavatele suroviny.

U každé vstupní suroviny je výrobce povinen provést řadu zkoušek. Například zkoušku totožnosti, která má za úkol prokázat, že se jedná o KCl. V Českém lékopise je tato zkouška definována jako zkouška A (prokázání totožnosti chloridu) a B (prokázání totožnosti draslíku). Aby mohl výrobce použít surovinu, musí být provedeny a vyhodnoceny obě zkoušky jako pozitivní. Dále je nutné provést zkoušky na čistotu, kde se například prokazuje množství bromidů, síranů či železa. Další nutnou a velmi důležitou zkouškou je stanovení obsahu, přesný postup této zkoušky je opět v Českém lékopise. Tyto zkoušky jsou zachyceny v tabulce číslo 11 [9].

Tab. 11 Chlorid draselný [9]

Chlorid draselný	
<i>Kalii chloridum</i>	
Velikost částic	dle výrobní dokumentace
Zkoušky totožnosti	A, B
Zkoušky na čistotu	
vzhled roztoku	čirý, bezbarvý
kyselce nebo zásaditě reagující látky	ke změně zbarvení indikátoru se spotřebuje < 0,5 ml HCl 0,01 mol/l nebo NaOH 0,01 mol/l
bromidy	< 0,1 %
jodidy	po 5 min nevykazuje látka modré zbarvení
sírany	< 300 µg/g
hliník	< 1,0 µg /g
baryum	po 15 minutách se sleduje neopalizace roztoku
železo	< 20 µg/g
hořčík a zemi alkalických zemin	< 200 µg/g
sodík	< 0,1 %
těžké kovy	< 10 µg/g
ztráta sušením	< 1,0 %
Stanovení obsahu	99,0 - 101,0 %

Želatina

Tato nažloutlá nebo žlutohnědá pevná látka se získává hydrolýzou kolagenu z živočišných kostí, kůží, pojiv. Želatina může být dodávána ve formě zrn, prášku, průsvitných lístků či kousků. V běžných organických rozpouštědlech je prakticky nerozpustná. Ve studené vodě bobtná a při zahřátí tvoří koloidní roztok, který po ochlazení přechází v pevný gel [9].

Kvůli zajištění minimalizace nákazy BSE (bovinní spongiformní encefalopatie, nemoc šílených krav) se ve farmaceutické průmyslu využívá především želatina vepřová.

Pro výrobu tablet je velmi důležitá u želatiny zkouška na pevnost gelu. Lékopis uvádí hodnoty zkoušky pevnosti gelu 80 - 120 % hodnoty uvedené na obalu. Hodnota má totiž vliv na roztok, kterým se vyrábí granulát pro tabletaci. Daný roztok by byl příliš řídký nebo naopak tuhý, ani v jednom případě by granulace neproběhla úspěšně. Z toho důvodu má daná firma tento limit omezen na 90 ± 5 %.

Tabulka číslo 12 zachycuje zkoušky stanovené Českým lékopisem jako povinné s důrazem na zkoušku totožnosti, čistoty a mikrobiální kontaminace.

Tab. 12 Želatina [9]

Želatina	
<i>Gelatina</i>	
Zkoušky totožnosti	A, B
Zkoušky na čistotu	
hodnota pH	3,8 - 7,6
konduktivita	< 1 mS·cm ⁻¹ (při 30 ±1 °C)
oxid siřičitý	< 50 µg/g
peroxydy	< 10 µg/g
test způsobilosti	zbarvení musí odpovídat koncentraci 10 µg/g
pevnost gelu	80 - 120 % hodnoty uvedené na obalu
železo	< 30 µg/g
chrom	< 10 µg/g
zinek	< 30 µg/g
ztráta sušením	< 15,0 %
Mikrobiální kontaminace	
TACM ⁹	< 10 ³ CFU/g
TYCM ¹⁰	< 10 ² CFU/g
<i>Escherichi coli</i>	nepřítomna
<i>Salmonella</i>	nepřítomna

Mastek

Mastek je práškový hydratovaný křemičitan hořečnatý, který může obsahovat proměnlivá množství doprovodných minerálů, a to především chloridů, magnezitu, kalcitu či dolomitu. Není rozpustný ve vodě, v 96 % ethanolu ani ve zředěných roztocích kyselina alkalických hydroxidů [9].

Mastek je surovina, která vstupuje jak do výroby jádra tablety, tak i do výroby potahovacího roztoku. V jádře tablety plní funkci pojiva, v potahu je díky jeho neprůsvitnosti jako krycí materiál a jako absorbent vlhkosti.

Z tabulky číslo 13 je zřejmé, že mastek musí vyhovovat zkoušce totožnosti, kterou je možno provést buď jako zkoušku A nebo kombinaci zkoušek B a C. Jednotlivý popis zkoušek je uveden v Českém lékopise. Před propuštěním materiálu do výroby musí dále proběhnout zkoušky na čistotu a zkouška mikrobiální kontaminace. Zkouška mikrobiální kontaminace prokazuje nepřítomnost aerobních mikroorganismů a kvasinek a plísní.

⁹ TACM - celkový počet aerobních mikroorganismů

¹⁰ TYCM - celkový počet kvasinek a plísní

Tab. 13 Mastek [9]

Mastek	
<i>Talcum</i>	
Zkoušky totožnosti	A nebo B, C
Zkoušky na čistotu	
kyselce nebo zásaditě reagující látky	dle platného ČL
látky rozpustné ve vodě	< 0,2 %
hliník	< 2,0 %
vápník	< 0,9 %
železo	< 0,25 %
olovo	< 10 µg/g
hořčík	17,0 - 19,5 %
ztráta žiháním	< 7,0 %
Mikrobiální kontaminace	
TACM	< 10 ³ CFU/g
TYCM	< 10 ² CFU/g

Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl metakrylátu

Jedná se o bílý či téměř bílý kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu v poměru 1:2. Tento sypký prášek je rozpustný v hydroxidu sodném, bezvodém ethanolu a v propanolu, je naopak nerozpustný ve vodě a v ethyl-acetátu [9].

Kopolymer kyseliny methakrylové se používá při výrobě potahovacího roztoku. Vyrobene tablete dává enterosolvenční vlastnosti, odolnost vůči kyselému prostředí žaludku.

U této látky musí výrobce provést zkoušku totožnosti, zkoušky na čistotu a stanovit obsah kyseliny methakrylové. Jednotlivé zkoušky jsou zaznamenány v tabulce číslo 14.

Tab. 14 Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-metakrylátu [9]

Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:2	
<i>Acidum methacrylicum et methylis methacrylas polymerisatum 1:2</i>	
Zkoušky totožnosti	A, B
Zkoušky na čistotu	
viskozita	50 - 200 mPa·s
vzhled filmu	čirý, křehký
methyl-methakrylát a kys. methakrylová	< 0,1 %
ztráta sušením	< 5,0 %
síranový popel	< 0,1 %
rozpustnost filmu	< 1 h
Stanovení obsahu	27,6 - 30,7 % kys. methakrylové

Triethyl-citrát

Tato čirá viskózní bezbarvá hygroskopická kapalina se používá při výrobě potahovacího roztoku, kde zajišťuje přilnutí potahu k tabletě. Je dobře rozpustná ve vodě, těžce rozpustná v olejích. V tabulce číslo 15 jsou opět zaznamenány povinné zkoušky a k nim příslušné limity [9].

Tab. 15 Triethyl-citrát [9]

Triethyl-citrát	
<i>Triethylis citras</i>	
Zkoušky totožnosti	A, B nebo A, C, D
Zkoušky na čistotu	
vzhled	čirá, není zbarvena intenzivněji než porovnávací roztok
kyselý reagující látka	$< 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-1}$
index lomu	1,440 - 1,446
Jakákoliv nečistota	$< 0,2 \% \pm 0,04\%$
celkový obsah nečistot	$< 0,5 \% \pm 0,04\%$
těžké kovy	$< 5 \mu\text{g/g}$
voda	$< 0,25 \%$
síranový popel	$< 0,1 \%$
Stanovení obsahu	98,5 - 101,0 %

Obalový materiál

Obalový materiál je další důležitý vstupní materiál. Při výrobě tablet je to především výběr vhodného materiálu na blistr, který se vyrábí z různých typů PVC, PE, PP fólií a ALU folie. Jako sekundární obal se nejčastěji využívá papírová krabička.

Na trhu existuje velké množství dodavatelů různých typů fólií na bázi PVC, které jsou vhodné a určené na výrobu blisterů. Tyto folie se liší především vrstvami, ze kterých jsou vyrobeny. Vlastnosti fólií se porovnávají především vzhledem k jejich tloušťce, průchodnosti vzdušné vlhkosti a kyslíku.

V dané firmě se používají především dva typy těchto fólií. Obyčejná PVC folie, která má standardní propustnost pro vzdušnou vlhkost a kyslík. Dalším typem je PVC/PVdC folie, která je vyrobena z vícevrstevného materiálu. Ta vykazuje mnohem lepší vlastnosti, má větší nepropustnost pro kyslík a vzdušnou vlhkost.

Daná enterosolventní tableta není díky svému potahu citlivá na vlhkost, proto je pro firmu výhodnější zvolit materiál z PVC, který je dostačující. Tento materiál dostatečně ochrání tabletu před vnějšími vlivy, navíc je i levnější. Použití lepšího, dražšího materiálu by v tomto případě nemělo významu.

V tabulce číslo 16 jsou zaznamenány fyzikální a mikrobiologické zkoušky, které jsou prováděny po dodání PVC folie od dodavatele. Je kladen důraz především na rozměry folie, a to jak na tloušťku, tak i na šířku. Správná tloušťka je důležitá pro formování blisteru.

Šířka je limitována blistrovacím zařízením. Pokud by folie vykazovala větší rozměry, nevešla by se do blistrovacího stroje.

Tab. 16 PVC folie [zdroj: firemní dokumentace]

PVC folie	
Fyzikální zkoušky	
barva	transparentní
celková tloušťka	0,25 ±0,025 mm
celková šířka	204 mm
provozní zkouška	dojde k vytvarování blistrů
Mikrobiologická zkouška	
TACM + TYCM	max. 30 CFU/25 cm ²

Na překryv vytvarované PVC folie se používá hliníková folie. Zde je důležitý především potisk s názvem léčivého přípravku na přední straně folie. Veškeré texty a potisky jsou předepsány v rámci registrační dokumentace, jako například styl písma, použité zkratky a další. Proto je potisk zadán již při výrobě folie, daná firma kontroluje pouze jeho správnost a čitelnost. Dále je kontrolována neporušenost folie a rozměry.

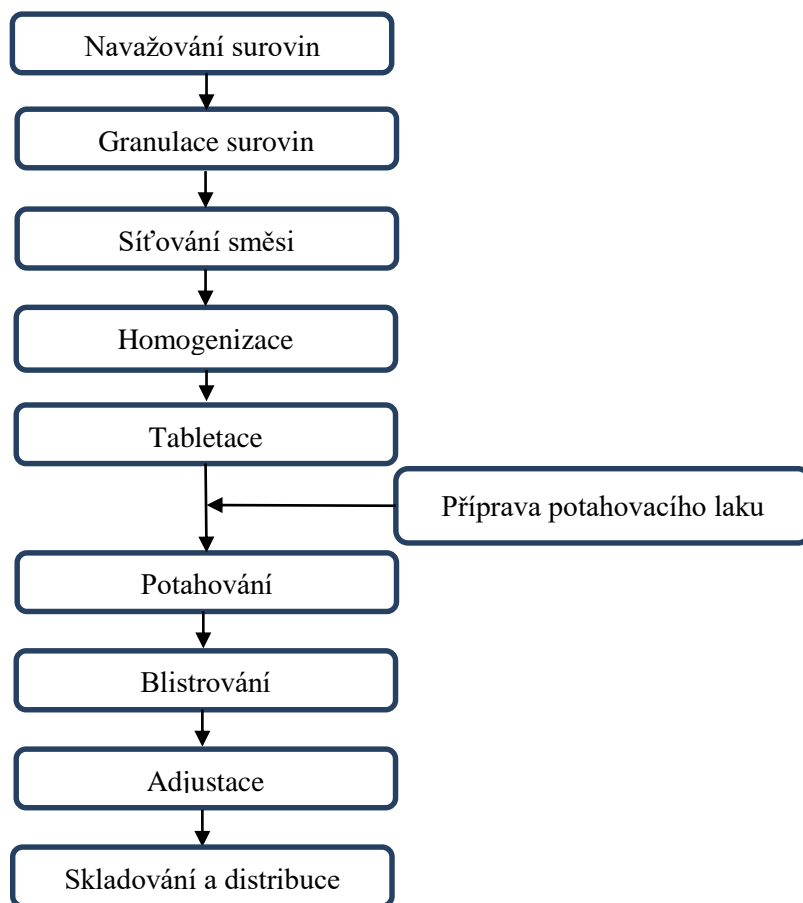
Tab. 17 Hliníková folie [9]

Hliníková folie	
Fyzikální zkoušky	
potisk	dle výrobní dokumentace
vzhled	neporušená folie
celková šířka	204 mm
Mikrobiologická zkouška	
TACM + TYCM	max. 30 CFU/25 cm ²

Jako sekundární obal se používá papírová krabička. Potisk realizuje výrobce krabičky na základě objednávky dané farmaceutické firmy. Ten se musí shodovat s registrační dokumentací. Pracovníci firmy poté kontrolují potisk, jeho vzhled a čitelnost, rozměry krabičky. Mikrobiologická zkouška se neprovádí.

3.1.4 Process design space

Po výběru surovin je možno přistoupit k popisu Process design space, který podrobně popisuje jednotlivé kroky výrobního procesu. Dílčí kroky byly nejprve analyzovány a detailně popsány. Schéma výrobního cyklu je zobrazeno na obrázku číslo 7.



Obr. 7 Schéma výrobního potupu tablety [zdroj: vlastní]

Prvním krokem výrobního cyklu tablety je navažování surovin. Navažování probíhá v navažovací místnosti na kalibrovaných vahách. Suroviny jsou naváženy do pytlů, aby bylo zabráněno jejich kontaminaci. V rámci navažování je z každé obalové jednotky KCl odebrán vzorek a pomocí spektrofotometrie prokázána totožnost této suroviny (použití PAT). V tomto kroku je navážena i čištěná voda, která je následně zahřívána na 60 °C ve speciální nádobě. Po dosažení stanovené teploty čištěné vody je za pomalého míchání přisypávána želatina.

