

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SIMONA CEMIČ (MENIČ)

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SIMONA CEMIČ (MENIČ)

**KRITIČNA EVALVACIJA REGULATORNIH ZAHTEV ZA KAKOVOST
POMOŽNIH SNOVI V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI**

**CRITICAL EVALUATION OF THE REGULATORY REQUIREMENTS FOR
QUALITY OF EXCIPIENTS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Francu Vrečerju za potrpežljivost in strokovno pomoč, nasvete in razumevanje pri pisanju naloge.

Iskrena hvala tudi moji družini, še posebej ljubečemu možu Andreju in mami, ki sta me tekom celotnega študija podpirala in mi z vso ljubeznijo in s potrpljenjem stala ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Franca Vrečerja.

Simona Cemič

Vsebina

Povzetek	iii
Abstract	iv
Seznam okrajšav.....	v
1. Uvod.....	1
1.1. Varnost pomožnih snovi.....	3
1.2. Funkcionalnost pomožnih snovi.....	6
1.3. Zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi s strani proizvajalcev	9
2. Namen naloge	12
3. Materiali in metode	12
4. Rezultati	13
4.1 Smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini, objavljene v uradnem listu Evropske unije (24).....	13
4.2 EMA smernica za pomožne snovi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili (26).	16
4.3 FDA smernica za industrijo, Predklinične študije za oceno varnosti farmacevtskih pomožnih snovi (27).....	18
4.4 EFPIA - Evropsko združenje farmacevtske industrije – Dobra proizvodna praksa za pomožne snovi (28)	21
4.5 IPEC smernica Analizni certifikat za farmacevtske pomožne snovi (29).....	22
4.6 EXCiPACT certificirani standardi farmacevtskih pomožnih snovi: dobra proizvodna praksa (30).....	24
4.7 NSF/IPEC/ANSI standardi za farmacevtske pomožne snovi – dobra proizvodna praksa za farmacevtske pomožne snovi (31).....	33
5. Razprava	46
6. Sklep	55
7. Literatura.....	57

Povzetek

Pomožne snovi so ena od sestavin v zdravilu. V zdravilu lahko opravljajo različne funkcije. Lahko povečajo topnost zdravilne učinkovine, izboljšajo njeno stabilnost, lahko so nosilke zdravilne učinkovine, povečajo hitrost raztapljanja in biološko uporabnost, olajšajo postopek izdelave končne farmacevtske oblike. Lahko so naravnega ali sinteznega izvora, lahko pa so tudi biotehnološko pridobljene. Pomembne so za varnost, učinkovitost in kakovost zdravila.

V preteklosti se je zgodilo veliko tragičnih dogodkov zaradi uporabe neustreznih substanc kot pomožnih snovi v farmacevtskih izdelkih. Zaradi uporabe pomožnih snovi neustrezne kakovosti so regulatorne oblasti po svetu zaostriale zahteve za kakovost slednjih. Nadzor nad pomožnimi snovmi se znotraj farmacevtskega podjetja izvaja na osnovi farmakopejskih monografij in specifikacij o kontroli kakovosti. Farmacevtska podjetja v večini primerov izvajajo presoje pri proizvajalcih in dobaviteljih pomožnih snovi v skladu z izdelano oceno tveganja.

Namen magistrske naloge je pregled literature in predpisov, ki urejajo področje kakovosti pomožnih snovi. Pregledali smo sedem smernic in naredili povzetke le-teh. Ugotovili smo, da je vloga pomožnih snovi pri zagotavljanju varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravil zelo prepoznavna. Z vidika varnosti bolnika je zelo pomembno, da se uveljavijo čim bolj enotne zahteve za kakovost pomožnih snovi. Veliko pozornosti je potrebno nameniti tudi kontroli dobavne verige.

Ključne besede: pomožne snovi, dobra proizvodna praksa, smernice, presoje, ocena tveganja.

Abstract

Excipients are one of medicine's ingredients which perform various functions. As part of a medicine, they can carry its healing agent and increase solubility, enhance its stability, increase the dissolution speed and its biological use, and even ease the process of making the final pharmaceutical form. They can be organic, synthetic as well as biotechnologically obtained. They are important for the safety, efficiency and quality of the medication.

Many tragic events have occurred in the past as a result of inadequate excipients use inside pharmaceutical products. Due to this, regulatory bodies across the world have made the demands for the quality of excipients stricter. The use of excipients within a pharmaceutical company is supervised on the basis of pharmacopeia monographies and specifications on quality control. In most cases, pharmaceutical companies assess the producers and distributors of excipients in accordance with the carried out risk assessment.

This dissertation looks into the literature and regulations on the quality of excipients. In this regard, it presents and sums up seven guidelines. It establishes the prominent role of excipients in ensuring the safety, quality and efficiency of medicines. From the patient's safety point of view, it is crucial that uniform requirements are imposed when it comes to the quality of excipients. A lot of attention should also be placed on the quality of the supply chain.

Key words: excipients, good manufacturing practice, guidelines, assessments, risk assessment.

Seznam okrajšav

CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
COA	Analizni certifikat (angl. Certificate of Analysis)
CTD	Skupni tehnični dokument (angl. Common Technical Document)
DPP	Dobra proizvodna praksa
EFPIA	Evropsko združenje farmacevtske industrije (angl. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)
FAO	Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo (angl. Food and Agriculture Organization of the United Nations)
FDA	Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (angl. Food and Drug Administration)
FDM	Ponarejena zdravila (angl. Falsified medicines)
FRC	S funkcionalnostjo povezane lastnosti (angl. functionality related characteristics)
HACCP	Analiza tveganja in ugotavljanja kritičnih kontrolnih točk (angl. Hazard Analysis Critical Control Point)
HPMC	Hidroksipropilmetil celuloza
ICH	Mednarodna konferenca o usklajevanju (angl. International Council for Harmonisation)
IPEC	Mednarodna organizacija proizvajalcev pomožnih snovi (angl. The International Pharmaceutical Excipients Council)
JECFA	Skupni strokovni odbor FAO/WHO za aditive v živilih (angl. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
OOS	Odstop od specifikacije (angl. Out-of-specification)
SmPC	Povzetek glavnih značilnosti zdravila (angl. Summary of Product Characteristics)
USP	Ameriška farmakopeja (angl. U.S. Pharmacopeial Convention)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization)
ZDA	Združene države Amerike

1. Uvod

Pomožne snovi so spojine, ki poleg zdravilne učinkovine sestavljajo farmacevtsko obliko. Zaradi svojega deleža v formulaciji in svojih lastnosti pomembno prispevajo k fizikalno-kemijskim in farmakokinetičnim lastnostim končne farmacevtske oblike oziroma zdravila. Pomožne snovi imajo v farmacevtskih oblikah mnogotere funkcije. Ključne med njimi so izboljšanje stabilnosti zdravilne učinkovine, povečanje topnosti in hitrosti raztapljanja ter posledično biološke uporabnosti in sprejemljivost zdravil za bolnike, saj lahko z njimi izboljšamo organoleptične lastnosti zdravila in procesibilnost pri izdelavi zdravila. Pomožne snovi so bodisi naravnega izvora ali sinteznega izvora ali pa so biotehnološko pridobljene. Pomožne snovi morajo biti biokompatibilne, kompatibilne z zdravilno učinkovino in med seboj v farmacevtski obliki, zaželena je njihova čim večja stabilnost na normalnih sobnih pogojih (temperatura in relativna vlažnost). Biti morajo mikrobiološko stabilne, fizikalno in kemijsko stabilne v času roka uporabnosti. So bistvenega pomena za varnost, učinkovitost in kakovost zdravil (1, 2, 3).

Mednarodna organizacija proizvajalcev pomožnih snovi (IPEC – »The International Pharmaceutical Excipients Council«) je predlagala delitev pomožnih snovi glede na funkcije, ki jih opravljajo v farmacevtski obliki. Najpomembnejše skupine pomožnih snovi so (4):

Adjuvansi so sredstva, ki lahko povečajo ali spremenijo učinek delovanja, sami pa nimajo farmakološkega učinka.

Antiadhezivi znižajo adhezijo med pečatom tabletirke in praškom ter tako preprečijo lepljenje na pečate.

Antioksidanti ščitijo zdravilno učinkovino in/ali pomožne snovi pred oksidacijo in podaljšujejo obstojnost zdravila.

Antistatiki zmanjšajo statičnost na površini z nevtralizacijo električnega naboja (primer: makrogol 2000).

Barvila se uporabljajo za prepoznavanje zdravila, kar ima pomemben vpliv tudi na komplianco bolnika. Barva se tekom uporabe ne sme spremeniti. Poznamo barvila naravnega in sinteznega izvora.

Drčila preprečujejo sprijemanje zrn in praškastih delcev pri tabletiranju. Zmanjšajo trenje med delci in izboljšujejo pretočne lastnosti praškov (primer: smukec, koloidni silicijev dioksid).

Emulgatorji so površinsko aktivne snovi. Z znižanjem površinske napetosti omogočajo homogene zmesi faz, ki se med seboj ne mešajo. Vplivajo na videz, učinkovitost disperznega sistema, fizikalno in kinetično stabilnost.

Izotonizatorji omogočajo izravnavo osmotskega tlaka parenteralnim farmacevtskim oblikam, kot ga imajo ostale telesne tekočine (primer: NaCl).

Konzervansi preprečujejo razvoj mikroorganizmov in omogočajo daljšo obstojnost.

Maziva zmanjšajo trenje med delci in steno tabletirke med stiskanjem in izmetom tablete.

Ojačevalci okusa ojačajo okus in/ali vonj zdravila, da povečajo sprejemljivost zdravila za bolnika, še posebno pri otrocih.

Pigmenti so praškasti netopni delci, ki spremenijo barvo odbiti ali prepuščeni svetlobi, tako da absorbirajo le določene valovne dolžine vidne svetlobe. Lahko so naravni ali sintezni.

Polnila/redčila se uporabljajo za dopolnjevanje mase oziroma volumna končne farmacevtske oblike. Tablete naredijo bolj praktične za bolnike. Velikokrat se kot polnilo uporablja laktoza, vendar se zaradi slabih pretočnih lastnosti uporablja v kombinaciji z mikrokristalno celulozo pri mokri granulaciji (primeri: laktoza – dober okus, se hitro raztopi, nehigroskopna, biološko kompatibilna; saharoza, glukoza).

Mehčala so materiali z nizko maso, ki se dodajajo materialom za povečanje fleksibilnosti in elastičnosti. Mehčala zmanjšajo krhkost in trdnost materiala.

Razgrajevala omogočajo razpad farmacevtskih oblik ob stiku s tekočino. V tem primeru nabreknejo, se raztopijo ali tvorijo gel in s tem povečajo površino za raztapljanje zdravilne učinkovine (primer: škrob).

Sladila prikrijejo neprijeten okus. Najpogosteje se uporabljajo v farmacevtskih oblikah za otroke (primer: sorbitol).

Veziva omogočajo povezovanje praškastih delcev v večje agregate, s čimer prispevajo k mehanski trdnosti farmacevtskih oblik (primer: polivinil pirolidon (povidon, PVP), hidroksiipilmetil celuloza (hipromeloza, HPMC)) (4, 5, 6, 7).

V preteklosti so pomožne snovi veljale za inertne materiale, predvsem za izboljšanje stabilnosti zdravilne učinkovine oziroma drugih pomožnih snovi v formulaciji, sproščanje in absorpcijo pomožne snovi (8). Uporabljajo se v vseh zdravilih in pogosto vplivajo na učinkovitosti zdravila. Uspešna izdelava robustne končne farmacevtske oblike namreč zahteva uporabo dobro opredeljenih pomožnih snovi in procesov. Razvoj in izdelava farmacevtskih oblik sta pogosto odvisna od fizikalnih in kemijskih lastnosti pomožnih snovi.

Posamezne vrste pomožnih snovi se lahko razlikujejo med seboj glede na njihovo uporabo v končni formulaciji in funkcijah v različnih formulacijah.

Za primer vzemimo laktozo, ki je komercialno dostopna v različnih oblikah. Te oblike se med seboj razlikujejo v fizikalnih lastnostih, ki omogočajo najustreznejšo izbiro za zahteve posamezne zdravilne učinkovine oziroma formulacije. Na primer pri vlažni granulaciji se običajno uporabljajo manjši delci laktoze, ki naredijo vezivo učinkovitejše in omogočajo boljše mešanje ter kakovost granul. Pri direktnem stiskanju pa se uporablja laktoza posušena z razprševanjem, ker ima dobre pretočne lastnosti in je bolj stisljiva. Laktoza, ki se uporablja kot polnilo v tabletah in kot nosilec za zdravilno učinkovino v farmacevtskih oblikah za inhaliranje, pa je primer različnih funkcij v različnih formulacijah (5, 9). Ker je posamezna pomožna snov uporabna v različnih farmacevtskih oblikah, kjer ima lahko tudi več različnih funkcij, se število pomožnih snovi v zdravilu zmanjša kar zmanjša, tveganje za interakcije med njimi (10).

S spreminjanjem vrste, količine in lastnosti pomožnih snovi lahko tehnolog popravi in optimizira lastnosti končne farmacevtske oblike. Glede na številne in kompleksne funkcije, ki jih morajo pomožne snovi zagotoviti, njihova karakterizacija presega preproste teste za ugotavljanje istovetnosti in čistosti, kot je predpisano v farmakopejskih metodah na splošno in mora biti razširjeno na testiranje tehnološke funkcionalnosti materialov, ki se navadno uporabljajo v trdnem agregatnem stanju. To testiranje je kompleksno zaradi dejstva, da pomožne snovi na splošno niso sestavljene iz posameznih substanc, ampak obsegajo bolj ali manj kompleksne zmesi polimerov, sintetičnih, polysintetičnih in naravnih derivatov ter so zasnovane za različno uporabo bodisi v prehranskih dodatkih, kozmetiki ali zdravilih (3).

1.1. Varnost pomožnih snovi

V tridesetih letih 20. stoletja je uporaba neustreznih pomožnih snovi povzročila več tragičnih dogodkov. Do takrat potencialni toksičnosti pomožnih snovi ni bilo namenjene veliko pozornosti. Kemijska družba Massengill je želela pripraviti eliksir iz slabo topnega sulfonamida kot protibakterijsko zdravilo, ki ima neprijeten okus. Ugotovili so, da bi lahko proizvajali zdravilo s protibakterijskim delovanjem, ki je sladkega okusa in prijetne modre barve z dodajanjem toksikološko nepreverenega dietilenglikola kot pomožne snovi. Zaradi dodanega dietilenglikola je umrlo več kot 100 otrok zaradi odpovedi ledvic. Po tem tragičnem dogodku so v ameriško zakonodajo, t.j. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) uvedli zahtevo, da je potrebno varnost zdravila dokazati pred začetkom trženja. Kljub uvedeni zaostreni zakonodaji je v letih 1980 – 1990 še vedno prihajalo do namerne uporabe substanc

neustrezne kakovosti kot pomožnih snovi v farmacevtskih izdelkih in do kontaminacij, s tem pa tudi do smrtnih žrtev (11, 12, 13, 14,):

- med letoma 1986 in 1998 so v Bangladešu in Indiji odkrili sirup s paracetamolom, ki je bil kontaminiran z dietilenglikolom, kar je povzročilo 236 prijavljenih smrtnih žrtev; podoben primer se je zgodil na Haitiju leta 1996, kjer je bilo 88 smrtnih žrtev,
- leta 1990 so v Nigeriji odkrili sirup proti kašlju, kontaminiran z etilenglikolom, kar naj bi povzročilo okoli 47 smrtnih žrtev,
- v Panami so leta 2006 odkrili primer, ko so s Kitajske izvažali dietilenglikol, označen kot 99,5 % glicerol, primeren za uporabo v zdravilih, a se je izkazalo, da proizvajalec ni bil certificiran za proizvodnjo surovin za uporabo v farmaciji, kar je na žalost imelo za posledico nekaj sto smrtnih žrtev,
- v Nigeriji je leta 2009 umrlo 84 otrok zaradi kontaminacije sirupa proti bolečinam z dietilenglikolom.

