

ZENTIVA

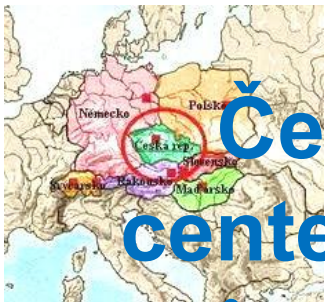
A SANOFI COMPANY



- Úvod do industriální farmacie,
- regulace vývoje a výroby léčiv, GxP

M.Janoušek

Farmaceutická fakulta UK HK
verze z roku 2013



Česká republika se stala jedním z center evropského farmaceutického průmyslu

Zentiva jako významná součást vedoucí globální společnosti **nabízí** a bude dále vytvářet **zajímavé karierní možnosti** v hlavních oborech industriální farmacie

- farmaceutický vývoj
 - chemie, galenika, analytika
- farmaceutická regulace
- farmakovigilance
- farmaceutický marketing
- farmaceutická výroba a kontrola kvality
- portfolio management

Co to je farmacie ?

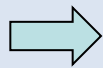


dispenzace

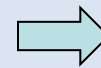
distribuce



léčivá látka



léková forma



**šarže léčivého
přípravku**

Struktura

Syntéza

Kontrola kvality

Preklinické ověření **Účinnost**

Bezpečnost

Formulace

Klinické ověření

Kontrola kvality

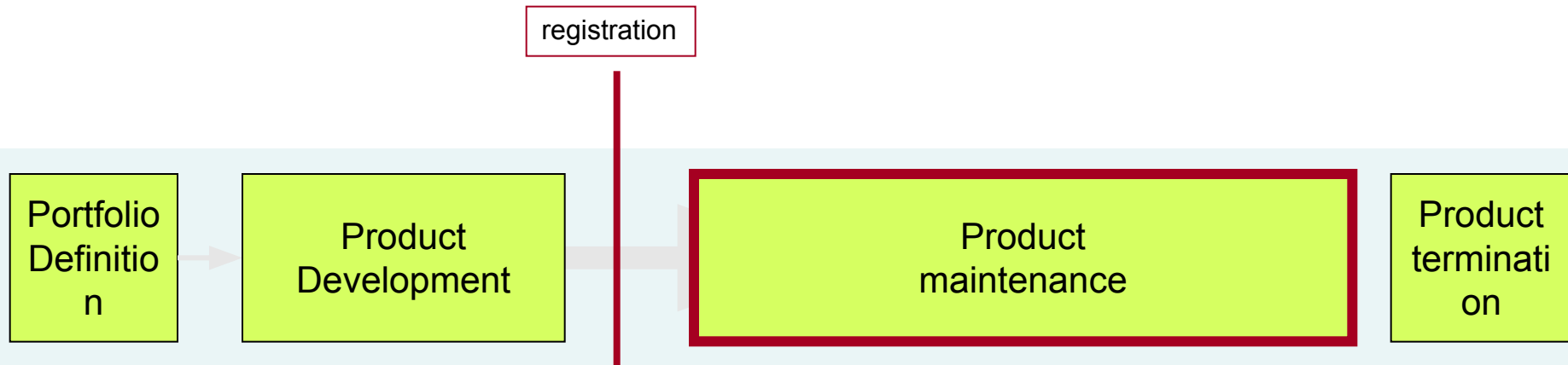
Účinnost

Technologie výroby

Kontrola kvality

Kvalita

Product life-cycle (Gx)



- vývoj léčby
- nové NCE
- patentová situace
- portfolio mix
- bezpečnostní profil
- terapeutická hodnota
- metody podávání
- technologický profil

- vývoj syntézy API
- transfer do poloprovozu
- ověření kvality
- Drug Master File
- Prototyp LF
- Ověření kvality
- Product Specification File
- Klinické ověření (BES)
- Bezpečnostní profil a risk management plan
- Transfer do provozu
- Kompilace dossieru
- Registrace
- Validace výroby

- Udržování Validovaného stavu
- Ověřování kvality
- Inovace
- Follow-up stability
- Roční zprávy (APR)
- Risk management
- Nákladová efektivita
- Řízení dodavatelů
- Změnová řízení
- Nové technologie (QC)
- Prodlužování registrace
- Registrace v nové zemi

Co jsou generika (Gx) ?

- odborná / regulační definice
- pohled intelektuálního vlastnictví / patenty
- pohled pacienta

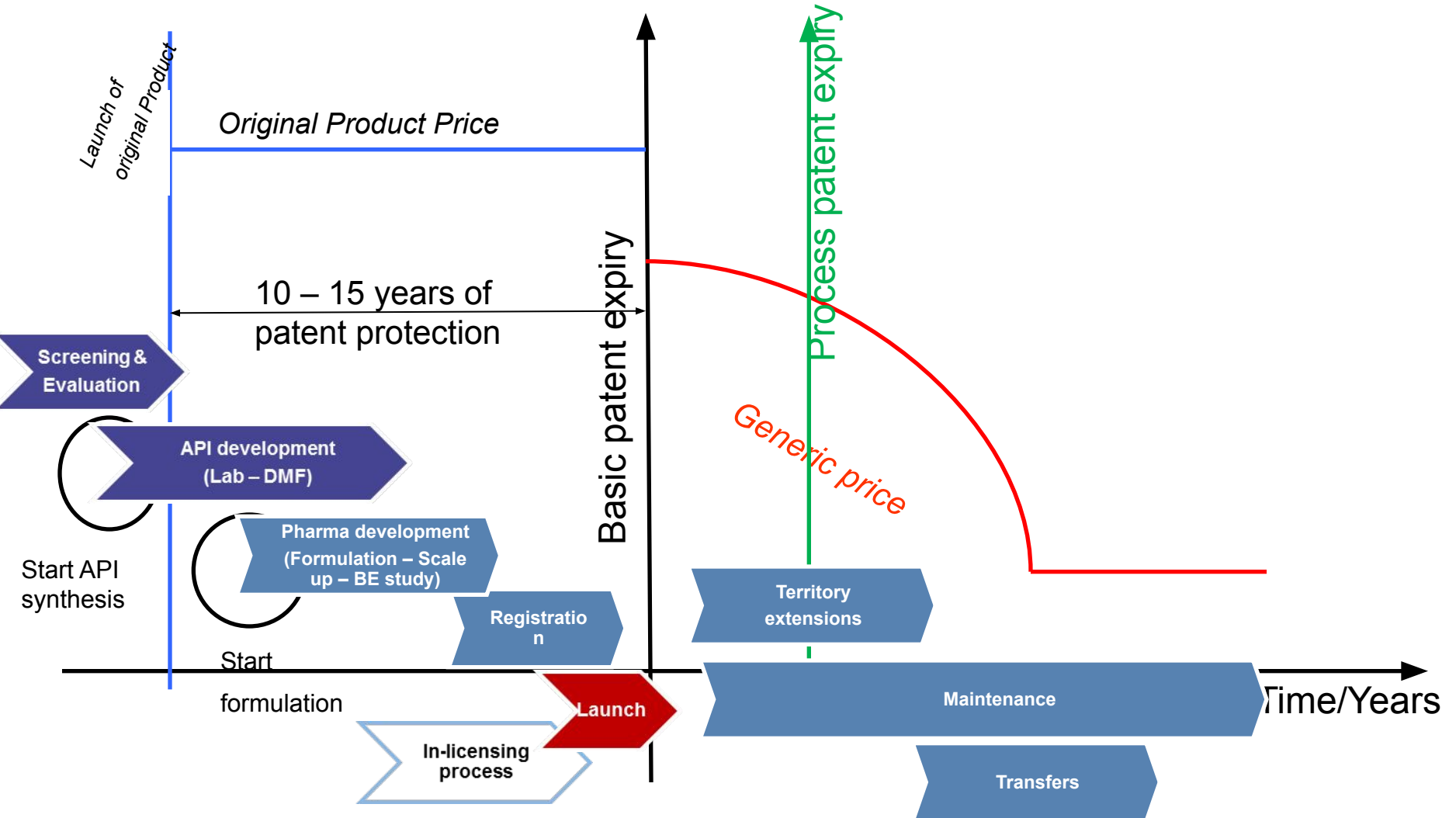
Definice generického léku



- léčivý přípravek, který má **shodné** kvalitativní a kvantitativní **složení** pokud jde o účinné látky a shodnou lékovou formu s referenčním přípravkem, je **bioekvivalentní** s referenčním přípravkem a je s ním **zaměnitelný**

Generic Development Strategy

vertically integrated business model approach



Plavix 28 tbl
830 CZK

1 tbl 29,60

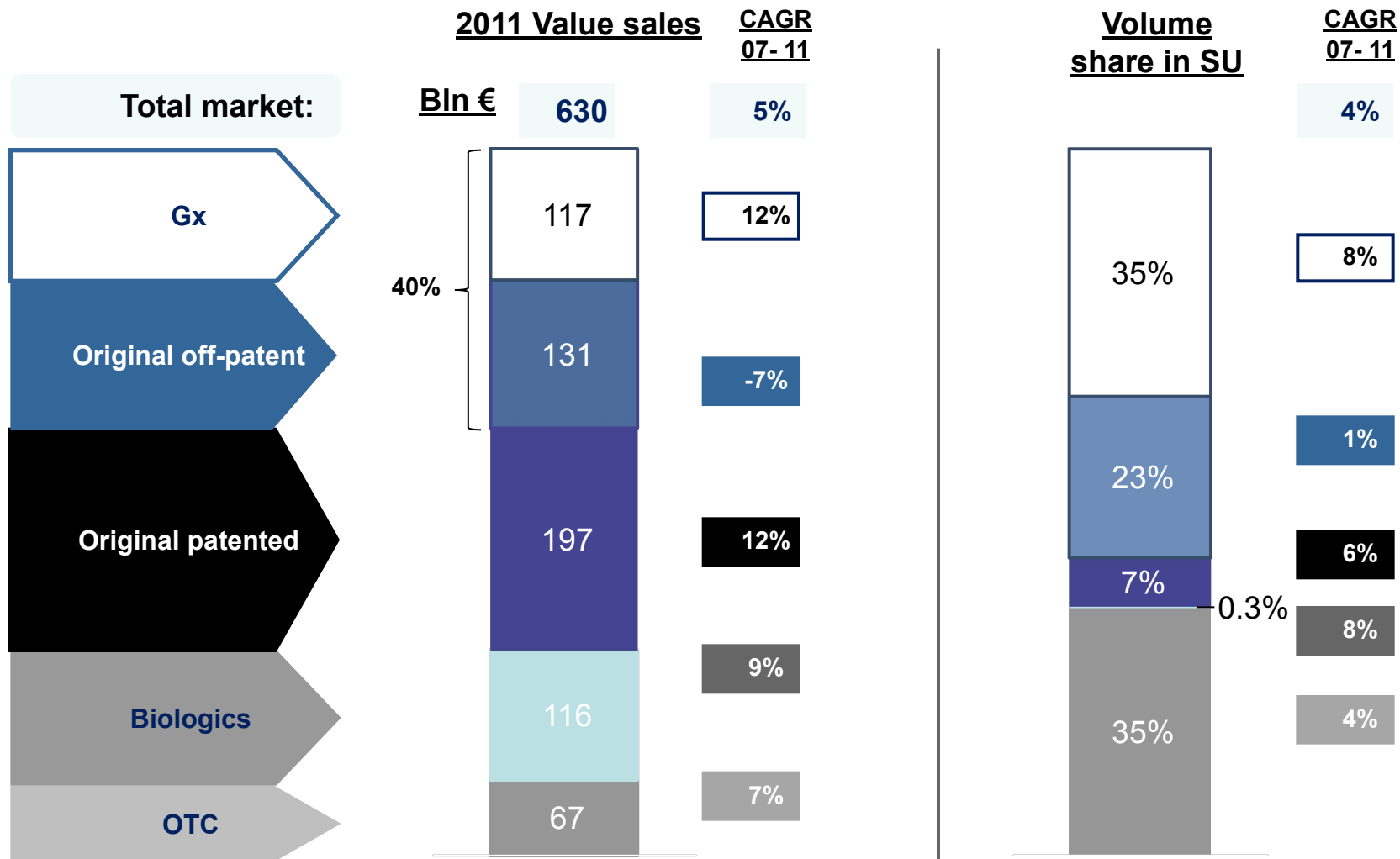
Trombex 30 tbl
336 CZK

1 tbl 11,20

+ 62 % pacientů

World Generics market in figures

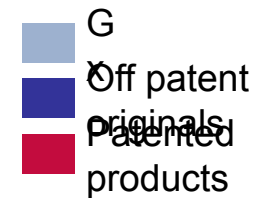
A market of high growth and high volumes



