

Metodický pokyn č. 101/2009

RD 06

KONTROLA KVALITY LIEČIV A POMOCNÝCH LÁTKOK V LEKÁRŇACH

Quality Control of Active Substances and Excipients in Pharmacies

2. revidované vydanie

<i>Vypracoval</i>	<i>Overil</i>	<i>Schválil</i>
Meno: Oľga Vojteková manažment riadenia kvality	Meno: JUDr. Genoveva Demovičová vedúca sekcie vnútornej	Meno: PharmDr. Ivana Šidliková manažment riadenia kvality
Dátum: 13. 11. 2009	Dátum: 25. 11. 2009	Dátum: 08. 12. 2009
Podpis:	Podpis:	Podpis:

Účinnosť od.: 10.12. 2009

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 101/2009	Strana: 2/9 Počet príloh: 2 Vydanie: 3 Platí od: 10.12.09
Kapitola č.:		
OBSAH		

OBSAH / CONTENT

Kap.	Podkap.	Názov	Strana	Celkový počet strán
1.		ÚVODNÉ USTANOVENIA / INTRODUCTORY PROVISIONS	3	2
	1.1	Autorské práva / Copyright notice	3	
	1.2	Účel / Purpose	3	
	1.3	Platnosť / Validity	3	
	1.4	Kompetencie / Competencies	3	
	1.5	Použité pojmy / Definitions	3	
	1.6	Použité skratky / Abbreviations	4	
	1.7	Súvisiace predpisy / Relevant Regulations	4-5	
2.		POŽIADAVKY SPRÁVNEJ LEKÁRENSKEJ PRAXE/ GOOD PHARMACY PRACTICE REQUIREMENTS	6	2
	2.1	Všeobecne / GENERALLY	6	
	2.2	Individuálna príprava liekov / Individual Medicinal Products Preparation	6	
	2.3	Záznamová dokumentácia / Recording D ocumentation	7	
3.		KONTROLA LIEKOV / INSPECTION OF MEDICINAL PRODUCTS	8	1
4.		ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA / FINAL PROVISIONS	9	1
5.		PRÍLOHY / ANNEXES		

<i>Štátny ústav pre kontrolu liečiv</i>	MP č. 101/2009	<i>Strana :</i> 3/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
<i>Kapitola č.:1</i> ÚVODNÉ USTANOVENIA		

1. ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1. Autorské práva

Tento Metodický pokyn (ďalej MP) je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej štátny ústav), ktorý si vyhradzuje všetky autorské práva.

1.2. Účel

Účelom tohto MP je zabezpečiť jednotné požiadavky na výkon kontroly a vedenie záznamovej dokumentácie o kvalite liečiv a pomocných látok v lekárňach.

1.3 Platnosť

Tento MP platí pre poskytovateľov lekárenskej starostlivosti v nemocničných lekárňach vo verejných lekárňach vrátane ich pobočiek a vo verejných lekárňach zriadených ako výučbové základne a autorizované laboratória.

1.4 Kompetencie

Povinnosti držiteľa povolenia na poskytovanie lekárenskej starostlivosti sú:

- postupovať pri príprave, uchovávaní a kontrole hromadne pripravovaných liekov a individuálne pripravovaných liekov podľa ustanovení Slovenského liekopisu a Slovenského farmaceutického kódexu.
- zabezpečiť kontrolu kvality

1.5 Použité pojmy

Farmaceutické skúšanie je zisťovanie kvality produktov, liečiv, pomocných látok a liekov organoleptickými, fyzikálnymi, chemickými, fyzikálno-chemickými, mikrobiologickými a biologickými skúškami.

Liečivo je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho, chemického alebo prírodného pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu, pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Pomocná látka je chemicky jednotná alebo nejednotná látka, ktorá v množstve použitom na výrobu alebo prípravu lieku sama nemá terapeutický účinok, ale umožňuje alebo uľahčuje výrobu alebo prípravu lieku.