Pomembna posledica globalizacije farmacevtske industrije je nizkocenovna konkurenca proizvajalcev pomožnih snovi na rastočih trgih, kamor lahko uvrščamo Kitajsko in Indijo. Ti trgi predstavljajo močno konkurenco proizvajalcem na razvitih trgih, kar je eden od povodov, poleg zagotavljanja neoporečnih pomožnih snovi, da želi Evropska unija sprejeti pravila, s katerimi bi uveljavila obvezno dobro proizvodno prakso (DPP) tudi za proizvodnjo pomožnih snovi. To proizvajalcem na rastočih trgih ne ustreza, saj se zavedajo, da bi izenačitev zahtev DPP za zdravilne učinkovine s tistimi za pomožne snovi lahko nesorazmerno povečala stroške za proizvodnjo le-teh (13).

V Evropi trenutno še vedno velja, da pravila DPP ne veljajo za proizvodnjo pomožnih snovi. Breme zagotavljanja varnosti in kakovosti pomožnih snovi je na proizvajalcih samih oziroma uporabnikih le-teh, t.j. farmacevtski industriji. Ker nadzor nad proizvodnjo pomožnih snovi ni zakonsko opredeljen, regulatorni organi ne izvajajo nadzora nad proizvajalci pomožnih snovi. Znotraj farmacevtskega podjetja nadzor nad pomožnimi snovmi na osnovi farmakopejskih monografij in specifikacij o kontroli kakovosti surovin za uporabo v farmacevtskih izdelkih ponavadi izvaja posebna služba (kontrola kakovosti vstopnih materialov) oziroma posameznik, ki je odgovoren za kakovost vstopnih materialov. V praksi to pomeni, da se pričakovanja in izvajanje kontrole kakovosti razlikujejo glede na filozofijo in strategijo posameznega farmacevtskega podjetja. V večini primerov farmacevtska podjetja izvajajo presoje pri proizvajalcih in dobaviteljih pomožnih snovi v skladu z izdelano oceno tveganja – bolj, kot je dobavitelj rizičen, bolj natančno kontrolo se izvaja (13).

Pomanjkanje strategij testiranja, protokolov ali smernic vpliva na učinkovito ocenjevanje lastnosti in kakovosti pomožnih snovi. Eno od ključnih vprašanj pri proizvodnji pomožnih snovi je doslednost pri izvajanju DPP, drugo pa vpliv poostrene kontrole kakovosti na proizvodne stroške (8).

Stroški pri proizvodnji pomožnih snovi igrajo ključno vlogo, zato si proizvajalci prizadevajo znižati stroške proizvodnje. Napredek pri uporabi novih pomožnih snovi v formulaciji je počasen zaradi pomanjkanja smernic na globalni ravni, s katerimi bi ocenili in zagotovili varnost pri njihovi uporabi. Po drugi strani pa farmacevtska industrija potrebuje razvoj novih pomožnih snovi, ki lahko izboljšajo učinkovitost in kakovost končne farmacevtske oblike in proizvodnih procesov ter bodo omogočile inventivne rešitve v razvoju farmacevtskih izdelkov (8).

Potrebne so ocene o združljivosti obstoječih pomožnih snovi med seboj in njihovi funkcionalnosti v formulaciji. Ker trenutno ni globalnega regulatornega standarda za pomožne snovi, je uporaba DPP pri proizvodnji pomožnih snovi toliko bolj pomembna, še posebej, ker se vhodne surovine uporabljajo kot sestavine v zdravilu. Tudi zaradi vsega navedenega bi proizvajalci pomožnih snovi morali proizvajati le-te v skladu z DPP (8). Cilj proizvodnje pomožnih snovi po DPP je zagotoviti konsistenten material z želenimi lastnostmi. Težnje k uveljavitvi obvezne uporabe DPP pri proizvodnji pomožnih snovi so, da bi se zagotovilo neoporečnost proizvodov, preprečilo kontaminacijo in vodilo ustrezne evidence oziroma dokumentacijo o proizvodnji in kontroli produktov tj. pomožnih snovi. Proizvodne procese je potrebno nadzorovati in dokumentirati (14). V farmakopejah so predpisani testi, s katerimi zagotavljamo ustrezno kakovost pomožnih snovi, in zahteve za kritične vrednosti posameznih parametrov kakovosti (pH, gostota, vsebnost...). Podjetje mora slediti tem predpisanim testom, seveda pa so lahko zahteve tudi strožje. Na primer za HPMC so v ameriški farmakopeji (USP – »U.S. Pharmacopeial Convention«) predpisani in opisani testi za določitev (35):

- identifikacije,
- vsebnosti,
- viskoznosti
- vodnih raztopin,
- vsebnosti nečistot,
- težkih kovin,
- rezidualnih topil in

- izgube pri sušenju.

Poleg osnovnih zahtev imamo za HPMC, zaradi različnega namena uporabe v različnih formulacijah, na primer kot zgoščevalo v suspenzijah, kot pomožna snov za zagotavljanje prirejenega sproščanja v farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem, kot vezivo pri granuliranju in oblaganju ..., lahko še dodatne, nove zahteve, kot s funkcionalnostjo povezane lastnosti (FRCs – »functionality related characteristics«).

Za enostavne pomožne snovi, ki imajo bolj ozko uporabnost, pa so te zahteve ožje. V isti farmakopeji so namreč za saharozo opisani testi določevanja (36):

- nečistot (sulfitov),
- videza raztopine,
- prevodnosti,
- optične rotacije,
- merjenja absorbance,
- vsebnosti dekstrinov,
- reducirajočega sladkorja,
- izgube pri sušenju ter
- testi prisotnosti bakterijskih endotoksinov.

Opisana primera predstavljata teste, s katerimi podjetja zagotovijo kakovost pomožnih snovi.

1.2. Funkcionalnost pomožnih snovi

Funkcionalnost pomožnih snovi je širok pojem s katerim opišemo namen oziroma vlogo pomožne snovi v formulaciji. Funkcionalnost določene pomožne snovi v eni formulaciji lahko pomeni disfunkcionalnost v primeru drugačne formulacije oziroma farmacevtskega izdelka. Funkcionalnost pomožnih snovi je zato mogoče pravilno oceniti le v kontekstu posamezne formulacije in proizvodnega procesa. Ker je funkcionalnost posamezne pomožne snovi povezana s formulacijo in procesom njene izdelave, bi bilo nemogoče vzpostaviti široko sprejet standard funkcionalnosti posamezne pomožne snovi v okviru farmakopejske monografije. Zaradi navedenega lahko rečemo, da funkcionalnost pomožnih snovi kot taka služi predvsem uporabniku in dobavitelju pomožnih snovi (17). Ustrezne funkcionalne lastnosti pomožnih snovi lahko izboljšajo proizvodnjo, kakovost ali lastnosti končne farmacevtske oblike. Zaradi dejstva, da se lahko funkcionalnost posamezne pomožne snovi ustrezno oceni le v okviru posamezne farmacevtske oblike in proizvodnega procesa, pogosto z

uporabo več analiznih metod, ima vsaka formulacija svoje lastne posebne zahteve za funkcionalnost izbrane pomožne snovi (15, 18).

Funkcionalnost pomožnih snovi je določena s fizikalnimi in kemijskimi lastnostmi in v nekaterih primerih tudi z vsebnostjo nečistot ali dodatkov, ki se uporabljajo za izboljšanje njihove funkcionalnosti. Lahko je odvisna od kompleksnih interakcij med sestavinami v formulaciji. Nekatero lastnost pomožnih snovi, ki se nanašajo na funkcionalnost v širšem smislu, je mogoče nadzorovati. Te t. i. s funkcionalnostjo povezane značilnosti nadomestijo funkcionalnost, ker jih je mogoče meriti in jim je mogoče določiti omejitve. V nekaterih primerih obstajajo posebne zahteve, ki se nanašajo na način aplikacije zdravila, kot na primer med pristopi in vidiki, ki so potrebni za pomožne snovi, ki se uporabljajo v parenteralnih farmacevtskih oblikah, in pomožne snovi, ki se uporabljajo v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo (15, 17).

Proizvodnjo kakovostnih vhodnih farmacevtskih surovin je potrebno skrbno načrtovati, da dobimo produkte tj. pomožne snovi, ki so primerni in varni za predviden namen ter proizvedeni v skladu z ustreznimi standardi kakovosti (37). Vhodne surovine so lahko pridobljene iz različnih virov, lahko so naravnega ali sinteznega izvora. So eden glavnih razlogov za razlike med serijami pomožnih snovi. Čeprav analizni testi potrjujejo, da posamezna serija izbrane pomožne snovi ustreza specifikaciji (ustrezne vrednosti ključnih fizikalno-kemijskih parametrov), se proizvajalci dobro zavedajo, da skladnost s farmakopejskimi specifikacijami še ne zagotavlja, da bodo pomožne snovi skladne z njihovim namenom v farmacevtskih izdelkih. Dokumentacija in regulatorne smernice podajajo malo informacij o funkcionalnosti pomožnih snovi. Farmakopejska skladnost kaže analitsko čistost pomožnih snovi. Omejeno testiranje fizikalnih lastnosti odseva funkcionalnost posredno. Na primer gostota in velikost delcev podajata določene informacije, vendar ne prikazujeta lastnosti pomožnih snovi med proizvodnjo farmacevtskih izdelkov ob prisotnosti drugih sestavin v formulaciji. Vse pomožne snovi imajo določeno funkcijo ali namen, sicer ne bi bile potrebne v farmacevtski obliki. Dejanska funkcionalnost ni odvisna samo od intrinzičnih lastnosti pomožnih snovi ampak tudi od farmacevtske oblike in procesa (16).

S pojavom FDA iniciative procesno – analitskih tehnologij (PAT – »process analytical technologies«) prevladuje prepričanje, da bo zaradi izboljšane kontrole proizvodnega procesa tudi sam produkt bolje kontroliran. Izboljšani nadzor se bo opiral na boljšo karakterizacijo in razumevanje pomožnih snovi ter značilnosti, ki vplivajo na njihovo obnašanje v formulaciji in

v procesu izdelave medizdelkov in končnih farmacevtskih izdelkov. Vendar pa funkcionalnost pomožne snovi in učinkovitost farmacevtske oblike ni nujno ista stvar. To je lepo vidno na primeru magnezijevega stearata. Da nastopa v formulaciji kot drsilo, je potrebna določena količina magnezijevega stearata. Če pa ga želimo uporabiti kot pomožno snov, ki bo povzročila spremembe pri raztapljanju končne farmacevtske oblike, mora biti količina drugačna – višja. V mnogih primerih je potrebno uravnotežiti nasprotujoče si zahteve.

Veliko pomožnih snovi za uporabo v farmaciji je na voljo v različnih fizikalnih kakovostnih razredih. Fizikalni kakovostni razredi so pogosto definirani s fizikalnimi karakteristikami. Razlog za različne podvrste (tipe) znotraj posamezne pomožne snovi je zlasti v spreminjanju značilnosti delovanja le-teh. Navedeno še zlasti velja za pomožne snovi, ki so determinirane v kakovostne razrede na podlagi različnih fizikalnih lastnosti (17).

Zaradi ločenih razredov z različnimi s funkcionalnostjo povezanimi značilnostmi lahko te razrede nadzorujemo in s tem posledično tudi pomožne snovi. Testi za določitev fizikalnih lastnosti pogosto niso vključeni v farmakopeje. Odločilna za vključitev testov, ki omogočajo razlikovanje farmacevtskih tipov, v farmakopejske monografije je vključenost le-teh v splošnem poglavju farmakopejske monografije ali v razdelku o označevanju pomožnih snovi. Glede možnosti nadzora nekaterih pomožnih snovi imajo strokovnjaki različna mnenja kako in v kolikšni meri je to mogoče storiti. R. Christian Moreton (17) je mnenja, da naj bo funkcionalnost obvezen preizkus v monografiji. Spet drugi so mnenja, da testi, ki lahko razlikujejo med različnimi fizikalnimi lastnostmi, niso primerni za vključitev v farmakopejske monografije.

Pomožne snovi pogosto proizvajajo v stalnih, namenskih proizvodnih obratih. Nekateri obrati proizvajajo več deset tisoč ton pomožnih snovi vsako leto za različne trge in tudi različna področja uporabe (različne industrijske veje – na primer HPMC se uporablja v ogromnih količinah v gradbeništvu, del pa tudi v farmaciji kot pomožna snov), zaradi česar se pojavi neizogibna razlika med serijami. Ključnega pomena je, da je ta variabilnost znotraj sprejemljivih meja. Pomembno vprašanje, ki se poraja v zvezi s FDA inicativo, je, v kolikšni meri se kakovost pomožnih snovi lahko izboljša, ne da bi s tem povzročili njeno znatno podražitev, še posebej v primerih, ko predstavlja proizvodnja pomožne snovi za farmacevtski trg le majhen delež njene celotne proizvodnje določenega proizvajalca. Odgovor na to vprašanje seveda ni enoznačen, ampak se razlikuje za vsako pomožno snov posebej. Pomembno pa je poudariti, da v kolikor proizvajalec posamezno serijo izbere za točno določenega kupca zaradi dogovorjenih strožjih specifikacij, morajo ostale serije biti ustrezne

za ostale kupce. V primeru, da specifikacije postanejo v večini strožje, bo to za dobavitelja pomenilo, da praviloma lahko uporabi le posamezne serije pomožne snovi (17).

Večina strokovnjakov se strinja, da monografije za pomožne snovi nimajo obravnavane funkcionalnosti same po sebi. Evropa in ZDA sprejemata različna pristopa. Evropska farmakopeja je uvedla neobvezne odstavke v nekaterih monografijah pomožnih snovi, ki obravnavajo s funkcionalnostjo povezane lastnosti. Uvedba FRC odstavkov je dvignila precej prahu. Deloma zato, ker podjetja, ki kupujejo pomožne snovi, vztrajajo pri dodatnem testiranju, ne glede na to ali je to zares potrebno ali ne, deloma pa zato, ker so nekateri testi, ki so vključeni v FRC odstavek, v resnici identifikacijski testi oziroma testi, ki bolj ustrezajo delu testov za potrditev ustrezne kakovosti materialov (substitucija polimera). Delni vzrok je tudi ta, da nekateri testi niso primerni za ocenjevanje majhnih razlik v materialu. Zaradi zavedanja, da ima farmakopeja pomembno vlogo, nekateri strokovnjaki kot najboljšo rešitev smatrajo uvedbo standardnih preskusnih (analiznih) metod, ki bi jih lahko uporabljali tako kupci kot tudi dobavitelji (t. i. splošno poglavje ali splošno informacijsko poglavje). Nujno pa je, da so te preskusne metode usklajene in nedvoumne (18, 19).

1.3. Zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi s strani proizvajalcev

V zadnjih letih so se razvili številni industrijski standardi za kakovost pomožnih snovi. V ZDA so leta 2011 sprejeli predpis *Drug Safety Enhancement Act*, ki med drugim določa (19):

- obveznost registracije za proizvajalca pomožnih snovi,
- v kolikor proizvajalec nima učinkovitega sistema kakovosti, se pomožna snov šteje kot ponarejena,
- sistem kakovosti mora obsegati odgovornost za upravljanje ter neodvisno notranjo enoto za kakovost,
- upravljanje s tveganji in
- nadzor nad dobavno verigo.

V skladu z zgoraj navedenim aktom se inšpekcijski pregledi zdravil in zdravilnih učinkovin izvajajo enkrat na dve ali štiri leta, medtem ko so pregledi pomožnih snovi zelo redki, uporabljen je celo izraz »se lahko pojavi«. Navedeno velja tako za proizvodnjo na ozemlju ZDA kot za proizvodnjo zunaj ZDA (19).

Na drugi strani je Evropska unija z Direktivo 2001/83/ES želela zagotoviti, da države s smernicami urejajo pomožne snovi v farmacevtski proizvodnji in v celotni dobavni verigi

(21). Nazadnje je Evropska unija 19. marca 2015 na podlagi petega odstavka 47. člena zgoraj navedene direktive sprejela smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne DPP za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini (22). Kljub vsem tem prizadevanjem pa žal še ni zavezujočih predpisov za pomožne snovi. Primer: čeprav USP priporoča industrijske standarde, je sprejetje teh standardov prostovoljno s strani dobavitelja pomožnih snovi in proizvajalca zdravil. Dodatno skrb vzbuja dejstvo, da se lahko varnostne zahteve za pomožne snovi razlikujejo med posameznimi državami, kar lahko vpliva na toksikološko varnost (1, 19).