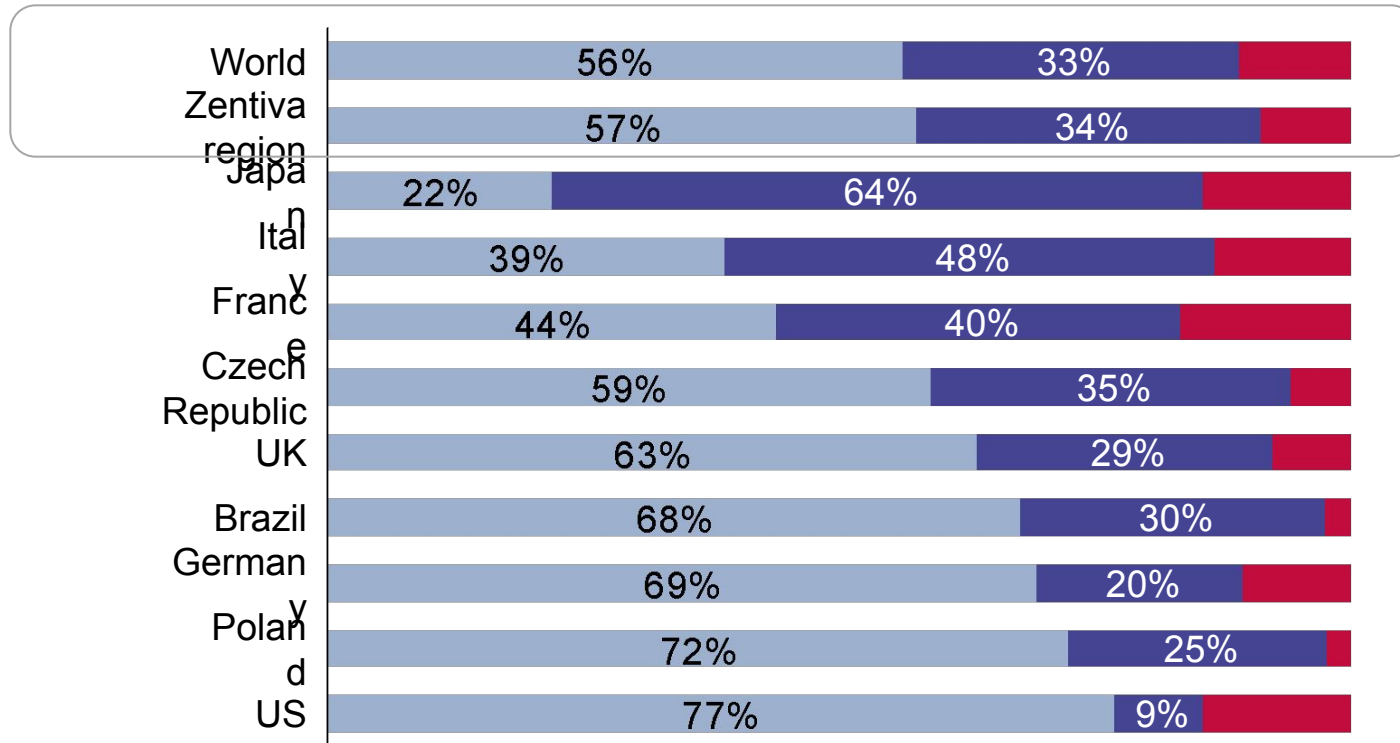
Source: IMS ex manufacturer prices

World Generics market in figures

Significant penetration potential remains



Market Volume penetration of Gx within prescription market



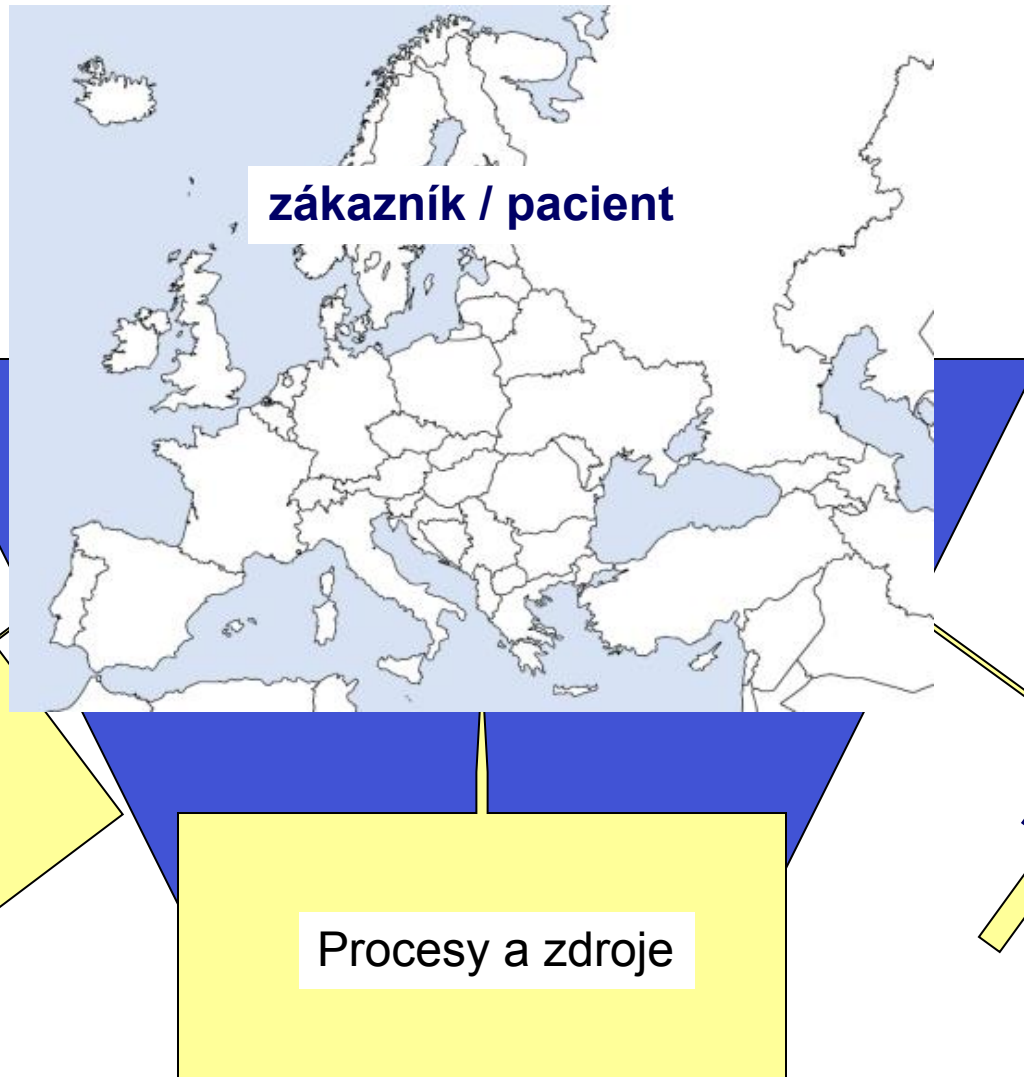
Source: IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, 2011, Rx only

- A. Základní organizace farmaceutické společnosti
- B. úvod do regulace vývoje, výroby a distribuce léčiv
- C. základy farmaceutického jištění jakosti , Správné výrobní praxe **a jejich praktické uplatnění ve farmaceutické výrobě**

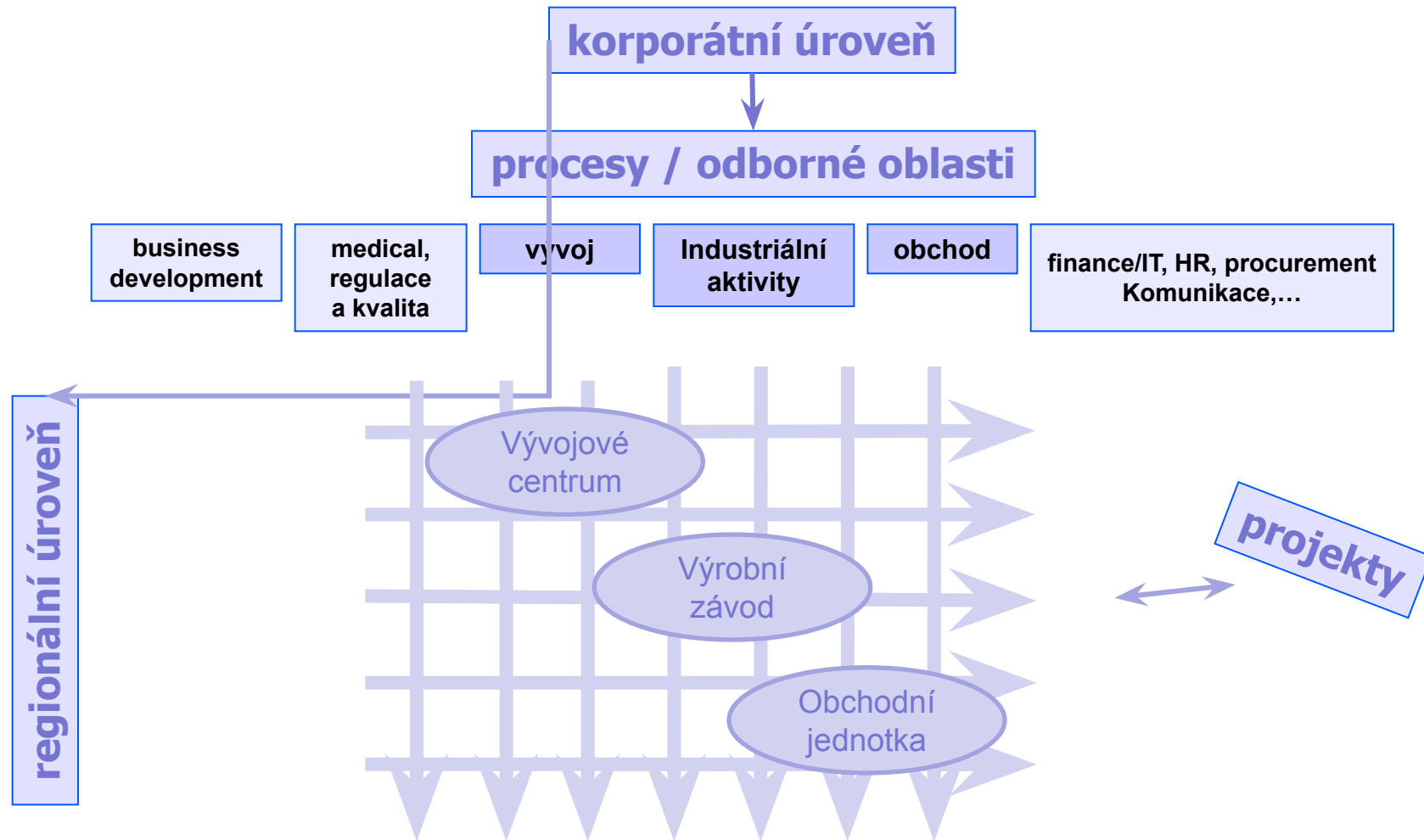
Podmínka úspěchu – strategie a leadership

- **Orientace na potřeby zákazníků**
- **Orientace na procesy s vysokou přidanou hodnotou**
- **Uspokojování zájmů akcionářů**
- **Definování srozumitelných strategických cílů**
 - komunikace
 - měření a hodnocení
 - vazba na cíle útvarů a zaměstnanců
- **Ustavení pozitivních firemních kulturních hodnot**
- **Spokojenost zaměstnanců**
- **Odpovědný vztah ke společnosti**