Pomocí připraveného roztoku je ve fluidní sušárně spolu s KCl připraven granulát. Granulace surovin je proces zvětšování velikosti částic, a to především za účelem lepší tabletovatelnosti a dávkovatelnosti při dalším zpracování suroviny. Granulované suroviny obsahují méně prachových částic v porovnání s práškovou surovinou a mají také lepší tokové vlastnosti. Před samotným procesem je nutné uvést do chodu peristaltickou pumpu a nastavit ji na správný počet otáček, které se pohybují okolo 550 otáček za minutu. Dále je nutno sledovat počáteční teplotu granulátu, která musí být 55 °C, teplota vstupního vzduchu musí být ohřáta na teplotu 70 - 75 °C. Dalším důležitým a kontrolovaným parametrem jsou otáčky ventilátoru a tlak vzduchu na postřík, ten je nastaven na 2 - 2,5 bar. Po splnění těchto požadavků započne proces granulace nástřikem hydrogelu do granulátu. Doba granulace se pohybuje okolo 120 minut.

Dalším krokem je síťování směsi. Usušený granulát je za chodu síťovacího zařízení postupně nasypáván do jeho dávkovací násypky. Síťování usušeného granulátu probíhá

ve třech částech. Po přesíťování cca dvou třetin první násady granulátu je přidán navážený mastek. Na síťování jsou používána síta o velikosti zrna 3 mm.

Prosíťovaná směs je nasypána do homogenizátoru, tím je započat další krok výroby, homogenizace. Homogenizace trvá přibližně 20 minut při 20 otáčkách za minutu. Výstupem je směs zvaná tabletovina.

Následuje proces tabletace, u kterého je limitující nastavení tlaku a rychlosti tabletace. Do násypky tabletovacího lisu je postupně sypána tabletovina. Vznikají jádra tablety, které díky lisu dostávají specifický tvar a velikost. V průběhu výroby jsou kontrolovány předepsané parametry vždy po 30 minutách. Následně je odebrán vzorek jader pro mezioperační kontrolu, kde je kontrolována průměrná hmotnost jader, jejich výška, vzhled a pevnost. V tabulce číslo 18 jsou zaznamenány jednotlivé limity k příslušným zkouškám.

Tab. 18 Mezioperační kontrola [zdroj: firemní dokumentace]

Zkouška	Limit
Průměrná hmotnost (20 tbl.)	10,214 - 11,004 g
Výška jader	4,55 - 5,10 mm
Vzhled	bílá čočka průměr 10,5 mm
Pevnost (10 tbl.)	< 35,0 N

Po vyhovující mezioperační kontrole jsou jádra předány k procesu potahování

Dalším krokem výroby je příprava potahovacího laku. Do speciálního míchacího kotle pracovník nadávkuje cca 50 litrů čištěné vody a postupně za stálého míchání přidává triethyl-citrát a mastek. Následně je roztok 5 minut homogenizován. Poté je přisypána poslední surovina kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu. Po celou dobu přípravy je nutné roztok míchat, aby nedocházelo k usazování talku. Takto připravený lak je nutné spotřebovat do 24 hodin.

Jádra tablet jsou nasypány do potahovacího zařízení, ke kterému je připevněn kotel s potahovacím lakem. Je spuštěna rotace potahovacího zařízení a nastavena teplota vyhřívání. Po dosažení teploty jader na 31 - 33 °C jsou zvýšeny otáčky rotace ze 4 na 6 otáček za min. Následně je spuštěn postřík potahovacím lakem. Po procesu potahování se tablety po doby 30 - 45 minut dosušují v potahovacím zařízení. Tablety je možné vyjmout až po 4 hodinách po ukončení sušení. Následuje mezioperační kontrola hmotnosti, tablety po postříku nyní váží mezi 0,540 - 0,600 g.

Následuje plnění tablet do blistrů. Tento proces je poloautomatický. Pracovník přes síto tablety očistí od prachu a postupně je sype do násypky blistrovacího stroje. Tablety jsou strojem rozplňovány po 10 kusech v blistru, který je z PVC a ALU folie. Následně je blistr překryt aluminiovou fólií. Pokud dojde ke špatnému nadávkování tablet do blistrů, přístroj na konci tohoto procesu sám blistr vyřadí. Pracovník kontroluje každých 30 minut čitelnost a správnost naraženého čísla šarže a doby expirace.

Posledním krokem výroby je automatická adjustace blistrů do krabiček. Adjustační zařízení balí do krabiček 5 blistrů, do krabičky přidá příbalovou informaci (PI) a opatří ji dobou expirace a číslem šarže. Pracovník každých 30 minut kontroluje správnost těchto údajů a přítomnost PI.

Tabulka číslo 19 reprezentuje analýzu rizik procesu výroby tablety.

Tab. 19 Analýza rizik procesu výroby tablety [zdroj: vlastní]

KROK	POPIS	V	P	MR	CCP ANO/NE
Navažování surovin	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	NE
	CH - křížová kontaminace, chybná navážka	1	2	2	
	F - cizí příměsi, záměna surovin	3	2	6	
Granulace surovin	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	NE
	F - nevyhovující granulace	2	3	6	
Sítování směsi	M - mikrobiální kontaminace	2	2	4	NE
	F - nevyhovující velikost částic směsi	3	1	3	
Homogenizace	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	ANO
	F - nedostateční homogenita	4	2	8	
Tabletace	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	ANO
	F - nevhodné nastavení parametrů - rychlost, tlak	5	3	15	
	F - nevyhovující hmotnost jader, nevyhovující rozměry, nízká pevnost jader, prachový podíl v jádrech	5	3	15	
Příprava potahovacího laku	M - mikrobiální kontaminace	2	2	4	NE
	CH - chemická kontaminace	2	2	4	
	F - chybná navážka surovin, záměna surovin	3	2	6	
	F - nevhodné parametry laku	3	2	6	
Potahování	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	ANO
	CH - chemická kontaminace	3	2	6	
	F - hrbolaté tablety, kousky tablet, skvrny na tabletách, spleené tablety, nestejnsměrné tablety	5	3	15	
	F - nevyhovující výrobní zařízení - filtry, hadičky	4	1	4	
Blistrování	M - mikrobiální kontaminace	3	2	6	NE
	F - chybí tablety v blistru, chybné označení - šarže, datum expirace, špinavé či poškozené blistry	3	2	6	
Adjustace	F - chybný počet blisterů ve skládačce, chybné údaje na skládačce, nepřítomnost PI	3	2	6	NE
Skladování a distribuce	CH - chemická změna	4	1	4	NE
	F - nevhodné skladovací či distribuční podmínky	4	1	4	

Za kritické byly označeny kroky homogenizace, tabletace a potahování. U kroku homogenizace je kritická především nedostatečná homogenita, která může být způsobena nevhodnou vlhkostí směsi nebo chybně nastavenými parametry procesu. Tabletace je kritická především kvůli vzniku nevyhovujících jader, které mohou být znečištěné nebo mohou mít například nevyhovující hmotnost či rozměry. U tabletace je dalším kritickým bodem nevhodné nastavení tlaku a rychlosti při samotném tabletování. Pokud je tlak příliš malý nedojde k slisování tablet, pokud je naopak příliš velký tablety praskají. Malá rychlost způsobí přeplňování raznic tabletovacího zařízení, vznikají tak ztráty tabletoviny. Naopak velká rychlost vede k nenaplňování raznic, vznikají tak tablety měkké nebo s nižší vahou. Stejně tak je kritický i krok potahování. Zde může vzniknout problém u nástřiku potahovacího laku na tablety. Pokud by byly tablety při nástřiku moc teplé, došlo by k rychlému zaschnutí laku, tím tak k nerovnoměrnému rozprostření laku. Výsledkem by byla hrbolatá tableta. Další problém by se mohl vyskytnout při nevhodném množství laku nástřiku. Velké množství by způsobilo slepení tablet, malé množství vznik hrbolatých tablet. Dalším úskalím je nízká teplota jader, ta by způsobila rozpuštění jader v postřiku.

Analýza nebezpečí je zachycena v tabulce číslo 20.

Tab. 20 Analýza nebezpečí výrobního postupu tablety [zdroj: vlastní]

Krok	Riziko		Opatření	Sledování		Nápravná opatření	CCP
	Popis	Zdroj		Znak	Frekvence		
Navažování surovin	M - mikrobiální kontaminace	pracovník, surovina, váhy, pracovní pomůcky	kontrola čistoty výrobního prostoru a pomůcek, kontrola pracovníků, kontrola surovin - značení, navažování	správná navážka, dodržování čistoty pracoviště a pomůcek, značení surovin - obaly	každá navážka	pozastavení výroby - úklid, sanitace, úprava navážek, likvidace nevyhovujících surovin	NE
	CH - křížová kontaminace, chybná navážka						
	F - cizí příměsi, záměna surovin						
Granulace surovin	M - mikrobiální kontaminace	suroviny, pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	dodržování správného výrobního postupu nastavených parametrů a čistoty pracoviště	předepsané parametry dle výrobní dokumentace	každá šarže	pozastavení výroby - kontrola kvality granulátu, likvidace nevyhovujícího granulátu, sanitace	NE
	F - nevyhovující granulace - nevhodné nastavení parametrů						
Sítování směsi	M - mikrobiální kontaminace	suroviny, pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	dodržování správného výrobního postupu nastavených parametrů a čistoty pracoviště	předepsané parametry dle výrobní dokumentace (velikost síta)	každá šarže	pozastavení výroby - kontrola kvality směsi, likvidace nevyhovující směsi, sanitace	NE
	F - nevyhovující velikost částic směsi						
Homogenizace	M - mikrobiální kontaminace	směs (vlhká, suchá), pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	dodržení správné doby homogenizace, výrobního postupu a čistoty pracoviště	doba homogenizace	každá šarže	likvidace nevyhovující směsi, kontrola výrobního zařízení, sanitace	ANO
	F - nedostateční homogenita						
Tabletace	M - mikrobiální kontaminace	tabletovina (vlhká, suchá), pracovník, výrobní zařízení, výrobní prostor	dodržování správného výrobního postupu kontrola jádra tablety (hmotnost, rozměry, pevnost, vzhled), čistota pracoviště, kontrola nastavení parametrů	kontrola předepsaných parametrů dle výrobní dokumentace, čistota pracoviště	každá šarže	likvidace nevyhovujících jader, kontrola výrobního zařízení, sanitace	ANO
	F - nevhodné nastavení parametrů						
Příprava potahovacího laku	M - mikrobiální kontaminace	pracovník, suroviny, pracovní pomůcky, výrobní zařízení	kontrola správnosti navážky, předepsané doby homogenizace, kontrola čistoty pracoviště a správného postupu	kontrola předepsaných parametrů laku, kontrola doby homogenizace	průběžně	likvidace nevyhovujícího laku	NE
	CH - chemická kontaminace						
	F - chybná navážka surovin, záměna surovin						
	F - nevhodné parametry laku						

Potahování	M - mikrobiální kontaminace	pracovník, výrobní zařízení, jádra tablety, výrobní postup	dodržení výrobního postupu, kontrola tablet, kontrola čistoty pracoviště, monitoring výměny filtrů, hadic	parametry tablet dle výrobní dokumentace, pravidelný servis výrobního zařízení, čistota pracoviště	každá šarže	likvidace nevyhovujících tablet, sanitace prostor	ANO
	CH - chemická kontaminace						
	F - hrbolaté tablety, kousky tablet, skvrny na tabletách, slepené tablety, nestejnsměrné tablety						
	F - nevyhovující výrobní zařízení - filtry, hadičky						
Blistrování	M - mikrobiální kontaminace	pracovník, výrobní zařízení	dodržení předepsaného výrobního postupu, kontrola tablet v blistru, kontrola čistoty pracoviště	parametry dle výrobní dokumentace - šarže, expirace, čistota blistrů	každá šarže	likvidace nevyhovujících blistrů	NE
	F - chybí tablety v blistru, chybné označení - šarže, datum expirace, špinavé či poškozené blistry						
Adjustace	F - chybný počet blistrů ve skládačce, chybné údaje na skládačce, nepřítomnost PI	primární či sekundární obal, pracovník, výrobní zařízení	kontrola počtu blistrů ve skládačce, kontrola natištěných údajů, kontrola přítomnosti PI	správný počet blistrů ve skládačce, shoda údajů na skládačce s výrobní dokumentací, přítomnost PI	každá šarže	pozastavení výroby - doplnění chybějících blistrů, PI, likvidace nevyhovujících blistrů	NE
Skladování a distribuce	CH - chemická změna	sklad, pracovník, obaly	kontrola správnosti skladovacích či distribučních podmínek	teplota, délka skladování a přepravy	průběžně	likvidace nevyhovujících balení	NE
	F - nevhodné skladovací či distribuční podmínky						

Na základě analýzy rizik a analýzy nebezpečí byly při výrobě enterosolventní tablety stanoveny kritické body. Ostatní kroky ve výrobním procesu jsou bez zásadního vlivu na zdravotní nezávadnost, ale vztahují se k jakosti a lze je označit jako kontrolní body.

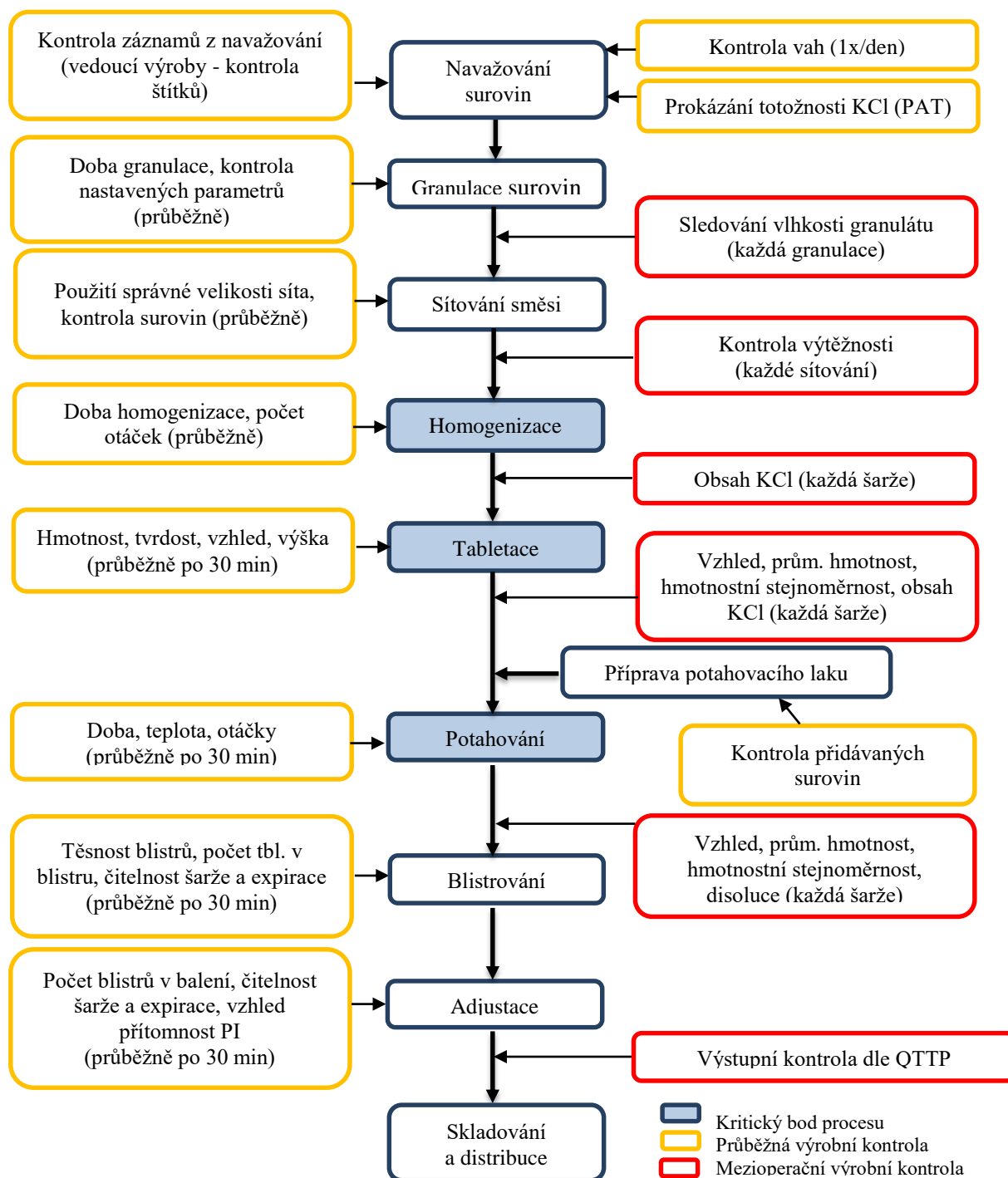
3.1.5 Zdokonalení Proces design space

Byly definovány jednotlivé kroky při výrobě enterosolventní tablety. Nyní je nutno přistoupit k ověření, zda nastavené kritické parametry výrobního procesu nemohly nepříznivě ovlivnit dříve nadefinované parametry LP a vstupních materiálů. Platí zde pravidlo, že vylepšení jednoho kroku či parametru nemůže mít za následek zhoršení jakéhokoliv jiného. Z tohoto důvodu je nutné zkontrolovat propojení QTTP s Design space a jejich vzájemnou kooperaci skrze nastavené parametry.

