

OBSAH

A. STABILITNÍ STUDIE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	2
B. BIOEKVIVALENČNÍ STUDIE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	54
C. PROCES REGISTRACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	97
D. PRÁVNÍ OCHRANA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	126

OBSAH

A. STABILITNÍ STUDIE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

1. ZÁKLADNÍ DEFINICE POUŽITÝCH TERMÍNŮ.....	6
2. ÚČEL STABILITNÍCH STUDIÍ.....	7
2.1. Důsledky nestability léčivých látek a léčivých přípravků.....	8
2.2. Stabilitní studie v rámci registračního procesu.....	9
3. SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE.....	10
3.1. Validace.....	11
3.1.1. Typy validační dokumentace.....	12
3.2. Specifikace.....	13
4. ZÁKLADNÍ POSTUPY PŘI ZKOUŠENÍ STABILITY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ.....	13
4.1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky.....	13
4.2. Fotostabilita.....	14
4.3. Biologické a mikrobiologické zkoušky.....	15
5. POSTUPY ŘÍZENÍ STABILITNÍCH STUDIÍ.....	16
5.1. Výběr šarží.....	17
5.2. Kritéria testů a specifikace.....	17
5.3. Odebírání vzorků.....	18
5.4. Podmínky skladování a frekvence testů.....	18
5.5. Obaly, údaje a označení.....	18
6. TYPY STABILITNÍCH STUDIÍ.....	19
6.1. Stresové testy.....	19
6.2. Zrychlené testy.....	21
6.3. Dlouhodobé testy.....	22
6.4. Následné stabilitní zkoušky.....	23
6.5. Změnové stabilitní zkoušky.....	23
6.5.1. Modifikace jednoho či více kroků stejné syntézy.....	24
6.5.2. Změna syntézy léčivé látky.....	24
6.5.3. Změna složení konečného přípravku.....	24
6.5.4. Změna vnitřního obalu konečného přípravku.....	25
6.5.5. Změna doby použitelnosti konečného přípravku.....	25
6.6. Testy po prvním otevření obalu (in-use studie).....	25
7. FARMACEUTICKÉ OBALY VE VZTAHU KE STABILITĚ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU.....	26

7.1. Ochranná funkce obalu.....	26
7.2. Testování obalů.....	28
7.3. Typy obalových materiálů.....	29
7.4. Označení přípravku (labelling).....	30
8. SOUHRN DAT ZÍSKANÝCH ZE STABILITNÍCH STUDIÍ.....	31
8.1. Redukované plány stabilitních zkoušek.....	31
8.1.1. Matrixing - uspořádání redukovaných testů výběrem části vzorků..	32
8.1.1.1. Stupeň redukce při použití matrixingu.....	32
8.1.2. Bracketing - uspořádání redukovaných testů výběrem krajních vzorků testovaných faktorů.....	34
8.2. Statistické postupy.....	35
8.2.1. Extrapolace.....	35
8.2.2. Shrnutí dat pro stanovení retestovací doby a doby použitelnosti léčivých látek a léčivých přípravků zamýšlených pro uchování při pokojové teplotě.....	36
8.2.2.1. Žádná výrazná změna při zrychlených podmínkách.....	36
8.2.2.2. Výrazná změna při zrychlených podmínkách.....	37
8.2.2.3. Žádná výrazná změna při středních podmínkách.....	37
8.2.2.4. Výrazná změna při středních podmínkách.....	37
8.2.3. Shrnutí dat pro stanovení retestovací doby a doby použitelnosti léčivých látek a léčivých přípravků zamýšlených pro skladování při teplotě nižší než je pokojová teplota.....	38
8.2.3.1. Uchovávání v ledničce.....	38
8.2.3.2. Uchovávání v mrazničce.....	38
9. DOKUMENTACE STABILITNÍCH STUDIÍ.....	39
9.1. Dokumentace stabilitních studií v České republice.....	39
9.1.1. Plán stabilitní studie.....	39
9.1.2. Stabilitní zpráva.....	40
9.1.2.1. Stabilitní zpráva o stresovém testu.....	40
9.1.2.2. Stabilitní zpráva o zrychleném a dlouhodobém stabilitním testu.....	40
9.1.3. Soubor originálních dat.....	41
9.2. Formát shrnutí výsledků stabilitního testu navržený Světovou zdravotnickou organizací.....	41
9.3. Požadavky na dokumentaci pro udělení Marketing authorization.....	42
10. TRENDY V OBLASTI STABILITNÍCH STUDIÍ.....	43

11. PŘÍKLADY STABILITNÍCH ZPRÁV.....	44
11.1. Příklad stabilitní zprávy z dlouhodobé stabilitní studie.....	44
11.2. Příklad stabilitní zprávy ze srovnávací zrychlené stabilitní studie.....	46
11.3. Příklad stabilitní zprávy ze stresového testu.....	48
11. 4. Příklad stabilitní zprávy ze srovnávací stabilitní studie.....	50
12. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	52