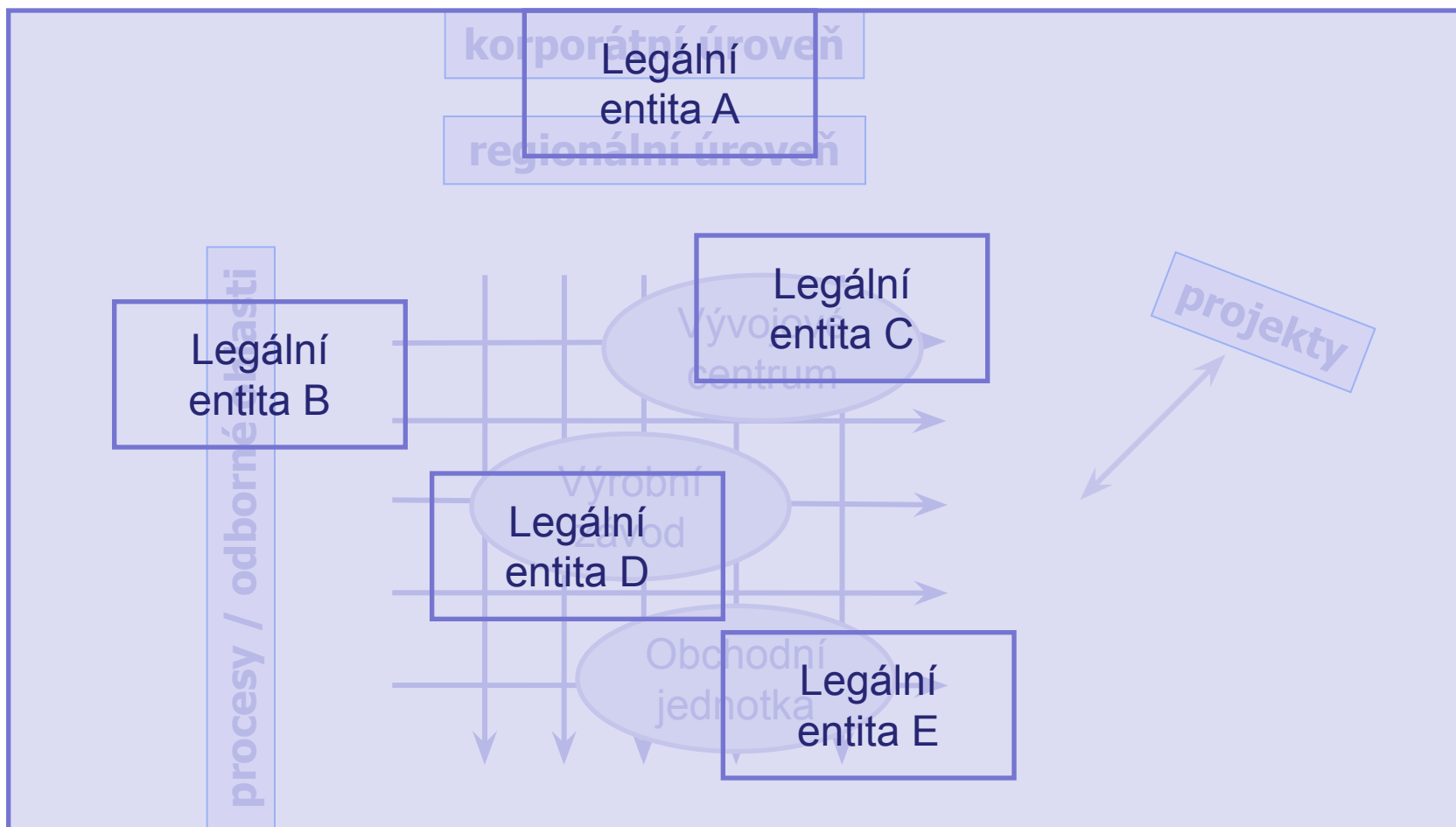
základní procesní model



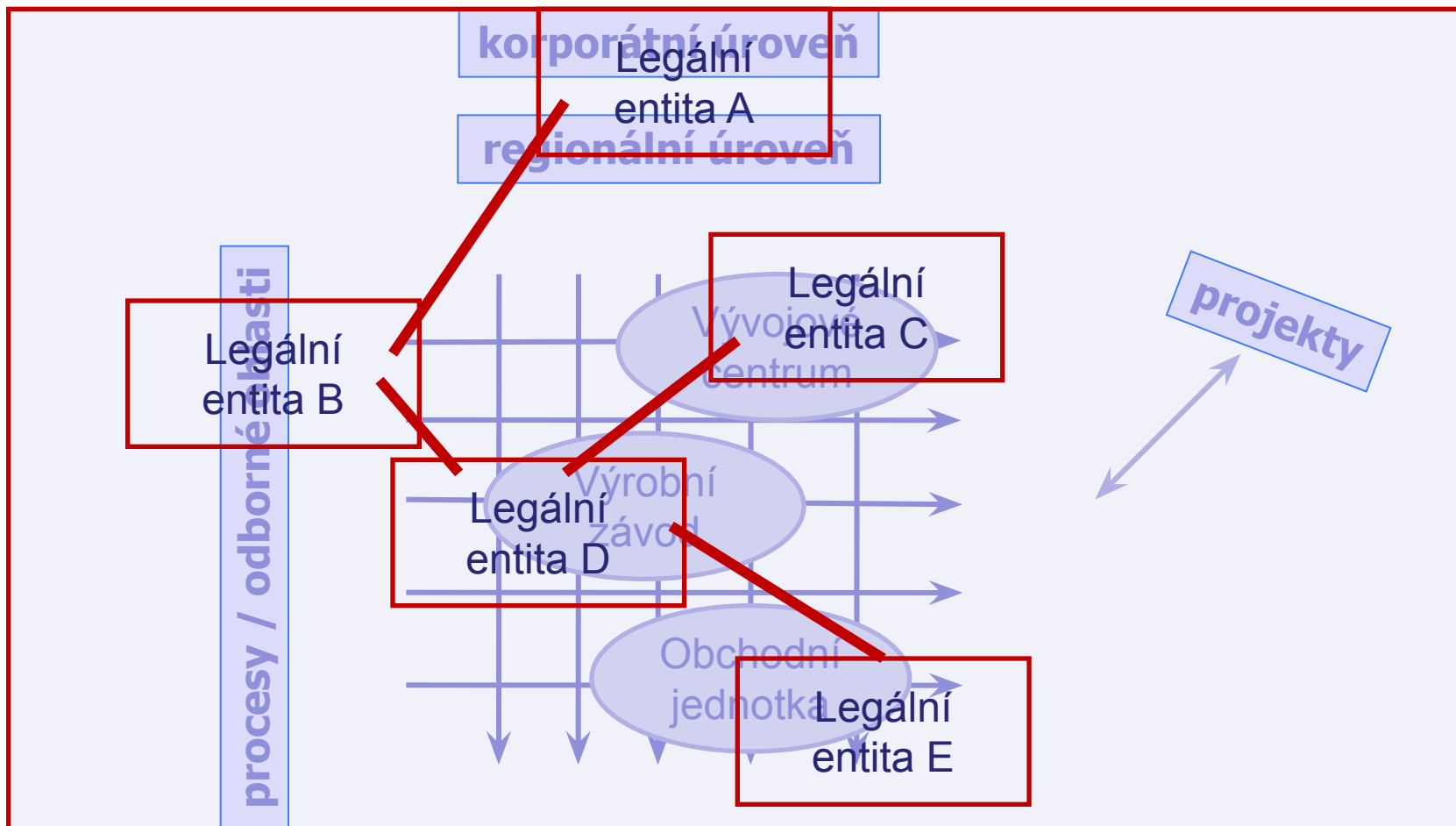
Struktura korporace – maticové uspořádání exekutivního managementu



Struktura korporace – legální



Struktura korporace – smluvní vztahy (reg/fin/legal)



World's top 15 pharmaceutical companies by 2016

	Market Rank				Rx & OTC pharma sales (\$bn)				CAGR 2011-16
	2011	2012	2014	2016	2011	2012	2014	2016	
Sanofi	3	1	1	1	47.9	51.6	55.4	58.4	4%
Novartis	2	2	2	2	49.5	49.9	52.2	54.8	2%
Pfizer	1	3	3	3	54.1	49.8	49.7	51.9	(1%)
GlaxoSmith Kline	5	6	5	4	39.3	41.2	45.6	50.9	5%
Roche	6	4	4	5	39.1	44.1	46.3	49.0	5%
Merck & Co	4	5	6	6	42.1	41.9	41.4	43.4	1%
Johnson & Johnson	8	8	7	7	24.8	26.5	29.4	31.5	5%
AstraZene ca	7	7	8	8	32.0	29.2	27.5	25.7	(4%)
Teva	12	10	10	9	17.4	20.3	22.5	24.4	7%
Abbott	9	9	9	10	22.5	23.5	23.7	24.3	2%
Bayer	11	12	11	11	18.9	19.7	21.7	23.4	4%
Takeda	14	13	12	12	17.0	18.2	18.7	20.2	3%
Bristol-My ers Squibb	13	16	17	13	17.1	14.2	15.4	18.9	2%
Novo Nord isk	17	17	15	14	12.3	13.6	16.4	18.9	9%
Eli Lilly	10	11	14	15	21.5	20.1	17.6	17.9	(4%)

SANOFI

A global healthcare leader,
focused on patients' needs



A global diversified healthcare leader, focused on patients' needs

1 of the
world's largest
pharmaceutical
groups

€33 billion
net sales for 2011

110,000
employees in
100 countries

Strengthen our activities through external growth

Acquisitions
and partnerships

In 2009

34

In 2010

37

In 2011

30

Generics

ZENTIVA

Medley

KENDRICK
FARMACEUTICA

Human
vaccines

VAX DESIGN

KALOBIOS

SHANTHA

Consumer
healthcare

CHATTEM

BMP Sunstone

Min. Sheng

NEPENTES

OENOBIOL
Universal

Diabetes

ascendispharma



AgaMatrix

Rare
diseases

genzyme

Innovative
products

ASCENTA

ALOPEXX

REGENERON

REGULUS

Animal
health

MERIAL

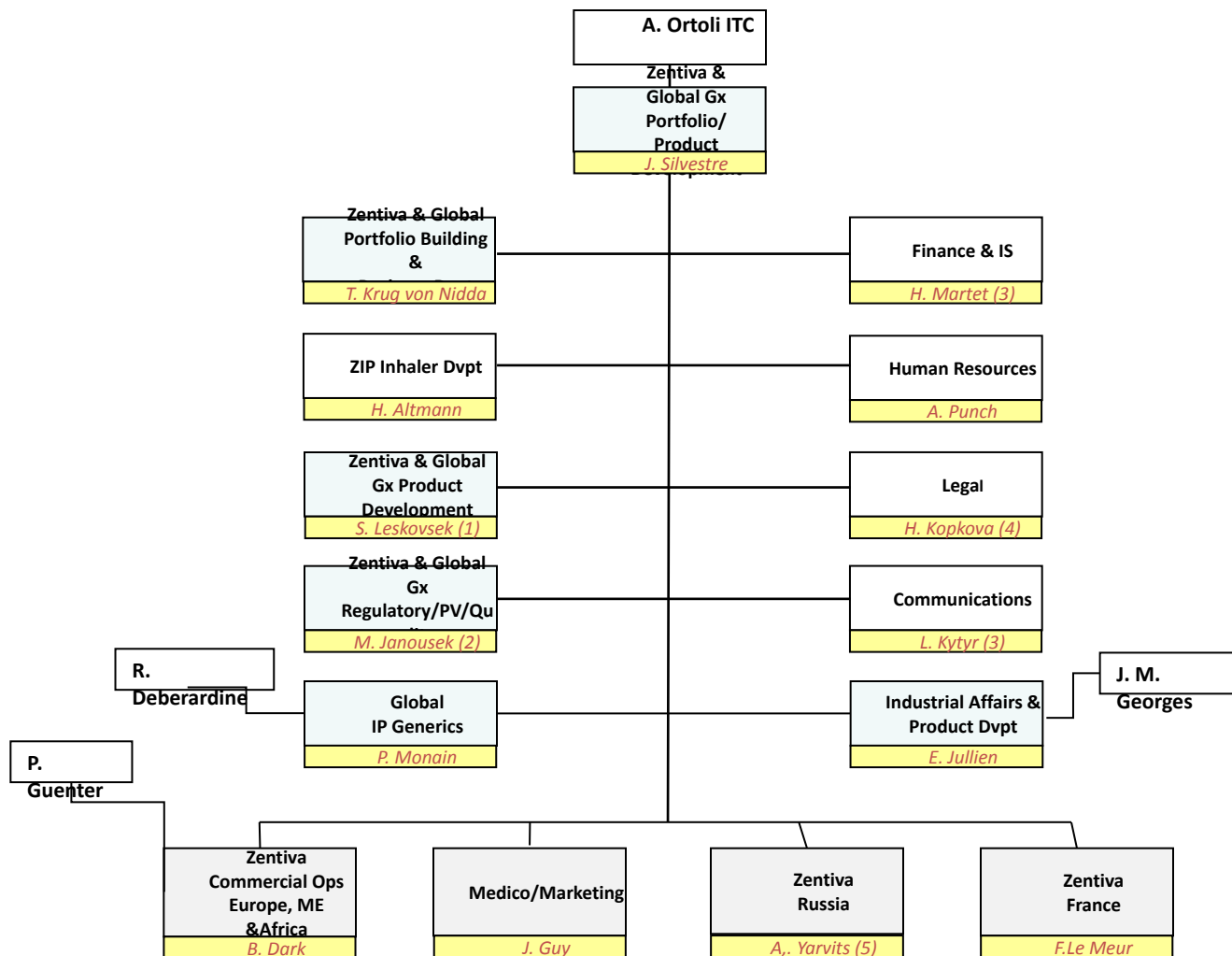
Zentiva je základ generické platformy sanofi