Liek je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok upravených technologickým procesom do liekovej formy a určených na ochranu, pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Správna lekárenská prax je súbor požiadaviek na materiálne vybavenie, priestorové vybavenie a personálne obsadenie pracovísk poskytujúcich lekárenskú starostlivosť a na kvalifikované poskytovanie lekárenskej starostlivosti pri príprave, kontrole, uchovávaní, výdaji a dispenzácii liekov v lekárňach a pri individuálnom zhotovovaní, kontrole, uchovávaní, výdaji a dispenzácii zdravotníckych pomôcok vo výdajniach zdravotníckych pomôcok.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 101/2009	<i>Strana:</i> 4/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
Kapitola č.:2 POŽIADAKY NA SPRÁVNU LEKÁRENSKÚ PRAX		

Analytický certifikát je "**Protokol o skúške**", kde sú uvedené výsledky skúšania a vyhlásenie výsledkov skúšok so špecifikáciami.

1.6 Použité skratky

ČSL	Československý liekopis - 4. vydanie
ISO	International Standard Organization
NR SR	Národná Rada Slovenskej republiky
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
MP	Metodický pokyn
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
SL 1	Slovenský liekopis
STN EN	Slovenská technická norma Európska norma
SFK	Slovenský farmaceutický kódex
Z. z	Zbierka zákonov
Zb.	Zbierka zákonov

1.7 Súvisiace predpisy

- 1) Zákon č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, o zmene zákona č. 455/1991 Zb. o živnostenskom podnikaní (živnostenský zákon) v znení neskorších predpisov a o zmene a doplnení zákona Národnej rady Slovenskej republiky č. 220/1996 Z. z. o reklame v znení neskorších predpisov
- 2) Zákon č. 145/1995 Z. z. o správnych poplatkoch v znení neskorších predpisov
- 3) Zákon č. 142/2000 Z. z. o metrológii a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov
- 4) Zákon č. 139/1998 Z. z. o omamných látkach, psychotropných látkach a prípravkoch v znení neskorších predpisov
- 5) Zákon č. 331/2005 o orgánoch štátnej správy vo veciach drogových prekurzorov a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov
- 6) Novela zákona č.95/2007, ktorým sa mení a dopĺňa zákon č. 163/2001 o chemických látkach a chemických prípravkoch v znení neskorších predpisov
- 7) Výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 19/1998 Z. z. o farmaceutickom skúšaní a toxikologicko-farmakologickom skúšaní (Oznámením pod číslom 275 z roku 1998) v znení neskorších predpisov
- 8) Vyhláška MZ SR č. 198/2001 Z. z., ktorou sa ustanovujú požiadavky na správnu lekárenskú prax

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 101/2009	<i>Strana :</i> 5/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
Kapitola č.:1 ÚVODNÉ USTANOVENIA		

- 9) Vyhláška MZ SR č. 274/2009 Z. z. o požiadavkách na správnu výrobnú prax a správnu veľkodistribučnú prax
- 10) Vyhláška MZ SR č. 261/2005 Z. z. ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška MZ SR č. 274/1998 Z. z. o požiadavkách na správnu výrobnú a správnu veľkodistribučnú prax
- 11) Vyhláška Ministerstva hospodárstva SR č. 380/2005 Z. z. ktorou sa ustanovuje rozsah, forma a termín podávania hlásení prevádzkovateľov o medzinárodnom obchode s určenými látkami a o uvádzaní určených látok na trh (= účinnosť od 1. septembra 2005)
- 12) Slovenský farmaceutický kódex (Vestník MZ SR osobitné vydanie - Ročník 54 zo dňa 29. mája 2006)
- 13) STN EN ISO/IEC 17 025:2005 Všeobecné požiadavky na kompetentnosť skúšaných a kalibračných laboratórií (október 2005)
- 14) Slovenský liekopis - 1. vydanie r. 1997
- 15) European Pharmacopoeia
- 16) Československý liekopis - 4. vydanie r. 1987
- 17) MP - ŠÚKL č. 108/2009 "Postup pre udelenie povolenia vykonávať farmaceutické a toxikologicko – farmakologické skúšanie"
- 18) MP - ŠÚKL č. 106/2009 "Skúšanie vôd pre farmaceutické účely"

<i>Štátny ústav pre kontrolu liečiv</i>	MP č. 101/2009	<i>Strana:</i> 6/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
Kapitola č.:2 POŽIADAVKY SPRÁVNEJ LEKÁRENSKEJ PRAXE		

2. POŽIADAVKY SPRÁVNEJ LEKÁRENSKEJ PRAXE

2.1 Všeobecne

Požiadavky na priestorové, personálne, materiálne vybavenie a na prípravu, kontrolu, uchovávanie pri dispencii a výdaji liekov a zdravotníckych pomôcok vo verejných a nemocničných lekárňach určuje vyhláška MZ SR č. 198/2001 Z. z.