Medtem ko se dogajajo premiki v smeri strožjih predpisov s strani regulatornih organov, je dolžnost dobaviteljev in proizvajalcev pomožnih snovi, da zagotovijo kakovost le-teh. Bistveno je, da uporabniki pomožnih snovi izvajajo zanesljive in stroge ukrepe, s katerimi nadzorujejo in preverjajo dobavitelje. Proizvajalci se morajo držati načel dobrega upravljanja s tveganji, vzpostaviti ustrezen nadzor in ukrepe, med drugim tudi (20):

- pregledati zgodovino dobavitelja, vključno z vsemi potrebnimi informacijami o proizvodnji zanesljivosti,
- ugotovljeno zanesljivost poročati v certifikatu/analiznem izvidu,
- preučiti pridobljene informacije iz komunikacije z dobavitelji in
- ugotoviti, ali je karkoli vplivalo na končno kakovost izdelka.

Proizvajalci pomožnih snovi morajo dobro poznati dobavno verigo pomožnih snovi. Hkrati morajo nositi veliko odgovornost za zagotavljanje kakovosti in za ublažitev morebitnih tveganj, ki lahko vključujejo variabilnost pomožne snovi med serijami, nečistote v sledovih, uporabo materialov neustrezne kakovosti, kontaminacije (12). Serije pomožnih snovi morajo biti ponovljive in morajo ustrezati postavljenim specifikacijam.

Uporabniki pomožnih snovi pričakujejo od proizvajalcev pomožnih snovi popolno preglednost nad transportom, shranjevanjem, prepakiranjem in ponovnim signiranjem. Opravijo tudi revizijo dobavne verige s pomočjo smernic o DDP za pomožne snovi, ki jih je objavila IPEC. IPEC uporabnikom oziroma kupcem pomožnih snovi priporoča preverjanje (presojo) dobavitelja pomožnih snovi in vseh distributerjev v dobavni verigi ali pa uporabo rezultatov presoje kvalificirane neodvisne tretje osebe oziroma subjekta (14, 19).

Proizvajalci pomožnih snovi morajo biti seznanjeni s široko paleto analiznih metod, s farmacevtskimi izdelki, z embalažnimi materiali in morajo poznati kemizem materialov/snovi. Poleg tega morajo dokazati potrebno poznavanje globalnih regulatornih zahtev, toksikologije,

nadzora kontrole in razvoja metod. Pomemben dejavnik pri zagotavljanju kakovosti je komunikacija. Le-ta je ključna za zadovoljstvo tako na strani proizvajalca kot uporabnika pomožnih snovi, ki mora proizvajalcu čim bolj eksaktno posredovati svoje zahteve glede same pomožne snovi, zlasti glede same proizvodnje pomožne snovi, njene kontrole in distribucije (19).

Prav tako je bistvenega pomena ustrezna dokumentacija glede vhodnih surovin za pomožne snovi. Ta dokumentacija vsebuje zlasti opis proizvodnega procesa, pregled navzkrižne validacije analiznih metod, pa tudi analizne postopke in podatke o stabilnosti, ki morajo biti v skladu s smernicami Mednarodne konference o usklajevanju (ICH – »International Council for Harmonisation«). Za poenostavljeno iskanje informacij mora biti ta dokumentacija oblikovana skladno s formatom ICH M4 Common Technical Document (CTD – skupni tehnični dokument). Julija 2003 je CTD postal obvezen format za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom (registracijska dokumentacija) v EU in na Japonskem (23).

Pri vrednotenju dobaviteljev je potrebno upoštevati celotne stroške nabave pomožnih snovi, vključno z možnimi tveganji, ki so povezana s posameznimi dobavitelji. Nezmožnost priprave zahtevane dokumentacije, pomanjkanje varnosti v dobavni oziroma distribucijski verigi ali težave pri ponovljivih dobavah pomožnih snovi ponovljive kakovosti in lastnosti so le nekatere težave, ki lahko vodijo do pomembnih operativnih, regulativnih in finančnih težav proizvajalca pomožnih snovi. Zaupanja vreden dobavitelj mora zagotoviti izčrpno dokumentacijo o izdelkih. Uveljavljeni sistemi in standardi kakovosti so pomembni za zagotavljanje varnosti bolnikov (19).

2. Namen naloge

Pomožne snovi predstavljajo pomemben del zdravil (farmacevtskih izdelkov) in kot takšne pridobivajo na pomenu. S tem pa se zaostrejuje tudi zahteve za njihovo kakovost.

Področje kakovosti pomožnih snovi se spreminja. Ker se proizvajajo vedno bolj kompleksni farmacevtski izdelki, pri katerih se uporabljajo pomožne snovi, je vedno bolj potrebno zagotavljati funkcionalnost pomožnih snovi in s tem ustrezno kakovost, varnost in učinkovitost končnega farmacevtskega izdelka. Zahteve glede kakovosti pomožnih snovi se ravno iz tega vidika vedno bolj zaostrejuje, dodajajo se nove zahteve, obstoječe pa se širijo. Trend je, da so zahteve glede kakovosti pomožnih snovi čedalje bolj podobne tistim za zdravilne učinkovine. Trenutna zakonodaja še ne določa zelo strogih zahtev glede kakovosti pomožnih snovi, vendar pa so zahteve v smernicah vedno strožje. Poznavanje smernic je zelo pomembno, ne glede na to, da gre le za priporočila. Tudi smernice pa so lahko zavezujoče v kolikor postanejo del dobre prakse.

Namen naloge je pregled smernic, ki urejajo področje kakovosti pomožnih snovi. Z našim delom želimo izvesti tudi analizo razlik med posameznimi smernicami glede zahtev za kakovost pomožnih snovi ter jih primerjati med seboj.

3. Materiali in metode

Naloga temelji na pregledu literature, ki je glavni material naše naloge. Literatura vsebinsko zajema smernice, ki se nanašajo na kakovost pomožnih snovi (evropske in ameriška smernica). Do nje smo dostopali na svetovnem spletu, zlasti na spletnih straneh regulatornih organizacij (EUR-lex, EMA, FDA, EFPIA, IPEC, EXCiPACT in NSF/IPEC/ANSI). Metoda našega dela je bila primerjalna analiza smernic DPP za pomožne snovi različnih organizacij. Pregledali smo sedem smernic in naredili povzetek le-teh ter se do njihovih zahtev kritično opredelili.

4. Rezultati

DPP je sistem, s katerim zagotavljamo, da so proizvodi proizvedeni dosledno in se nadzirajo po standardih kakovosti glede na njihov namen uporabe. Zasnovan je tako, da se zmanjšajo tveganja pri proizvodnji, ki jih ni mogoče odpraviti s preverjanjem končnega izdelka. DPP obsega vidike, ki se nanašajo na zagotavljanje kakovosti, osebje, prostore in opremo, dokumentacijo, proizvodnjo, kontrolo kakovosti, pogodbeno izdelavo, reklamacije in odpoklic izdelkov ter presoje.

Smernice, omenjene v nadaljevanju, predlagateljem, imetnikom dovoljenja za promet z zdravili in pristojnim organom za zdravila podajajo priporočila, kako lahko na najprimernejši način izpolnijo zahteve farmacevtske zakonodaje glede zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi. Kljub temu, da smernice niso pravno zavezujoče, imajo pomemben vpliv pri harmonizaciji na področju zdravil. Nanje gledamo kot na priporočila ali predlog regulatornih agencij oziroma strokovnih združenj in ne kot pravno zavezujočo zahtevo. Predlagateljem olajšajo in pospešijo pripravo dokumentacije. Hkrati so namenjene spodbujanju in pospeševanju razvoja novih pomožnih snovi.

V opisanih smernicah, predstavljenih v nadaljevanju naloge, so navedeni organizacijski in praktični nasveti za obvladovanje človeških, tehničnih in administrativnih dejavnikov, ki vplivajo na kakovost proizvodnje (24, 25).

4.1 Smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini, objavljene v Uradnem listu Evropske unije (24)

Smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini, objavljene v Uradnem listu Evropske unije (2015/C 95/02), temeljijo na petem odstavku člena 47 Direktive 2001/83/ES. Kot take so del EU zakonodaje, izhajajo iz ICH Q9 in vsebujejo specifične zahteve za pomožne snovi. V skladu z drugim odstavkom člena 46(f) Direktive 2001/83/ES mora imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravil (proizvajalec) zagotoviti, da so pomožne snovi, uporabljene pri izdelavi zdravil, izdelane v skladu z upoštevanjem ustreznega nivoja DPP. Ustrezní nivo DPP za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini se določi na podlagi formalizirane ocene tveganja v skladu s temi smernicami. Ocena tveganja upošteva zahteve drugih ustreznih sistemov kakovosti kakor tudi vir in predvideno uporabo pomožnih

snovi ter predhodne primere napak v kakovosti. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zagotovi, da se uporablja ustrezna DPP in dokumentira sprejete sklepe.

Te smernice se uporabljajo za oceno tveganja za določitev ustrezne DPP za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini in ne zajemajo snovi, ki se dodajajo za stabilizacijo zdravilnih učinkovin, ki ne morejo obstajati samostojno. Po svoji vsebini se naslanjajo na splošne zahteve smernice ICH Q9.

V zbirki EudraLex, v zvezku 4, v delu III z naslovom Smernice za DPP zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini, so zbrani dodatni dokumenti s področja DPP, med drugimi tudi smernica ICH Q9 o obvladovanju tveganj na področju kakovosti. V smernici so tudi navedene zahteve za zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi, ki jih proizvajalci končnih farmacevtskih izdelkov (zdravil) vgrajujejo v slednja.

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo mora pri vsaki uporabljeni pomožni snovi od vsakega proizvajalca in dobavitelja opredeliti tveganja glede kakovosti, varnosti in funkcije vsake pomožne snovi vse od vira (živalskega, rastlinskega, mineralnega ali sintetičnega itd.) do njegove vključitve v končno obliko farmacevtskega odmerka.

Poleg tega mora imetnik dovoljenja za proizvodnjo pri uporabi in funkcionalnosti vsake pomožne snovi upoštevati farmacevtsko obliko in uporabo zdravila, ki vsebuje pomožno snov, delovanje pomožne snovi v formulaciji, na primer maziva v tableti ali konzervansa v tekoči farmacevtski obliki itd. Prav tako mora upoštevati delež pomožne snovi v sestavi zdravila, dnevni vnos pomožne snovi za bolnika, možnost vstopa ponarejene surovine tako globalno kot na ravni podjetja, ki se nanašajo na pomožno snov, ali je pomožna snov zmes, čista substanca ali gre za koprocisirane pomožne snovi, pa tudi vse znane ali možne učinke na pomembne attribute kakovosti zdravila. Upoštevati je potrebno tudi druge dejavnike, ki so opredeljeni ali za katere je znano, da so pomembni za zagotavljanje varnosti bolnikov.

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo mora upoštevati nekatere elemente DPP, ki se razlikujejo glede na dobavno verigo, vir in poznejšo uporabo pomožne snovi. Ti zelo pomembni elementi DPP so med drugim, da bi moral imetnik dovoljenja za promet izvajati učinkovit sistem kakovosti in zagotoviti zadostno število ustrezno izobraženega in usposobljenega osebja. Opredeljeni morajo biti opisi delovnih nalog za vodstveno in nadzorno osebje, odgovorno za dejavnosti proizvodnje in kakovosti. Odgovorni morajo zagotoviti programe usposabljanja za vse osebje, vključno z dejavnostmi proizvodnje in kakovosti ter s programi usposabljanja v

zvezi z zdravjem, s higieno in z oblačili, ki so opredeljeni kot potrebni za predvidene dejavnosti. Zagotoviti morajo vzdrževanje prostorov in opreme, ki so primerni za predvidene dejavnosti. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo mora upoštevati tudi sisteme dokumentacije, ki zajemajo vse postopke in specifikacije za različne proizvodne dejavnosti in dejavnosti nadzora kakovosti, sisteme za šifriranje in določanje vhodnih snovi, medizdelkov in pomožnih snovi, da se omogoči popolna sledljivost. Zagotoviti morajo tudi program kvalifikacije dobaviteljev, sistem za nadzor kakovosti pomožnih snovi in določitev odgovorne osebe, ki je neodvisna od proizvodnje za sprostitev serij dobavljenih pomožnih snovi (surovin), ter sistem, ki zagotavlja, da so vse dejavnosti, oddane pogodbenikom (pogodbena proizvodnja, pogodbeno testiranje kakovosti...), natančno opredeljene s pisnimi pogodbami med pogodbodajalcem (farmacevtskim podjetjem) in pogodbenikom. Zagotavljati morajo tudi učinkovit sistem za obvladovanje in reševanje reklamacij pomožnih snovi. Spremljati morajo programe notranjega nadzora in pogoje nadzora okolja in shranjevanja.

Po določitvi ustrezne DPP je potrebno opraviti analizo pomanjkljivosti med dejavnostmi in zmožnostmi proizvajalca pomožne snovi v zvezi z zahtevano DPP. Podatki, ki podpirajo analizo pomanjkljivosti, morajo biti zbrani na podlagi presoje pri proizvajalcu ali informacij, prejetih od proizvajalca pomožne snovi.

Evidentirati je potrebno vse pomanjkljivosti, ugotovljene med zahtevano DPP ter dejavnostmi in zmožnostmi proizvajalca pomožne snovi. Poleg tega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti dodatno oceno tveganja za določitev stopnje tveganja proizvajalca navedene pomožne snovi, na primer nizko tveganje, srednje tveganje ali visoko tveganje. Hkrati je potrebno uporabiti statistična orodja za upravljanje tveganja na področju kakovosti, predlagana v smernici – na primer analiza tveganja in ugotavljanja kritičnih kontrolnih točk (HACCP – »Hazard Analysis Critical Control Point«).

Ko sta ustrezna DPP za pomožne snovi in stopnja tveganja proizvajalca pomožne snovi opredeljena, je potrebno opraviti tekoči pregled tveganja z mehanizmi, kot so:

- število napak v zvezi s prejetimi serijami pomožne snovi,
- vrsta in resnost takih napak,
- izguba ustreznega sistema kakovosti in/ali certificiranja DPP s strani proizvajalca pomožne snovi,

- spremljanje trendov v parametrih kakovosti zdravila, kar je odvisno od značilnosti in funkcije pomožne snovi v farmacevtskem izdelku,
- vzpostavljene organizacijske, proceduralne ali tehnične/postopkovne spremembe pri proizvajalcu pomožne snovi,
- revizija proizvajalca pomožnih snovi,
- vprašalniki.

Na podlagi rezultatov pregleda ocene je potrebno vzpostavljeno strategijo nadzora pregledati in jo po potrebi revidirati.

4.2 EMA smernica za pomožne snovi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili (26)

Pomožne snovi morajo biti v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet navedene z imenom, s količino, z njihovo funkcijo in referenco za sklicevanje na ustrezen standard. Kadar generično ime ne zadošča za označevanje funkcionalnih lastnosti, je potrebno določiti blagovno znamko s komercialnim imenom. V primeru, ko določena pomožna snov predstavlja zmes več posameznih pomožnih snovi (na primer t. i. koprocesirane pomožne snovi), je potrebno podati kvalitativno in kvantitativno sestavo.

V skladu z zahtevami dokumenta »Notes for Guidance on Pharmaceutical Development« (CHMP/ICH/167068/04 in CHMP/QWP/055/96), mora poglavje o farmacevtskem razvoju vsebovati obrazložitev izbire pomožnih snovi (tako s kvalitativnega kot kvantitativnega vidika). Določiti je potrebno kompatibilnost pomožne snovi z zdravilno učinkovino in drugimi pomožnimi snovmi v formulaciji. Nujna je obrazložitev izbire pomožne snovi, njene koncentracije oziroma deleža v formulaciji/sestavi farmacevtske oblike in značilnosti, ki lahko vplivajo na učinkovitost končnega produkta (na primer stabilnost, biološka uporabnost) ali pa je potrebno obrazložiti izdelavo v povezavi z ustreznimi funkcijami vsake pomožne snovi.