- **3. největší generická společnost v Evropě (Teva, Sandoz, Zentiva)**
- **sídlí v Praze**
- **odpovídá za rozvoj generik v celém geografickém regionu Evropy (tedy včetně Ruska a CIS a Turecka) Afriky a Středního východu**
- **vrcholový management a základní služby**
- **portfolio management a marketing**
- **řízení vývoje**
- **regulatorní a farmakovigilační centrum**
- **řízení logistických a industriálních aktivit**

- **rozsáhlé portfolio (~ 500 molekul), ~ 4 000 registrací v regionu**
- **3 vývojová centra (EU- CZ, D, non EU – TR)**
- **3 výrobní závody (CZ, TR, RO)**
- **~ 6500 zaměstnanců podporujících evropské generické aktivity**



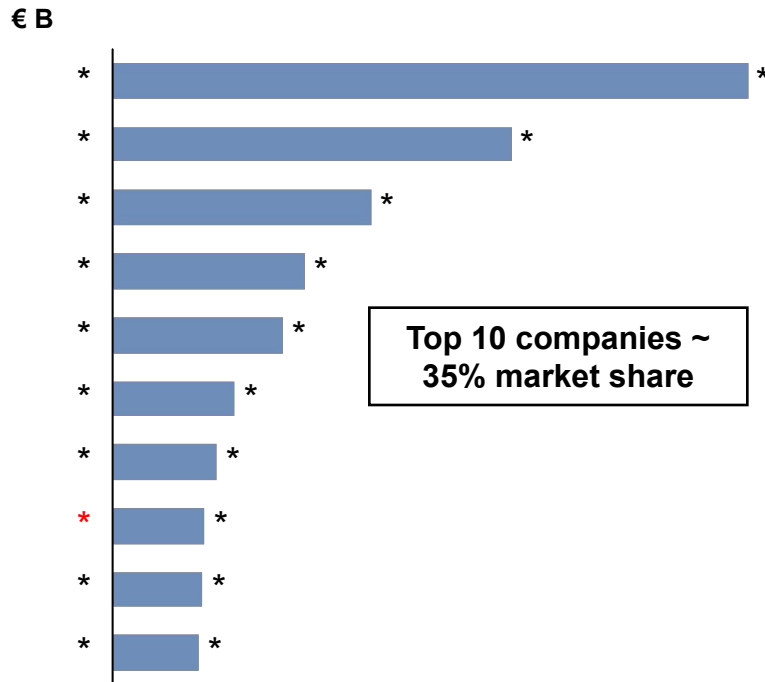
Zentiva & global Gx Portfolio/product development



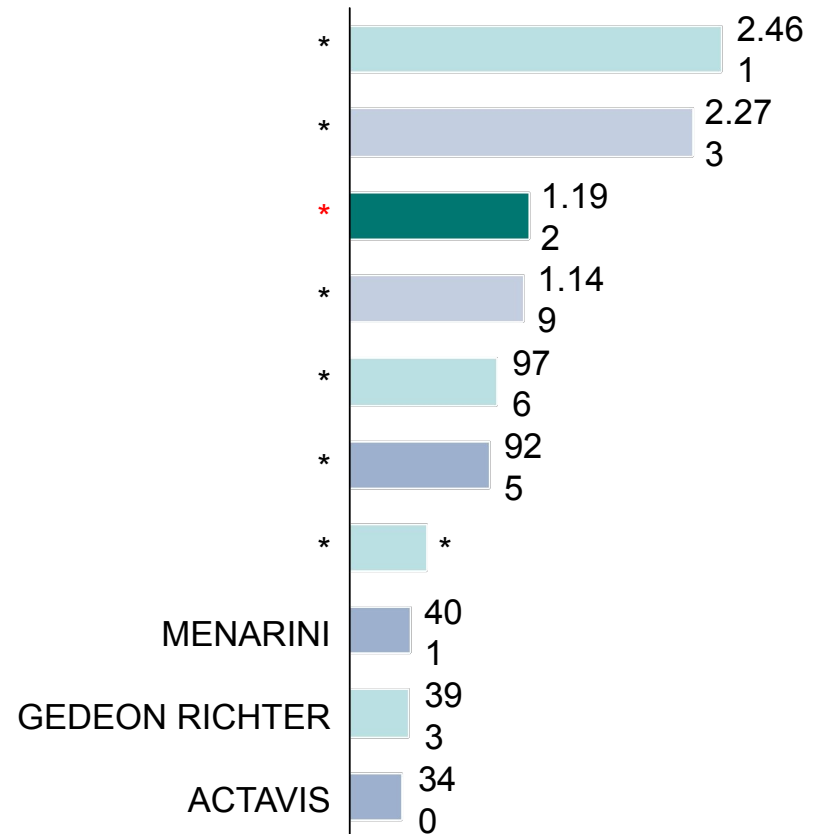
(1) Reports to E. Jullien for Pdct Dvpt Operations within Zentiva I.A. Network (3) Report dotted line to I. Zidek (MCO CZ & SK). (5) Reports dotted line to P. Aghanian (Russia/Eurasia Head)
 (2) Reports to E. Jullien for Quality Ops I.A. (4) Reports dotted line to J Ferrer

Global and regional competitive landscape:

Global leading generics companies (2011)



Gx market**, scope: EU*, TR, RU MAT Q3 2011



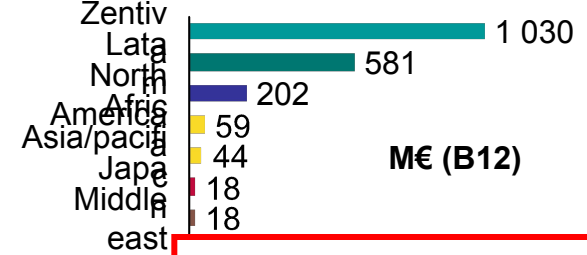
Source: Annual reports 2011 (for all companies but Actavis that is not publicly listed)

*Fresenius data are 2010

** Copaxone has been withdrawn from Teva sales

*** Estimate from IMS or Press reports

Zentiva je základnou pro rozvoj generik s celosvětovou působností



US (auto Gx)

Sales B12	200 M€	+35%
Brand		

Gx R&D centers
 HQ, support functions

Zentiva

Sales B12	1030 M€	+6.6%
Brand		



SaNik

Sales B12	18 M€	NA
Brand		

Latin america

Sales B12	581 M€	+27%
Brand		

Sanofi Gx Africa

Sales B12	59 M€	+44%
Brand		

Sanofi Gx ME

Sales B12	18 M€	+92%
Brand		

Winthrop SEA

Sales B12	44 M€	+60%
Brand		

- B. úvod do regulace vývoje, výroby a distribuce léčiv

Historie lékové regulace

Lékopisy

Průkaz účinku a bezpečnosti

Správné praxe (výroba, klinické hodnocení, distribuce,..)

Léková regulace : nástroje kontroly „kvality“ léků a léčivých látek

- správné účinnosti,
- minimálních vedlejších účinků a
- dodržení předepsaného složení



1937 Elixir Sufanilamide

Ve Spojených státech po požití léku obsahujícího diethylen glykol zemřelo 107 lidí. Nedostatečná legislativa neumožnila stíhat výrobce - firmu SE Massengill.

Tento incident vedl v roce 1938 k vyhlášení Zákona o potravinách, lécích a kosmetice (Food, Drug and Cosmetic Act), který stanovil, kromě jiného, že

farmaceutický produkt musí být vědecky prověřen z hlediska jeho bezpečnosti, dříve než je uveden na trh



1957 - 1962 thalidomid (Contergan)

lék pro spaní, způsobil tělesné defekty tisícům dětí ve 46 zemích

tento incident vedl k výraznému zpřísnění prokazování bezpečnosti a účinnosti léčiv před použitím na trhu

- **Bezpečnost**
- **Účinnost**
- **kvalita**

Výroba léčiv podléhá přísným zákonům - obecné principy státní regulace

- zakotvení v právním řádu (zákon o léčivech)
- existence nezávislé státní autority / lékové agentury
- posuzování právních subjektů vykonávat určitý druh činnosti
- posuzování vlastností konkrétních produktů
- pravidelné ověřování



2 regulační podmínky

• Registrace léčivých přípravků

Kvalitní produkt

Registrační dokumentace –
podrobné a obsáhlé doklady potvrzující bezpečnost,
účinnost a kvalitu registrovaného přípravku

Žadatel
farmaceutická firma
(držitel registrace, výrobce ..)

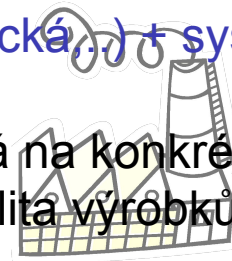


Autorita
(SÚKL, ..)

Správná praxe (výrobní, distribuční, klinická ..) + systém farmakovigilance

vývoj a výroba léčivých přípravků probíhá na konkrétním závodě tak,
aby byla vždy jednoznačně zajištěna kvalita výrobků a jejich bezpečnost

Systém jako stí



• Povolení k výrobě léčivých přípravků



Farmaceutická legislativa v EU

Dva cíle:

- Ochrana veřejného zdraví
- Volný pohyb léčivých přípravků

Navíc:

- Kontrola veřejných výdajů na léky

Klíčová nařízení v EU

Nařízení **726/2004** o autorizaci a dozoru nad léčivými přípravky pro humánní a veterinární použití a zřízení Evropské Agentury léčiv (European Medicines Agency - EMEA)

- od 20.5.2004 – zřízení EMEA
- od 20.11.2005 – části I, II, III a V
- od 20.5. 2008 – Annex dalších NCE povinných registrovat CP

Nařízení 141/200/EC – Léčiva pro vzácná onemocnění („Orphan Drugs“)

Nařízení 1084 & 1085/2003 – Změny v registraci („Variations“)

Nařízení 1768/92 – Supplementary Protection Certificates (SPC)



Klíčové směrnice v EU

Směrnice **2001/83/EC** – legislativa pro léčivé přípravky pro
humánní použití

+ její doplňky:

Směrnice 2002/98/EC (přípravky z krve)

Směrnice 2003/63/EC (Annex 1, CTD)

Směrnice 2003/94/EC (GMP)

Směrnice 2004/27/EC („New Pharma“)

Směrnice 2001/20/EC – klinické zkoušení



Rozhodnutí o registraci (Marketing Authorisation)

- ❖ Léčivý přípravek může být uveden na trh v EU, pokud získal rozhodnutí o registraci (MA), které bylo vydáno
 - kompetentní regulatorní autoritou členského státu EU pro vlastní území (národní rozhodnutí)
 - v souladu s Nařízením 2309/93 pro celé Společenství (rozhodnutí Společenství)
- ❖ Držitel rozhodnutí o registraci („MAH“) a osoba zodpovědná za uvedení léčivého přípravku na trh musí mít bydliště nebo je usazena na území České republiky nebo některého z členských států Společenství (EEA).