V prípade ak lekárne nemá zriadené samostatné oddelenie kontroly liekov, treba určiť a materiálne zabezpečiť vhodný priestor pre vstupnú kontrolu liečiv a pomocných látok, alebo zabezpečiť zmluvne kontrolu v laboratóriách schválených štátnym ústavom.

2.2 Individuálna príprava liekov

(1) Súčasťou poskytovania lekárenskej starostlivosti je príprava liekov vrátane plnenia, rozvažovania, balenia a označovania obalov liekov.

(2) Lekárne zabezpečuje prípravu liekov minimálne v rozsahu požiadaviek na mikrobiologické hodnotenie kvality liekov podľa Slovenského liekopisu.

(3) Lieky sa pripravujú v lekárni tak, aby spĺňali požiadavky na farmaceutickú kvalitu podľa osobitného predpisu (vyžiada sa kontrolný predpis výrobcu pokiaľ pre liečivo a pomocnú látku nie je vypracovaná oficiálna monografia) a požiadavky Slovenského liekopisu, Európskeho liekopisu alebo liekopisu členskej krajiny Európskej únie.

(4) Lekárne musí mať vytvorené podmienky, ktoré umožnia dodržiavať ustanovenia platného liekopisu a ďalších predpisov, týkajúcich sa prípravy, kontroly, označovania, uchovávaní liečiv vrátane požadovanej dokumentácie.

(5) Všeobecné ustanovenia o príprave liekov sú uvedené v §24 vo Vyhláške MZ SR č.198/2001 Z. z.

(6) Lekárne zodpovedá za kvalitu vydaných liekov. Poskytovateľ lekárenskej starostlivosti je zodpovedný za vytvorenie, používanie a dokumentovanie systému zabezpečenia kvality

(7) Na prípravu liekov možno používať len liečivá a pomocné látky, ktoré sú uvedené v Slovenskom liekopise, v Slovenskom farmaceutickom kódexe, v Československom liekopise v 1. až 4. vydaní, v Európskom liekopise alebo v liekopise členskej krajiny Európskej únie, ktorých kvalita bola overená a majú analytický certifikát štátneho ústavu, alebo kontrolného laboratória schváleného štátnym ústavom.

(8) Pokiaľ pre farmaceutickú surovinu nie je vypracovaná oficiálna monografia, vyžiada sa kontrolný predpis výrobcu.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 101/2009	Strana: 7/9 Počet príloh: 2 Vydanie: 3 Platí od: 10.12.09
Kapitola č.:2 <div style="text-align: center;">POŽIADAVKY SPRÁVNEJ LEKÁRENSKEJ PRAXE</div>		

2.3 Záznamová dokumentácia

Záznamová dokumentácia o vstupnej kontrole kvality liečiv a pomocných látok (východiskových surovín) musí obsahovať:

- Dátum dodania
- Výrobca , distribútor
- Dodané množstvo celkom
- Počet balení
- Názov kontrolovaného liečiva, alebo pomocnej látky (ak je to vhodné aj synonymá)
- Vlastnosti
- Skúšané podľa - uvedie sa zdroj o skúške s uvedením roku vydania a čísla strany
- Opis skúšky totožnosti – stručný a jednoznačný postup vykonania skúšky (skúšok) a jeho interpretácie
- Uchovávanie
- Dodané množstvo
- Výrobná šarža
- Číslo analytického certifikátu (doklad o kvalite)
- Doba použiteľnosti
- Dátum kontroly
- Vykonané skúšky
- Výsledok skúšky (vyhovuje, nevyhovuje)*
- Podpis
- Poznámka

Formu vedenia záznamov si určuje odborný zástupca, alebo ním poverený pracovník. Používať môže samostatne pripravenú záznamovú dokumentáciu o kontrole (listy, karty, zošity), alebo komerčne dostupné formuláre, splňajúce vyššie uvedené podmienky. Chýbajúce údaje na predtlačných kartách sa musia doplniť.

**Poznámka: V "Protokole o skúške" sa uvádza jednoznačný výsledok "VYHOVUJE" alebo "NEVYHOVUJE". Nemôžu byť v protokole uvedené obidva názvy.*

Vzorka "VYHOVUJE", ak vyhovujú všetky skúšobné parametre.