Barvila morajo izpolnjevati zahteve Direktiv 78/25/EGS s spremembami in Direktive 94/36/EC (barvila, ki se uporabljajo v živilih). Poleg tega morajo biti barvila, uporabljena v zdravilih, skladna s specifikacijami iz Priloge Direktive 95/45/ES, ki določa posebna merila čistosti barvil za uporabo v živilih. Navesti je potrebno vsebnost bioprimesi in endotoksinov za pomožne snovi, ki se uporabljajo pri izdelavi sterilnih farmacevtskih oblik. Testiranje ni potrebno, če se vsebnost bioprimesi in endotoksinov preveri pred sterilizacijo. Podatke o

ostankih topil v pomožnih snoveh se podaja skladno z »Guideline on Impurities: Residual Solvents« (CPMP/ICH/ 283/95).

V dovoljenju za promet z zdravilom je potrebno sklicevanje na zadnjo izdajo farmakopeje. Če se uporabljajo testi, ki niso navedeni v farmakopeji, je potrebno predložiti dokazilo, da so enakovredni trenutno veljavnim farmakopejskim metodam. Morda je potrebno dodati teste in merila sprejemljivosti v farmakopejske specifikacije, odvisno od namena uporabe pomožne snovi (s funkcionalnostjo povezane karakteristike).

Kadar pomožna snov ni opisana v evropski farmakopeji, niti v farmakopejah držav članic, je pa skladna z monografijami farmakopeje tretje države (na primer ameriška farmakopeja, japonska farmakopeja), se mora vlagatelj sklicevati na te farmakopeje in predložiti utemeljene specifikacije skladno s splošno monografijo evropske farmakopeje » Snovi za farmacevtsko uporabo«. Za pomožne snovi, ki niso opisane v nobeni farmakopeji, pa je potrebno izbrati ustrezne specifikacije, ki temeljijo na različnih vrstah testov. Za pomožne snovi, opisane v evropski farmakopeji in v farmakopeji članic EU, se običajno ne zahteva utemeljitev specifikacij. Vendar morajo biti utemeljena vsa merila sprejemljivosti v zvezi z značilnostmi, ki so opredeljena v poglavju Pomožne snovi (na primer velikost delcev testirane mikronizirane snovi). Poleg tega utemeljitev specifikacij ni potrebna pri dobro znanih pomožnih snoveh, na primer pri pomožnih snoveh, ki so se uporabljale v podobnih zdravilih dalj časa in se njihove značilnosti niso bistveno spremenile.

Za nove pomožne snovi morajo biti določene podrobnosti izdelave, karakterizacije in kontrola s sklicevanjem na spremljajoče varnostne podatke glede na zdravilno učinkovino. Določeni morajo biti funkcionalnost (namembnost) pomožne snovi, podroben opis in pogoji za njeno uporabo. Pri novih pomožnih snoveh in pri pomožnih snoveh, ki so sestavljene iz več spojin pa je predvsem potrebno upoštevati vse podatke o kemijski sestavi in toksikologiji. Pomembno je tudi, da se upošteva področje, na katerem je bila pomožna snov že uporabljena. Upoštevati je potrebno tudi določbe Skupnosti o dodatkih v živilih: vsa merila, ki temeljijo na toksikoloških podatkih (»Community provisions concerning additives in foodstuff: any criteria which are based on the toxicological data«). Upoštevati je potrebno tudi zahteve mednarodnih strokovnih združenj oziroma organizacij (na primer FAO, WHO, JECFA) in druge publikacije, kot je na primer »Food Chemical codex«. Določena mora biti tudi dokumentacija o kemijski sestavi pomožnih snovi za vse nove pomožne snovi, pri čemer je njihova podlaga CPMP »Guideline on the chemistry of active substances«

(CPMP/QWP/130/96) in mora vsebovati izvor pomožne snovi, vključno z imenom in naslovom proizvajalca, s splošnim osnutkom proizvodnega procesa in postopki čiščenja. V dokumentaciji o kemijski sestavi pomožnih snovi morajo biti določeni tudi struktura, testi za določitev kemijskih in fizikalnih lastnosti ter identifikacijski testi in testi za določitev čistosti. Prav tako mora dokumentacija vsebovati tudi validirane analizne metode s predstavitvijo rezultatov serije nove pomožne snovi, navedene morajo biti morebitne kontaminacije, prisotnost nečistot, ostankov topil ipd. V dokumentacijo morajo biti vključeni tudi fizikalno-kemijski testi zmesi in opis kakovosti vsake komponente, kadar je pomožna snov sestavljena iz več komponent.

Pri končnih izdelkih, sproščenih na trg, je potrebno izvesti teste identifikacije in vsebnosti pomožnih snovi skupaj z merili sprejemljivosti in omejitvami glede vsakega antioksidanta in konzervansa, prisotnega v formulaciji. Nadzor antioksidantov in protimikrobnih konzervansov mora biti skladen z zahtevami, opisanimi v zgoraj omenjenih smernicah. Specifikacije sproščenih serij morajo skladno s smernico vključevati identifikacijske teste in teste vsebnosti s sprejemljivimi kriteriji in z mejnimi vrednostmi za vsak antioksidant in konzervans, ki je prisoten v formulaciji.

Ohranjanje zahtevanih fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila je pogosto povezano z lastnostmi in s stabilnostjo pomožnih snovi. Za zdravila je potrebno upoštevati trenutne CHMP/ICH smernice o vrednotenju stabilnosti. Preverjati je potrebno, da se vsebnost konzervansov in antioksidantov skozi celoten rok uporabe ne spremeni. S tem bi se prepričali, da je raven konzervansov in antioksidantov v zdravilu dovolj visoka in je zagotovljena učinkovitost delovanja konzervansov. V primeru tekočih večodmernih farmacevtskih oblik, ki vsebujejo konzervanse, je potrebno določiti učinkovitost konzervansov pod pogoji, kakršni so med uporabo zdravila. Teste je potrebno izvesti pod simuliranimi pogoji, kot je navedeno v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC – »Summary of Product Characteristics«).

4.3 FDA smernica za industrijo, predklinične študije za oceno varnosti farmacevtskih pomožnih snovi (27)

Tablete, kapsule, suspenzije in ostale farmacevtske oblike zahtevajo eno ali več pomožnih snovi v svoji formulaciji. Ena od lastnosti pomožnih snovi je, da imajo le-te lahko tudi določeno funkcijo, na primer podaljšano sproščanje ali izboljšanje penetracije zdravila skozi kožo.

Pomembno je, da se opravi ocena tveganja in koristi o predlaganih novih pomožnih snoveh v zdravilu in se določijo dovoljene in varne vsebnosti za te snovi. To zahteva evalvacijo podatkovnih varnostnih baz. V nekaterih primerih (na primer podoben način dajanja, ciljna populacija, trajanje izpostavljenosti ipd.) lahko uporabimo podatke o pomožnih snoveh iz predhodnih raziskav.

Za zdravila brez recepta velja, da lahko vsebujejo samo pomožne snovi, ki so varne v predpisanih odmerkih in ne vplivajo na učinkovitost zdravila ali na teste določevanja vsebnosti, kakovosti in čistosti ter identifikacijske teste.

V skladu z uredbo o pomožnih snoveh v skrajšanih postopkih registracije (ANDAs – »Abbreviated New Drug Application«) v generičnih izdelkih bi morala zdravila za parenteralno uporabo, oftalmološka zdravila in zdravila za aplikacijo v ušesih vsebovati enake pomožne snovi v enakih koncentracijah kot referenčni izdelek. Izjema so pufri, antioksidanti in konzervansi, pod pogojem, da se identificira in okarakterizira razlike ter zagotovi podatke, iz katerih izhaja, da razlike ne vplivajo na varnost predlaganega zdravila.

Za druge načine aplikacije (na primer dermalno, peroralno) se ne zahteva, da so pomožne snovi v končni farmacevtski obliki enake kot tiste v referenčnem zdravilu. Vlagatelj mora dokazati, da pomožne snovi ne vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila, vendar FDA priporoča, da vlagatelj opredeli in okarakterizira razlike med pomožnimi snovmi in zagotovi informacije, ki dokazujejo, da razlike ne vplivajo na varnost zdravila.

FDA lahko zahteva dodatne varnostne podatke o pomožnih snoveh, če ugotovi, da razpoložljivi podatki niso popolni. Lahko zahteva farmakokinetične podatke (na primer obseg in kinetika absorpcije,...) za pomožne snovi, ki se v veliki meri absorbirajo ali presnavljajo, kot tudi študijo medsebojnega delovanja zdravilne učinkovine in pomožne snovi.

FDA se zaveda, da je vsaka pomožna snov edinstvena in da lahko obstajajo znanstveno pomembni razlogi za spreminjanje v tej smernici navedenih predkliničnih raziskav za določeno kombinacijo pomožnih snovi in predlagano uporabo. Na primer pomožne snovi, ki so visokomolekularni polimeri in se razlikujejo od predhodnih značilnosti pomožnih snovi samo v molekularni masi, so lahko ustrezno okarakterizirane z manj varnostnimi podatki, pod pogojem, da imata nova in že znana pomožna snov dovolj podobno agregatno stanje,

farmakokinetiko in nečistote. Takšni primeri se obravnavajo posebej. FDA priporoča, da se vse ključne toksikološke študije opravljajo skladno z najmodernejšimi protokoli in predpisi dobre laboratorijske prakse. Priporočila so namenjena predvsem za pomožne snovi, za katere ni bila dokazana ustrezna varnost za ljudi.

Priporočilo FDA je, da se za vse potencialno nove pomožne snovi oceni njihova farmakološka aktivnost. Te podatke lahko pridobimo s toksikološkimi študijami ali kot neodvisne predklinične varnostne študije. Priporočljivo je, da se ti podatki pridobijo že v zgodnjih fazah varnostnih študij. Če se ugotovi, da je pomožna snov farmakološko aktivna, lahko te informacije vplivajo na nadaljnji razvoj končnega farmacevtskega izdelka.

FDA priporoča, da ocene varnosti morebitnih novih pomožnih snovi, ki so namenjene za uporabo v kliničnih študijah 14 dni zapored ali manj in se uporabljajo redko, vključujejo različne toksikološke študije na sesalcih in glodavcih, študije absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja pomožne snovi na istih vrstah sesalcev kot pri nekliničnih varnostnih študijah.

Priporočljivo je, da neklinična ocena varnosti morebitnih novih pomožnih snovi, ki so uporabljene v zdravilih, ki so namenjena za uporabo več kot 2 tedna, vendar manj kot 3 mesece, vključuje vse študije, navedene v zgornjih dveh odstavkih, z izjemo enomesečnih toksikoloških študij. Priporočljivo je, da se 3-mesečne toksikološke študije ponavljajočih se odmerkov izvajajo na glodavcih in eni vrsti sesalcev, ki ni glodavec. FDA lahko zaprosi za dodatne študije (na primer študije, ki vključujejo parenteralno aplikacijo).

FDA priporoča, da ocena varnosti morebitnih novih pomožnih snovi, namenjenih za uporabo v zdravilih, ki so namenjena za aplikacijo več kot 3 mesece, vključuje vse študije iz prejšnjega odstavka. Priporočljivo je, da se 6-mesečne toksikološke študije ponavljajočih se odmerkov izvajajo na glodavcih. FDA tudi priporoča različne pristope za vrednotenje kancerogenosti.

FDA priporoča, da ocena varnosti morebitnih novih pomožnih snovi, ki so namenjene za injiciranje ali za lokalno uporabo (dermalna, intranazalna, oralna, oftalmološka, rektalna ali vaginalna) ter za pulmonalno uporabo, vsebuje vse študije prejšnjega odstavka. FDA za pomožne snovi, ki se uporabljajo v farmacevtskih oblikah za injiciranje, priporoča *in vitro*

študije hemolize in določanje plazemske koncentracije kreatin kinaze, ki lahko zagotovi informacije o morebitnih poškodbah mišic.

4.4 EFPIA – Evropsko združenje farmacevtske industrije – dobra proizvodna praksa za pomožne snovi (28)

EFPIA se zaveda pomembnosti in podpira zahteve iz Direktive 2011/62/EU, hkrati pa svari, da lahko njena implementacija privede do čezmerne rasti regulatornih zahtev. Zato je nujno upoštevati veljavne predpise, prakso in standarde, ki so že uveljavljeni, na primer tiste za dobavitelje pomožnih snovi, proizvajalce pomožnih snovi in predpise za zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi.

EFPIA v svojem dokumentu priporoča:

- V obstoječe programe za upravljanje z dobavitelji je potrebno vključiti zahteve zakonodaje o ponarejenih zdravilih (FDM – »Falsified medicines«) za opravljanje in dokumentiranje formalizirane ocene tveganja in upoštevanje izvora in namena uporabe pomožnih snovi.
- Smernice, ki jih sprejme komisija (člen 47) za formalizirano oceno tveganja za določanje ustrezne DPP za pomožne snovi, naj bi v celoti odražale načela upravljanja s tveganji, ki so opisana v delu III DPP EU: upravljanje s tveganji v kakovosti (ICH Q9).
- Pri ugotavljanju ustreznega nivoja DPP za pomožne snovi, bi se morali obstoječi standardi kakovosti in pobude, ki skozi proizvodnjo in distribucijo zagotavljajo kakovost pomožnih snovi, sklicevati na določene standarde, vodnike in zahteve za farmacevtske pomožne snovi (ANSI, IPEC/POQ, DPP ipd.). EFPIA meni, da ni potrebno razvijati dodatnih smernic za DPP za pomožne snovi.
- Uporabo certificiranja pomožnih snovi in revizije dobaviteljev pomožnih snovi s strani tretje osebe oziroma zunanjega izvajalca, kar je sicer prepuščeno presoji samega proizvajalca pomožnih snovi.

Cilj EFPIA je zagotoviti učinkovitejše predpise, vendar brez nepotrebnih birokratskih obremenitev proizvajalcev in dobaviteljev pomožnih snovi, brez povečevanja stroškov proizvodnje in posledično njihove cene. S tem želijo zagotoviti kontinuiteto dobave kakovostnih in dostopnih zdravil za bolnike.

4.5 IPEC smernica –analizni certifikat za farmacevtske pomožne snovi (29)

Analizni certifikat (COA – »Certificate of Analysis«) je pravni dokument, priporočen s strani IPEC, ki potrjuje kakovost pomožne snovi in dokazuje, da je posamezna serija skladna z opredeljenimi specifikacijami. Ta analizni certifikat hkrati potrjuje, da je bila pomožna snov proizvedena v skladu z DPP in da je primerna za uporabo v farmaciji, vendar ne nadomešča ustreznega kvalifikacijskega dokumenta s strani dobavitelja.

Dobavitelj pomožnih snovi (proizvajalec ali distributer) lahko oblikuje elemente certifikata po svoji presoji, vendar so elementi certifikata namenoma oblikovani tako, da predstavijo obvezne in neobvezne informacije na logičen način. Proizvajalec in lokacija same proizvodnje morata biti, v primeru, da se razlikujeta od distributerja in njegove lokacije, eksplicitno navedena. S tem zagotovimo, da se proizvodna lokacija ne zamenja brez vednosti uporabnika, kajti bistveno je, da je proizvajalec znan uporabniku. Istovetnost pomožne snovi bi morala biti nepreklicno določena z izjavo in blagovno znamko, enotna identifikacijska številka pomožne snovi povezuje certifikat z ustrežno specifikacijo in je sledljiva na določeno serijo.

IPEC priporoča vsebino analiznega certifikata in informacije, ki naj bi bile navedene na certifikatu. Pomembno je, da so vse strani certifikata oštevilčene in da vključuje skupno število strani za kontrolo dokumentov ter zagotovi kupcu pomožnih snovi, da so prisotne vse strani certifikata. IPEC tudi priporoča informacije za identifikacijo (naslov obrata proizvajalca, odgovorno podjetje, ki je izdalo certifikat, kontaktne podatke, serijske številke, blagovno znamko). Nadalje priporoča sestavo telesa certifikata (datum izdelave, specifikacije pomožnih snovi, datum poteka roka veljavnosti ali ponovno testiranje, specifikacije, rezultati alternativnih testov).

Dobavitelj pomožnih snovi mora, glede na zahteve IPEC smernic (29), podati strjeno oceno pristnosti pomožne snovi, ki mora ustrezati dvema pogojema. Prvi je, da je pomožna snov proizvedena v skladu z uveljavljenimi načeli DPP. Drugi pogoj pa je, da pomožna snov izpolnjuje vsa merila sprejemljivosti iz ustrezne monografije. Ta potrdila ostanejo v veljavi do izteka datuma uporabe ali priporočenega datuma ponovnega testiranja.