EU registrační procedury

- **Centralizovaná procedura (CP)** ⇒ MA platné pro území celého Společenství, vydává je EMEA
- **Procedura vzájemného uznávání (MRP)** ⇒ MA platné pro území určitého počtu členských států (CMS) na základě vydání národní MA referenčním členským státem (RMS) 434 dní
- **Decentralizovaná procedura (DCP)** 240 dní
- **Národní procedura (NP)** ⇒ MA platné pouze v jediném členském státu (MS), není možné podat další žádost v jiném MS

Regulační prostředí v České republice odpovídá evropským standardům



Pro vývoj a výrobu léků platí stejné standardy
jedná-li se o originál či o značkový ekvivalent



Microsoft Excel
2003 Worksheet



ZENTIVA
A SANOFI COMPANY

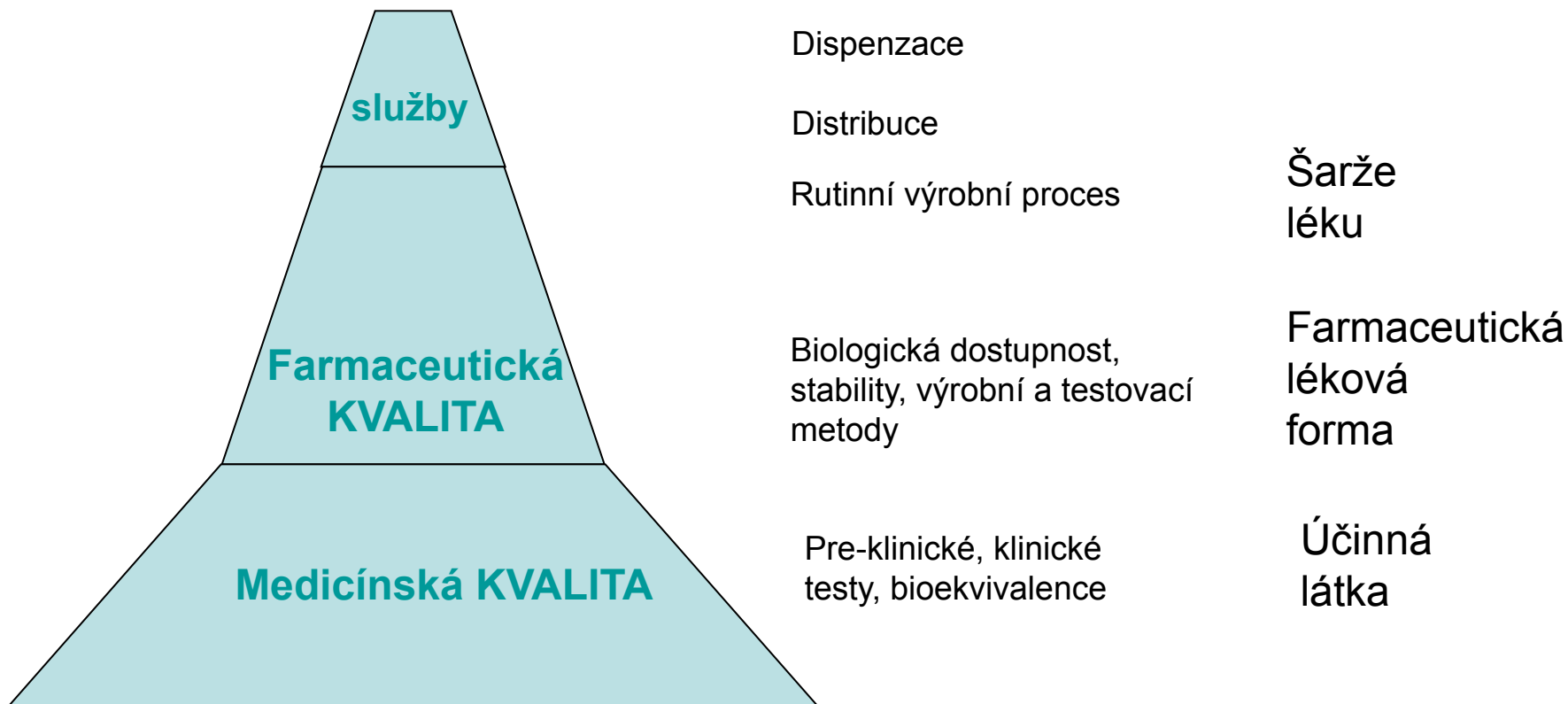
- C. základy farmaceutického jištění jakosti ,
Správné výrobní praxe a jejich praktické
uplatnění ve farmaceutické výrobě

co to je kvalita ?

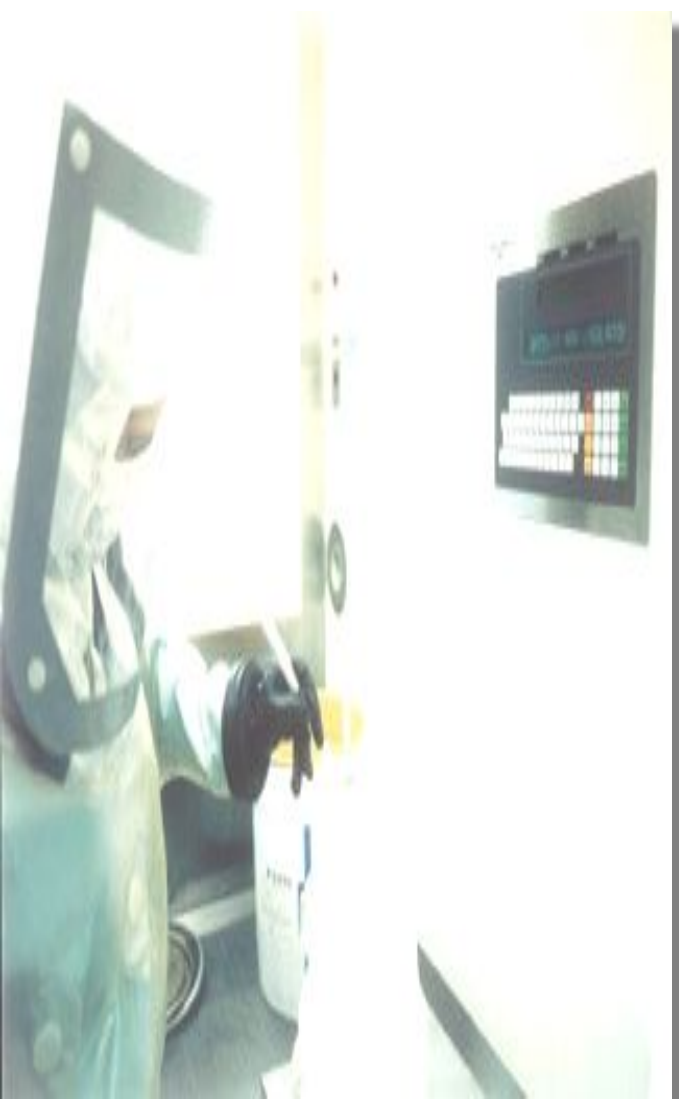


Co to je kvalita – zákaznický pohled

Kvalita je schopnost produktu uspokojit zákazníka

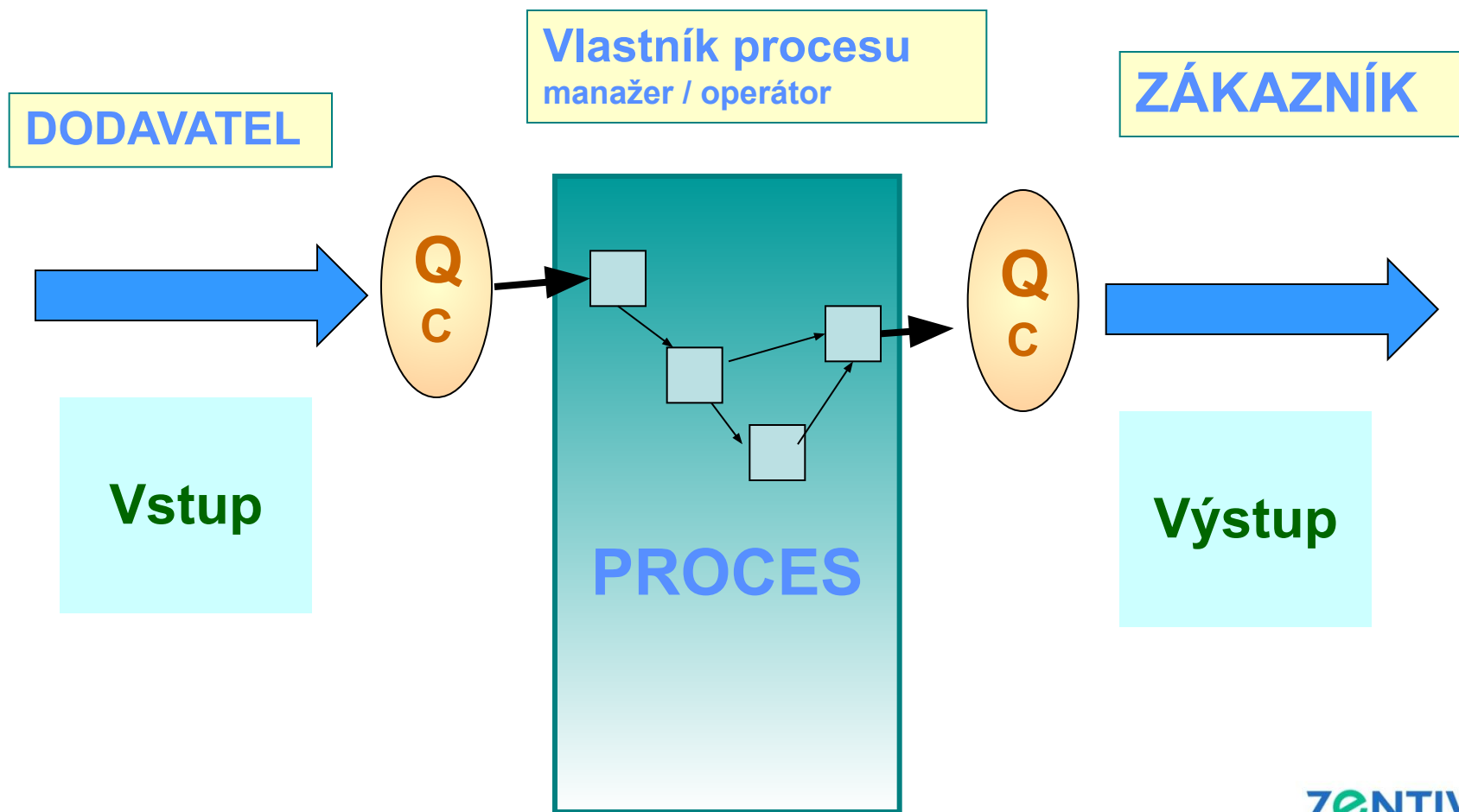


Kvalita je schopnost produktu/služby uspokojit zákazníka



- **Manažerský- systémový pohled**
- **Zákaznický - produktový pohled**
- **Inženýrský pohled**