Pokud jsou všechny parametry a kroky v souladu, je možné přistoupit k definování kontrolní strategie.

3.1.6 Kontrolní strategie

Následující schéma prezentuje navrhovanou kontrolní strategii. Spadají sem všechny předem definované parametry, které byly stanoveny při analýze QTTP tablety, vstupních surovin i samotného procesu.



Obr. 8 Schéma kontrolní strategie [zdroj: vlastní]

Tabulka číslo 21 byla sestavena pro lepší prezentaci všech nastavených parametrů kontrolní strategie. Tabulka zachycuje jednotlivé kroky kontrolní strategie, k nim přiřazuje nastavené parametry, frekvenci a odpovědnost (O) za danou kontrolu. Dále rozděluje zkoušky na mezioperační kontroly (MOK) a průběžné výrobní kontroly (PVK).

Tab. 21 Kontrolní strategie [zdroj: vlastní]

Proces	Popis	Parametry	Frekvence	O	Typ kontroly
Kontrolní analýza	kalibrace, ověřování vah	přesnost	1x/rok	QC ¹¹	-
Navazování surovin	kontrola vah	přesnost	1x/denně	VV ¹²	PVK ¹³
	kontrola záznamů z navazování	kontrola štítků	průběžně	VV	
	prokázání totožnosti KCl (PAT)	prokázání totožnosti	každá obalová jednotka	VV	
Granulace surovin	doba	120 min	průběžně	VV	PVK
	počet otáček	550 ot/min			
	počáteční teplota granulátu	55 °C			
	teplota vzduchu	70 - 75 °C			
	tlak vzduchu na postřík	2 - 2,5 bar			
Kontrolní analýza	vlhkost granulátu	dle KD ¹⁴	každá granulace	VV	MOK ¹⁵
Sítování směsi	velikost síta	2 mm	každé sítování	VV	PVK
	kontrola surovin	dle KD			
Kontrolní analýza	kontrola výtěžnosti	dle KD	každé sítování	VV	MOK
Homogenizace	doba	20 minut	průběžně	VV	PVK
	počet otáček	20 ot/min			
Kontrolní analýza	obsah KCl	0,475 - 0,525	každá šarže	QC	MOK
Tabletace	průměrná hmotnost	10,214 - 11,004 g	30 min	VV	PVK
	výška jader	4,55 - 5,10 mm			
	vzhled	bílá čočka průměr 10,5 mm			
	pevnost	< 35,0 N			
Kontrolní analýza	vzhled	OK	každá šarže	QC	MOK
	průměrná hmotnost	dle KD			
	hmotnostní stejnoměrnost				
	obsah KCl	0,475 - 0,525			

¹¹ QC – manažer kvality¹² VV – vedoucí výroby¹³ PVK - průběžná výrobní kontrola¹⁴ KD – kontrolní dokumentace¹⁵ MOK – mezioperační kontrola

Příprava potahovacího laku	kontrola přidávaných surovin	dle KD	každá šarže	VV	PVK
Potahování	teplota	70 – 75 °C	30 min	VV	PVK
	otáčky	4 - 6 ot/min			
	doba	30 - 45			
Kontrolní analýza	hmotnost (20 tbl.)	0,540 - 0,600	každá šarže	QC	MOK
	vzhled	OK			
	průměrná hmotnost	dle KD			
	hmotnostní stejnoměrnost				
	zkouška disoluce				
Blistrování	těsnost blistrů	OK	30 min	VV	PVK
	počet tbl. v blistru	10			
	čitelnost šarže a expirace	dle KD			
Adjustace	počet blistrů v balení	5	30 min	VV	PVK
	čitelnost šarže a expirace na krabičce	dle KD			
	přítomnost PI	přítomen			
Kontrolní analýza	výstupní kontrola dle QTTP	dle kapitoly 3.1.1	každá šarže	QC	MOK

Kontrolní strategie slouží k zajištění celého procesu výroby, tak aby finální produkt splňoval všechny požadované parametry, které byly nastaveny v QTTP.

3.1.7 Proces ověřování a sledování

Proces ověřování bude proveden na zkušební šarži. Ověří, zda jsou nastavené parametry schopny zajistit enterosolventní tabletu požadované kvality. Pokud nebude zkušební šarže vyhovovat, je nutné vrátit se k bodu 3.1.1 a zhodnotit možné příčiny a stanovit nápravná opatření. Takto je nutné projít každý následující krok až ke kontrolní strategii. Nově nastavené parametry budou opět testovány na zkušební šarži. Před samotnou výrobou zkušební šarže je nutno provést validaci procesů, tak aby bylo zajištěno, že je funkční a správně nastavené přístrojové vybavení.

Hotový přípravek bude sledován a monitorován po stanovenou dobu za různých podmínek uchovávání. Po této době budou hodnoty vyhodnoceny a budou stanoveny vývojové tendence jednotlivých limitů u šarží. Pokud budou některé hodnoty mimo limity nebo se budou vyznačovat přílišnou oscilací, bude nutné zjistit příčinu tohoto jevu, přehodnotit výrobní a kontrolní strategii.

3.2 Antikoagulační roztok

Při vývoji zdravotnických prostředků, respektive při definování výsledného zdravotnického prostředku a jeho účelu použití, je výrobce povinen vycházet ze zákona o zdravotnických prostředcích a z požadavků na funkčnost a bezpečnost výrobku. Záleží na každé firmě, jaké zvolí principy k zajištění požadované funkčnosti a bezpečnosti výrobku.

U výroby zdravotnických prostředků nejsou tyto požadavky ukotveny v legislativě či nařízení, jak je tomu u výroby léčivých přípravků, které jsou přesně vymezeny lékopisem. Daná společnost aplikuje pro vstupní suroviny stejné principy jako při výrobě léčivých přípravků, řídí se lékopisem. To znamená, že u každé vstupní suroviny provede řadu předepsaných zkoušek, díky kterým ověří, že daná surovina či materiál splňuje bezpečností a funkční požadavky.

3.2.1 Identifikace QTTP

Vybraný zdravotnický prostředek, třídy rizika IIa, se využívá na mimotělní očišťování plné krve, především jako součást automatizovaných aferézových procedur a kontinuálních metod očišťování krve. Lze ho využít i jako citrátovou zátku intravaskulárních katétrů [21].

Tento roztok se vyznačuje antikoagulačními vlastnostmi a interferencí s tvorbou biofilmu v katétrech. Zátka aplikovaná do katétru v době, kdy pacient není dialyzován, tak chrání katétr před trombózou a omezuje vznik katérové infekce [21].

Je to sterilní, nepyrogenní, čirý, 4 % roztok citrátu sodného, který se vyrábí ze třech hlavních surovin. Konkrétně z vody na injekci, citrátu sodného a kyseliny citronové. Je plněn do průhledných potišťených vaků, a to ve čtyřech velikostech, konkrétně 250 ml, 1000 ml, 1500 ml a 2500 ml. Vyrobené roztoky jsou skupinově baleny po, u 250 ml, 32 kusů v kartonu, u 1000 ml, 11 kusů v kartonu. Objemy 1500 ml a 2000 ml jsou baleny do kartonů po 6 kusech [21].

Pro snadnější implementaci metody QbD a pochopení jednotlivých kroků této metody byl vybrán roztok o velikosti 250 ml.

Tabulka číslo 22 reprezentuje analyzované QTTP antikoagulačního roztoku. Jsou zde zaznamenány požadavky na antikoagulační roztok.

Tab. 22 QTTP antikoagulačního roztoku [zdroj: firemní dokumentace]

Antikoagulační roztok	
Vzhled	čirá bezbarvá tekutina bez mechanických nečistot
Objem	250 ml
Totožnost Na⁺	vyhovuje zkoušce na sodík
Totožnost Citráty	vyhovuje zkoušce na citráty
Hodnota pH	6,4 - 7,5
Obsah citrátu sodného	37,0 - 43,0 g/l
Vzduchotěsnost uzávěru	vyhovuje zkoušce
Zkouška sterility	vyhovuje zkoušce dle platného ČL
Bakteriální endotoxiny	<0,25 m.j ¹⁶ /ml
Obal	PVC vak

Roztoku musí být bezbarvý a nesmí obsahovat nerozpustné částice či jiné mechanické nečistoty. Kontrola se provádí přiložením roztoku k černé, následně k bílé podložce.

Dále se klade důraz na vzduchotěsnost uzávěru naplněných vaků. Vak s roztokem se otočí hrdlem dolů a pozoruje se prostým okem ve světle 100 W žárovky proti matnému černému pozadí. Kolem uzávěru nesmí do přípravku vnikat vzduchové bubliny. U přípravků sterilizovaných v autoklávu se zkouška provádí po sterilizaci a po ochlazení přípravku nejméně na 40°C. Na zkoušku se použijí vaky odebrané na zkoušku sterility.

Při výrobě antikoagulačního roztoku není požadována zkouška na mikrobiální kontaminaci, je nahrazena zkouškou na sterilitu a bakteriální endotoxiny

3.2.2 Identifikování CQA

Z QTTP antikoagulačního roztoku byly na základě analýzy rizik stanoveny kritické atributy kvality.

Z tabulky číslo 23 je patrné, že kritický bod kvality roztoku je hodnota pH, obsah citrátu sodného, sterilita a obsah bakteriálních endotoxinů.

Obsah citrátu sodného je limitující především k zabezpečení funkčnosti a bezpečnosti zamýšleného zdravotnického prostředku. Vyhovující zkouška na sterilitu a bakteriální endotoxiny reprezentují bezpečnost výrobku. Bakteriální endotoxiny prokazují, že v roztoku nejsou přítomny žádné živé, či mrtvé organismy.

¹⁶ m.j. – mezinárodní jednotka pro množství účinné látky

Tab. 23 Analýza rizik QTTP roztoku [zdroj: vlastní]

KROK	POPIS	V	P	MR	CCP ANO/NE
Vzhled	F - přítomnost nečistot, zakalení, nevhodná barva	3	2	6	NE
Objem	F - nevyhovující objem	3	1	3	NE
Totožnost Na⁺, citráty	F - Na ⁺ , citráty neprokázány	4	1	4	NE
Hodnota pH	F - nevyhovující pH	3	3	9	ANO
Obsah citrátu sodného	F - nevyhovující obsah	4	3	12	ANO
Vzduchotěsnost závěru	F - netěsnost uzávěru	3	2	6	NE
	M - mikrobiální kontaminace	4	1	4	
Sterilita	F-nevyhovuje zkoušce na sterilitu	5	3	15	ANO
Bakteriální endotoxiny	F - nevyhovující limit	5	3	15	ANO
PVC vak, balení	F - nevyhovující limity dle kontrolní dokumentace	4	1	4	NE
	F - chybějící vaky v balení, chybějící PI v balení	3	1	3	
	F - znečištěný, poškozený obal	3	2	6	

Analýza rizik QTTP tablety byla dále doplněna o analýzu nebezpečí, která hodnotí všechna možná potenciální nebezpečí v jednotlivých krocích či parametrech. Ke každému parametru, kroku je pak dále stanoven zdroje nebezpečí, jejich nápravná opatření, jsou navrženy frekvence a znaky jejich sledování. Tato analýza je zachycena v tabulce číslo 24.