IPEC tudi priporoča, kako navajati datume. Pomembno je, da so datumi navedeni jasno in nedvoumno. Priporočljivo je, da se za mesec uporabljajo črke (lahko so okrajšave) namesto numeričnih vrednosti. Datumi proizvodnje morajo biti jasno določeni s strani proizvajalca. Pomembno je omeniti, da medtem ko je postopek prepakiranja v skladu z zahtevami DPP, samo prepakiranje ne šteje kot obdelava, ki se lahko uporablja za določitev datuma proizvodnje. Da bi zagotovili sledljivost serije določene pomožne snovi, so lahko navedeni poleg datuma proizvodnje tudi drugi datumi, ki odražajo dodatne ukrepe, kot je na primer prepakiranje.

Stabilnost pomožnih snovi je lahko pomemben dejavnik pri določevanju stabilnosti končne farmacevtske oblike. Zato je pomembno, da analizni certifikat navaja stabilnost pomožne snovi, bodisi z navajanjem datuma poteka veljavnosti ali priporočenega datuma ponovnega testiranja. Potek veljavnosti in priporočen datum ponovnega testiranja za pomožne snovi se določi iz stabilnostnega testiranja ali znanih zgodovinskih podatkov. Kadar so pomožne snovi prepakirane in se v tem primeru uporabi nov embalažni material, je potrebno ovrednotiti, kakšen učinek ima to na iztek roka uporabnosti oziroma ponovno testirati in opredeliti. Na podlagi te vrednostne ocene se določi ali je potrebna sprememba glede datuma roka uporabnosti ali ponovnega testiranja.

Veliko pomožnih snovi je navedenih v farmakopejah in drugih regulativnih dokumentih. Specifikacije pomožnih snovi so določene s strani dobavitelja pomožnih snovi. Nekatere farmakopeje ne predpisujejo, da morajo biti vsi testi izvedeni na vsaki seriji pred sprostitvijo serije. Vendar pa je potrebno zagotoviti dokazila o stabilnosti proizvodnih procesov. S tem se lahko zagotovi, da serija ustreza specifikacijam pred sprostitvijo. Opravljena morajo biti vsa periodična testiranja za potrditev stalne skladnosti. Farmakopeja Združenih držav Amerike (USP-NF – »The United States Pharmacopeia and The National Formulary«) in evropska farmakopeja dovoljujeta uporabo alternativnih metod testiranja pod pogojem, da so se nadomestne metode izkazale kot bolj učinkovite od metod v monografijah. Za pomožne snovi, ki niso vključene v farmakopeje, mora dobavitelj pomožnih snovi zagotoviti njihovo stalno kakovost. Testi, ki se navajajo v analiznem certifikatu, lahko izhajajo bodisi iz testiranja reprezentativnih vzorcev pomožnih snovi bodisi iz medprocesnega testiranja reprezentativnih vzorcev, kjer karakteristike ostanejo nespremenjene z nadaljnjo rutinsko obdelavo. Lahko pa so tudi rezultat nenehnega spremljanja karakteristik v kombinaciji s kontrolami statističnih procesov.

Analizni certifikat v elektronski obliki brez lastnoročnega podpisa je sprejemljiv, če je ustrezno nadzorovan in je dostop do računalniških sistemov za upravljanje certifikata o analizi omejen samo na pooblaščen osebe ter zaščiten z uporabniškim imenom in geslom, ter če so podatki, vpisani v računalniški sistem, časovno in datumsko označeni.

4.6 EXCiPACT certificirani standardi farmacevtskih pomožnih snovi: dobra proizvodna praksa (30)

Varnost bolnikov je bistvenega pomena tako za farmacevtsko industrijo, dobavitelje surovin kot tudi za nacionalne in regionalne zdravstvene agencije. Za zagotavljanje kakovosti zdravil je potrebno oceniti in čim bolj zmanjšati tveganja v dobavni verigi.

S predlagano zakonodajo, ki zahteva uvedbo DDP za pomožne snovi v Evropi in z uveljavljanjem obstoječe zakonodaje v ZDA se bodo proizvajalci pomožnih snovi soočali z močno povečanimi presojami sistema kakovosti njihovih pomožnih snovi tako s strani kupcev kot tudi s strani zunanjih izvajalcev teh presoj, ki so z njimi povezani. Te presoje zagotavljajo, da ima podjetje vzpostavljen ustrezen sistem zagotavljanja kakovosti. Proizvajalci pomožnih snovi, distributerji in farmacevtska industrija so zavezani k zagotavljanju kakovosti pomožnih snovi v celotni dobavni verigi.

Pomožne snovi lahko predstavljajo nevarnost za zdravje bolnikov, če proizvajalci ne sledijo ustreznim standardom kakovosti. Zato ostajajo zahteve, da imajo podjetja zanesljive sisteme zagotavljanja kakovosti, ki zagotavljajo kakovost in čistost pomožnih snovi, nujne. V preteklosti so se že dogajale tragedije zaradi lažnih certifikatov o čistosti in neoporečnosti surovin. Kakovost pomožnih snovi se lahko bolje zagotavlja, če se vsi koraki, od proizvajalca pa do uporabnika pomožnih snovi, držijo ustreznih standardov.

Proizvajalci pomožnih snovi morajo delati v skladu z DPP. Namen DPP za pomožne snovi je zagotoviti, da so rezultati proizvajalcev pomožnih snovi produkti z želenimi ustreznimi kakovostnimi karakteristikami. S tem zagotovijo celovitost izdelkov in vzdržujejo ustrezno dokumentacijo.

Kadar se za proizvodnjo, testiranje ali druge postopke, ki vplivajo na kakovost pomožnih snovi, najame pogodbeni izvajalec, je potrebno opredeliti odgovornost glede ukrepov za kakovost in nadzor nad sistemom zagotavljanja kakovosti. Na teh operacijah se morajo

izvajati vsa veljavna načela DPP v skladu z naslovnim dokumentom, ki je dodatek standarda ISO 9001:2008.

Zasnova, organizacija in dokumentacija o sistemu zagotavljanja kakovosti morajo biti strukturirane tako, da olajšajo skupno razumevanje in dosledno uporabo. Dokumentacija o sistemu zagotavljanja kakovosti vključuje namene in pristope k DPP podjetja, dokumentirane postopke, potrebne za skladnost s tem standardom in oceno tveganja.

Podjetje mora vzpostaviti in vzdrževati dokumentiran sistem kakovosti. Ta naj bi vključeval opredelitev obsega, v katerem se naslovni dokument uporablja za sistem zagotavljanja kakovosti in poslovnih procesov, ter opredelitev in utemeljitev točke, na kateri se njegove zahteve uporabljajo za vsak proizvodni proces. Dokumenti, ki vsebujejo podatke o kakovosti izdelka, morajo imeti definiranega lastnika. Organizacijska enota za kakovost opravi pregled in odobri dokumente, ki vplivajo na kakovost izdelka, vključno s spremembami teh dokumentov. Če se na dokumentih uporabljajo elektronski podpisi, jih je potrebno nadzorovati in zagotavljati enak ali boljši sistem kontrole kot v primeru lastnoročnega podpisa.

Podjetje določi odgovorno osebo za shranjevanje beleženja rezultatov in poročil pogodbenih partnerjev. Za elektronski podpis velja enak nadzor kot za druge dokumente. Vpisi v dokumente morajo biti jasni, neizbrisni in neposredno po izvedbi dejavnosti (v vrstnem redu opravil) podpisani ali parafirani in datirani. Popravki vpisov morajo biti podpisani ali parafirani in datirani, pri čemer se mora videti prvotni vpis. Obdobje hrambe zapisov ne sme biti krajše od enega leta po preteku roka uporabnosti pomožne snovi ali od ponovne evalvacije. Če proizvajalec ne določi poteka uporabnosti ali datuma ponovnega vrednotenja, je obdobje hrambe zapisa pet let od datuma proizvodnje.

Postopek opredelitve odgovornosti in zahteve za oceno in odobritev sprememb, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi, morajo biti dokumentirani. Vrednotenje in odobritev sprememb se vršita pred začetkom izvajanja. Organizacijska enota za kakovost podjetja potrdi spremembe, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi. Če spremembe vplivajo na kakovost pomožnih snovi, je potrebno te spremembe sporočiti kupcem pomožnih snovi in regulatornim organom.

Vodstvo podjetja mora biti zavezano k razvoju in izvajanju sistema zagotavljanja kakovosti ter nenehnemu izboljševanju učinkovitosti, kar zagotavlja, da se doseže cilj DPP. Prav tako morajo zagotoviti, da politika kakovosti vključuje zavezanost za izpolnjevanje zahtev DPP. Od proizvodnje neodvisna organizacijska enota za kakovost je med drugim odgovorna, da zagotovi odobritev in zavrnitev surovin, embalažnih enot, polizdelkov in pomožnih snovi. Organizacijska enota je odgovorna tudi za razvoj in izvajanje notranje revizije, potrditev rezultatov raziskav odstopanj od procesnih navodil, za zagotavljanje izvajanja korektivnih in preventivnih ukrepov, odobritev večjih sprememb v opremi, procesih, specifikaciji, postopkih in metodah, ki imajo pomemben vpliv na kakovost pomožnih snovi. Prav tako nosi odgovornost za odobritev ali zavrnitev serije pomožne snovi, če serije proizvedejo, prepakirajo ali hranijo pogodbeni izvajalci. Vodstvo podjetja imenuje člana organizacijske enote z odgovornostjo, da zagotovi regulatorno skladnost dela in produktov, obenem pa tudi promovira in ozavešča zaposlene o regulatornih zahtevah.

Podjetje zagotovi in določi potrebna sredstva (človeška in materialna) za izpolnjevanje zahtev DPP. Odgovorna oseba za načrtovanje, proizvodnjo, pakiranje, testiranje ali shranjevanje pomožnih snovi mora imeti zadostno znanje, biti mora usposobljena in imeti mora izkušnje na tem področju. Podjetje mora zagotoviti usposabljanje zaposlenih. Zaposleni morajo biti usposobljeni, preden začnejo izvajati naloge. Zagotoviti je potrebno obnovitveno izobraževanje o DPP in ga izvajati dovolj pogosto, da so zaposleni seznanjeni z novostmi. Zagotoviti je potrebno, da usposabljanje vključuje načela DPP.

Za zaščito pomožnih snovi pred kontaminacijo mora podjetje opraviti oceno tveganja za določitev področij, kjer je največja nevarnost, da pride do kontaminacije pomožnih snovi s strani zaposlenih in njihovih dejavnosti. Za zmanjšanje možnosti kontaminacije je potrebno biti pozoren na osebje in njihova oblačila, vključno z osebno varovalno opremo, možen vpliv bolne osebe ali osebe z odprto rano, shranjevanje hrane, pijače, osebnih zdravil, tobačnih izdelkov in podobno.

Podjetje opravi oceno tveganja, v kateri določijo območja, na katerih je najverjetneje, da bi prišlo do kontaminacije pomožnih snovi zaradi nepravilnosti ali pomanjkljivosti na objektu. Izvajati je potrebno nadzor nad izločanjem poškodovane opreme. Kritično proizvodno opremo, ki vpliva na kakovost pomožnih snovi, morajo pred prvo uporabo preveriti in zagotoviti, da deluje tako, kot je predvideno. Biti mora nameščena in izdelana tako, da olajša

čiščenje in vzdrževanje, sama izdelava mora biti tudi takšna, da kontaktne površine niso reaktivne in vpojne. Uporabo, čiščenje in vzdrževanje opreme je potrebno beležiti. Proizvodni procesi, kjer se uporabljajo materiali z zelo veliko občutljivostjo ali so celo toksični, morajo biti ločeni od tistih, kjer se proizvajajo pomožne snovi, razen če so bili izvedeni ukrepi preprečevanja navzkrižne kontaminacije in so bili dokazani kot učinkoviti.

Podjetje mora pri proizvodnem procesu, skladiščenju ali transportu materialov oziroma pripomočkov, ki služijo pri proizvodnji pomožnih snovi, opraviti oceno tveganja za kakovost pomožnih snovi. Ti materiali oziroma pripomočki so lahko dušik, stisnjen zrak, para, maziva in podobno. Računalniški sistemi, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi, morajo imeti dokumentirane kontrole obratovanja, vzdrževanje, varnostne kopije, arhiviranje, vključevati morajo ukrepe za preprečevanje nepooblaščenega vstopa in spremembe programske, strojne opreme ali podatkov.

Voda, ki se uporablja pri proizvodnji pomožnih snovi, mora ustrezati specifikacijam in biti ustrezne kakovosti za nameravano uporabo. Če ni drugače predpisano, mora voda ustrezati minimalnim zahtevam WHO smernic za pitno vodo. Če pride do prekinitve dobave ali odstopanj v kakovosti vode, se morajo ta odstopanja dokumentirati in utemeljiti v oceni tveganja za kakovost proizvedene serije pomožnih snovi. Potrebno je dokazati, da prekinitev dobave vode ni vplivala na kakovost pomožnih snovi.

Za zmanjšanje tveganja za kontaminacijo pomožnih snovi je potrebno nadzorovati delovno okolje in pripraviti oceno tveganja za kakovost pomožnih snovi, ki mora upoštevati oziroma temeljiti na dejanskih klimatskih sistemih, specifičnosti delovnega okolja, čistosti, ravnanju z odpadki, zatiranju škodljivcev in ostalih ocenah tveganja iz tega aneksa. Če iz izdelane ocene tveganja izhaja potreba po nadzorovanih klimatskih pogojih v proizvodnji (RH in/ali temperatura), morajo zagotoviti klimatski sistem, ki je sposoben zagotavljati zahtevane klimatske pogoje, in ustrezno zaščito pomožnih snovi. Zagotoviti je potrebno tudi ustrezno vzdrževanje klimatskega sistema, ki zagotavlja njegovo zahtevano funkcionalnost. V primeru, da se pojavijo motnje v nadzorovanem okolju, mora podjetje izvesti raziskavo. Z dokazi in ustrezno utemeljitvijo morajo dokazati, da motnje niso vplivale na kakovost pomožnih snovi.

Kadar izdelana ocena tveganja to predvideva, je potrebno beležiti vsa čiščenja – tako proizvodnih prostorov kot proizvodne opreme. Prav tako morajo biti odpadki ločeni in

odstranjeni pravočasno ter na ustrezen način. Če se odpadki ne odstranijo takoj, morajo biti ustrezno označeni in preprečena mora biti kontaminacija produkta z njimi. Tudi v primeru, da ocena tveganja ocenjuje potrebo po zatiranju škodljivcev, se morajo dokumentirati in izvajati programi za zatiranje škodljivcev.

Za lažje čiščenje in vzdrževanje je potrebno zagotoviti primerno razsvetljavo. Na območjih proizvodnje pomožnih snovi oziroma skladiščenja le-teh morajo biti odtoki ustrezno urejeni in primerne velikosti. Odtoki povezani s kanalizacijo, morajo biti opremljeni z zračnimi zaporami. Za vzdrževanje primernih higienskih standardov poskrbi ustrezno osebje. Sanitarije morajo biti ločene od delovnega okolja, vendar lahko dostopne.

Pri planiranju realizacije izdelka podjetje določi dokumentirane testne programe za kakovost kritičnih intermediatov in pomožnih snovi z ustreznimi specifikacijami, načrti vzorčenja, s testi in procesi sproščanja pomožnih snovi, program za kontrolo okolja in higiene zaradi zmanjšanja tveganja kontaminacije pomožnih snovi, dokumentiranje postopkov, ki opisujejo dejavnosti, povezane s skladiščenjem in distribucijo pomožnih snovi. Če se uporabijo reciklirani ali predelani materiali kot obnovljivi viri pomožnih snovi, reaktantov ali vmesnih produktov, je njihovo uporabo potrebno utemeljiti.

Kakovost kritičnih materialov in storitev mora biti opredeljena in utemeljena, njihovi dobavitelji pa morajo biti odobreni s strani organizacijske enote za kakovost po dokumentiranem ovrednotenju sistema zagotavljanja kakovosti dobavitelja. Dobavitelj je prav tako dolžan obveščati kupca o morebitnih pogodbenih izvajalcih ali drugih pomembnih spremembah glede materialov, ki lahko potencialno vplivajo na kakovost pomožnih snovi.