kvalita je vlastnost PROCESU



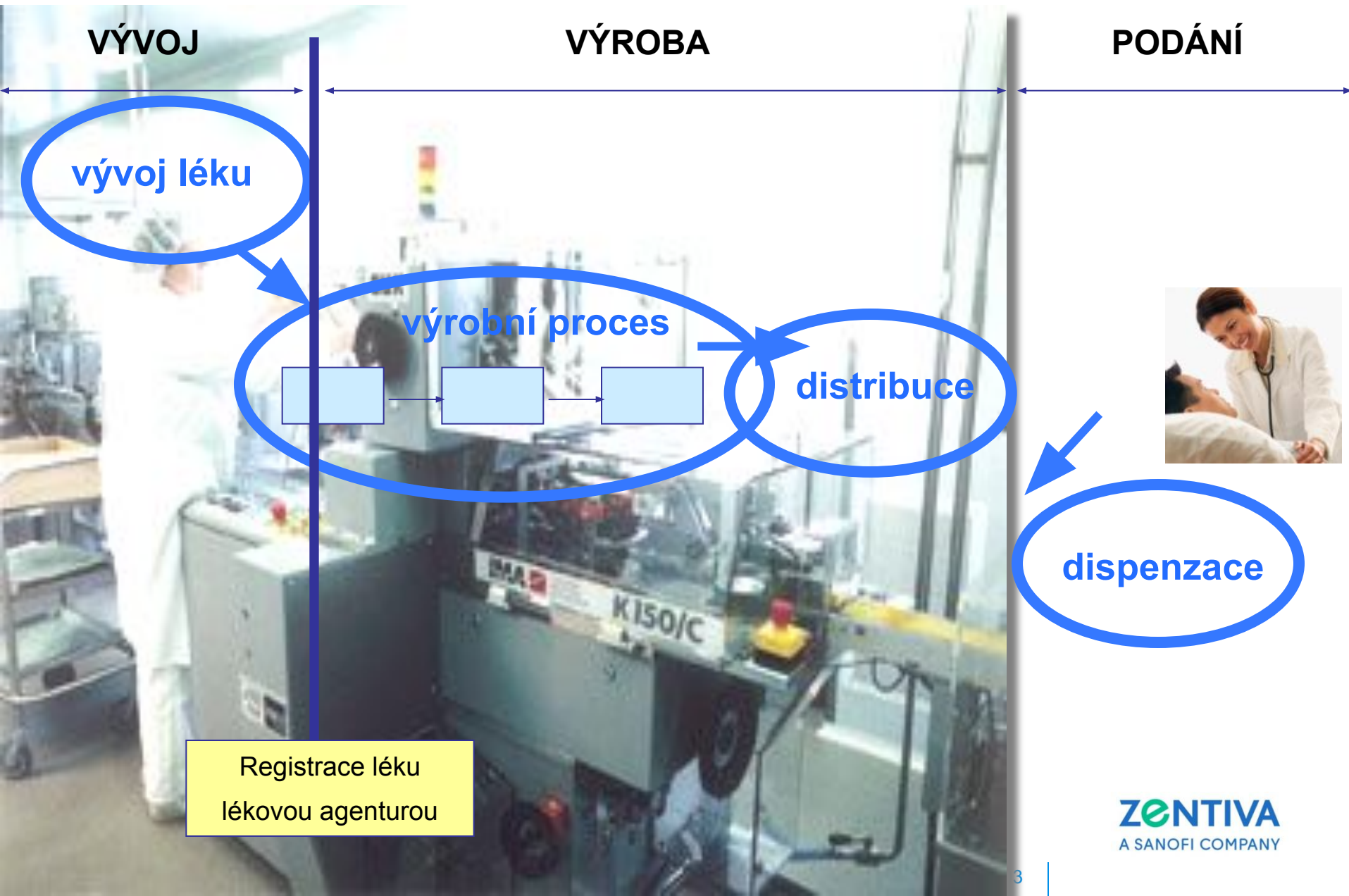
Kvalita je způsob myšlení orientovaný na uspokojení zákazníka a zlepšování....

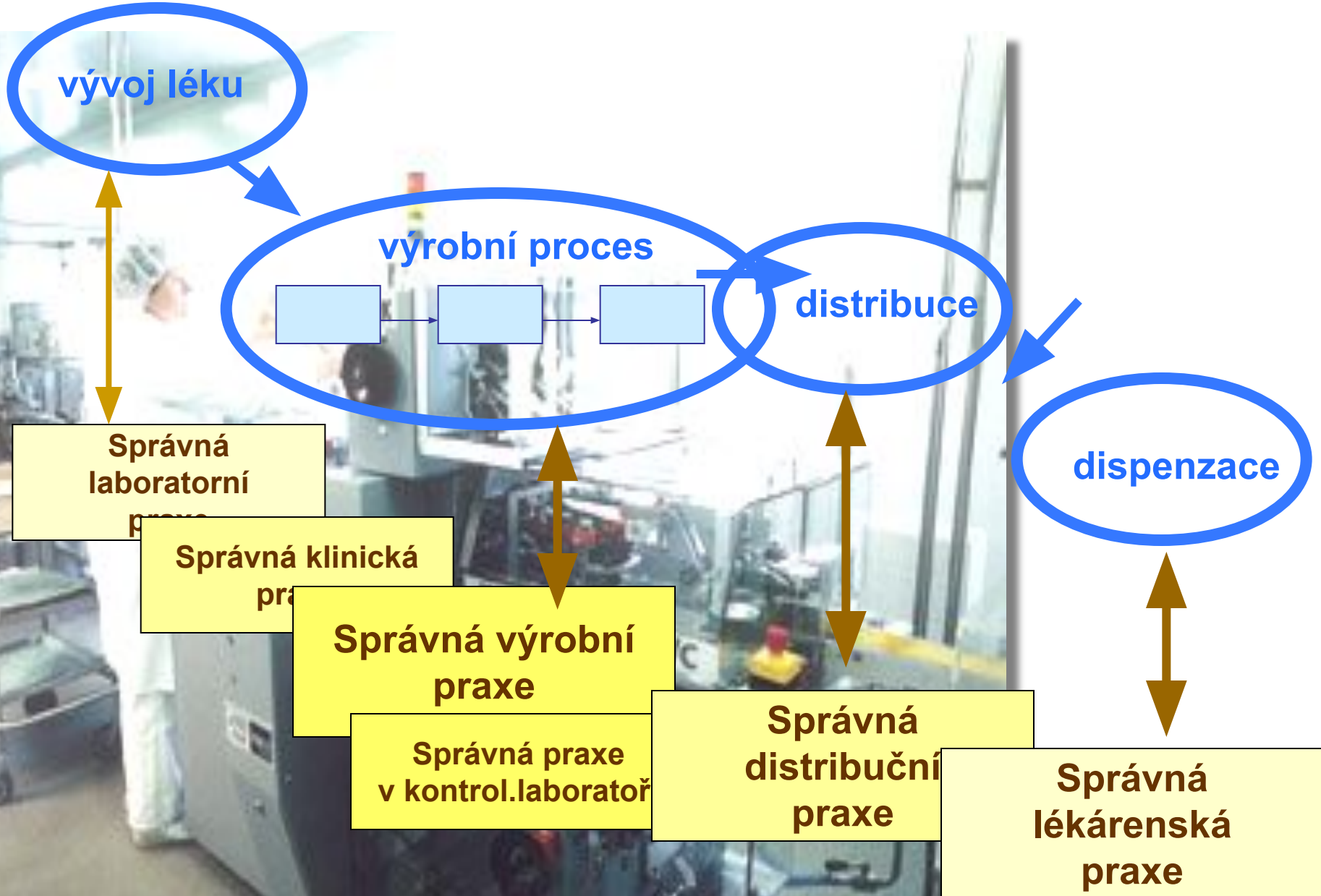


- podpora inovace
- zlepšování efektivity (do the right things, and do them right the first time)
- řízení rizik a orientace na potřeby interních a externích zákazníků

- **Co to je Správná výrobní praxe ?**
- **Jak se tyto požadavky projevují v každodenním životě naší společnosti ?**

Kvalita léku musí být zajištěna v celém řetězci





3 hlavní důvody pro GMP

Reálný stav - pacient nepozná že lék je nekvalitní



Etika - nekvalita léku může mít vážné následky pro zdraví pacientů



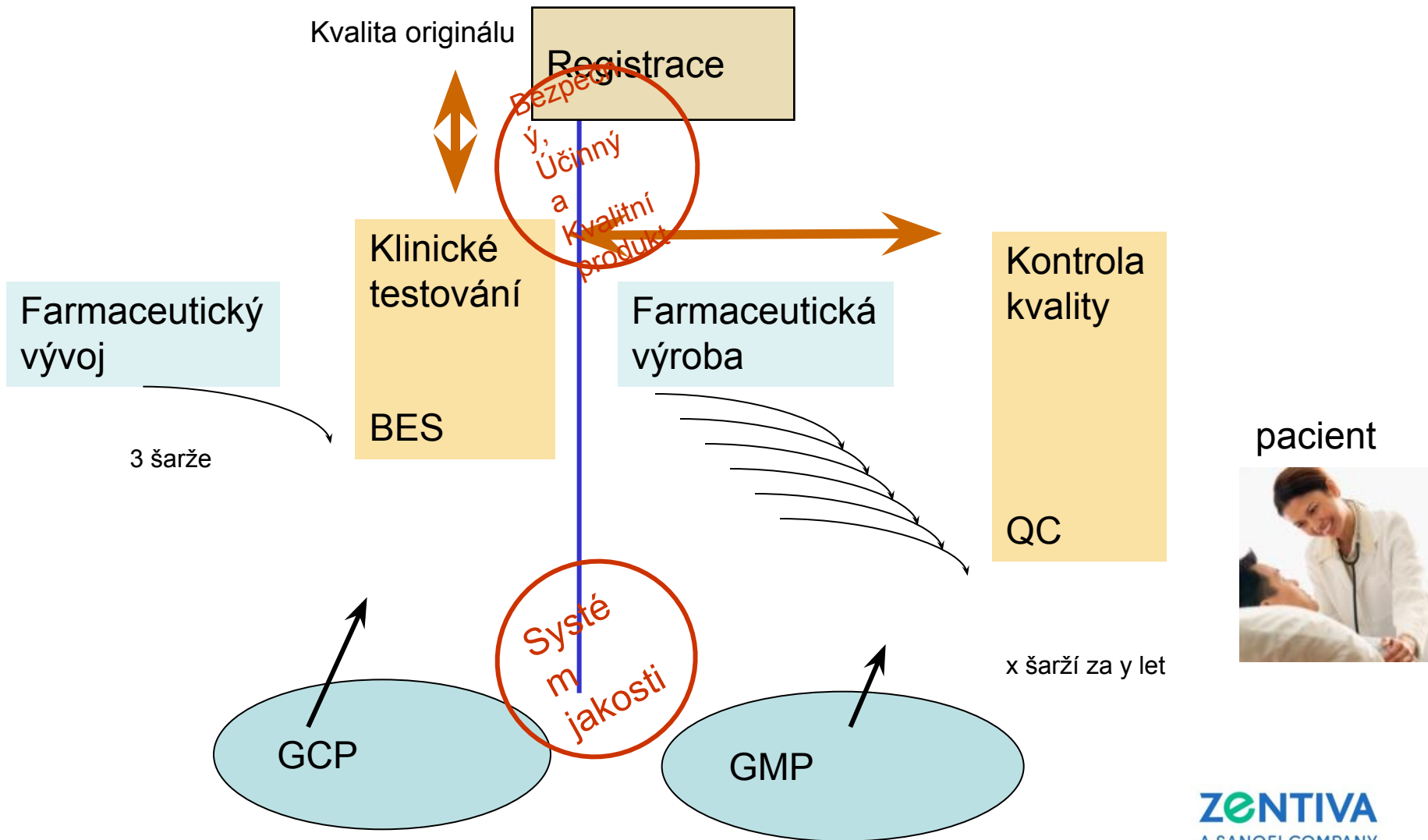
Zdravý rozum – finální kontrola kvality má destruktivní charakter a je prováděna na malém vzorku šarže

Co znamená SVP / GMP ?