Tab. 24 Analýza nebezpečí QTTP roztoku [zdroj: vlastní]

Krok	Riziko		Opatření	Sledování		Nápravná opatření	CCP
	Popis	Zdroj		Znak	Frekvence		
Vzhled	F - přítomnost nečistot, zakalení, nevhodná barva	obal, pracovník, výrobní prostory, výrobní zařízení, pracovní pomůcky, roztok	kontrola čistoty výrobních prostor, kontrola kvality a typu obalu, kontrola technologického postupu	monitoring - čistota pracoviště, kvality obalového materiálu, kontroly technolog. postupu	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	NE
Objem	F - nevyhovující objem	pracovník, výrobní postup, výrobní zařízení	kontrola technického stavu zařízení, kontrola správného výrobního postupu	servis výrobního zařízení, kontrola pracovníků	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	NE
Totožnost Na⁺, citráty	F - Na ⁺ , citráty neprokázány	roztok, pracovník	správnost provedení zkoušky totožnosti, výrobního postupu	odběr vzorků vstupních surovin	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	NE
Hodnota pH	F - nevyhovující pH	surovina, výrobní postup, pracovník	kontrola vstupních surovin, kontrola výrobního postupu	odběr vzorků - kontrola pH	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	ANO
Obsah citrátu sodného	F - nevyhovující obsah	pracovník, výrobní postup, výrobní zařízení	dodržení výrobního postupu a vstupních surovin	kontrola obsahu citrátu sodného	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	ANO
Vzduchotěsnost závěru	F - netěsnost uzávěru	obal, pracovník, výrobní postup, výrobní zařízení, pracovní pomůcky	kontrola výrobního postupu a obalového materiálu, kontrola pracovníků	monitoring kvality obalového materiálu, kontroly technolog. postupu	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku, likvidace nevyhovujícího obalu	NE
	M - mikrobiální kontaminace						
Sterilita	F-nevyhovuje zkoušce na sterilitu	roztok, pracovník, výrobní postup, výrobní zařízení, pracovní pomůcky	prostor, kontrola výrobního postupu, kontrola hygieny pracovníků	kontroly nastavených hodnot dle výrobní dokumentace, záznamy podmínek sterilizace	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku	ANO

Bakteriální endotoxiny	F - nevyhovující limit	roztok, pracovník, výrobní postup, výrobní zařízení, pracovní pomůcky	kontrola výrobního postupu a vstupních surovin, kontrola čistoty pracoviště	kontrola hodnoty bakteriálních endotoxinů	každá šarže	likvidace nevyhovujícího roztoku, sanitace prostor	ANO
PVC vak	F - nevyhovující limity dle kontrolní dokumentace	obal, pracovník	kontrola vstupního materiálu, kontrola výrobního postupu, kontrola čistoty pracoviště	kontrola předepsaných parametrů, kontrola počtu vaků v balení, kontrola přítomnosti PI	každá šarže	likvidace nevyhovujícího vaku či obalu, doplnění PI	NE
	F - chybějící vaky v balení, chybějící PI v balení						
	F - znečištěný, poškozený obal						

Analýza rizik a analýza nebezpečí potvrdila kritické kroky, ostatní kroky jsou kontrolní. Všechny kroky procesu budou na dále sledovány a monitorovány.

3.2.3 Product design space

Product design space reprezentuje všechny materiály či suroviny, které vstupují do procesu výroby antikoagulačního roztoku. V této kapitole budou tedy popsány všechny vstupní suroviny, a to od léčivé látky, přes pomocné látky a vodu, až k obalovému materiálu.

Voda pro injekci

Voda pro injekci je ve firmě vyráběna ve dvou krocích. Z pitné vody je nejdříve reverzní osmózou vyrobena čištěná voda (pure water), která je následně destilací upravena na vodu pro injekci (water for injection). Proces výroby je kontinuální, přičemž vyrobená voda cirkuluje v okruhu k výrobního zařízení. Voda je v tomto okruhu udržovaná při teplotě minimálně 70 °C, tím je zamezeno mikrobiální kontaminaci.

Lékopis ukládá výrobcí léčivého přípravku povinnost provádět zkoušky jakosti vyrobené vody, která bude zahrnuta do výroby léčivého přípravku či zdravotnického prostředku. Tyto zkoušky se mohou provádět buď kontinuálně, jako například konduktivita nebo zkouška přítomnosti organického uhlíku, nebo může být ve výrobní dokumentaci stanovena frekvence zkoušek. Tak je to například u zkoušek na čistotu, které se v dané farmaceutické firmě provádějí dva krát do týdne. V tabulce číslo 25 jsou zachyceny povinné zkoušky a k nim přijatelné rozsahy.

Tab. 25 Voda pro injekci [9]

Voda na injekci	
<i>Aqua pro iniectione</i>	
Vzhled	čirá bezbarvá kapalina
Aerobní mikroorganismy	< 10 mikroorg./100 ml
Organický uhlík (TOC)	< 0,5 mg/l
Konduktivita	4,6 - 4,7 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (pH 5,0 - 7,0)
Zkoušky na čistotu	
dusičnany	< 0,2 $\mu\text{g/g}$
hliník	< 10 $\mu\text{g/l}$
těžké kovy	< 0,1 $\mu\text{g/g}$
Bakteriální endotoxiny	0,25 m.j./ml
Cirkulace v okruhu	podmínky bránící růstu mikroorganismů

Jelikož je voda pro injekci vyráběna ve firmě, byla k tomuto kroku stanovena i analýza rizik a analýza nebezpečí, která je zachycena v tabulce číslo 26, respektive 27. Z analýzy rizik vyplývá, že kritické parametry při výrobě vody pro injekci jsou obsah organického uhlíku, konduktivita a bakteriální endotoxiny. Stanovené kritické body by mohly mít fatální vliv na bezpečnost vyrobeného zdravotnického prostředku.

Konduktivita je v cirkulačním okruhu vody měřena kontinuálně pomocí několika čidel. Nevyhovující limit je zjištěn ihned a prokazuje přítomnost jakýchkoliv nežádoucích nečistot či kontaminace. V cirkulačním okruhu je dále jedno čidlo na měření organického uhlíku, které odhaluje přítomnost organických látek. Zkouška na bakteriální endotoxiny dokazuje nepřítomnost organismů a je prováděna laboratorně dva krát týdně.

Vyrobena voda musí být čirá, bez přítomnosti viditelného zakalení nebo nečistot. Musí splňovat stanovené limity obsahu aerobních mikroorganismů, které se prokazují mikrobiologickou analýzou. Dále musí vyhovět zkouškám na čistotu a musí cirkulovat v okruhu k výrobnímu zařízení v přesně definovaných parametrech.

Tab. 26 Analýza rizik výroby vody pro injekce [zdroj: vlastní]

KROK	POPIS	V	P	MR	CCP ANO/NE
Vzhled	F - přítomnost nečistot, zakalení	4	1	4	NE
Aerobní mikroorganismy	M - mikrobiologická kontaminace	4	1	4	NE
Organický uhlík	CH - chemická kontaminace	4	2	8	ANO
	M - mikrobiologická kontaminace	4	1	4	
Konduktivita	F - nevyhovující zařízení, špatný postup	5	2	10	ANO
	CH - chemická kontaminace	5	2	10	
Zkoušky na čistotu	F - cizí příměsi	3	1	3	NE
	CH - chemická kontaminace	3	1	3	
Bakteriální endotoxiny	F - nevyhovující limit	4	2	8	ANO
Cirkulace v okruhu	F - nevyhovující teplota	4	1	4	NE
	M - mikrobiologická kontaminace	3	1	3	

Tab. 27 Rozšířená analýza rizik výroby vody [zdroj: vlastní]

Krok	Riziko		Opatření	Sledování		Nápravná opatření	CCP
	Popis	Zdroj		Znak	Frekvence		
Vzhled	F - přítomnost nečistot, zakalení	pracovník, výrobní prostory, výrobní zařízení	kontrola čistoty výrobních prostor	kontrola vzhledu a přítomnosti zákalů (bílý a černý podklad)	2 x týdně	likvidace nevyhovující vody	NE
Aerobní mikroorganismy - mikrobiologická analýza	M - mikrobiologická kontaminace	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	kontrola čistoty výrobních prostor a pomůcek	kontrola přítomnosti aerobních mikroorganismů	každá šarže	likvidace nevyhovující vody	NE
Organický uhlík	CH - chemická kontaminace	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	kontrola čistoty výrobních prostor a pomůcek	zkoušky přítomnosti uhlíku	kontinuálně	likvidace nevyhovující vody	ANO
	M - mikrobiologická kontaminace						
Konduktivita	F - nevyhovující zařízení, špatný postup	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	kontrola výrobního zařízení, kontrola pracovníků - postupu, kontrola čistoty pracoviště	kontrola konduktivity	kontinuálně	pozastavení výroby, likvidace nevyhovující vody	ANO
	CH - chemická kontaminace						
Zkoušky na čistotu	F - cizí příměsi	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	kontrola čistoty výrobního prostoru a zařízení, průběžný monitoring předepsaných parametrů	kontrola zkoušky na čistotu	2 x týdně	likvidace nevyhovující vody	NE
	CH - chemická kontaminace						
Bakteriální endotoxiny	F - nevyhovující limit	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení	kontrola čistoty výrobního prostoru a zařízení, kontrola výrobního postupu	kontrola hodnoty bakteriálních endotoxinů	2 x týdně	likvidace nevyhovující vody	ANO
Cirkulace v okruhu	F - nevyhovující teplota	cirkulační okruh, pracovník	kontrola cirkulačního okruhu - čistoty, kontrola teploty vody	teplota vody v okruhu >70 °C	kontinuálně	likvidace nevyhovující vody	NE
	M - mikrobiologická kontaminace						

Natrium-citrát dihydrát

Natrium-citrát dihydrát neboli citrát sodný, je bílý či téměř bílý krystalický prášek, popřípadě bílé krystaly zrnité povahy, které se na vzduchu slabě rozplývají. Je snadno rozpustný ve vodě, naopak nerozpustný v 96 % ethanolu. V bezvodém stavu musí podle lékopisu obsahovat 99,0 - 101,0 % čisté látky [9].

V tabulce číslo 28, jsou zachyceny jednotlivé zkoušky, a k nim přidružené rozsahy hodnot, které je výrobce léčivých látek povinen provést, a to před samotným zařazením suroviny do výrobního cyklu.

Tab. 28 Natrium-citrát dihydrát [9]

Natrium-citrát dihydrát	
<i>Natrii citras dihydricus</i>	
Zkoušky totožnosti	A, B
Zkoušky na čistotu	
vzhled	čirý
kyselě nebo zásaditě reagující látky	ke změně zbarvení indikátoru se použije < 0,2 ml HCl 0,1 mol/l nebo 0,2 ml NaOH 0,1 mol/l
snadno zuhelnitelné látky	roztok není zbarven intenzivněji než porovnávací roztok
chloridy	< 50 µg/g
štřavelany	< 300 µg/g
sírany	< 150 µg/g
těžké kovy	< 10 µg/g
voda	11,0 - 13,0 %
Stanovení obsahu	dle platného ČL
Skladování	vzduchotěsné obaly

Kyselina citronová

Další vstupní surovinou je kyselina citronová. Lékopis udává dvě možné použitelné formy této kyseliny, a to buď formu hydratovanou či dehydratovanou.

Kyselina citronová je bílý či téměř bílý prášek, popřípadě bezbarvé krystaly nebo granule. Je velmi snadno rozpustná ve vodě i v 96 % ethanolu [9].

Lékopis opět stanovuje nezbytně nutné zkoušky, které je nucen výrobce provést před zařazením suroviny do výrobního procesu. V tabulce číslo 29 je srovnání bezvodé a hydratované formy kyseliny. Je z ní patrné, že obě formy kyseliny se vyznačují stejnými zkouškami i přijatelnými rozsahy. Jediný rozdíl je v obsahu vody

Tab. 29 Porovnání bezvodé a hydratované formy kyseliny citronové [9]

Kyselina citronová	Kyselina citronová monohydrát	Kyselina citronová bezvodá
	<i>Acidum citricum monohydricum</i>	<i>Acidum citricum anhydricum</i>
Zkoušky totožnosti	B, E a A, C, D	B, E nebo A, C, D, E
Zkoušky na čistotu		
vzhled roztoku	roztok čirý, není zbarven intenzivněji než porovnávací roztok	roztok čirý, není zbarven intenzivněji než porovnávací roztok
snadno zuhelnitelné látky	roztok není zbarven intenzivněji než porovnávací roztok	roztok není zbarven intenzivněji než porovnávací roztok
kyselina šťavelová	< 360 µg/g	< 360 µg/g
sírany	< 150 µg/g	< 150 µg/g
hliník	< 0,2 µg/g	< 0,2 µg/g
těžké kovy	< 10 µg/g	< 10 µg/g
voda	7,5 - 9,0 %	< 1,0 %
síranový popel	< 0,1 %	< 0,1 %
bakteriální endotoxiny	0,5 m.j/mg	0,5 m.j/mg
Stanovení obsahu	dle platného ČL	dle platného ČL
skladování	vzduchotěsné obaly	-

Je tedy na výrobci, jakou formu kyseliny vybere pro výrobu antikoagulačního roztoku. Monohydrát kyseliny je však levnější a z chemického hlediska i stálejší, navíc při výrobním procesu dochází k mísení vody s kyselinou, z tohoto důvodu je použití anhydridu zcela zbytečné.

Obalový materiál

Obalový materiál na vodné roztoky je vyráběn z jednoho či více polymerů, které mohou obsahovat různé množství příměsí. Jako příměsí se mohou používat například antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla. Pro obaly na roztoky se používají především polyethylen, polypropylen a polyvinylchlorid (PVC). Mohou být buď ve formě vaků, nebo lahví. Veškerý materiál použitý na výrobu obalů musí být odolný vůči sterilizaci a po uzavření nesmí propouštět mikroorganismy [9].

Vak, který firma používá jako obalový materiál na antikoagulační roztok, je z PVC. Tabulka číslo 30 poukazuje na fyzikální, chemické a mikrobiologické zkoušky, které firma po příchodu vaku od dodavatele stanovuje, aby byla ujištěna, že je vak požadované kvality.

Tab. 30 PVC vak [zdroj: firemní dokumentace]

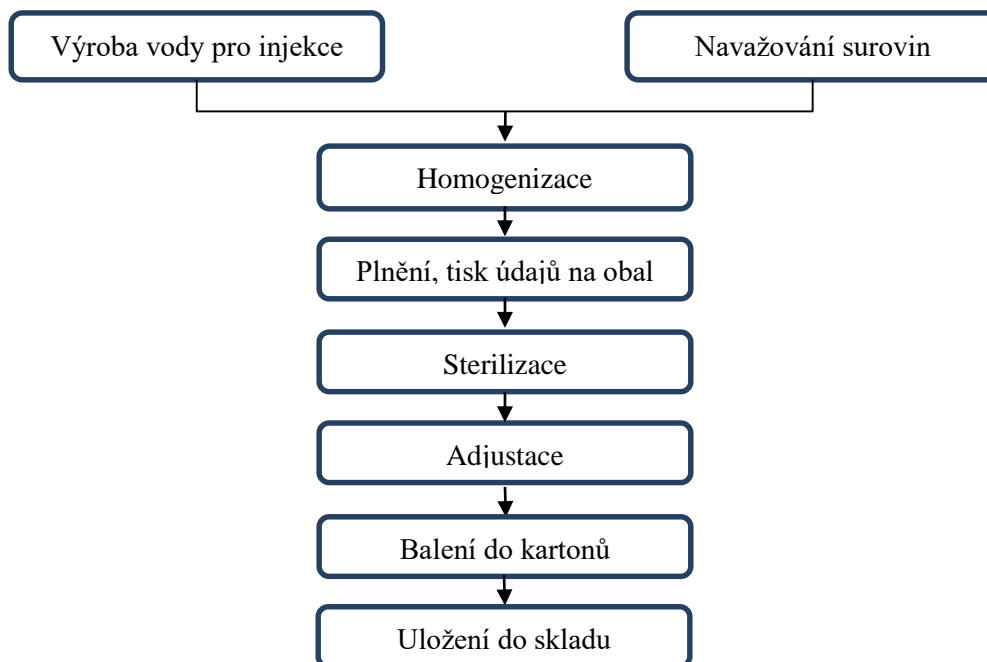
Polyvinylchloridový vak	
Fyzikální zkoušky	
barva	transparentní
rozměry vaku (bez hadičky)	160±3 mm x 120 ±2 mm
rozměr hadičky	40±3 mm x Ø 8,2 ±0,15 mm
tisk a text	potisk CZ
Chemické zkoušky	
vzhled roztoku S	roztok S je širý
kyselce nebo zásaditě reagující látky	roztok je oranžovočervený nebo červený
absorbance při 230 - 360 n	max. 0,2
redukující látky	rozdíl spotřeb max. 1,5 ml
průhlednost	zákal suspenze je zřetelný
Mikrobiologická zkouška	
TACM + TYCM	max. 10 ¹ CFU/vak
bakteriální endotoxiny	0,25 m.j/vak

3.2.4 Process design space

Jelikož byl definován Produkt design space, díky kterému byly formulovány všechny vstupní suroviny, je nyní možné přejít k popisu jednotlivých výrobních kroků, tedy k popisu Process design space.