Vzorka "NEVYHOVUJE", ak nevyhovuje už jeden parameter.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 101/2009	<i>Strana:</i> 8/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
Kapitola č.:3 KONTROLA LIEKOV		

3. ZABEZPEČENIE KONTROLY LIEČIV A POMOCNÝCH LÁTOK V LEKÁRNI.

- 3.1 Lekárneň na prípravu liekov objednáva len také liečivá a pomocné látky, ktoré na príslušnú šaržu majú potvrdenie štátneho ústavu o vykonaní kontroly kvality (ďalej len analytický certifikát), alebo analytický certifikát kontrolného laboratória schváleného ústavom.
- 3.2 V prípade, že liečivo alebo pomocná látka nemá analytický certifikát, tak lekárneň vykoná kontrolu kvality podľa určeného skúšobného predpisu (liekopis, SFK) na svojom oddelení, alebo zabezpečí vykonanie kontroly kvality v kontrolnom laboratóriu schválenom štátnym ústavom.
- 3.3 Lekárneň overí totožnosť dodaného liečiva, alebo pomocnej látky na prípravu liečiv podľa aktuálneho Slovenského farmaceutického kódexu, alebo aktuálneho článku Slovenského liekopisu, ČSL 4, prípadne Ph. Eur.
Povinnosťou lekárne je, aby sa vykonali skúšky totožnosti, ktoré sú uvedené v jednotlivých aktuálnych liekopisných článkoch "Skúšky totožnosti" (podkapitola 1.7 - bod 11; 13; 14).
- 3.4 Na prípravu liekov možno používať len liečivá a pomocné látky, ktoré majú liekopisnú kvalitu a vyhovujú všetkým požadovaným skúškam. (vid'. bod 3.3).
- 3.5 Skúška kvality čistenej vody /aqua purificata/ ako pomocnej látky, musí byť vykonávaná pravidelne v priebehu roku v trojmesačných intervaloch a po každom zásahu do zariadenia na prípravu čistenej vody.
- 3.6 Liečivá a pomocné látky používané v lekárni majú liekopisnú kvalitu len keď vyhovujú všetkým požadovaným skúškam opísaných v článkoch liekopisov alebo kódexe. Lekárneň musí povinne vykonať všetky primárne skúšky uvedené v článku „Skúšky totožnosti“.
Liekopisné ustanovenia v odseku „Vlastnosti“ sa nemajú chápať ako povinné, majú len informatívny charakter.
- 3.7 Analytické skúšky predpísané liekopisom v odseku „Skúšky totožnosti“ sú určené na overenie chemickej štruktúry alebo zloženia. Musia s dostatočnou istotou overiť, že produkt zodpovedá označeniu uvedenému na štítku.
V prípade anorganických liečiv je potrebné vykonať skúšku totožnosti aj na kation a anión (napr. NaCl). Ak sú liečivá, alebo pomocné látky veľmi podobné, napr. sa odlišujú len v aniónovej skupine, pričom kation je rovnaký (NaHCO₃, Na₂CO₃), potom je potrebné vykonať rozlišovaciu skúšku, aby nedošlo k zámene a dôkaz totožnosti overiť selektívnou reakciou.

<i>Štátny ústav pre kontrolu liečiv</i>	MP č. 101/2009	<i>Strana:</i> 9/9 <i>Počet príloh:</i> 2 <i>Vydanie:</i> 3 <i>Platí od:</i> 10.12.09
<i>Kapitola č.:4,5</i> ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA, PRÍLOHY		

4. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Ruší sa účinnosť MP č. 101/2009 - 2 vydanie.

Tento MP nadobúda účinnosť od: 10.12.2009 - 3. vydanie.

Na dokumente spolupracovali a svojimi pripomienkami a návrhmi vecne prispeli k vypracovaniu MP 101/2009 PharmDr. I. Šidlíková, PharmDr. R. Martincová a vedúci KL.

5. PRÍLOHY

Príloha č. 1. - Príklad karty záznamovej dokumentácie o vstupnej kontrole kvality liečiv a pomocných látok.