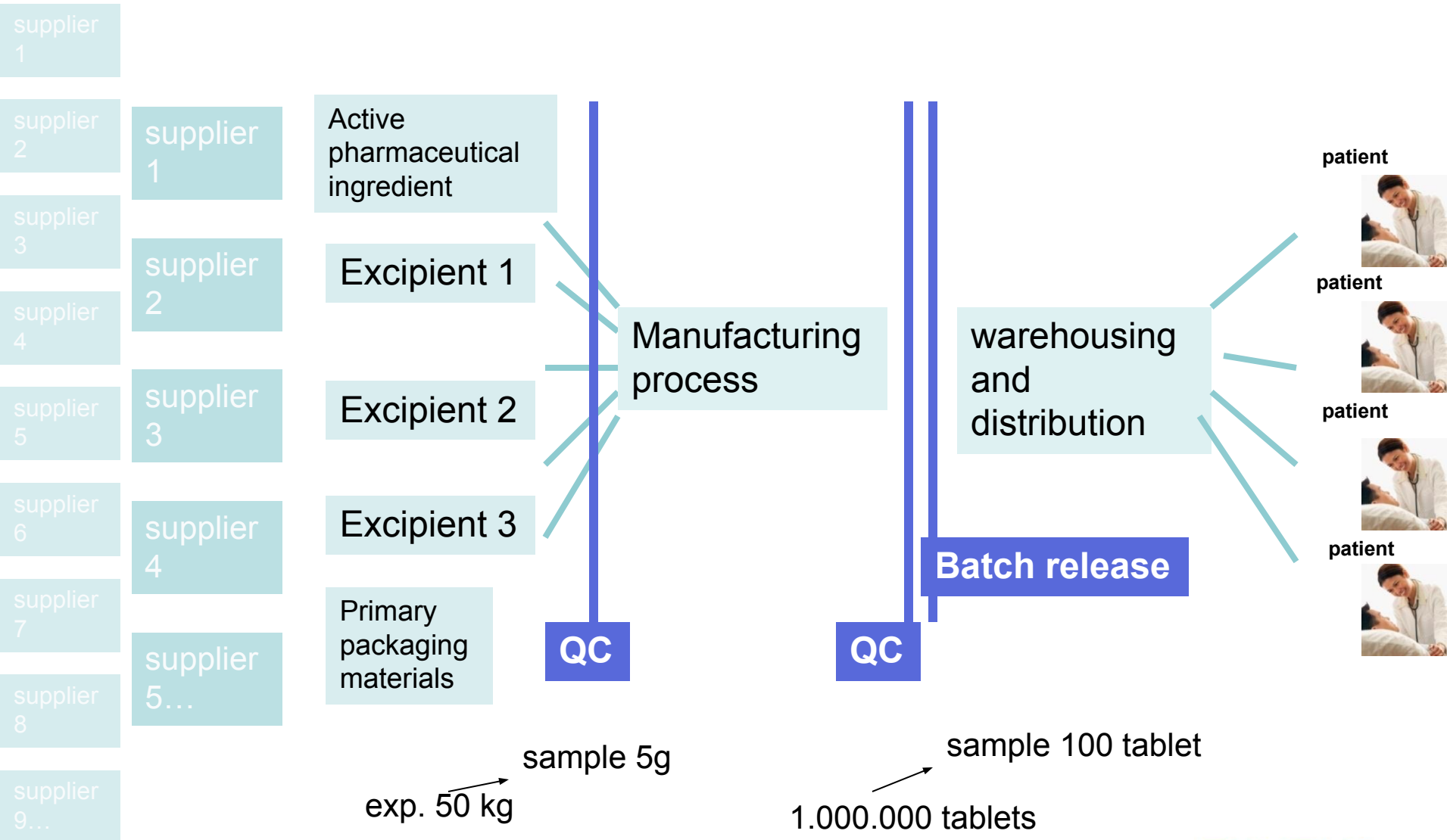
Každá vyrobená šarže

- odpovídá registrovaným podmínkám a je shodná se šaržemi, na nichž byla demonstrována medicínská kvalita (BES)
- zaručuje vysokou jistotu, že každá jednotka (tableta, tuba, ampule)
 - vyhovuje kvalitativní specifikaci (obsah účinné látky, disoluce, nečistoty, vzhled...)
 - je stabilní
- není kontaminovaná (jiným produktem, mikrobiálně,..)
- je konzistentní v čase
- je homogenní

Regulace vývoje a výroby generického léku



simplified model of conventional pharmaceutical manufacturing flow



Farmaceutické jištění jakosti základní pojmy

- **jištění jakosti (QA - quality assurance)**

souhrn všech záměrných opatření sledujících zajištění toho, že výrobky budou splňovat kvalitativní požadavky

- **Správná výrobní praxe (SVP, GMP, cGMP)**

část systému jištění jakosti zabezpečující, že produkty jsou **trvale vyráběny** v kvalitě vhodné pro zamýšlené užití a v souladu s registrační dokumentací

- **kontrola kvality (QC - quality control)**

je část systému SVP zahrnující vzorkování a testování, které zabezpečují, že žádný materiál není uvolněn k použití bez toho, že by byl ověřen vzhledem ke stanovené specifikaci

Farmaceutické jištění jakosti základní pojmy - II

- **kvalifikovaná osoba (QP - qualified person)**

je stanovený pracovník výrobce (distributora), který je odpovědný za to, že každá šarže léčivého přípravku se vyrábí a kontroluje v souladu s povolením k výrobě, platnými předpisy a příslušnou registrační dokumentací.

- QP schvaluje propuštění každé šarže do distribuce.

- **validace**

je odborná studie dokladující, že **specifický proces je pod kontrolou**, náležitě funguje a bude produkovat “výrobek” o standardní kvalitě

- **šarže**

je definované množství materiálu/produktu **zpracovávané v jediném výrobním procesu** či sledu operací tak, že lze předpokládat jeho **stejnorodost**

Základní prvky (kapitoly) Správné výrobní praxe

- řízení jakosti (QA systém)
- organizace a pracovníci
- prostory a zařízení
- dokumentace
- výroba
- vzorkování + kontrola kvality
- smluvní výroba a kontrola
- reklamace a stahování výrobků
- vnitřní inspekce
- doplňkové směrnice (sterilní výroby, systémy řízené počítačem atd.)

Organizace

- vliv historie, velikosti firmy, personální zázemí
- organizační řád
- písemné popisy pracovních činností
- nezávislost klíčových funkcí :
odpovědnost za výrobu vs . kontrola kvality
- funkce kvalifikované osoby
- motivace
- soustava organizačních norem

Role QP ve firmě

- je odpovědná za to, že každá šarže léčivého přípravku se vyrábí a kontroluje v souladu s povolením k výrobě, platnými předpisy (SVP) a příslušnou registrační dokumentací.
- Přímé jmenování generálním ředitelem, tzn. **ve funkci QP je pracovník nezávislý na liniovém vedoucím**
- Útvar QP : 4 techničtí pracovníci – **DELEGACE činností**
 - kontrola dokumentace + příprava certifikátů
 - správa odchylkového řízení a reklamační agenda
- Ročně vyrobeno a propuštěno 5 500 – 6 000 šarží HV
- Předpoklady :
 - Odbornost
 - Zkušenosti
 - Autorita
 - Schopnost přijmout odpovědnost
 - Odolnost vůči stresu
 - Komunikační schopnosti

Role QP v budoucnosti – vliv vnějších faktorů

- spojování společností
- koncentrace výrobních kapacit
- rozvoj smluvní výroby
- obchodování s dossiery (MA holder vs. manufacturer..)
- růst požadavků na informace na obalech (specifika)

Na výrobě léků se podílí řada subjektů (závodů , smluvních partnerů) a meziprodukty se často přesouvají mezi státy.

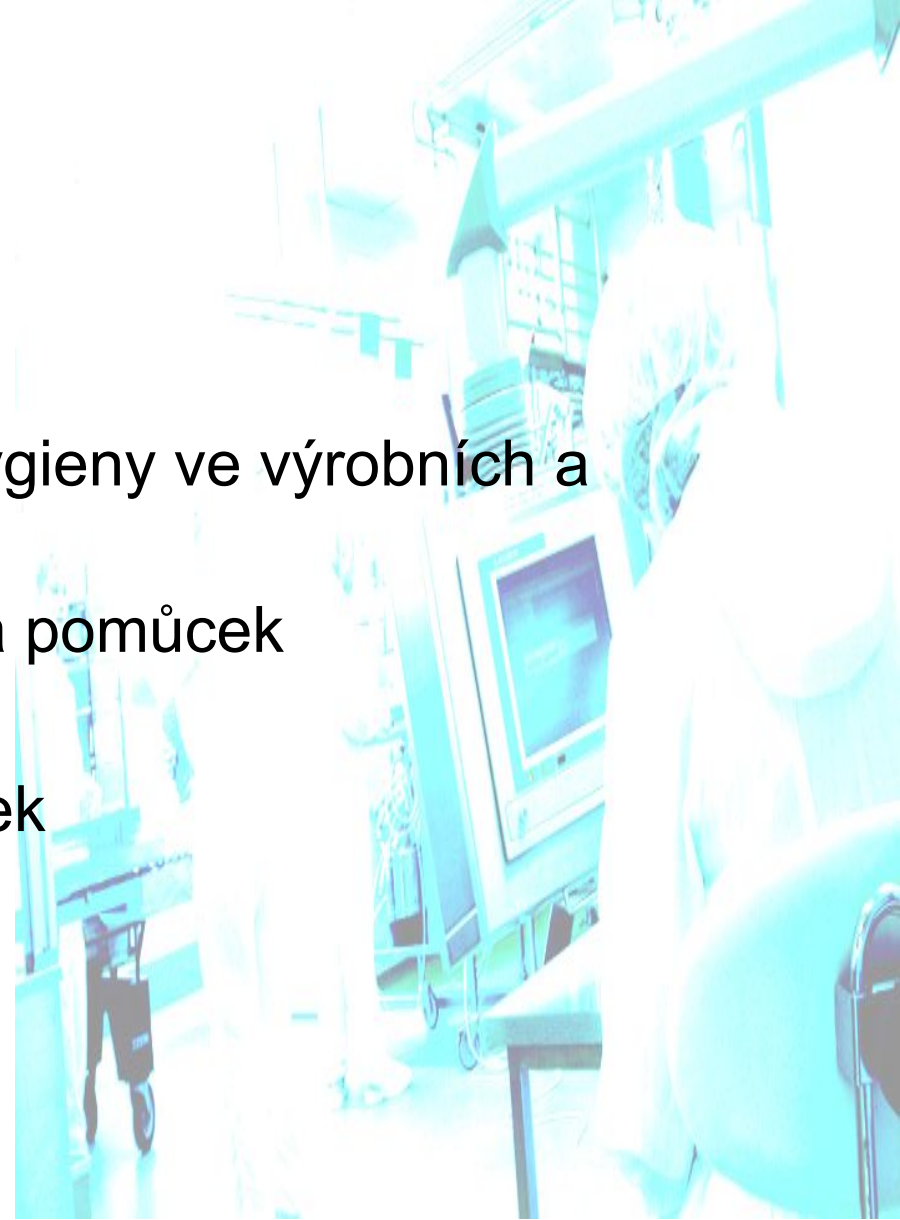
Vztahy mezi závody a subjekty – vždy vazba na QP.

Pracovníci

- **vysoká úroveň motivace pracovníků ke kvalitě na všech stupních řízení je základním předpokladem úspěšného zavedení a funkce systému jakosti**
- dostatečný počet a kvalifikace
- organizace, odpovědnosti
- vzdělávání a výcvik
- hygienický předpis

Hygiena

- předpis definující zásady hygieny ve výrobních a obslužných útvarech
- systém používání ošacení a pomůcek
- hygienické chování
- systém zdravotních prohlídek



Farmaceutické prostory

- výrobní, skladovací, pomocné, laboratoře
- **zabezpečení ochrany produktu před kontaminací (křížová kontaminace, mikrobiální, částicová) a před nepříznivým působením prostředí**
- **snížení rizika vzniku výrobních chyb (záměny)**
- zcela oddělená pracoviště (peniciliny, ..)

**umístění a uspořádání
vnitřní vybavení**

**konstrukce a
definované prostředí**

čisté prostory - třídy čistoty A, B, C, D ...

Zařízení a přístroje

- vhodnost k užití
- **konstrukce** - materiály, čistitelnost
- preventivní a havarijní **údržba**
- kalibrace, kvalifikace a validace
- metrologické zabezpečení
- systémy řízené počítačem
- podpůrné/mediální systémy : demi, WFI, N2, ..