Kritični vhodni materiali (vključno z vnaprej natisnjenimi signaturami), ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi, morajo biti v karanteni, dokler niso testirani ali kako drugače preverjeni in nimajo dovoljenja za uporabo. Kjer karantena ni izvedljiva, na primer za materiale, ki se dobavljajo po cevovodih, mora proizvajalec pomožnih snovi skleniti pogodbo z dobaviteljem tako, da je proizvajalec pravočasno obveščen o materialih, ki ne ustrezajo specifikacijam. Podjetje definira in dokumentira kontrolo za preverjanje istovetnosti in kakovosti kupljene surovine (na primer pomožne snovi).

Nadzorovani pogoji morajo vključevati razpoložljivost podatkov, ki opredeljujejo lastno proizvodnjo, in razpoložljivost navodil za delo. Pri proizvodnji serij pomožnih snovi morajo biti na območju proizvodnje ves čas dostopna izdana navodila. Pri kontinuiranih procesih mora biti postopek definiran in dokumenti na razpolago. Ti se hranijo za vsako proizvedeno serijo pomožnih snovi in morajo vsebovati podatke o proizvodnji in nadzoru serije. Kadar so ključnega pomena za kakovost pomožnih snovi morajo navodila za delo vsebovati:

- datum in čas vsakega zaključenega koraka,
- identifikacijo oseb, ki opravljajo in direktno nadzorujejo ali preverjajo vsak pomemben korak, operacijo ali kontrolne parametre,
- identifikacijo glavne opreme in linije, ki se uporablja,
- čiščenje opreme in pribora,
- skladnost z določenimi območji delovanja,
- materialne vložke za omogočanje sledljivosti (na primer številka serije in količina surovin/medizdelkov),
- opis vzorčenja,
- rezultate kontrole med procesi in laboratorijske kontrole,
- dokumente o nadzoru označevanja,
- napake, odstopne in njihove raziskave ter
- rezultate pregleda končnega proizvoda.

Dokumenti o kakovosti uporabe kritične opreme omogočajo sekvenco čiščenja, dejavnosti vzdrževanja in proizvodnje. Kjer se oprema uporablja za različne namene, mora biti prejšnja uporaba dokumentirana. Kontrola pakiranja in označevanja mora biti dokumentirana in mora zagotavljati:

- da so objekti za pakiranje in označevanje pregledani tik pred uporabo,
- da so materiali, ki niso potrebni za tekoče delovanje, odstranjeni,
- da so etikete pravilne in vsebujejo točne podatke,
- da so informacije na etiketi neizbrisne,
- da se uporablja pravilna oznaka na vseh kontejnerjih,
- da se presežek nalepk uniči takoj ali pa se jih vrne v hrambo,
- izpolnjevanje specifikacij za recikliranje in ponovno uporabo topil.

Podjetje mora oblikovati pogoje čiščenja opreme in sanitarne procese. Stanje čistosti mora biti označeno (čisto/v čiščenju), pogostost čiščenja opreme pa določena s strani podjetja.

Vzorčenje se izvaja skladno z dokumentiranim postopkom, ki preprečuje kontaminacije in navzkrižne kontaminacije. Kakovost kritičnih materialov, ki se uporabljajo pri izdelavi pomožnih snovi, se mora testirati ali kakorkoli drugače ovrednotiti pred uporabo. Za zagotavljanje kakovosti izdelka morajo biti materiali, ki niso vzorčeni, preverjeni z alternativnimi kontrolami. Metode vzorčenja se morajo dokumentirati. Določiti je potrebno mesto in čas vzorčenja. Zagotoviti je potrebno, da je vzorec reprezentativen in jasno označen. Medprocesni vzorci se ne vračajo v proizvodnjo.

Dosledno delovanje proizvodnega procesa pomožnih snovi se dokazuje na poznavanju procesnih parametrov, lastnosti izdelkov in njihove medsebojne povezanosti. Če je namen mešanja zagotavljanje končne enotnosti serije, je potrebno dokazati, da s takšno obdelavo dosežemo homogenost. Po bistvenih spremembah je potrebno oceniti vpliv na zmogljivost procesa.

Identifikacija in sledljivost sta določeni zahtevi za kakovost kritičnih surovin, embalažnih materialov, vmesnih in končnih pomožnih snovi. Opredeljeni morajo biti vsebniki za skladiščenje z jasnimi oznakami, kaj je njihova vsebina. Dokumenti morajo omogočati sledljivost pomožnih snovi od surovin do dostave stranki. Metode, uporabljene za identifikacijo in sledljivost surovin, morajo biti opredeljene. Podjetje mora zagotoviti poreklo in sledljivost pomožne snovi do kupca. Dokumenti, ki omogočajo sledljivost, in analizni certifikat, se predložijo za vsako dobavo v dogovoru s stranko. Označevanje pomožnih snovi vključuje ime pomožne snovi, ime in naslov podjetja, serijsko številko in morebitna posebna navodila za shranjevanje.

Pomožne snovi morajo biti skladiščene na vzdrževanih klimatskih pogojih. Če so pogoji ključnega pomena za embalažo, surovine, vmesne izdelke ali kakovostne lastnosti pomožnih snovi, se morajo spremljati in beležiti. Vzpostavljen mora biti sistem, ki bo zagotovil, da bodo pomožne snovi dobavljene v okviru roka veljavnosti in v času ponovnega testiranja.

Za tovor v »razsutem stanju« v nenamenski opremi se uporabljajo verificirani postopki čiščenja med polnitvami. Podjetje, ki prevažna pomožne snovi v »razsutem stanju«, mora imeti seznam z omejitvami oziroma z dovoljenim predhodnim tovorom, ki se je prevažal v kontejnerju.

Sistem pakiranja pomožnih snovi mora vsebovati vsebnike, ki so iz nereaktivnih materialov in ne kontaminirajo pomožnih snovi. Imeti morajo zaščito pred nepooblaščenim odprtjem. Kadar se vsebniki ponovno uporabijo za prepakiranje, morajo biti izvedeni verificirani postopki čiščenja, vključno z odstranjevanjem signature predhodnega materiala na vsebnikih. Zapise o čiščenju je potrebno hraniti.

Podjetje mora opraviti notranje revizije v načrtovanih časovnih intervalih za zagotavljanje skladnosti sistema zagotavljanja kakovosti z zahtevami iz tega dokumenta. Testne metode morajo biti dokumentirane in primerne za njihov predviden namen. Če podjetje potrdi, da je proizvod v skladu z zahtevami veljavne farmakopeje, potem je potrebno za nefarmakopejske analize teste dokazati, da so vsaj primerljivi s tistimi v farmakopeji(ah), metoda mora biti skladna z veljavnimi splošnimi poglavji in obvestili, dodeliti je potrebno odgovornost za spremljanje zahtev trenutno veljavne farmakopeje.

Določeni morajo biti pisni postopki za spremljanje in nadzor kakovostnih lastnosti pomožnih snovi. Ti morajo vključevati laboratorijsko kontrolo, vključno s pripravo in uporabo raztopin, referenčnih standardov. Laboratorijski nadzor mora vključevati popolne podatke, ki izhajajo iz testov, zaradi zagotavljanja skladnosti s specifikacijami in standardi. Evidence teh kontrol vključujejo identifikacijo in sledljivost vzorcev, uporabo testnih metod, neobdelane podatke, vključno s pripravo vzorcev, opravljene izračune, rezultate testov in primerljivost s specifikacijo, datum testa in ime osebe, ki je test izvedla. Pripravo reagentov in raztopin v laboratoriju je potrebno dokumentirati. Reagenti in raztopine morajo biti označene z imenom, s koncentracijo in z datumom veljavnosti. Primarne referenčne standarde in kupljene reagente je potrebno preveriti ob sprejemu in jih ustrezno shraniti. Postopek kvalifikacije sekundarnih standardov s primarnimi standardi je potrebno ravno tako dokumentirati. Zapisani morajo biti priprava, odobritev in skladiščenje standarda. Določiti je potrebno datum ponovnega testiranja sekundarnih referenčnih standardov in ponovno ovrednotiti vsako serijo sekundarnega referenčnega standarda. Vključevati morajo tudi testiranje in sproščanje pomožnih snovi. Postopek za zagotovitev ustreznega proizvodnega procesa mora biti dokumentiran. Pred sprostitvijo serije končnih pomožnih snovi je potrebno oceniti skladnost rezultatov testiranja s specifikacijami. Organizacijska enota za kakovost je odgovorna za dokončno sprostitvev serije. Vključene morajo biti tudi raziskave rezultatov odstopov od specifikacij (OOS – »Out-of-specification«). OOS rezultate je potrebno raziskati in jih dokumentirati. Kadar ne najdemo

primarnega vzroka odstopa, ki bi nam omogočal razveljavljanje originalnih rezultatov, mora postopek reševanja odstopa vsebovati najmanj:

- seznam statičnih metod in pogoje njihove implementacije,
- kriterije za uporabo rezultatov za ponovno testiranje vzorcev in
- kriterije za izvedbo ponovnega vzorčenja.

Pisni postopki morajo vključevati tudi shranjevanje vzorcev vseh serij pomožnih snovi. Vzorci morajo biti reprezentativni. Za pakirano pomožno snov se določi rok uporabe, ki temelji na roku, v katerem pomožna snov ohranja svoje fizikalne in kemijske (tudi mikrobiološke) lastnosti ter funkcionalnost znotraj postavljene specifikacije. Za pomožnih snovi v »razsutem stanje« se obdobje hranjenja utemelji s potekom roka uporabe ali z rokom ponovnega testiranja in tudi glede na transportni čas do kupca. Vzorci morajo biti shranjeni na varovani lokaciji, obenem pa morajo biti hitro dostopni. Skladiščeni morajo biti v skladu s predlaganimi pogoji hranjenja za končne izdelke. Velikost odvzetega vzorca za kontrolo kakovosti mora biti v količini, potrebni za dvakratno ponovitev celotnega testiranja po specifikaciji. V postopek za zagotovitev ustreznega proizvodnega procesa sta vključeni tudi priprava in izdaja certifikata o analizi. Ta mora vsebovati ime pomožne snovi, ime in naslov proizvajalca, datum proizvodnje, serijsko številko, datum poteka veljavnosti pomožne snovi, datum ponovnega testiranja ali ponovnega vrednotenja, izjavo o skladnosti glede na specifikacijo, izjavo o skladnosti z aneksom iz naslova tega poglavja, merila sprejemljivosti, analitsko referenčno metodo ter ime in naslov osebe, ki je pooblaščenca za izdajo analiznega certifikata. Prav tako so v postopku za zagotovitev ustreznega proizvodnega procesa vsebovana tudi navodila za izvedbo testiranja in omejitve nečistot. Proizvajalci pomožnih snovi opredelijo in določijo sprejemljive meje vsebnosti znanih nečistot in kritičnih mikroorganizmov. V postopek za zagotovitev ustreznega proizvodnega procesa je vključeno tudi vrednotenje stabilnosti pomožnih snovi. V dokumentaciji, ki zagotavlja ustrezni proizvodni proces, mora biti ovrednotena stabilnost pomožnih snovi, ki temelji na podatkih iz preteklosti ali prospektivnih študijah kemijske in fizikalne stabilnosti. Podjetje mora določiti datum poteka roka uporabe ali datum ponovnega testiranja.

Kadar se pri nadzoru proizvodnje izdelkov ugotovi, da je prišlo do neskladja, se ti izdelki dodatno obravnavajo, pri čemer je dodatna obdelava pomožne snovi možna le takrat, ko je ocenjeno, da se pomožna snov lahko na določen način dodatno obdeluje. Pomožne snovi pa lahko predelujemo šele, ko organizacijska enota za kakovost poda oceno tveganja, pri čemer mora upoštevati morebitne nove nečistote, ki lahko nastanejo zaradi predelave, in uvesti

dodatno testiranje, s katerim nadzorujemo samo predelavo. Poleg tega moramo paziti na evidence in sledljivost originalne serije, na merila sprejemljivosti za predelavo pomožnih snovi ter vpliv na njihovo stabilnost. Iz vidika varnosti in kakovosti pa je pomembno, da dokument (30) ne dovoljuje mešanja kontaminiranih ali ponarejenih serij za zmanjšanje kontaminacije pod še sprejemljivo mejo oziroma mejo zaznavnosti.

Priporočljivo je hraniti evidence dodatne obdelave in predelave. Če se pojavijo neskladnosti, jih je potrebno raziskati in oceniti vpliv na druge serije in validirane procese ter aktivnosti. Da bi preprečili uporabo vrnjene serije pomožne snovi, moramo počakati, dokler odgovorna oseba za kakovost na podlagi dodatnega vrednotenja kakovosti in ocene tveganja ne odobri ponovne uporabe takšne serije. Ko je ocena vrnjene pomožne snovi podana in z njo ugotovljena skladnost, se celovito ovrednoti še vse pogoje za nadaljnje skladiščenje oziroma prevoz v celotni dobavni verigi. Vsa dokumentacija mora vsebovati razlog za zavrnitev serije in odločitve za ponovno razpoložljivost (razloge, zakaj se serija lahko ponovno uporabi).

4.7 NSF/IPEC/ANSI standardi za farmacevtske pomožne snovi – dobra proizvodna praksa za farmacevtske pomožne snovi (31)

Podjetje dokumentira, upravlja in izvaja sistem zagotavljanja kakovosti in zahteve DPP za zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi. Podjetje mora vzdrževati in nenehno izboljševati sistem zagotavljanja kakovosti («quality management system») in DPP v skladu z zahtevami tega standarda. Pri opredelitvi zagotavljanja kakovosti mora podjetje določiti individualne in kolektivne zadolžitve, odgovornosti in medsebojne odnose vseh organizacijskih enot, povezanih s sistemom zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi, ter zagotoviti, da so te interakcije razumljene na vseh ustreznih ravneh podjetja. Opredeliti je potrebno interakcije procesov, opisanih v nadaljevanju, s postopki, ki so potrebni za sistem zagotavljanja kakovosti in izvajanje DPP. Določiti je potrebno merila in metode za zagotavljanje delovanja in nadzora teh procesov in učinkovitost sistema DPP. Zagotoviti je potrebno ustrezne vire, vključno z dostopnostjo informacij za podporo teh operacij in meritev procesov, spremljati in meriti ter analizirati procese sistema zagotavljanja kakovosti, proizvodnjo in dostavo.

Kadar se za proizvodnjo, testiranja ali druge postopke, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi, najame zunanje podjetje, se mora opredeliti odgovornost za kakovost in nadzorne ukrepe v okviru zagotavljanja sistema kakovosti. Dokazati je potrebno, da so vsa veljavna načela DPP skladna s standardom iz naslova tega poglavja.

Zasnova, organizacija in dokumentacija o sistemu zagotavljanja kakovosti morajo biti zasnovana tako, da zagotavljajo njegovo dosledno uporabo. V sistem zagotavljanja kakovosti mora biti vključena uporaba ustreznih načel upravljanja s tveganji kakovosti pomožnih snovi.

Podjetje mora pripraviti dokument o kakovosti, ki je neke vrste priročnik oziroma poslovnik in opisuje sistem zagotavljanja kakovosti, politiko kakovosti in zavezo podjetja, da bo izpolnjevalo zahteve DPP in zahteve za zagotavljanje kakovosti v skladu s tem standardom. Priročnik o kakovosti mora vsebovati tudi obseg sistema zagotavljanja kakovosti, reference za podporo postopkov, opis interakcij med procesi zagotavljanja kakovosti in utemeljitev, od katere faze proizvodnega procesa se uporablja ta standard. Dokumenti, ki jih zahteva ta standard, in tisti, ki jih določi podjetje kot nujne za implementacijo DPP in sistem zagotavljanja kakovosti, morajo biti nadzorovani. Vzpostaviti je potrebno dokumentiran proces za odobritev ustreznosti dokumentov, ki jih določi osebje pred izdajo, redno pregledovanje, posodabljanje in ponovno odobritev dokumentov. Zagotoviti je potrebno, da so spremembe in trenutni status dokumentov opredeljeni, da so trenutne verzije veljavnih dokumentov dostopne na mestih uporabe, da dokumenti ostanejo čitljivi in zlahka opredeljivi. Dokumenti zunanega izvora morajo biti opredeljeni in njihova distribucija pod nadzorom. Preprečiti je potrebno nenamerno uporabo zastarelih ali neveljavnih verzij dokumentov in uporabo primerne identifikacije zanje, če jih obdržijo za vnaprej določen namen.