Príloha č. 2a, b– Protokol o skúške

PRÍLOHA 1

Príklad karty záznamovej dokumentácie o vstupnej kontrole kvality liečiv a pomocných látok

ACIDUM SALICYLICUM	(SL 1, zv. II. 1999, s. 803)
Kyselina salicylová	
Synonymá:	
Vlastnosti: Biely kryštalický prášok, biele alebo bezfarebné ihličkovité kryštály, ťažko rozpustné vo vode, ľahko rozpustné v liehu 96 % a v éteri, mierne rozpustné v dichlórmetáne	
Skúšky totožnosti: Asi 0,03 mg skúšanej látky sa rozpustia v zmesi 0,1 ml zriedeného roztoku hydroxidu sodného R a 5,0 ml vody R. Ak treba, roztok sa zneutralizuje a zriedi sa vodou R na 20,00 ml. K 1,0 ml tohto roztoku sa pridá 0,50 ml roztoku chloridu železitého R1. Vznikne fialové zafarbenie. Zafarbený roztok sa rozdelí na dve časti. K prvej časti roztoku sa pridá 0,1 ml kyseliny octovej R, fialové zafarbenie roztoku sa zmení (salycilany). (SL1, skúška C.) K druhej časti roztoku sa pridá 1,5 ml zriedenej kyseliny chlorovodíkovej 7% R, roztok sa odfarbí.(ČSL 4, skúška a.)	
Uchovávanie: Uchováva sa v dobre uzavretých obaloch chránených pred svetlom	

Dátum dodania	Výrobca distribútor	Dodané množstvo celkom	Počet balení	Výrobná šarža	Doba použiteľnosti	Číslo anal. certifikátu (doklad o kvalite)	Dátum kontroly	Vykonané skúšky	Výsledok	Podpis	Poznámky

PROTOKOL O SKÚŠKE
č. A-XXXX/rok

Žiadateľ- (meno, adresa)		Dátum prevzatia vzorky	
Zmluva/objednávka		Dátum vykonania skúšok	od: do:
Zákazka		Dátum vystavenia protokolu	

Údaje o vzorke

Lab. číslo vzorky		
Názov vzorky		Číslo šarže
Lieková forma	Sila	Čas použiteľnosti
Veľkosť balenia		Počet balení
Opis balenia		
Výrobca:*		
Spôsob odberu/dodania:*		
Účel skúšky:		

Názor na vyhlásenie súladu/nesúladu výsledkov skúšok so špecifikáciami

Skúšaná vzorka....., šarža, dodávateľ

VYHOVUJE alebo NEVYHOVUJE (vo vykonaných skúškach)

špecifikáciám uvedeným v časti skúšobného predpisu Ph. Eur. 0X/200X:000Y
(alebo 0X/200X:0000 v prípade A. pre injectione, alebo 0X/200X:0000 v prípade vody pre dialyzačné účely)

Názory a interpretácie sa uvádzajú na základe požiadavky zákazníka.

Názor na vyhlásenie bol vytvorený na základe porovnania výsledkov skúšok uvedených v tomto protokole s hodnotami uvedenými v podnikovej norme (napr. PNY 00-000-00. Porovnanie sa týka všetkých výsledkov uvedených parametrov skúšok.

Prehlásenia a upozornenia

1. Výsledky skúšok sa vzťahujú iba na predmet skúšky.
2. Tento protokol sa môže kopírovať len vcelku, jednotlivé jeho časti len s písomným súhlasom skúšobného laboratória.
3. Reklamovať výsledky skúšok možno do 30 dní od dátumu odoslania výsledkov zákazníčkovi.
4. Zvyšky vzoriek po analýze sú uchovávané v zmysle zmluvy.

Dátum

Schválil:

Meno, funkcia, podpis

Protokol o skúške č. A-XXXX/rok**Údaje o vzorke**

Lab. č. vzorky	
Predmet skúšky	
Názov vzorky/ produktu	
Číslo šarže	

Výsledky skúšok**Chemické skúšanie**

Skúška/meraná veličina/parameter	Identifikácia skúšobnej metódy	Meracia jednotka	Limitná hodnota	Výsledky skúšky (\pm neistota)	Názor na vyhlásenie súladu
					Vyhovuje
					Nevyhovuje

Zodpovedný za správnosť výsledkov: : (meno, funkcia podpis)

Mikrobiologické skúšanie

Skúška/meraná veličina/parameter	Identifikácia skúšobnej metódy	Meracia jednotka	Limitná hodnota	Výsledky skúšky (\pm neistota)	Názor na vyhlásenie súladu

Zodpovedný za správnosť výsledkov: (meno, funkcia podpis)

Schválil: (meno, funkcia, podpis)

Dňa