Jednotlivé kroky byly nejprve analyzovány a následně detailně popsány. Výroba vody pro injekci byla popsána v předchozí kapitole, z toho důvodu již v této kapitole nebude zmiňována.

Následující obrázek reprezentuje schéma výrobního postupu.



Obr. 9 Schéma výrobního postupu antikoagulačního roztoku [zdroj: vlastní]

Navažování surovin probíhá v navažovací místnosti na kalibrovaných vahách.

Homogenizace je část výrobního postupu, při kterém se nestejnorodá směs díky procesu míchání změní na směs stejnorodou. Do homogenizačního tanku se převede požadované množství vody pro injekce, která je následně ochlazována na 48 °C. Poté se do tanku nasype navážené množství surovin. Samotný proces homogenizace probíhá 20 minut při 300 otáčkách za minutu. Po této operaci se odebere vzorek k mezioperační kontrole.

Na plnicích stanicích jsou v prostoru zóny s laminárním prouděním vzduchu plněny vaky vyrobeným roztokem. V průběhu plnění celé šarže je prováděna pravidelná kontrola hmotnosti, a to převážením naplněných vaků na plošinové váze.

Na potiskovacím zařízení jsou naplněné vaky ukládány na pás dopravníku předepsaným způsobem, a poté jsou kontinuálně potiskovány číslem šarže a dobou použitelnosti. Potištěné vaky jsou ukládány do předem připravených polic vozíků sterilizátoru. Naložení vozíků musí být stále stejné, a to podle plánu daného příslušným sterilizačním programem pro daný objem.

Proces sterilizace probíhá ve sterilizátoru a je řízen automaticky, je nastavena teplota, tlak a doba sterilizace. Po ukončení procesu jsou klece s vaky postupně vytaženy ze sterilizátoru na vozíky. Vaky jsou následně uloženy do označených plastových přepravek k oschnutí. Po ukončení sterilizace je tištěn a kontrolován záznam o průběhu sterilizace, který je přikládán k záznamům o výrobě.

Po procesu sterilizace následuje mezioperační kontrola. Kontrola vnějšího vzhledu, čistoty vaku a přítomnosti viditelných částic se provádí přiložením vaku k bílé a černé podložce, tak aby byly vyloučeny černé, respektive bílé částice. Dále se provádí kontrola těsnosti vaku, umístění zátky. Kontroluje se i vzhled a barva tištěného textu, platnost čísla šarže a expirační doby. Všechny tyto kroky kontroly provádí zaškolený zaměstnanec firmy.

Následuje proces balení do sekundárního obalu, adjustace. Vaky jsou na balicím zařízení baleny do sekundárního plastového obalu. Dále jsou vaky i s příbalovou informací vloženy do označeného kartonu. Takto zabalené vaky jsou přemístěny do karanténního skladu.

Před ukončením karanténního období (14 dní) je u vaků provedena dodatečná kontrola neporušenosti primárního obalu a přítomnosti příbalové informace, správného počtu vaků a čistoty balení.

Na základě popisu jednotlivých kroků výroby antikoagulačního roztoku, byla analyzována možná rizika, která by mohla ohrozit proces výroby. Analýza rizik odhalila, že kritické body výrobního postupu je výroba vody pro injekce, homogenizace a sterilizace.

U výroby vody pro injekce je kritická především mikrobiologická a chemická kontaminace pitné vody, která by mohla nastat ještě před výrobou čištěné vody, respektive před úpravou čištěné vody na vodu pro injekci. Místem kontaminace by mohl být například rozvod vody. Nevyhovující stav destilačního přístroje nebyl vyhodnocen jako kritický, a to především pro častou údržbu a pravidelné kontroly destilačního zařízení.

Při homogenizaci je limitující dodržení doby a otáček míchadla. Při nedodržení těchto podmínek dojde k nedostatečné homogenizaci, a tím k nedostatečné homogenitě roztoku. Roztok se tedy vyznačuje nízkou nebo vysokou koncentrací. Při vysoké koncentraci je nutno přidat vodu, naopak při nízké citrát. Na proces homogenizace má dále vliv pH. Při velkém pH je možno přidat kyselinu citronovou. Nízké pH je neřešitelné, dojde k znehodnocení roztoku.

Posledním stanoveným kritickým bodem při výrobě antikoagulačního roztoku je sterilizace. Je nutné dodržet sterilizační podmínky (tlak, teplota, čas), aby byl výsledný ZP zdravotně nezávadný.

Tab. 31 Analýza rizik výrobního postupu AR [zdroj: vlastní]

KROK	POPIS	V	P	MR	CCP ANO/NE
Výroba vody pro injekce	M - mikrobiologická kontaminace pitné vody	4	3	12	ANO
	CH - chemická kontaminace pitné vody	4	3	12	
	F - nevyhovující technický stav destilačního přístroje	4	1	4	
Navažování surovin	M - mikrobiologická kontaminace	3	2	6	NE
	CH - chybná navážka, křížová kontaminace	3	2	6	
	F - záměna surovin, cizí příměsi	3	2	6	
Homogenizace	F - nedostatečná homogenita	5	3	15	ANO
Plnění, tisk údajů na primární obal	M - mikrobiologická kontaminace	2	3	6	NE
	F - částicová kontaminace	2	3	6	
	F - záměna obalů, chybné údaje	3	2	6	
Sterilizace	F - nedodržení podmínek sterilizace (tlak, teplota, čas)	5	2	10	ANO
Adjustace do sekundárního obalu	F - vzhled vaku, kvalita natištěného textu	2	2	4	NE
Balení do kartonů	F - počet kusů v kartonu, chybné údaje - druh, expirace	2	1	2	NE
Uložení do karanténního skladu	F - netěsnost vaků, sekundárního obalu	1	2	2	NE

Ke všem výrobním krokům byla z analýzy rizik stanovena i analýza nebezpečí, která definuje potenciální zdroj nebezpečí, k němu přiřazuje opatření, frekvenci a znak sledování, v poslední řadě i nápravné opatření.

Tab. 32 Analýza nebezpečí výroby tablety [zdroj: vlastní]

Krok	Riziko		Opatření	Sledování		Nápravná opatření	CCP
	Popis	Zdroj		Znak	Frekvence		
Výroba vody pro injekce	M - mikrobiologická kontaminace pitné vody	pracovník, výrobní prostor, výrobní zařízení, rozvod vody	kontrola čistoty výrobního prostoru a zařízení, průběžné sledování předepsaných parametrů, teplota vody v systému nad 70°C	kontrola výroby - průběžný monitoring výrobního postupu, kontrola čistoty	1x denně před zahájením výroby	rozšířený monitoring z více odběrových míst, sanitace systému, likvidace nevyhovující vody	ANO
	CH - chemická kontaminace pitné vody						
	F - nevyhovující technický stav destilačního přístroje						
Navazování surovin	M - mikrobiologická kontaminace	pracovník, výrobní prostor, pracovní pomůcky, váhy, surovina	zvýšená kontrola čistoty výrobního prostoru a pomůcek, dodržování hygienických předpisů, kontrola navazování surovin, kontrola označení na obalu	čistota výrobního prostoru a pomůcek, správné dodržování hygienických předpisů, správnost navazování vstupních surovin, označení obalu	každá šarže	pozastavení výroby - úklid, úprava navážky vstupní suroviny	NE
	CH - chybná navážka, křížová kontaminace						
	F - záměna surovin, cizí příměsi						
Homogenizace	F - nedostatečná homogenita	pracovník, výrobní zařízení, výrobní postup	kontrola parametrů dle výrobní dokumentace, dodržení předepsané doby homogenizace	hodnota parametru homogenizace dle výrobní dokumentace - doba, pH	každá šarže, průběžně	pozastavení výroby - prověření homogenizace	ANO
Plnění, tisk údajů na primární obal	M - mikrobiologická kontaminace	výrobní zařízení výrobní prostor pracovník, obal	kontrola čistoty pracoviště a výrobního zařízení, kontrola správnosti údajů - expirace, kontrola hmotnosti balení	čistota pracoviště a pomůcek, monitoring správnosti údajů na primárním obalu, správný obsah balení	každá šarže, průběžně	pozastavení výroby - sanitace prostor, školení pracovníků - dodržování pracovních postupů	NE
	F - částicová kontaminace						
	F - záměna obalů, chybné údaje						
Sterilizace	F - nedodržení podmínek sterilizace (tlak, teplota, čas)	pracovník, výrobní zařízení	dodržení správnosti postupu sterilizace, kontrola grafického záznamu sterilizačního cyklu	grafický záznam sterilizačního cyklu, zkoušky sterility vaku	každá šarže	likvidace nevyhovujících vaků, pozastavení výroby	ANO

Adjustace do sekundárního obalu	F - vzhled vaku (nečistoty, těsnost vaku), kvalita natištěného textu (barva, správné značení)	primární obal, pracovník, výrobní zařízení	kontrola přítomnosti viditelných částic, kontrola těsnosti vaků, kontrola správnosti údajů a barvy potisku	vzhled vaku, čistota vaku, správnost údajů, potisk	každá šarže	likvidace nevyhovujících vaků	NE
Balení do kartonů	F - počet kusů v kartonu, chybné údaje - druh, expirace	primární obal pracovník	kontrola počtu kusů v kartonu, kontrola sekundárního obalu, kontrola shody údajů na štítku s výrobní dokumentací	správný počet kusů v kartonu, shoda údajů na štítku s výrobní dokumentací	každá šarže	likvidace nevyhovujících vaků	NE
Uložení do karanténního skladu	F - netěsnost vaků, sekundárního obalu	primární či sekundární obal	kontrola neporušenosti a těsnosti vaků	těsnost vaků, dodržování skladovacích podmínek	každá šarže	likvidace nevyhovujících vaků	NE

Na základě analýzy rizik a analýzy nebezpečí byly při výrobě antikoagulačního roztoku stanoveny kritické body. Ostatní kroky ve výrobním procesu jsou bez zásadního vlivu na zdravotní nezávadnost, ale vztahují se k jakosti a lze je označit jako kontrolní body.

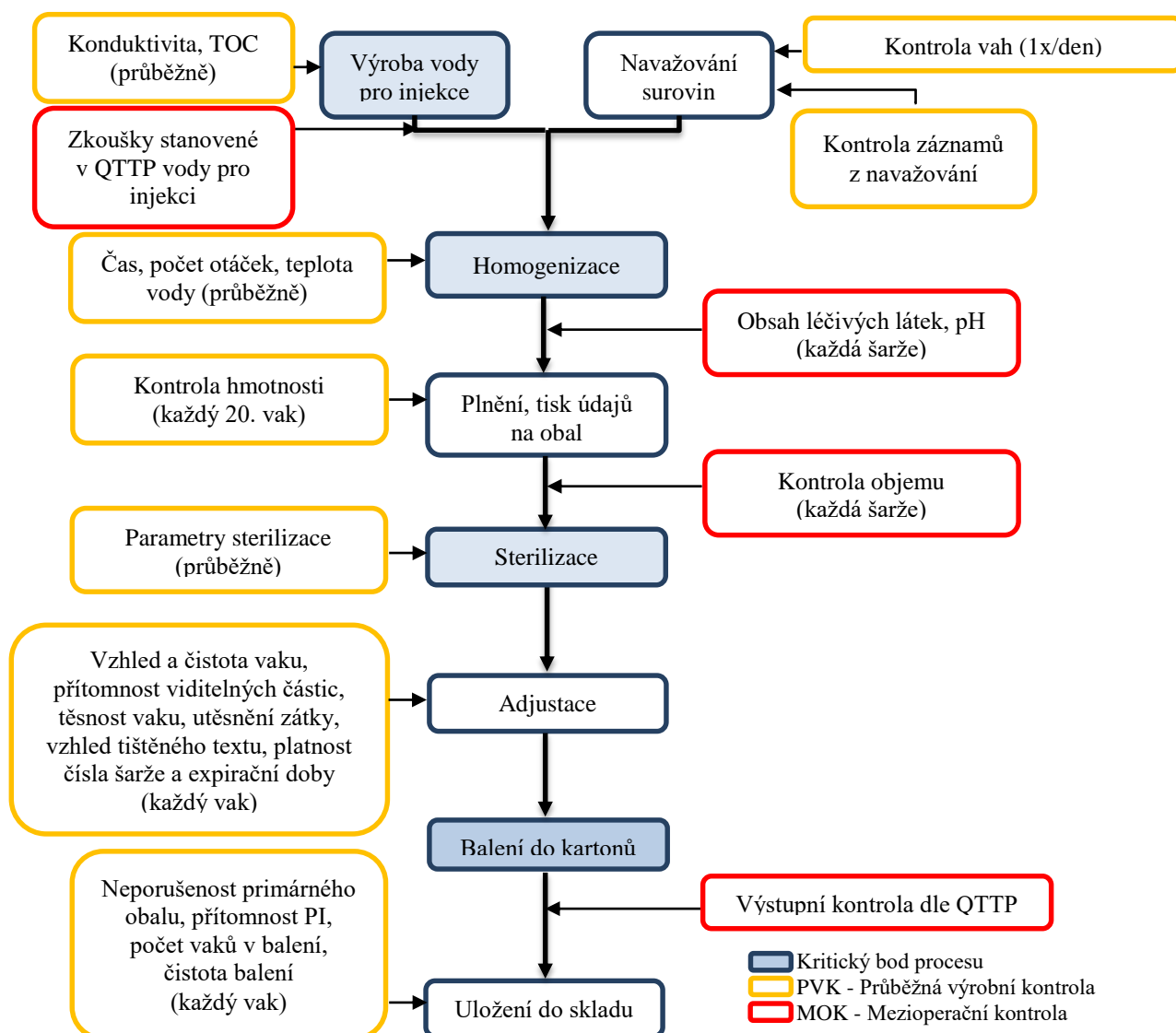
3.2.5 Zdokonalení Design space

Byly stanoveny jednotlivé kroky při výrobě antikoagulačního roztoku. Stejně jako při výrobě LP nyní následuje celkové zhodnocení nastavených parametrů a posouzení vzájemné kooperace procesů a vstupních surovin.