Postopki, ki vplivajo na kakovost pomožnih snovi, morajo imeti določenega skrbnika, ki jih pregleda, pred uporabo pa jih odobri organizacijska enota za kakovost. Elektronska dokumentacija mora izpolnjevati zahteve za sistem nadzora dokumentov. Če se na dokumentih uporabljajo elektronski podpisi, je potrebno zagotoviti enako varnost kot za lastnoročni podpis.

Podjetje mora vzpostaviti in vzdrževati dokumentirane postopke za identifikacijo, zbiranje, arhiviranje, shranjevanje, vzdrževanje, varstvo, čas hrambe in razpolaganje z arhiviranimi dokumenti. Takšne vrste dokumentacijo je potrebno vzpostaviti in vzdrževati zaradi dokazovanja doseganja zastavljenih specifikacij in skladnosti s standardom iz naslova tega poglavja. Biti morajo čitljive in shranjene tako, da so lahko dostopne. Vpisi v evidence morajo biti jasni, stalni, izvedeni neposredno po izvedbi dejavnosti (v vrstnem redu opravi), podpisani in označeni z datumom osebe, ki je vstopala v evidenco. Korekcije vpisov morajo biti podpisane in datirane, pri čemer mora biti prvotni vpis čitljiv in viden. Obdobje hrambe

evidenc ne sme biti krajše od enega leta po preteku roka uporabnosti izdelka ali dve leti po preteku roka ponovnega testiranja. Če proizvajalec ne predpisuje roka uporabnosti ali datuma ponovnega testiranja, je obdobje hrambe zapisa najmanj pet let od datuma proizvodnje.

Podjetje mora vzpostaviti in vzdrževati močan program za nadzor sprememb v okviru sistema zagotavljanja kakovosti. Program mora biti zasnovan tako, da zagotovi, da se kakovost pomožnih snovi ocenjuje in vzdržuje v skladu z načeli obvladovanja tveganja kakovosti, ko so spremembe načrtovane in implementirane. Postopek za oceno in odobritev sprememb, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi, vključno s tistimi s strani proizvajalca pomožnih snovi, mora biti dokumentiran. Podjetje mora opredeliti kriterije za te pomembne spremembe v proizvodnem procesu, ki povzročijo odstopanje glede fizikalnih, kemijskih in mikrobioloških lastnosti pomožnih snovi. Ocena in odobritev načrtovanih sprememb morata biti izvedeni pred uveljavljanjem samih predmetnih sprememb. Nenačrtovane spremembe je potrebno pred odobritvijo raziskati (njihov vpliv na kakovost produkta) in ustrezno ukrepati. Po implementaciji je potrebno preveriti učinkovitost in posledice sprememb na kakovost izdelanih serij pomožnih snovi. Organizacijska enota za kakovost mora odobriti spremembe, ki temeljijo na oceni tveganja in bi lahko vplivale na kakovost pomožnih snovi. Zapisan mora biti tako sistem odločanja o obveščanju kupcev o spremembah v proizvodnji pomožnih snovi kot tudi postopek za obveščanje (kdaj, koga, na kakšen način...). Bistvene spremembe je potrebno sporočiti pred izvedbo spremembe.

Proizvajalec pomožnih snovi je odgovoren za zagotavljanje učinkovitega sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi, za doseganje ciljev kakovosti ter za zagotavljanje, da so vloge ter odgovornost med strukturami v podjetju opredeljeni in se ustrezno izvajajo. Poleg tega je odgovoren tudi za zagotavljanje razpoložljivosti virov, za utrjevanje zavedanja, kako pomembno je, da podjetje deluje skladno s politiko kakovosti. Odgovoren je tudi za podporo pri doseganju ciljev kakovosti DPP, za evidence o zavezanosti k uresničevanju in spremljanju stalne skladnosti z zahtevami tega standarda, ustreznih zakonskih in regulatornih zahtevah ter zahtevah kupcev. Skrbi tudi za zagotavljanje pravočasne in učinkovite komunikacije znotraj podjetja samega, zlasti z vidika zahtev iz tega standarda, ki pripomorejo k sami kakovosti končnega izdelka – pomožne snovi in stopnjevanje procesa za povečano povpraševanje.

Podjetje mora določiti politiko kakovosti, ki opisuje splošne namene in usmeritve. Politika kakovosti mora vključevati zaveze za izvajanje DPP, skladno z veljavnimi regulatornimi zahtevami in njenimi nenehnimi izboljšavami.

Odgovornost in pooblastila morajo biti s strani vodstva jasno določena in njihovo posredovanje zaposlenim ustrezno dokumentirano. Organizacijska enota za kakovost, neodvisna od proizvodnje, je odgovorna za proizvodnjo pomožnih snovi, skladno z zahtevami tega standarda, vključno z odobritvijo in oceno trenutnega statusa kvalificiranih dobaviteljev materialov, rezervnih delov naprav in storitev, ki lahko vplivajo na kakovost končne pomožne snovi. Odgovorna je tudi za odobritve ali zavrnitve surovin, embalaže in končne pomožne snovi ter za pregled proizvodne dokumentacije. Prav tako je odgovorna za potrditev, da je proizvodni proces v stanju nadzora, in opredelitev odstopov vključno z napakami v procesih, ki zahtevajo raziskavo. Tudi odobritev dokumentiranih rezultatov raziskav v primeru odstopov in neskladnosti v proizvodnji, merjenje napak in pomanjkljivosti ter pritožbe so del odgovornosti organizacijske enote za kakovost. Organizacijska enota za kakovost mora zagotoviti, da se izvajajo korektivni in preventivni ukrepi ter pregled predlaganih sprememb, ki lahko potencialno vplivajo na kakovost pomožnih snovi. Njeni nalogi sta tudi odobritev sprememb, ki lahko potencialno vplivajo na kakovost pomožnih snovi, in odobritev ali zavrnitev pomožne snovi, če so razvoj, proizvodnja, pakiranje ali hranjenje potekali pri pogodbenih proizvajalcih. Poleg tega mora razvijati in implementirati program notranjega nadzora ter zagotavljati, da zunanji izvajalci izvajajo svoje storitve, skladno z ustreznimi poglavji tega standarda. Organizacijska enota za kakovost lahko prenese nekatere vidike teh dejavnosti na druge subjekte v podjetju, vendar mora ohraniti dokončno odgovornost za nadzor in odobritev vseh tako prenesenih dejavnosti, sprejemljive kontrole in končne odločitve.

Podjetje imenuje osebe, ki so v podjetju odgovorne za nadzor nad ustrezno implementacijo tega standarda. Ta oseba naj bi bila vodja organizacijske enote za kakovost, razen če obstajajo opravičljivi in utemeljeni razlogi, da temu ni tako. Podjetje mora zagotoviti ustrezno interno komuniciranje zlasti glede učinkovitosti sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi. Na podlagi ocene tveganja morajo biti vodje posameznih oddelkov pravočasno obveščeni o dogodkih, ki vplivajo na kakovost pomožne snovi, in morajo podpirati ustrezne korektivne in preventivne ukrepe, skladno z dokumentiranimi postopki.

Odgovorni v podjetju morajo imeti redne preglede sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi za potrditev stalne skladnosti s tem standardom. Ti pregledi morajo biti dokumentirani, vse možne izboljšave pa ocenjene in izvajane po postopku za kontrolo sprememb. Dokumentacija pregleda vhodnih materialov mora vsebovati najmanj ukrepe, ki so bili izvedeni po predhodnem pregledu, rezultate notranjih in zunanjih revizij, skladnost pomožnih snovi s samim standardom, povratne informacije strank o uspešnosti organizacije, morebitne pritožbe in reklamacije strank, status in pregled korektivnih in preventivnih ukrepov, spremembe sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi. Prav tako mora vsebovati nove priporočene regulatorne zahteve, ki morajo biti revidirane, in priporočila za izboljšanje sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi.

Pri pregledu serije končnih pomožnih snovi morajo opredeliti potrebna sredstva in predstaviti možnosti za izboljšanje sistema zagotavljanja kakovosti in izboljšanje skladnosti pomožnih snovi z zahtevami strank in zakonskimi zahtevami. Potrebno je evidentirati vse ukrepe.

Podjetje mora zagotoviti zadostna sredstva in usposobljeno osebje za izvajanje in nenehno izboljševanje sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi za proizvodnjo, pakiranje, testiranje, shranjevanje in sproščanje posameznih serij skladno s tem standardom. Oseba, ki ima neposreden ali pomemben vpliv na kakovost pomožnih snovi, mora imeti opis službenih dolžnosti in definirane odgovornosti ter avtoriteto. Osebje, ki opravlja nadzor nad delom, ki bi lahko vplivalo na kakovost pomožnih snovi, mora biti ustrezno izobraženo in imeti ustrezne izkušnje za izvajanje dodeljenih nalog.

Odgovorna oseba za načrtovanje, proizvodnjo, pakiranje, kontrolo kakovosti ali shranjevanje pomožnih snovi mora biti ustrezno usposobljena, izobražena in imeti izkušnje. Podjetje vodi evidenco teh odgovornih oseb, naslov, usposobljenost in vrsto storitev, ki jih ponujajo.

Podjetje mora opredeliti, določiti in dokumentirati potrebe po usposabljanju tistega osebja, katerega delo lahko vpliva na kakovost pomožnih snovi. Ti zaposleni, vključno z njihovimi nadzorniki, morajo biti ustrezno usposobljeni pred izvajanjem dodeljenih nalog. Usposabljanje vključuje najmanj posebne operacije, ki jih zaposleni izvajajo, seznanitev z elementi tega standarda, ki se nanašajo na dolžnosti zaposlenega, in higiensko prakso za osebje, katerega dejavnost ali odgovornost lahko potencialno povzroči kontaminacijo pomožne snovi, vključno z razlago, kako ta nevarnost vpliva na končnega

uporabnika/bolnika. Vključuje tudi poročanje o pomembnih napakah in odstopanjih od postopkov, vključno z razlago, kako morebitna odstopanja vplivajo na kakovost pomožnih snovi in pomen doslednega upoštevanja DPP ter njeno vlogo pri zagotavljanju učinkovitosti zdravlila in varnosti bolnika. Usposabljanje se mora izvajati dovolj pogosto, da se zaposlenim zagotovi, da ostanejo seznanjeni z veljavnimi postopki in veljavnimi elementi tega standarda. Podjetje vzdržuje evidenco o usposabljanju, vključno z vsebino, udeležbo in usposobljenostjo izobraževalca.

Za zaščito pomožnih snovi pred kontaminacijami mora podjetje opraviti oceno tveganja za prepoznavanje območja, kjer obstaja nevarnost kontaminacije pomožne snovi s strani osebja in njihove dejavnosti. Kontaminacijo pomožnih snovi bi lahko preprečili z ustrezno higieno osebja in s čistimi delovnimi oblekami, z ustrezno čisto opremo (pomen čiščenja opreme in prostorov), ki jo osebje uporablja, s prepovedanim dostopom nepooblaščenim osebam na določeno območje, s shranjevanjem in z uporabo hrane, pijače, osebnih zdravil v zato namenjenih prostorih ter s prepovedjo uporabe tobačnih izdelkov ali podobnih predmetov. Z izvajanjem ustreznega nadzora se lahko zmanjša stopnja tveganja. Osebje mora prijaviti nadrejenim zdravstvena stanja posameznih zaposlenih, ki bi lahko vplivala na kakovost pomožnih snovi.

Preprečevanje kontaminacije je potrebno obravnavati že pri projektiranju, izgradnji, vzdrževanju, obnovi ali nadgradnji objektov. Podjetje opravi oceno tveganja, ki temelji na namenu uporabe pomožnih snovi, s katerim opredeli področja, na katerih bi se pomožna snov lahko kontaminirala ali bi prišlo do navzkrižne kontaminacije zaradi pomanjkljivosti v zgradbah in objektih. Zaradi ugotavljanja potencialne nevarnosti za kontaminacijo pomožnih snovi, mora ocena tveganja upoštevati sledeče:

- stanje objekta,
- primernost glede velikosti, konstrukcije in lokacije,
- zmožnost ohranjanja čistosti objekta in okolice,
- dejavnosti znotraj ali zunaj objekta, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi,
- prisotnost okoljskih onesnaževalcev, vključno z mikroorganizmi.

Izvajati se morajo primerni ukrepi za zmanjšanje ugotovljenih tveganj in opravljati se mora nadzor nad dostopom do objektov in naprav. Oprema, ki se uporablja za proizvodnjo,

predelavo, pakiranje, testiranje ali skladiščenje pomožnih snovi, mora biti v ustreznem stanju. Zgradba, kjer je oprema, mora biti primerne velikosti in locirana tako, da omogoča primerno čiščenje, vzdrževanje in na ta način omogoča optimalno delovanje. Površine sten in tal ne smejo biti reaktivne ali vpojne. Oprema mora biti zasnovana in nameščena tako, da se po izklopu zagotovi ustrezne sanitarne pogoje. Oprema, kot so na primer zamenljivi deli, pripomočki in cevi, morajo biti očiščeni in shranjeni tako, da so primerni za uporabo v proizvodnji pomožnih snovi.

Novi obrati in nadomestna oprema morajo biti zasnovani tako, da se zmanjša možnost kontaminacije in se zagotovi, da vse deluje, kot je bilo predvideno. Potrebno je tudi določiti tveganje za kontaminacijo produktov z materiali, uporabljenimi v tehnoloških procesih, kot so stisnjeni plini, para, voda ipd., ali drugimi mediji, ki se uporabljajo za pravilno delovanje opreme (maziva in tekočine za prenos toplote) in bi eventuelno lahko prišle v stik s surovinami, z embalažnimi materiali, z vmesnimi ali s končnimi pomožnimi snovmi. Če se pojavi in odkrije možnost stika procesnih materialov in drugih medijev s pomožnimi snovmi, je potrebno zmanjšati to tveganje in zaščititi pomožne snovi oziroma surovine.

Potrebno je pripraviti postopke in z njimi povezane terminske plane za vzdrževanje opreme, ki se uporablja v proizvodnji, predelavi, pakiranju in testiranju pomožnih snovi, razen če je drugače določeno na podlagi ocene tveganja.

Podjetje mora dokumentirati tudi morebiten vpliv računalniških sistemov na kakovost pomožnih snovi in poskrbeti, da do njega ne pride. Poskrbeti mora za ustrezno delovanje opreme, preprečevanje nepooblaščenega dostopa, ocenjevanje opreme ali avtomatizirane opreme, ki se uporablja pri proizvodnji in nadzoru. Poskrbeti mora tudi za vzdrževanje in zagotoviti, da so spremembe preverjene in dokumentirane in jih lahko izvajajo le pooblaščen osebe.

Podjetje opravi oceno tveganja za kakovost pomožnih snovi zaradi možnosti, da pridejo procesni materiali v stik s pomožnimi snovmi. Za ublažitev ugotovljenega tveganja se izvajajo nadzorni ukrepi. Procesni materiali, ki prihajajo v neposreden stik s pomožnimi snovmi med proizvodnjo, morajo ustrezati zahtevam, s katerimi se zagotovi, da so primerni za nameravano uporabo.

Voda mora izpolnjevati pogoje iz smernice WHO za kakovost pitne vode in biti distribuirana iz dobro zasnovanega vodovodnega sistema. Potrebno je zagotoviti, da je sistem za distribucijo vode pod stalnim tlakom, in s tem preprečiti povratni tok vode. Mejne vrednosti kakovosti vode morajo biti skladne z želenimi standardi kakovosti pomožnih snovi. Potrebno je določiti sistem za prečiščevanje vode. Določiti in spremljati je potrebno kakovost vode, določiti sprejemljive mikrobiološke in kemijske omejitve glede na nameravano uporabo vode pri proizvodnji pomožnih snovi. Kjer je na voljo voda različnih kakovosti, je potrebno preprečiti pomešanje. Če je dobava vode prekinjena ali pride do odstopanj v kakovosti vode, je potrebno te odstopke dokumentirati in jih ustrezno utemeljiti z vidika vpliva na kakovost pomožnih snovi. V primeru bistvenega vpliva na kakovost je potrebno proizvodnjo ustaviti in dodatno preveriti kakovost že izdelanih serij.