OBSAH

B. BIOEKVIVALENČNÍ STUDIE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	57
2. DEFINICE POUŽITÝCH TERMÍNŮ.....	58
3. ÚVOD.....	60
4. VÝVOJ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ.....	61
4.1. Vývoj originálního léčivého přípravku.....	61
4.1.1. Preklinické hodnocení.....	62
4.1.2. Klinické hodnocení.....	63
4.1.3. Budoucnost vývoje originálních léčivých přípravků.....	64
4.2. Vývoj generických léčivých přípravků.....	64
5. TYPY BIOEKVIVALENČNÍCH STUDIÍ.....	68
5.1. Farmakokinetické studie.....	68
5.2. Farmakodynamické studie.....	71
5.3. Srovnávací klinické testy.....	71
5.4. In vitro studie.....	71
6. BIOFARMACEUTICKÝ KLASIFIKAČNÍ SYSTÉM (BCS).....	72
6.1. In vitro testy a stanovení bioekvivalence.....	73
6.2. Třídy BCS a jejich vymezení.....	73
6.2.1. Metody stanovení třídy rozpustnosti.....	74
6.2.2. Metody stanovení třídy permeability.....	75
6.2.3. Stanovení disoluční charakteristiky léčivého přípravku.....	77
6.3. Další požadavky pro možnost vynechání bioekvivalenční studie na základě BCS.....	79
6.4. Podmínky uplatnění BCS.....	80
6.4.1. Uplatnění BCS u NDA.....	80
6.4.2. Uplatnění BCS u ANDA.....	80
6.4.3. Uplatnění BCS u změn po schválení.....	81
6.5. Data požadovaná pro žádost o vynechání studie.....	81
6.6. In vivo – in vitro korelace.....	82
7. PRAVIDLA PRO PROVÁDĚNÍ BIOEKVIVALENČNÍCH STUDIÍ V ČR.....	84
7.1. Odběr vzorků.....	85
7.2. Výběr referenčního přípravku.....	85
7.3. Výběr testovaných subjektů.....	86

7.4. Studie vlivu potravy na biodostupnost a bioekvivalenci.....	87
7.5. Etické principy testování.....	88
7.5.1. Základní etické principy klinických studií dané Helsinskou deklarací.....	90
7.6. Požadavky na bioekvivalenční studie u lékových forem s řízeným uvolňováním a transdermálních přípravků.....	91
7.7. Doporučený formát protokolu bioekvivalenční studie.....	93
7.8. Statistické hodnocení bioekvivalenčních studií.....	94
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	95

OBSAH

C. PROCES REGISTRACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

1. ÚVOD.....	99
2. PŘEDMĚT REGISTRACE.....	99
3. ŽÁDOST O REGISTRACI.....	101
3.1. Náležitosti žádosti o registraci.....	101
3.2. Typy žádostí o registraci přípravku.....	103
3.3. Žádost o registraci humánního homeopatického přípravku.....	104
4. REGISTRAČNÍ ŘÍZENÍ.....	105
4.1. Národní žádost.....	105
4.2. Procedura vzájemného uznávání a decentralizovaná procedura.....	107
4.3. Centralizovaná procedura.....	108
5. ZMĚNY REGISTRACE.....	110
6. PŘEVOD REGISTRACE.....	112
7. SOUBĚŽNÝ DOVOZ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU.....	113
8. PŘEVZETÍ REGISTRACE Z JINÉHO ČLENSKÉHO STÁTU.....	113
9. OBSAH A ČLENĚNÍ ÚPLNÉ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE HUMÁNNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU.....	114
9.1. Modul 1: administrativní údaje.....	115
9.2. Modul 2: souhrny.....	115
9.3. Modul 3: chemická, farmaceutická a biologická dokumentace.....	116
9.4. Modul 4: neklinická dokumentace.....	119
9.5. Modul 5: klinická dokumentace.....	120
10. ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA OBALU HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ.....	123
11. OBSAH A ČLENĚNÍ SOUHRNU ÚDAJŮ O HUMÁNNÍM PŘÍPRAVKU.....	124
12. VYBRANÉ SPRÁVNÍ POPLATKY.....	125

OBSAH

D. PRÁVNÍ OCHRANA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

1. ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ.....	128
2. PRŮMYSLOVĚ PRÁVNÍ OCHRANA TECHNICKÝCH ŘEŠENÍ.....	129
2.1. Patenty za vynálezy.....	130
2.1.1. Postup získání patentu za vynález.....	131
2.1.2. Postup přihlášení patentu do zahraničí.....	134
2.1.3. Dodatková ochranná osvědčení.....	137
2.2. Zápis užitných vzorů.....	138
2.2.1. Postup získání zápisu užitného vzoru.....	139
2.2.2. Postup získání zápisu užitného vzoru v zahraničí.....	139
3. PRÁVNÍ OCHRANA PRŮMYSLOVÝCH VZORŮ.....	140
3.1. Postup získání zápisu průmyslového vzoru.....	140
3.2. Postup získání zápisu průmyslového vzoru v zahraničí.....	142
4. PRÁVNÍ OCHRANA OCHRANNÝCH ZNÁMEK.....	142
4.1. Postup získání zápisu ochranné známky.....	143
4.2. Postup získání zápisu ochranné známky v zahraničí.....	144
5. MEZINÁRODNÍ PATENTOVÉ TŘÍDĚNÍ.....	146
5.1. Třídící systémy.....	146
5.2. Osmé vydání MPT.....	146
6. POSTUP VYHLEDÁVÁNÍ INFORMACÍ V INTERNETOVÝCH DATABÁZÍCH.....	150
6.1. Úřad průmyslového vlastnictví ČR.....	151
6.2. Espacenet.....	153
6.3. USPTO (U.S. Patent and Trademark Office).....	160
6.4. JPO (Japan Patent Office).....	163
6.5. Madrid Expres.....	169
6.6. CTM – ONLINE.....	170
7. LITERATURA.....	172