Pokud kontrola prokáže shodu, je možné přistoupit k dalšímu bodu implementace metody QbD.

3.2.6 Kontrolní strategie

Na základě definování všech parametrů, vstupních materiálů a bodů procesu, byla sestavena následující kontrolní strategie.



Obr. 10 Schéma kontrolní strategie výroby antikoagulačního roztoku [zdroj: vlastní]

Pro lepší zachycení všech nastavených parametrů bylo schéma doplněno o tabulku číslo 34, která zachycuje jednotlivé kroky kontrolní strategie, k nim přiřazuje nastavené parametry, frekvenci a odpovědnost za danou kontrolu.

Tab. 33 Kontrolní strategie [zdroj: vlastní]

Proces	Popis	Parametry	Frekvence	Odpovědnost	Typ kontroly
Kontrolní analýza	kalibrace, ověřování vah	průběžně	1x /rok	QC ¹⁷	
Navažování surovin	kontrola vah	přesnost	1x/denně	VV ¹⁸	PVK ¹⁹
	kontrola záznamů z navažování	kontrola štítků	průběžně	VV	
Výroba vody pro injekce	konduktivita	4,6 - 4,7 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	průběžně	VV	PVK
	TOC	< 0,5 mg/l			
Kontrolní analýza	zkoušky stanovené v QTTP pro vody na injekce	kapitola 3.2.3	každá šarže	VV	MOK
Homogenizace	čas	20 min	průběžně	VV	PVK
	počet otáček	300 ot/min			
	teplota vody	48 °C			
Kontrolní analýza	obsah léčivých látek	dle KD ²⁰	každá šarže	VV	MOK
	pH				
Plnění, tisk údajů na obal	kontrola hmotnosti	dle KD	každý 20.vak	VV	PVK
Kontrolní analýza	kontrola objemu	250 ml	každá šarže	QC	MOK
Sterilizace	kontrola záznamu sterilizace - tlak, teplota, čas	dle KD	průběžně	VV	PVK
Adjustace	vzhled a čistota	čistý	každý vak	VV	PVK
	přítomnost viditelných částic	nepřítomny			
	těsnost vaku	těsnost			
	utěsnění zátky	utěsněná			
	vzhled tištěného textu	dle KD			
	platnost čísla šarže, expirační doby	dle KD			
Kontrolní analýza	výstupní kontrola dle QTTP roztoku	kapitola 3.2.1	každá šarže	QC	MOK
Uložení do skladu	neporušenost primárního obalu	neporušený	každý vak	VV	PVK
	přítomnost PI	přítomný	každé balení		
	počet vaků v balení	32	každé balení		
	vzhled balení	čistý	každé balení		

¹⁷ QC – manažer kvality

¹⁸ VV – vedoucí výroby

¹⁹ PVK - průběžná výrobní kontrola

²⁰ KD - kontrolní dokumentace

3.2.7 Proces ověřování a sledování

Proces ověřování a sledování bude realizován stejně jako u enterosolventní tablety. Nejprve budou procesy ověřovány na zkušební šarži. Následovat bude sledování a monitoring po dobu jednoho stanovené doby s následným vyhodnocením vývojových tendencí.

4 Diskuze

Řízení kvality je v dnešní době velmi diskutovaným tématem, a to zejména díky dynamicky se rozvíjejícímu průmyslu zdravotnických prostředků a léčivých přípravků. Na firmy je kladen čím dál větší důraz skrze legislativní nařízení a normy, které se musí při výrobě striktně dodržovat. Jejich dodržování je kontrolováno prostřednictvím pověřených institucí. V České republice má tuto pravomoc pro léčivé přípravky Státní ústav pro kontrolu léčiv, v EU Evropská léková agentura a ve Spojených státech amerických FDA. Na kontrole splnění požadavků se u zdravotnických prostředků v ČR podílí Ministerstvo zdravotnictví a Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dále potom certifikační firmy, které vyhovujícím zdravotnickým prostředkům předepsaných tříd udělují prohlášení o shodě, bez kterého by nemohly být uváděny na trhu EU.

V České Republice se farmaceutické firmy řídí zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech, správnou výrobní praxí a Českým lékopisem. Výrobci zdravotnických prostředků vycházejí zejména ze zákona č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích, příslušných nařízeních vlády a vyhláškách. Snahou zemí je sjednotit požadavky tak, aby mohly být do různých zemích dováženy různé LP či ZP a vždy splňovaly parametry v dané zemi.

Řízení kvality skrze legislativní požadavky je považováno za minimální přístup, který musí být dodržen. Ten však nestačí výrobcům, kteří chtějí uspět v dnešním vysoce konkurenčním prostředí. I samotní zákazníci požadují zdokonalování kvality, spolehlivosti a funkčnosti, a to jak už léčivých přípravků, tak i zdravotnických prostředků. Z těchto důvodů jsou firmy, které chtějí vyhovět legislativním nárokům i zákazníkům, nuceny zavádět či používat různé systémy zlepšující systém řízení kvality.

Existuje nepřeberné množství různých norem či metod, které firmám napomáhají řešit otázku kvality. Na základě rešerší, především zahraniční literatury, byla pro konkrétní farmaceutickou firmu, se kterou byla navázána spolupráce, zvažována metoda Quality by Design (QbD), metoda Six Sigma či Total Quality Management. Na základě pochopení výrobních procesů ve firmě byla vybrána metoda Quality by Design, která řeší otázku řízení kvality výrobků již v prvopočátcích vývoje produktu. Jelikož daná firma vyvíjí nové produkty, byl usouzeno, že implementace QbD bude pro firmu přínosnější než například TQM, která je spíše firemní filosofií a formou strategického řízení.

Koncept Quality by Design shrnul známý odborník na kvalitu Joseph Moses Juran, který věřil, že s kvalitou daného výrobku by mělo být počítáno již ve fázi vývoje. QbD je komplexní metoda, pomocí které je plánován a navrhován kvalitní výrobek, a to od počátku vývoje až po samotnou výrobu a schválení výrobku. Tuto metodu shrnula ve svých směrnicích Mezinárodní konference pro harmonizaci. V jejích směrnicích byl však pouze popis metody, nikoliv návod jak při implementaci postupovat. Byly nalezeny různé studie zabývající se popisem metody QbD, nejpřínosnější však byly případové studie, které názorně ukazovaly použití metody v praxi.

Aplikace metody QbD byla nejdříve zamýšlena pro konkrétní léčivý přípravek a zdravotnický prostředek. Jako zdravotnický prostředek byl vybrán antikoagulační roztok. Při výběru léčivého přípravku, respektive generického léku se vyskytl problém

s poskytnutím údajů o složení daného generika kvůli zachování výrobního tajemství dané firmy. Tyto údaje jsou nejdůležitějším, tudíž i nejmáštěnějším majetkem firmy, z tohoto důvodu bylo rozhodnuto, že údaje budou zkráceny a výrobek bude nazván obecně enterosolventní tableta.

Dále bylo dohodnuto, že metoda QbD bude použita pro konkrétní již vyráběnou produktovou řadu, u které jsou známy všechny požadované parametry a aspekty výroby. Bylo by složité aplikovat novou, neznámou metodu na vyvíjený produkt. Firmě bylo nastíněno jak metodu použít v praxi, při vývoji nového produktu. Nyní se firma analogicky chystá zavést metodu do standardních postupů společnosti.

Firma má zavedený a fungující systém analýzy rizik HACCP. V zahraničních studiích se ve spojení s metodou QbD vyskytovala především analýza rizik FMEA. Nicméně ve směrnících Mezinárodní konference pro harmonizaci je ve výčtu možných použitelných metod zmíněna i analýza HACCP. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto, že bude zachována metoda HACCP. Navíc je tato analýza ve firmě používána a dobře známa, proto je lepší metodu zachovat, než přecházet na metodu novou, která by sebou mohla přinést další rizika.

Při samotném vývoji produktu je nejdůležitější, aby si výrobce uvědomil a stanovil kvalitativní parametry produktu. Zde je nutno nadefinovat o jaký produkt se bude jednat, na co se bude používat, jakou bude mít účinnou látku atd. Výrobce musí dále zvážit, zda jsou jeho požadavky reálné a to z hlediska jak finančního, tak i z hlediska jeho možností, zkušeností a schopností. Dále musí uvážit, zda navrhne takový produkt, který bude moci vyrábět bez změny přístrojového vybavení či výrobního postupu nebo zda navrhovanému produktu přizpůsobí výrobní proces.

Na začátku procesu vývoje je nutno nadefinovat parametry, které by měl daný výrobek splňovat. U léčivých přípravků se vychází z požadavku Českého lékopisu, u zdravotnických prostředků z požadavků na funkčnost a bezpečnost výrobku a ze zákona o zdravotnických prostředcích. Daná farmaceutická firma vyrábí zdravotnické prostředky v režimu správné výrobní praxe, což znamená, že vstupní suroviny hodnotí stejně jako u výroby léčivých přípravků, tedy definuje parametry pomocí Českého lékopisu. Tento postup není pro ZP ze zákona povinný, firmě však dává mnohé výhody. A to například, že tento postup zaručuje dodržení standardní kvality surovin.

Metoda byla aplikována na dva konkrétní produkty dané firmy, na antikoagulační roztok a enterosolventní tabletu. Metoda byla implementována na produkty paralelně podle postupu získaného rešerší případových studií.

V prvním kroku implementace metody QbD byly definovány kvalitativní parametry produktu enterosolventní tablety. Enterosolventní tableta je tableta se zpožděným uvolňováním, u které dochází k uvolňování účinné látky až ve střevě. Český lékopis definuje zkoušky, které je výrobce povinen provést kvůli prokázání bezpečnosti a funkčnosti dané tablety. U všech tablet, nehlédě na typ, je výrobce povinen stanovit zkoušku hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti, která prokazuje hmotnost, respektive obsah účinné látky v tabletě. Poslední zkouška, která se provádí u tablet obecně, je zkouška schopnosti dělicí rýhy dodat uživateli určenou dávku. Tato zkouška je samozřejmě prováděna pouze u tablet, které dělicí rýhu mají. U enterosolventních tablet je navíc nutno

stanovit zkoušku disoluce, která prokazuje schopnost tablety uvolňovat účinnou látku ve střevě, nikoliv v žaludku.

Zvolená enterosolventní tableta s účinnou látkou chloridem draselným se používá k léčbě nedostatku draslíku v organismu. Jedná se o bílou potahovanou tabletu čočkovitého tvaru o průměru 10 mm, která je předepisována lékařem k dávkování 1 – 2 tablety, 2 – 3 krát denně. Je balena do blistrů z polyvinylchloridu a hliníkové folie.

Z těchto nastavených parametrů a z povinných zkoušek stanovených lékopisem byly stanoveny QTTP (kvalitativní parametry produktu) tablety. Z nich byly na základě analýzy rizik HACCP sestaveny kritické atributy produktu (CQA). Mezi CQA patří zkouška disoluce a obsah chloridu draselného. Nevyhovující zkoušce disoluce by znamenala ohrožení jak funkčnosti, tak i bezpečnosti vyrobené tablety. Účinná látka by se uvolňovala jinde než ve střevě nebo by docházelo k uvolňování jejího nevhodného množství. Obsah chloridu draselného je kritický zejména kvůli bezpečnosti tablety, jakákoliv odchylka od stanoveného množství by mohla ohrozit uživatele. Zbylé atributy nebyly vyhodnoceny jako kritické, zejména z důvodu častých kontrol či menšímu riziku ohrožení funkčnosti a bezpečnosti celého výrobku jako například vzhled tablety, obalový materiál či mikrobiální čistota.

Dále je nutno zdůraznit, že výrobce musí vybrat typ léčivého přípravku vzhledem k povaze účinné látky. Jelikož je vybraná tableta na bázi draselné soli, je nutno zvolit právě enterosolventní tabletu, která zaručí správné uvolňování KCl až ve střevě. Normální, nepotahovaná tableta by měla tendenci se rozpadat již v žaludku a neplnila by požadovaný účinek. Na tomto základě se poté dále volí pomocné suroviny. Například surovina používající se k výrobě potahu musí být odolná vůči kyselému prostředí žaludku. Z důvodu ověření správně vybraného typu tablety, účinné látky a látek pomocných, je prováděna zkouška disoluce. Ta prokazuje, že má tableta požadované enterosolventní vlastnosti.

Po rozhodnutí, že daná tableta bude enterosolventní s účinnou látkou KCl, je nezbytné uvažovat o výrobním postupu. Vzhledem k vlastnostem suroviny KCl je nutné výrobu tablet provést tzv. mokrou granulací. Z tohoto důvodu je dále potřebné volit pomocné suroviny vhodné k uvažovanému výrobnímu postupu. Stejně tak je nezbytné uvažovat i při procesu potahování. Ke zvolené surovině, odolné proti žaludeční kyselině, je nutné vybrat další pomocné látky, které zaručí potah dostatečně rovnoměrný a stabilní.

Kvůli minimalizaci neočekávaných problémů je dále důležité provádět testy kompatibility účinné látky s látkami pomocnými. Ty ověřují stabilitu výrobku ověřením interakce mezi léčivem a pomocnou látkou.

Dalším krokem zavádění metody QbD bylo definování Product design space, který analyzuje všechny vstupní suroviny. Tyto suroviny musejí odpovídat farmaceutické kvalitě, kterou výrobce suroviny odběrateli zaručuje dokladem o vyhovující kvalitě, atestem. Odběratel suroviny, daná farmaceutická firma, provádí po nákupu suroviny z každé obalové jednotky zkoušku totožnosti, zbylé analýzy provádí z důvodu časového i finančního na základě statistického vyhodnocení dle velikosti dodávky, kdy je odebrán malý počet vzorků k celkové analýze.

Daná enterosolventní tableta se vyrábí (mimo již zmiňovaný chlorid draselný) z pomocných látek, konkrétně z želatiny, mastku, kopolymeru kyseliny methakrylové a triethyl-citrátu. Pomocné suroviny zajišťují především enterosolventní vlastnosti.

Ke každé surovině byly za pomoci lékopisu vypsány jednotlivé zkoušky a k nim i příslušné limity.