Dokumentace

- **předpisy** (SOP – standardní operační postupy) vytváří systém kde je zaručeno, že činnosti (procesy) budou vykonávány standardně (vždy stejně)
- **záznamy** – důvěryhodné a nezpochybnitelné doklady o tom, že vývoj i výroba léčiva proběhla přesně v souladu s předepsanými postupy



Dokumentace – pravidla řízené dokumentace

- **uživatel si je jist, že dokument je platný a úplný**
- dokumenty musí vznikat definovaným postupem připomínek a schvalování tak, aby odpovídaly reálnému stavu
- dokumenty musí být nezaměnitelné - **identifikace**
- dokumenty musí být opatřeny specifickými znaky zamezujícími jejich kopírovatelnost
- pravidelné revize
- vysledovatelnost verzí
- dostupnost/archivace - záznamy o výrobě šarže min.1 rok po expiraci

Dokumentace – typy dokumentů

- **organizační normy** - předpisy, směrnice, **SOP**
- **dokumentace k produktu** :
 - registrační dokumentace (registrační složka)
 - přípravková složka :
 - **normy** - dokumentum
 - **kvality (specifikace)** - produkt, MZP, VM - vzory
 - obalových materiálů - záznamy o výrobě
 - šarže (**operační list**) - záznamy o kontrole
- ostatní technická a technologická dokumentace
- vývojová dokumentace
- smlouvy, personální, logistická, obchodní, účetní dokumentace

LÉČIVA a.s. Provoz PLF	OPERAČNÍ LIST PRO HV : PARALEN® 500 10 tablet	Číslo výrobní zakázky	1029647
		Číslo šarže	3040100
		Použitelné do	01/2003
		Velikost šarže teorie norma adj.	126126 bal. 123619 bal.
Str. 2 / 10	PŘEVZETÍ MATERIÁLU	Číslo OL	OL/500772/01

PŘEVZETÍ A KONTROLA OBALOVÉHO MATERIÁLU :
 Proveďte příjemku obalového materiálu podle výrobní příkazu a průvodky materiálu dle SOP č. V 40/04/001. Přílože za VP průvodku materiálu s datem převzetí a podpisy předávajícího a přijímajícího.
 Proveďte kontrolu totožnosti potitěšného obalového materiálu :

Druh OM	Skládačka				Štítek				Návod	Al.folie	Kontroloval	Datum	14-01-2000
	Číslo: 84254		Číslo: 24751		Číslo: 24265		Číslo: 24541						
	příjemka	množství	příjemka	množství	příjemka	množství	příjemka	množství					
Závazný vzor OM	9009310	124	338	14	364	9008950	42	524	9008494	33			
Převzatý OM ze skladu	-11-	1.072	82.	10"	-11-	1236	172						
Převedený OM z předchozí šarže				2									
Celkem přijatý OM		182400		826		124000				92			Stržbiřská mistr

PŘEVZETÍ MEZIPRODUKTU Z VÝROBY :

Datum	Množství tablet předaných z oddělení tabletárny	Předal	Převzal
17-01-2000	695,2 kg	24 přepravek	Zláčková

PŘÍPRAVA A KONTROLA MYTÍ VÝROBNÍHO ZAŘÍZENÍ :

Čištění výrobního zařízení dle SOP V 40 / 23 / 011	Datum (poslední čištění po změně pr.)	14-01-2000	Směna	D
	Předcházející produkt	Paralen 500	Provedl	Dvořičková
Adjutační linka: TR 230 2	Číslo šarže	53020100	Kontroloval	Stržbiřská

LÉČIVA a.s. Provoz PLF	OPERAČNÍ LIST PRO HV : PARALEN® 500 10 tablet	Číslo výrobní zakázky	1029647
		Číslo šarže	3040100
		Použitelné do	01/2003
		Velikost šarže teorie norma adj.	126126 bal. 123619 bal.
Str. 4 / 10	ADJUSTACE	Číslo OL	OL/500772/01

ZAHÁJENÍ ADJUSTACE - NASTAVENÍ A KONTROLA PARAMETRŮ :

PVK - dle SOP V 40 / 50 / 011
 Nastavení a kontrola kodeinspektoru dle SOP V 40 / 57 / 003 (při kontrole mistrem jednotlivé body odškrtněte)

Základní funkce	Datum	14-01-2000	Čas	15:41
	Parametry	Sefizovač	Obsluha	Kontrola
Nastavení kodeinspektoru (skládačka)	<input checked="" type="checkbox"/>	dle ZV OM	Mason	
Nastavení kodeinspektoru (návod)	<input checked="" type="checkbox"/>	dle ZV OM	Mason	
Kvalita sváření	<input checked="" type="checkbox"/>	vizuálně	Mason	
Číslo šarže - blistrovací sekce	<input checked="" type="checkbox"/>	dle OL	Mason	Dvořičková
Číslo použitelnosti - blistrovací sekce	<input checked="" type="checkbox"/>	dle OL	Mason	Dvořičková
Číslo šarže - kartonovací sekce	<input checked="" type="checkbox"/>	dle OL	Mason	Dvořičková
Číslo použitelnosti - kartonovací sekce	<input checked="" type="checkbox"/>	dle OL	Mason	Dvořičková
Výřezování neuplných blistrů	<input checked="" type="checkbox"/>	vizuálně	Mason	Dvořičková
Počet blistrů ve skládačce	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Mason	Dvořičková
Počet balení v kartonu	<input checked="" type="checkbox"/>	340	Mason	Dvořičková
Identita návodu, Al folie, skládačky	<input checked="" type="checkbox"/>	dle ZV OM		Dvořičková
Správnost slepení kartonu	<input checked="" type="checkbox"/>	vizuálně		Dvořičková
Správnost údajů na štítku (šarže, použitelnost, datum, jméno prac.)	<input checked="" type="checkbox"/>	dle OL		Dvořičková
Kontrola čtení kódů	<input checked="" type="checkbox"/>	materiál vyřazen		Stržbiřská mistr

LÉČIVA a.s.	OPERAČNÍ LIST PRO MZP : PARALEN® 500 tablety	Číslo výrobní zakázky	1029539
Provoz PLF		Číslo šarže	040100
		Použitelné do	0
		Velikost šarže teorie norma tbl.	700.000 689.535
	TABLETOVÁNÍ	Číslo OL	OL/400356

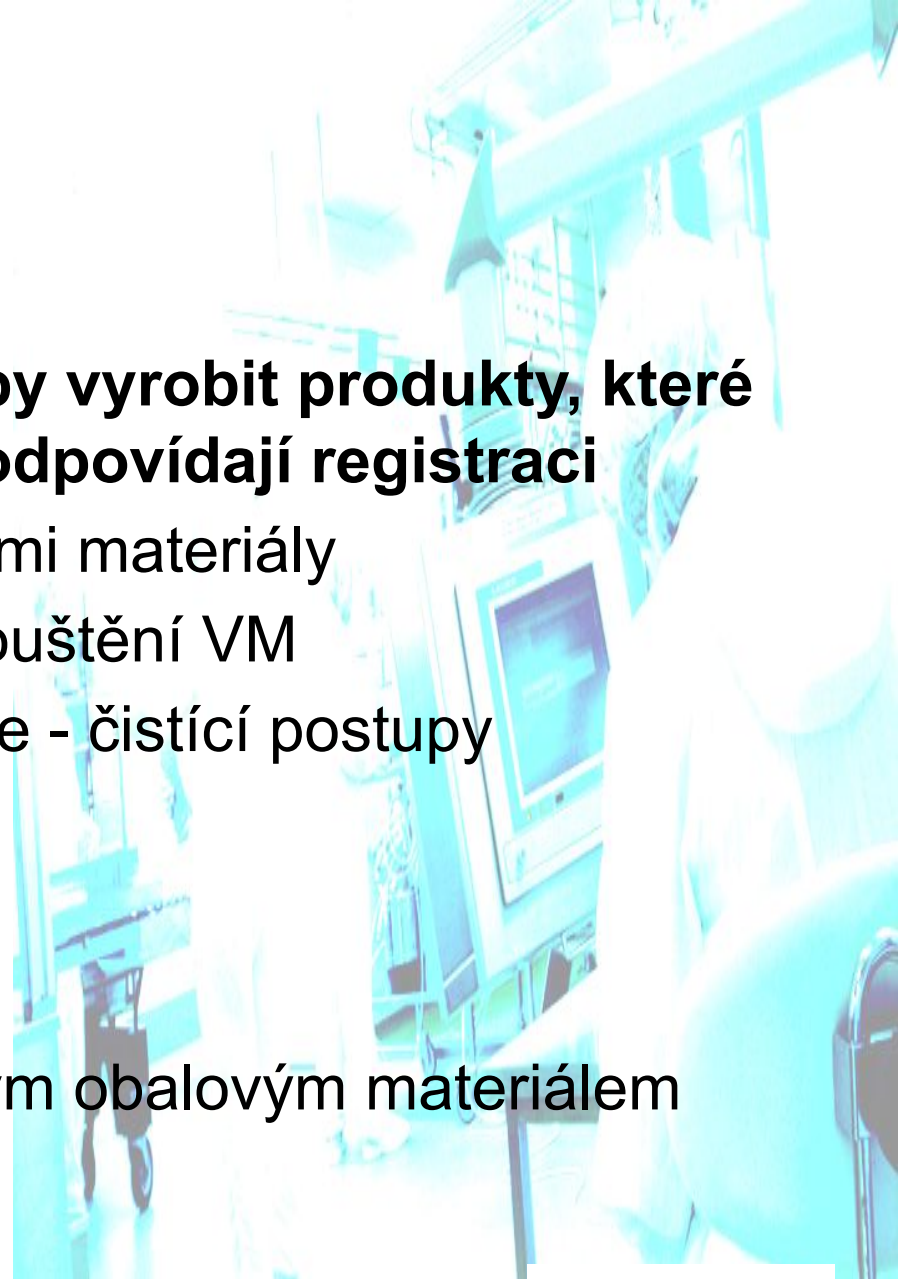
Voda Veselá
 11. 2.
 DATUM : 13.1.2000
 SMĚNA : 11.
 Ich, vyložených PE pytlí a označte je 2 štítky s názvem přípravku, číslem šarže, aтем tabletování a jménem tableťáře. PE pytlí zavaže.

(527 - 583 mg) - každých 15 min zapíše prům.hmotn. 1 tbl. (zvaže 10 tablet)											
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
30	45	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15
30	45	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15

Seřizovač 2AM 19:00
 13-01-2000 PRATI

Farmaceutická výroba

- **přesně definovanými postupy vyrobit produkty, které mají požadovanou jakost a odpovídají registraci**
- příjem a zacházení se vstupními materiály
- schvalování dodavatelů, propouštění VM
- zabránění křížové kontaminace - čistící postupy
- validace
- značení
- kontrola výtěžků
- balení a zacházení s potlačeným obalovým materiálem
- průběžné výrobní kontroly



Validace

- **dokumentovaná činnost prokazující, že výrobní či kontrolní proces náležitě funguje a je pod kontrolou**

Validace - 2

- **prospektivní validace**
- **konkurentní validace**
- **retrospektivní validace**
- **řídící plán validací**
- validují se : technologické postupy,
kontrolní metody, funkce zařízení a podpůrných
systémů, čisticí postupy, aseptické postupy,
informační systémy

Validace - 3

- **DQ** - “kvalifikovaný požadavek”
- **IQ - instalační kvalifikace** - zařízení je vhodné, úplné, pro zamýšlené použití
- **OQ - operační kvalifikace** - zařízení/proces probíhá řádně, dle stanovených kritérií
- **PQ - procesní kvalifikace (validace)** - proces je schopen opakovaně a efektivně dodávat “produkt” v požadované kvalitě

Kontrola jakosti

- **zabezpečit, že jsou řádně prováděny kontroly a testování materiálů a že jsou tyto uvolňovány k dalšímu použití na základě kompetentního posouzení jejich kvality**
- kompetence a nezávislost útvaru kontroly kvality
- vzorkování a značení vzorků
- péče o analytické přístroje a systémy
- uchovávání protivzorků
- validace analytických metod
- zacházení a analytickými činidly a odměrnými roztoky



Smluvní výroba a kontrola

- **zabezpečit, že smluvně prováděné činnosti nemohou negativně ovlivnit jakost produktu či informace o ní**
- existence písemné smlouvy
- jasné vymezení odpovědností a povinností
- odpovědnost zadavatele smlouvy
- posouzení schopnosti příjemce smlouvy provést zadanou práci v souladu s požadavky SVP
- inspekce příjemce smlouvy zadavatelem

Reklamace a stahování výrobků

- **zabezpečit, že všechny reklamace jsou řádně prošetřeny a že je možno zajistit stažení konkrétní šarže z terénu**
- stanovení odpovědného pracovníka
- ověření možnosti závady i u jiných šarží/produktů
- znalost míst, kam je šarže expedována
- manipulace s vráceným zbožím

Inspekce

- **slouží k ověření zda systémy a činnosti uvedené v předchozích kapitolách fungují podle definovaných požadavků**
 - vnější inspekce statutárních orgánů
 - vnitřní inspekce



děkuji za pozornost



www.zentiva.com

miroslav.janousek@zentiva.cz