U chloridu draselného je limitující velikost částic. Nevhodná velikost částic KCl je kritická pro výrobu tablety. S velkými krystaly bude mít tableta malou pevnost, malé naopak nebudou držet pohromadě. Z tohoto důvodu je nezbytné upravit velikost částic před použitím suroviny, popřípadě parametr definovat u dodavatele. Další vstupní surovinou je želatina, u které je kritické především zkouška na pevnost gelu. Lékopis stanovuje rozmezí této zkoušky na 80 – 120 % hodnoty uvedeném na obalu. Daná firma má tyto hodnoty upraveny na $90 \pm 5 \%$, a to z důvodu, že tato hodnota má vliv na roztok, kterým se vyrábí granulát pro tabletaci. Nevhodné rozmezí hodnot by znamenalo řídký nebo tuhý roztok, ani v jednom případě by proces granulace neproběhl správně. Mastek je další vstupní surovinou. Používá se při výrobě jádra tablety i při přípravě potahovacího roztoku. Funkci pojiva zastupuje v jádře tablety, v potahovacím roztoku je jako krycí materiál a absorbent vlhkosti. Součástí potahovacího roztoku je kopolymer kyseliny methakrylové, který potahovacímu roztoku dodává enterosolventní vlastnosti. Další vstupní surovinou podílející se na výrobě potahovacího roztoku je triethyl-citrát, který zajišťuje přilnutí potahu k tabletě.

Posledním vstupním materiálem je obal, který zahrnuje materiál blistru, jenž se sestává z PVC folie a hliníkové folie, a papírovou krabičku, která plní funkci sekundárního obalového materiálu. Při výběru vhodného obalového materiálu by měl výrobce dobře znát vlastnosti léčivého přípravku. Jiný obalový materiál bude vybrán pro tabletu odolnou vůči vzdušné vlhkosti, jiný u tablety k tomuto parametru náchylné. Na trhu existuje nepřeberné množství různých materiálů od různých výrobců. Navíc je nutné vybírat obalový materiál tak, aby splňoval ochranu po celou dobu životnosti produktu, byl cenově dostupný a byl kompatibilní s technickými možnostmi a vybavením.

Při výběru vhodného obalového materiálu pro danou tabletu byly zvažovány dvě varianty PVC folie, a to folie obyčejná se standardní propustností pro kyslík a vzdušnou vlhkost a vícevrstevná PVC/PVdC folie, která chrání léčivý přípravek před působením vnějších vlivů. Jelikož není daná tableta díky svému potahu náchylná k absorpci vzdušné vlhkosti, byla zvolena PVC folie. Ta dostatečným způsobem ochrání tabletu. Použití dražší folie by v tomto případě ztrácelo význam.

Před zařazením do výrobního cyklu je u PVC folie nutné zkontrolovat několik parametrů, a to především její tloušťku, která je důležitá pro formování blistru a její šířku, která je dána rozměry blistrovacího zařízení. Při nevhodných rozměrech se buď folie nevejde do blistrovacího zařízení, nebo nedojde k vytvarování míst pro tablety. U hliníkové folie je nejdůležitější potisk s názvem léčivého přípravku, který je tištěn na přední stranu folie. Tento potisk je předepsán v rámci registrační dokumentace a je zhotovován dodavatelem folie. Daná farmaceutická firma provádí kontroly správnosti a čitelnosti textu, neporušenost folie a rozměry. Jako sekundární obalový materiál je používána papírová krabička, u které dodavatel na objednávku provádí potisk, který se opět musí shodovat s registrační dokumentací. Pracovníci dané firmy kontrolují pouze jeho čitelnost, správnost a vzhled. Dále je ještě prováděno ověřování rozměrů.

Další krokem bylo stanovení Process design space, který detailně analyzuje a popisuje jednotlivé kroky výrobního procesu. Z tohoto popisu byly na základě analýzy

rizik stanoveny kritické body výrobního procesu. Za kritické byly označeny kroky homogenizace, tabletace a potahování. U homogenizace je kritická nedostatečná homogenita, která může být způsobena nedostatečnou dobou homogenizace, špatně nastavenými otáčkami homogenizátoru a nevhodnou vlhkostí směsi. U tabletace je důležitá kontrola správnosti nastavení tlaku a rychlosti při tabletování. Při malém tlaku nedojde ke slisování tablet, naopak při velkém tlaku se tablety sice vyrobí, ale praskají. Velká rychlost způsobí nedostatečné naplňování raznic, vznikají tak tablety měkké nebo s nižší vahou. Při malé rychlosti dochází naopak k přeplňování raznic tabletovacího zařízení a plýtvání materiálem. Posledním stanoveným kritickým bodem při výrobě tablety bylo potahování, které je problematické především díky nástřiku potahovacího laku na jádro tablety. Problém nastává, pokud dochází k nástřiku potahovacího roztoku na příliš teplé tablety, roztok rychle zasychá a je nerovnoměrně rozprostřen na povrchu jádra tablety, tablety jsou hrboilaté. Naopak nízká teplota jader vede k rozpouštění tablet v potahovacím roztoku. Dalším problémem je množství laku. Při aplikaci velkého množství laku dochází ke slepení tablet, při malém množství vznik tablet hrboilatých.

Samozřejmě, že i ostatní kroky výrobního procesu mohou ovlivnit vyrobenou tabletu. Jsou však bez zásadního vlivu na zdravotní nezávadnost produktu, mají spíše vliv na jakost produktu, proto byly označeny jako kroky kontrolní.

Následoval krok zdokonalení Process design space, který ověřuje, zda nastavené parametry výrobního postupu nepříznivě neovlivnily nadefinované parametry enterosolvenstní tablety a vstupních surovin. Není možno akceptovat, aby vylepšení jednoho parametru mělo za následek zhoršení jiného.

Parametry surovin jsou předepsané lékopisem, nicméně kvalitu výsledného produktu mohou ovlivňovat i jiné faktory. Mezi tyto faktory je možné určitě zařadit již zmiňovanou problematiku výrobního procesu a nastavení výrobního zařízení. Problematickou oblastí může být i sám pracovník, který může vědomě či nevědomě ovlivnit jakost celého produktu, například nedodržováním předepsaných postupů či hygienických návyků, které mohou znamenat kontaminaci a znehodnocení produktu.

Pro eliminaci všech možným potencionálních problémů byla sestavena kontrolní strategie, která v každém bodě výrobního cyklu předepisuje povinné zkoušky. Tyto zkoušky byly rozděleny na průběžné a mezioperační výrobní kontroly. Ke každé kontrole byly vymezeny parametry a jejich hodnoty, frekvence a odpovědnost jednotlivých pracovníků za danou kontrolu.

Posledním krokem implementace metody QbD bylo nastavení procesu ověřování a sledování. Tyto procesy ověří, zda vyrobená enterosolvenstní tableta vyhovuje požadovaným a nastaveným parametrům, respektive zda jsou správně nastaveny parametry směřující k výrobě kvalitního výrobku. Ověřování proběhne na zkušební šarži. Po výrobě nejlépe tří šarží je po předepsanou dobu sledována jejich kvalita v parametrech stanovených v QTTP. Po této době budou vyhodnoceny vývojové tendence jednotlivých parametrů a srovnány se stanovenými limity jednotlivých šarží. V případě zjištění nevyhovujících parametrů je nutno znovu projít všechny kroky a prověřit jejich vliv na daný parametr. Vždy je nutno důsledně dbát na to, aby úprava jednoho parametru k lepším hodnotám nevedla k negativnímu ovlivnění jiných parametrů kvality přípravku.

Před samotnou výrobou zkušební šarže je prováděna validace procesů, která prokazuje, že je výrobní proces v souladu s procesními a materiálními požadavky.

Celý proces je nutno dále nepřetržitě sledovat a přizpůsobovat ho změnám či inovacím. Pokud k nim dochází, je zapotřebí přenastavit a upravit parametry související s danou změnou tak, aby bylo zamezeno ovlivnění výsledné kvality produktu.

Aplikace metody QbD u zdravotnického prostředku probíhala stejně jako u léčivého přípravku. V prvním kroku byly definovány kvalitativní parametry produktu. Zvolený antikoagulační roztok je 4 % roztok citrátu sodného a používá se na koagulaci plné krve a jako zátka intravaskulárních katétrů. Ve firmě je balen do vaků o čtyřech různých objemech. Při vývoji je v tomto kroku nezbytné určit nejen účel použití, účinnou látku, ale i velikost balení a obalový materiál. Antikoagulační roztoky jsou používány pro různé účely, a proto i rozsah velikosti balení je poměrně velký.

V dalším kroku byly ze stanovených kvalitativních parametrů produktu na základě analýzy rizik určeny kritické atributy kvality. Analýza rizik odhalila, že kritická je hodnota pH, obsah citrátu sodného, sterilita a bakteriální endotoxiny. Obsah citrátu sodného je kritický k zabezpečení bezpečnosti a funkčnosti daného roztoku. Větší, ale i menší hodnota by ovlivnila proces dialýzy a měla přímý vliv na pacienta. Jelikož přichází daný roztok do styku s krví, musí být bezpodmínečně dodržena hodnota pH. Nevhodné rozmezí pH by mělo fatální vliv na pacienta. Bakteriální endotoxiny a zkouška na sterilitu reprezentují bezpečnost výrobku. Sterilní roztok je takový, který neobsahuje žádné živé organismy. Zkouška na bakteriální endotoxiny prokazuje, že v roztoku nejsou přítomny žádné organismy, živé ani mrtvé. Mrtvé organismy jsou totiž schopny vyvolat stejnou imunitní reakci jako živé.

Dalším krokem byl popis Produkt design space. Antikoagulační roztok se vyrábí z vody pro injekce, citrátu sodného a kyseliny citronové. Jelikož se voda pro injekce vyrábí v dané firmě, byla k tomuto procesu stanovena i analýza rizik. Zbylé suroviny byly definovány na základě Českého lékopisu. U výroby vody pro injekce byly detekovány tři kritické body, a to konkrétně zkouška na organický uhlík, konduktivitu a bakteriální endotoxiny. Nevyhovující zkouška konduktivity prokazuje přítomnost jakékoliv nežádoucí nečistoty či kontaminace. Jelikož je měřena kontinuálně pomocí několika čidel, je její nevyhovující hodnota zjištěna skoro okamžitě. Zkouška na přítomnost organického uhlíku je také měřena kontinuálně, pomocí jednoho čidla zabudovaného v cirkulačním okruhu. Poukazuje na přítomnost nečistot na bázi uhlíku. Zkouška na bakteriální endotoxiny prokazuje nepřítomnost jakýchkoliv organismů, je měřena v laboratoři dvakrát týdně. Další vstupní surovinou je kyselina citronová. Výrobce může zvolit dvě varianty této suroviny, a to kyselinu dehydratovanou nebo hydratovanou. Hydratovaná kyselina je však levnější a z chemického hlediska stálejší. Navíc při výrobním procesu dochází k mísení kyseliny s vodou. Z těchto důvodů byla zvolena kyselina hydratovaná. Poslední analyzovanou surovinou byla účinná látka citrát sodný. I u této suroviny byly na základě Českého lékopisu definovány jednotlivé zkoušky a k nim příslušné limity.

Po nastavení Produkt design space, bylo přistoupeno k definování Process design space. Nejdříve byl výrobní proces detailně analyzován a popsán, následně k němu byla stanovena analýza rizik, které měla za úkol detekovat kritické body procesu. Za kritické body byla označena výroba vody pro injekce, homogenizace a sterilizace. Výroba vody pro

injekce by mohla ohrozit výrobní proces zejména kvůli mikrobiální či chemické kontaminaci. Při homogenizaci je kritická zejména doba a počet otáček homogenizátoru. Při nedodržení obou podmínek dojde k nedostatečnému zhomogenizování roztoku. Roztok se bude vyznačovat nízkou nebo vysokou koncentrací. Při nízké koncentraci je nutno přidat citrát, naopak při vysoké vodu. Sterilizace je kritická kvůli zajištění bezpečnosti výsledného roztoku.

Jelikož byla metoda aplikována pro oba produkty souběžně, proběhlo definování kontrolní strategie obdobně. K jednotlivých krokům výrobního procesu byly definovány příslušné zkoušky a přijatelné rozsahy, stanovena odpovědnost a nastavena četnost provádění zkoušek. I proces ověřování a sledování proběhl analogicky jako u enterosolventní tablety.

Metodika QbD byla úspěšně aplikována. Byla prováděna na stávající produktové řadě existujících výrobků, ale byla zaměřena na fázi vývoje. Vývoj generického léku trvá řadu let. Navíc společnost potřebovala navrhnout postup, který by uplatňovala při dalším vývoji. Proto bylo rozhodnuto, že postup bude navržen u přípravku, u kterého jsou již známá rizika, a nemělo by tak dojít k opomenutí žádného kroku. Pokud by měla být metoda zamýšlena pro vyvíjený produkt, nemohly by být tak přesně definovány jednotlivé kontrolní a kritické body, z čehož vyplývá, že by nebylo možné firmě názorně prezentovat, co je důležité sledovat.

Byl tedy sestaven metodický návod postupu pro vývoj nového produktu za použití metody QbD, na základě kterého daná farmaceutická firma vypracuje interní předpisy, které budou využívány v případě vývoje nového léčivého přípravku nebo zdravotnického prostředku.

Závěr

Cílem diplomové práce bylo představit metodu Quality by Design (QbD) jako jednu z možných metod zlepšující řízení kvality ve firmách zabývajících se výrobou léčivých přípravků (LP) a zdravotnických prostředků (ZP).

Důležitým úkolem metody bylo nastavení postupů pro určení jednotlivých kroků výroby a kontroly nového LP a ZP a v těchto krocích definování kontrolních a kritických bodů. Vzhledem k tomu, že v konkrétní firmě není metoda QbD používána, byl postup simulován pro již vyráběné produktové řady, u kterých jsou známy všechny aspekty spojené s výrobou, jako jsou například vstupní suroviny, výrobní postup či obalový materiál. Díky tomu byla zajištěna eliminace chyb způsobených neznalostí vyvíjeného produktu. Výsledkem práce je metodický návod postupu implementace metody QbD.

Metoda byla aplikována na léčivý přípravek obecného názvu enterosolventní tableta s účinnou látkou chloridem draselným a na zdravotnický prostředek antikoagulační roztok na bázi citrátu sodného. V první fázi byl definován výsledný charakter produktu, který zahrnoval například množství a typ účinné látky. Z něho byly na základě analýzy rizik HACCP stanoveny kritické atributy kvality. Z analýzy rizik vyplynulo, že pro tabletu je kritický obsah účinné látky, tedy chloridu draselného a zkouška disoluce. U antikoagulačního roztoku je to hodnota pH, obsah citrátu sodného, sterilita a bakteriální endotoxiny. Následovala analýza všech surovin vstupujících do výroby. Na základě Českého lékopisu byly definovány příslušné zkoušky, které musí bezpodmínečně splňovat všechny vstupní suroviny. Dalším krokem byl detailní rozbor výrobního postupu, který byl doplněn o analýzu rizik. Ta stanovila kritické body výrobního procesu, mezi které patří u tablety proces homogenizace, tabletace a potahování, a u antikoagulačního roztoku výroba vody pro injekce, homogenizace a sterilizace. Následujícím krokem bylo definování kontrolní strategie, která byla rozdělena na průběžné a mezioperační kontroly. Posledním krokem bylo nastavení procesu ověřování a sledování. Metoda QbD byla tedy v konkrétní farmaceutické firmě úspěšně implementována.

Metoda byla sice uvažována pro stávající produktovou řadu, zaměřovala se ale na definování jednotlivých kroků fáze vývoje. Práce sestavila postup pro vývoj nového LP a ZP při použití metody QbD. Na základě diplomové práce je ve firmě metoda Quality by Design zaváděna a je zpracováván postup pro vývoj nového léčivého přípravku.

Seznam použité literatury

- [1] MARTIN, Fusek, Vítek LIBOR, Blahoš JAROSLAV, Hajdúch MARIÁN a Ruml Tomáš a KOLEKTIV. *Biologická léčiva*. B.m.: Grada Publishing a.s., 2012. ISBN 8024737272.
- [2] KRŠIAK, Miloslav. Objevy a testování léků v zahraničí a u nás: minulost a současnost. *Vita nostra revue*, 2006, Roč. 15, č. 3, s. 54-62. ISSN: 1212-5083
- [3] MARESOVA, Petra, Blanka KLIMOVA, Ondrej KREJCAR a Kamil KUČA. Legislative aspects of the development of medical devices. *Česka a Slovenská farmacie : časopis České farmaceutické společnosti a Slovenské farmaceutické společnosti* [online]. 2015, roč. 64, č. 4, s. 133–138 [vid. 12. květen 2016]. ISSN 1210-7816 (Print). Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26459127>
- [4] *European Medicines Agency* - [online]. [vid. 8. květen 2015]. Dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [5] *VYR-32 kapitola 1 verze 4, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 11. prosinec 2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/vyr-32-kapitola-1-verze-4>
- [6] *378/2007 Sb. - o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) - Informace o předpisu - Portál veřejné správy* [online]. [vid. 8. květen 2015]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonInfo.jsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>
- [7] *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. [vid. 6. květen 2016]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/>
- [8] *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2013 [vid. 27. duben 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [9] ČR, Ministerstvo zdravotnictví. *Český lékopis 2009 - Doplněk 2015*. B.m.: Grada Publishing, a.s., 2015. ISBN 978-80-247-5522-9.
- [10] *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*. [online]. [vid. 30. duben 2015]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [11] *Doplněk 20, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 5. květen 2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/doplnek-20>
- [12] ICH. *Quality Guidelines : ICH* [online]. 2013 [vid. 4. prosinec 2015]. Dostupné z: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- [13] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *U S Food and Drug Administration Home Page* [online]. 2013 [vid. 8. květen 2015]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/>
- [14] HALEEM, Reham M., Maissa Y. SALEM, Faten A. FATAHALLAH a Laila E. ABDELFATTAH. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal* [online]. 2013 [vid. 26. únor 2015]. ISSN 13190164. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsps.2013.11.004
- [15] PHARMACOPEIA, United States a XXII REVISION. *US Pharmacopeial Convention. Rockville, Md* [online]. 1990 [vid. 9. květen 2016]. Dostupné z: <http://www.usp.org/>

- [16] HE, Tian-Tian, Carolina Oi Lam UNG, Hao HU a Yi-Tao WANG. Good manufacturing practice (GMP) regulation of herbal medicine in comparative research: China GMP, cGMP, WHO-GMP, PIC/S and EU-GMP. *European Journal of Integrative Medicine* [online]. 2015, roč. 7, č. 1, s. 55–66 [vid. 22. březen 2015]. ISSN 18763820. Dostupné z: doi:10.1016/j.eujim.2014.11.007
- [17] *Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů* [online]. [vid. 11. prosinec 2015]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/legislativa/dokumenty/zakon-c268/2014-sb-o-zdravotnickych-prostredcich-a-o-zmene-zakona-c634/200_9822_2439_11.html
- [18] *ZP-19 verze 3, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 11. prosinec 2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/zp-19-verze-3>
- [19] *Zákon o technických požadavcích na výrobky - č. 22/1997 Sb. - Aktuální znění* [online]. [vid. 7. květen 2016]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-22>
- [20] *ITC - institut pro testování a certifikace* [online]. [vid. 11. květen 2016]. Dostupné z: <http://www.itczlin.cz/cz/>
- [21] *Registr Zdravotnických Prostředků - RZPRO (Národní registr zdravotnických prostředků)* [online]. [vid. 5. květen 2016]. Dostupné z: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/>
- [22] *ISO* [online]. [vid. 8. květen 2015]. Dostupné z: <http://www.iso.cz/index.php>
- [23] *ÚNMZ - Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví* [online]. [vid. 7. květen 2016]. Dostupné z: <http://www.unmz.cz/urad/unmz>
- [24] SHARMA, O P, V GUPTA, G S RATHORE, N K SAINI a K SACHDEVA. Six Sigma in Pharmaceutical industry and Regulatory Affairs : A Review. *Journal of Natura Conscientia* [online]. 2011, roč. 2, č. 1, s. 273–293 [vid. 24. duben 2016]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/233856940_Six_Sigma_in_Pharmaceutica_l_industry_and_Regulatory_Affairs_A_Review
- [25] YU, Lawrence X, Gregory AMIDON, Mansoor A KHAN, Stephen W HOAG, James POLLI, G K RAJU a Janet WOODCOCK. Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal* [online]. 2014, roč. 16, č. 4, s. 771–83 [vid. 7. září 2015]. ISSN 1550-7416. Dostupné z: doi:10.1208/s12248-014-9598-3
- [26] RATHORE, Anurag S a Helen WINKLE. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nature biotechnology* [online]. 2009, roč. 27, č. 1, s. 26–34 [vid. 20. říjen 2015]. ISSN 1546-1696. Dostupné z: doi:10.1038/nbt0109-26
- [27] RATHORE, Anurag S. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends in biotechnology* [online]. 2009, roč. 27, č. 9, s. 546–53 [vid. 6. listopad 2015]. ISSN 1879-3096. Dostupné z: doi:10.1016/j.tibtech.2009.06.006
- [28] SANGSHETTI, Jaiprakash N., Mrinmayee DESHPANDE, Zahid ZAHEER, Devanand B. SHINDE a Rohidas AROTE. Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry* [online]. 2014 [vid. 24. prosinec 2015]. ISSN 18785352. Dostupné z: doi:10.1016/j.arabjc.2014.01.025

- [29] RATHORE, Anurag S. Quality by Design (QbD)-Based Process Development for Purification of a Biotherapeutic. *Trends in Biotechnology* [online]. 2016 [vid. 17. únor 2016]. ISSN 01677799. Dostupné z: doi:10.1016/j.tibtech.2016.01.003
- [30] HARMS, Jean, Xiangyang WANG, Tina KIM, Xiaoming YANG a Anurag S RATHORE. Defining process design space for biotech products: case study of *Pichia pastoris* fermentation. *Biotechnology progress* [online]. 2008, roč. 24, č. 3, s. 655–62 [vid. 26. únor 2016]. ISSN 1520-6033. Dostupné z: doi:10.1021/bp070338y
- [31] YU, Lawrence X. Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical research* [online]. 2008, roč. 25, č. 4, s. 781–91 [vid. 12. únor 2015]. ISSN 0724-8741. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- [32] CHAROO, Naseem A, Areeg A A SHAMSHER, Ahmed S ZIDAN a Ziyaur RAHMAN. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets. *International journal of pharmaceutics* [online]. 2012, roč. 423, č. 2, s. 167–78 [vid. 26. únor 2016]. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2011.12.024
- [33] VERMA, Sudhir, Yan LAN, Rajeev GOKHALE a Diane J BURGESS. Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation. *International journal of pharmaceutics* [online]. 2009, roč. 377, č. 1-2, s. 185–98 [vid. 26. únor 2016]. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2009.05.006
- [34] KENETT, Ron S. a Dan A. KENETT. Quality by Design applications in biosimilar pharmaceutical products. *Accreditation and Quality Assurance* [online]. 2008, roč. 13, č. 12, s. 681–690 [vid. 20. listopad 2015]. ISSN 0949-1775. Dostupné z: doi:10.1007/s00769-008-0459-6
- [35] VOGT, Frederick G a Alireza S KORD. Development of quality-by-design analytical methods. *Journal of pharmaceutical sciences* [online]. 2011, roč. 100, č. 3, s. 797–812 [vid. 21. říjen 2015]. ISSN 1520-6017. Dostupné z: doi:10.1002/jps.22325
- [36] JAMEEL, Feroz, Susan HERSHENSON, Mansoor A KHAN a Sheryl MARTIN-MOE. *Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development*. New York: Springer, 2015. ISBN 1493923161.
- [37] *Legislativa České republiky, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 23. listopad 2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/legislativa-ceske-republiky>
- [38] *VYR-32 Doplněk 15 verze 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 5. prosinec 2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/vyr-32-doplnek-15-verze-1>
- [39] Příručka pro provozovatele potravinářských podniků [online]. 2010. Dostupné z: http://eagri.cz/public/web/file/50727/MZe_Prirucka_potraviny_tisk.pdf
- [40] MOUREK, Jindřich. *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů*. Vyd. 1. Praha : Grada, 2005. 204 s. : il., tab. ; 20 cm. ISBN: 80-247-1190-7.
- [41] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka - 6. vydání, zcela přepracované a rozšířené*. Praha: Grada Publishing a.s., 2004. ISBN 80-247-0630-X.

Seznam obrázků

Obr. 1 Model QRM.....	18
Obr. 2 Schéma vstupních a výstupních parametrů	31
Obr. 3 Schéma vztahu QTTP a CQA.....	32
Obr. 4 Schéma implementace strategie kontrol	33
Obr. 5 Schéma vývoje produktu	34
Obr. 6 Schéma aplikace metody QbD	39
Obr. 7 Schéma výrobního potupu tablety	51
Obr. 8 Schéma kontrolní strategie	58
Obr. 9 Schéma výrobního postupu antikoagulačního roztoku.....	71
Obr. 10 Schéma kontrolní strategie výroby antikoagulačního roztoku	76

Seznam tabulek

Tab. 1 Srovnání SVP a ISO	23
Tab. 2 Studie QbD	24
Tab. 3 Srovnání minimálního přístupu a metody QbD.....	26
Tab. 4 Popis významu rizika.....	36
Tab. 5 Pravděpodobnost vzniku rizika	37
Tab. 6 Míra rizika vady.....	37
Tab. 7 QTTP tablety	42
Tab. 8 QTTP tablety	42
Tab. 9 Analýza rizik QTTP tablety.....	43
Tab. 10 Analýza nebezpečí QTTP tablety	44
Tab. 11 Chlorid draselný	46
Tab. 12 Želatina	47
Tab. 13 Mastek	48
Tab. 14 Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-metakrylátu	48
Tab. 15 Triethyl-citrát.....	49
Tab. 16 PVC folie	50
Tab. 17 Hliníková folie.....	50
Tab. 18 Mezioperační kontrola	52
Tab. 19 Analýza rizik procesu výroby tablety	53
Tab. 20 Analýza nebezpečí výrobního postupu tablety	55
Tab. 21 Kontrolní strategie	59
Tab. 22 QTTP antikoagulačního roztoku	62
Tab. 23 Analýza rizik QTTP roztoku	63
Tab. 24 Analýza nebezpečí QTTP roztoku.....	64
Tab. 25 Voda pro injekci	66
Tab. 26 Analýza rizik výroby vody pro injekce	67
Tab. 27 Rozšířená analýza rizik výroby vody	68
Tab. 28 Natrium-citrát dihydrát	69
Tab. 29 Porovnání bezvodé a hydratované formy kyseliny citronové	70
Tab. 30 PVC vak.....	71
Tab. 31 Analýza rizik výrobního postupu AR.....	73
Tab. 32 Analýza nebezpečí výroby tablety.....	74
Tab. 33 Kontrolní strategie	77

Seznam příloh

Příloha 1. Pokyny VYR-32 zveřejněné SÚKL.....	93
---	----

Příloha 1: Pokyny VYR-32 zveřejněné SÚKL

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines		Pokyn SÚKL	
	Introduction	VYR-32	Úvod k pokynům pro správnou výrobní praxi
Part I		Část I	
Chapter 1	Quality Management	Kapitola 1	Řízení jakosti
Chapter 2	Personnel	Kapitola 2	Pracovníci
Chapter 3	Premise and Equipment	Kapitola 3	Prostory a zařízení
Chapter 4	Documentation	Kapitola 4	Dokumentace
Chapter 5	Production	Kapitola 5	Výroba
Chapter 6	Quality Control	Kapitola 6	Kontrola jakosti
Chapter 7	Contract Manufacture and Analysis	Kapitola 7	Smluvní výroba a laboratorní kontrola
Chapter 8	Complaints and Product Recall	Kapitola 8	Reklamace a stahování přípravků
Chapter 9	Self Inspection	Kapitola 9	Vnitřní inspekce
Part II	Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials	VYR-26	Pokyny pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek
Part III	GMP related documents		
	Site Master File		
	Q9 Quality Risk Management	Doplněk 20	Řízení rizik pro jakost
	Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System		
	MRA Batch Certificate		
Annexes		Doplňky	
Annex 1	Manufacture of Sterile Medicinal Products	Doplněk 1	Výroba sterilních léčivých přípravků
Annex 2	Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use	Doplněk 2	Výroba léčivých přípravků biologického původu
Annex 3	Manufacture of Radiopharmaceuticals	Doplněk 3	Výroba radiofarmak

Annex 4	Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products		Výroba veterinárních léčiv (jiných než imunologických) - pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Annex 5	Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products		Výroba imunologických veterinárních léčiv - pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Annex 6	Manufacture of Medicinal Gases	Doplněk 6	Výroba medicínálních plynů
Annex 7	Manufacture of Herbal Medicinal Products	Doplněk 7	Výroba rostlinných léčivých přípravků
Annex 8	Sampling of Starting and Packaging Materials	Doplněk 8	Vzorkování výchozích látek a obalových materiálů
Annex 9	Manufacture of Liquids, Creams and Ointments	Doplněk 9	Výroba tekutých lékových forem, krémů a mastí
Annex 10	Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparation for Inhalation	Doplněk 10	Výroba aerosolových přípravků pro inhalační použití
Annex 11	Computerised Systems	Doplněk 11	Systémy řízené počítačem
Annex 12	Use of Ionising Radiation in Manufacture of Medicinal Products	Doplněk 12	Používání ionizujícího záření ve výrobě léčivých přípravků
Annex 13	Manufacture of Investigational Medicinal Products	Doplněk 13	Výroba hodnocených léčivých přípravků
Annex 14	Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma	Doplněk 14	Výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy
Annex 15	Qualification and Validation	Doplněk 15	Kvalifikace a validace
Annex 16	Certification by a Qualified Person and Batch Release	Doplněk 16	Schvalování a propouštění šarží kvalifikovanou osobou
Annex 17	Parametric Release	Doplněk 17	Parametrické propouštění
Annex 19	Reference and Retention Samples	Doplněk 19	Referenční a retenční vzorky