Podjetje opravi oceno tveganja za opredelitev področij, na katerih je največje tveganje za kontaminacijo pomožnih snovi zaradi izpostavljenosti delovnemu okolju. Delovno okolje mora biti nadzorovano, da se zmanjša tveganje za kontaminacijo pomožnih snovi. Nadzori in kontrole se morajo izvajati redno in morajo biti dokumentirani.

Če se iz ocene tveganja ugotovi, da prezračevalni sistem predstavlja potencialno tveganje za kakovost pomožnih snovi, mora biti prezračevalni sistem načrtovan in vzdrževan tako, da se zagotovi ustrezno varnost pomožnih snovi. Podjetje mora dokazati učinkovitost prezračevalnega sistema.

Če je ocena tveganja pokazala potrebo po nadzorovanem okolju, je potrebno spremljati okolje, da se zagotovi kakovost pomožnih snovi. Kadar je potrebna inertna atmosfera, se plini obravnavajo kot surovine. Kadar se pojavijo motnje v nadzorovanem okolju, je potrebno izvesti raziskavo. Potrebno je dokazati, da motnje niso ogrozile ali vplivale na kakovost pomožnih snovi.

Odpadki morajo biti ločeni in odstranjeni pravočasno in na ustrezen način. Če se odpadki ne odstranjujejo takoj, morajo biti ustrezno označeni. Če je z oceno tveganja ugotovljeno, da čisti pogoji delovnega okolja zagotavljajo zaščito kakovosti pomožnih snovi, mora podjetje dokumentirati postopke dodeljevanja pristojnosti za čiščenje. Izvajati je potrebno program za zatiranje škodljivcev. Elementi programa za zatiranje škodljivcev morajo biti določeni z oceno tveganja.

Za pravilno delovanje in lažje čiščenje ter vzdrževanje mora biti zagotovljena primerna osvetlitev. Kadar so pomožne snovi izpostavljene delovnemu okolju ali se skladiščijo, ne smejo biti izpostavljene direktni svetlobi. Na območjih kjer so pomožne snovi izpostavljene delovnemu okolju ali se skladiščijo, morajo biti odtoki in drenaže ustrezne velikosti. Odtoki povezani neposredno s kanalizacijo, morajo biti opremljeni z zračno zaporo ali drugo mehansko prepreko, ki preprečuje zaudarjanje iz sifona in vstop glodavcev.

Podjetje mora načrtovati in razvijati postopke kontrole, ki so potrebni za proizvodnjo pomožnih snovi, vključno z izvajanjem opredeljenih ukrepov iz ocen tveganja. Ta kontrola je zavezujoča tako za proizvodni proces kot tudi podizvajalce in vključuje:

- človeške vire, opremo in prostore za shranjevanje in testiranje, ki se uporabljajo v proizvodnji in distribuciji pomožnih snovi,
- programe za testiranje materialov, uporabljenih pri izdelavi pomožnih snovi,
- nadzor okolja in higiene za zmanjšanje možnosti kontaminacije pomožnih snovi.

Podjetje določi kakovost pomožnih snovi, označevanje, zakonske in regulatorne zahteve, pa tudi tiste, ki jih morebiti zahteva stranka. Zahteve, ki jih stranke niso navedle in za katere se upravičeno predvideva, da so potrebne za določeno oziroma predvideno uporabo, je potrebno navesti.

Podjetje mora zagotoviti točno in ustrezno komunikacijo s strankami. Podjetje določi, katero vrsto dokumentov, ki so povezani s kakovostjo pomožnih snovi, bo delilo s strankami. Originali dokumentov, ki so povezani s kakovostjo pomožnih snovi, so na razpolago strankam in so pod nadzorom v podjetju.

Odstopanja, ki lahko vplivajo na kakovost pomožnih snovi in ki so postala znana po distribuciji pomožnih snovi, se ocenijo in sporočijo strankam. Vpliv takšnih odstopanj se oceni z vidika vpliva na kakovost, varnost in funkcionalnost pomožnih snovi in se predvidi njihovo vračilo.

Podjetje mora vzpostaviti dokumentiran sistem za izbor in odobritev dobavitelja materialov in storitev. Podjetje mora oceniti materiale in storitve, ki lahko potencialno vplivajo na kakovost pomožnih snovi. Organizacijska enota za kakovost opravi oceno tveganja za določitev materialov in storitev, ki imajo lahko potencialni vpliv na kakovost pomožnih snovi. Organizacijska enota za kakovost opravi tudi odobritev takšnih dobaviteljev. Za takšne materiale in storitve naj bi imel dobavitelj dogovor s podjetjem, da jih obvesti o vseh

pomembnih spremembah. Če dogovora ni mogoče doseči, se opravi ocena tveganja ter se pisno utemelji spremenjeni načrt za nadaljnje sodelovanje s tem dobaviteljem. Podjetje lahko zahteva, da se pogodbeni izvajalci držijo ustreznih odstavkov tega standarda.

Podjetje sporoči nabavi informacije odobrenih dobaviteljev. Nabavne informacije morajo vsebovati opise materialov ali storitev s sklicevanjem na trenutno dogovorjene specifikacije ali opise zahtev storitev. Poleg tega morajo biti jasno navedeni tudi procesne zahteve, navodila inšpekcijskih služb in drugi ustrezni tehnični podatki, vključno z zahtevami za odobritev ali kvalifikacijo izdelka, postopka, procesne opreme in osebja.

Podjetje določi postopke za preverjanje, odobritev in sprostitev kupljenih materialov, ki se uporabljajo pri proizvodnji pomožnih snovi in pakiranju le-teh. Podjetje mora preveriti, da so rezultati podani v analiznem certifikatu za vsako posamezno serijo in da rezultati ustrezajo postavljenim specifikacijam. Za posamezne embalažne komponente mora podjetje preveriti, ali ustrezajo postavljenim specifikacijam. Kadar je mogoče, mora podjetje opraviti vsaj test identifikacije za potrditev materiala ali istovetnost kakorkoli drugače potrditi.

Zgoraj opisani postopek velja, kadar so kupljeni materiali pred odobritvijo v karanteni. Če karantena neodobrenih materialov ni mogoča, mora imeti podjetje dogovor z dobaviteljem o pravočasnem obveščanju o materialih, ki ne ustrezajo specifikacijam. Vse dejavnosti za vzorčenje se izvajajo skladno z opredeljeno metodo za pridobitev reprezentativnega vzorca in uporabo postopkov, ki naj bi preprečili kontaminacijo in navzkrižno kontaminacijo. Podjetje mora imeti nadzor nad materiali, ki so v »razsutem stanju«, vrnjenimi materiali in kontejnerji, ki se jih lahko ponovno uporabi, da so čisti in primerni za predvideno uporabo.

Podjetje vodi proizvodnjo pomožnih snovi skladno z odobrenimi postopki za proizvodnjo, ki opisujejo izdelavo pomožnih snovi, in hkrati zajema dokumentacijo, iz katere je razvidno, da je bila pomožna snov izdelana in pakirana skladno z navodili za proizvodnjo, da so bile vse aktivnosti izvedene skladno z zahtevami proizvodnje pomožnih snovi in da so bili identificirani posamezniki, ki opravljajo te dejavnosti. Poleg tega pa mora biti razvidna tudi sledljivost materialov (vključno z recikliranimi materiali ter s popravljenimi in predelanimi surovinami) in identifikacija ter sledljivost opreme, njeno vzdrževanje in čiščenje.

Sistem zagotavljanja kakovosti mora zagotoviti stalno dokazovanje sposobnosti procesov doslednega doseganja želenih rezultatov. Ti rezultati temeljijo na poznavanju procesnih parametrov, lastnostih pomožnih snovi in njihovi medsebojni povezanosti. Po bistvenih spremembah se oceni vpliv na validacijo ali zmogljivost procesa. Če je potrebno mešanje, da se zagotovi enotnost serije, je potrebno dokazati, da je s takšno obdelavo zagotovljena homogenost.

Podjetje mora zagotoviti sistem za identifikacijo materialov, ki se uporabljajo pri proizvodnji in pakiranju pomožnih snovi. Evidence zagotavljajo sledljivost pomožnih snovi in kontaktne embalaže vse do kupca, uporabnika zdravila. Etiketa mora vsebovati vsaj ime pomožne snovi, ime in podatke o proizvodnem obratu podjetja, številko serije, pogoje shranjevanja, če so drugačni od okolice (na primer nekontrolirana temperatura in vlažnost), datum veljavnosti ali datum ponovnega testiranja.

Podjetje določi pogoje za ravnanje in skladiščenje materialov tako, da njihova istovetnost, kakovost in skladnost s specifikacijami ne vplivajo na materiale znotraj roka uporabnosti ali do datuma ponovnega testiranja. Dokumente o pogojih skladiščenja je potrebno hraniti, kadar lahko ti pogoji vplivajo na lastnosti materialov.

Če je opravljena ocena tveganja, da skladiščenje in ravnanje s surovinami lahko vpliva na kakovost pomožnih snovi, podjetje zagotovi ustrezno zaščito pred kvarjenjem, kontaminacijo, kemijskim in mikrobiološkim onesnaženjem in zagotovi, da identifikacijske oznake ostanejo čitljive.

Sistem pakiranja pomožnih snovi vključuje specifikacije, evidence in zagotovilo, da embalaža nima negativnega vpliva na kakovost pomožnih snovi (na primer nereaktivna oziroma nevpojna embalaža). Kjer se zabojniki ponovno uporabijo, so potrebni postopki čiščenja, skladni z ustreznimi zakonskimi zahtevami. Zabojniki morajo biti shranjeni tako, da notranjost zabojnika ni vprašljiva z vidika čistosti. Kadar se zabojniki za večkratno uporabo za pomožne snovi vrnejo podjetju, mora biti opravljena ocena tveganja za morebitno kontaminacijo. Zagotoviti je potrebno tudi ustrezen nadzor nad njihovo nadaljnjo uporabo. Postopki morajo zagotoviti, da se odstranijo vse prejšnje signature.

Kadar je s pogodbo določeno, se zaščita pomožnih snovi razširi na dostavo do končnega cilja oziroma uporabnika/naročnika pomožne snovi. Pomožne snovi naj bi se dobavile v njihovem roku uporabnosti, če ni drugače določeno v pogodbi. Če datum izteka uporabnosti ni opredeljen, se pomožne snovi dobavljajo samo v obdobju do ponovnega testiranja, ki je podano s stabilnostnimi podatki. Dokumenti distribucije pomožnih snovi od kupca, vključno z identifikacijo in s sledljivostjo, vsebujejo vsaj ime pomožne snovi ali posebno identifikacijsko oznako, serijo, vrsto embalaže, kje in komu je bila poslana pomožna snov, odpremljeno količino in datum odpreme.

Podjetje mora uporabljati kalibrirane in verificirane merilne in testne naprave. Podjetje mora imeti seznam vseh postopkov za kalibracijo in vzdrževanje vseh merilnih in testnih naprav, vključno z računalniškimi sistemi, če ni drugače določeno. Nadzorni program vključuje standardizacijo ali kalibracijo merilnih in testnih naprav v primernih časovnih intervalih. Ta program vsebuje posebne mejne vrednosti za točnost in natančnost ter določbe za sanacijske ukrepe v primeru, da vrednosti točnosti ali natančnosti niso v določenih mejnih vrednostih. Kalibracijski standardi morajo biti sledljivi do ustreznih nacionalnih ali mednarodnih standardov. Status kalibracijske opreme mora biti označen in dostopen uporabnikom opreme. Če se ugotovi, da kalibracijske vrednosti naprave za testiranje ali merjenje niso znotraj določenih vrednosti, se izvede raziskava za ugotavljanje veljavnosti rezultatov zadnje kalibracije.

Podjetje mora načrtovati in izvajati meritve ter aktivnosti za izboljšanje skladnosti pomožnih snovi z zahtevami potrošnikov in za zagotavljanje skladnosti sistema zagotavljanja kakovosti iz tega standarda. Prav tako mora oceniti priložnosti za izboljšave s pomočjo meritev in analizo trendov izdelkov in procesov ter izvede celovit sistem načrtovanja notranje presoje kakovosti. Presoje izvajajo usposobljeni posamezniki, neodvisni od presojanega področja, skladno s postopki. Ti postopki vključujejo določitev učinkovitosti dejavnosti kakovosti, skladnost s postopki in procesi, opisanimi s sistemom zagotavljanja kakovosti, zapisnike prejšnjih presoj, potencialni vpliv dejavnosti na kakovost končne pomožne snovi, določbe za nadaljnje ukrepe, pozitivne rezultate, ki podpirajo učinkovito izvajanje DPP, in pomanjkljivosti, ki potrebujejo korekcije ali preventivne ukrepe. Rezultati presoj se dokumentirajo. O njih razpravlja vodstvo, ki je odgovorno za presoano področje. Vodstvo, odgovorno za določeno področje, mora sprejeti korektivne in preventivne ukrepe in preveriti njihovo izvajanje.

Podjetje mora opredeliti teste in meritve, potrebne za ustrezen nadzor nad proizvodnjo in kakovostjo pomožnih snovi. Zaradi ocenjevanja potreb po izboljšavah se morajo izvajati redni pregledi ključnih kazalnikov kakovosti ter učinkovitosti procesa, vključno s kritičnimi parametri procesa.

Laboratorijska kontrola mora vsebovati dovolj podatkov, ki izhajajo iz testov, da se preveri skladnost s specifikacijami in standardi. To so zlasti podatki, ki omogočajo identifikacijo in sledljivost vzorcev, ki se uporabljajo za določitev statusa serije, podatki za pripravo vzorcev, skladni s testnimi zahtevami, in podatki o uporabljeni preskusni metodi. Ti podatki morajo vsebovati tudi evidenco neobdelanih podatkov in izračunov, pridobljenih med vsakim testom, rezultate testov in primerjavo le-teh s specifikacijo ter evidenco o izvajalcu testov in datumu izvedenega testiranja.

Postopki za lastno pripravo laboratorijskih reagentov in raztopin morajo biti dokumentirani. Vsebovati morajo zapise o njihovi pripravi, reagenti in raztopine morajo biti označeni z imenom, s koncentracijo, z datumom prve uporabe ali datumom priprave in datumom poteka roka veljavnosti ali datumom ponovnega standardiziranja raztopin, z določbami za prejetje, shranjevanje in uporabo primarnih referenčnih standardov, s pripravo, z identifikacijo, s testiranjem, z odobritvijo in s skladiščenjem sekundarnih referenčnih standardov, vključno s kvalifikacijo, in z obdobjem prekvalifikacije s primarnim referenčnim standardom.

Kadar se izvaja analizna kontrola kakovosti končne pomožne snovi in končni rezultati kažejo, da je neskladna s postavljeno specifikacijo, se mora izvesti temeljita raziskava vseh OOS rezultatov, začevši s takojšnjo laboratorijsko raziskavo po postopku. Ugotovitve raziskave, vključno s sklepi in ukrepi, se evidentirajo. OOS postopek mora zagotoviti potrebne ukrepe in določiti ustrezne predpise za izvedbo raziskave rezultatov izvornih testov, vključno s kriteriji za ponovno testiranje prvotnega vzorca ter kriteriji za ponovno vzorčenje.

Shraniti je potrebno reprezentativne vzorce vsake serije pomožne snovi. Določiti je potrebno obdobje hranjenja referenčnega vzorca. Hranijo se na varnem mestu, pod pogoji, ki so skladni z določenimi pogoji hranjenja. Velikost odvzetega vzorca mora zadoščati za potrebe najmanj dvakratne ponovitve celotne analize po specifikaciji oziroma analiznem postopku.

5. Razprava

V zadnjih letih se zahteve na področju kakovosti pomožnih snovi spreminjajo in so čedalje strožje ter podobne tistim za kakovost zdravilnih učinkovin, čeprav so nekatere smernice za kakovost pomožnih snovi zelo ohlapne. Kljub temu pa na področju proizvodnje in distribucije pomožnih snovi še ne moremo v celoti prevzeti enakih zahtev kot na področju zdravilnih učinkovin. Izhajati moramo iz ocene tveganja, kar je glede na zahteve DPP že tako ali tako naloga farmacevtske industrije. Zdravilna učinkovina zagotovo predstavlja največje tveganje za bolnika, vendar večje kot je tveganje pri uporabi pomožnih snovi, bolj podrobno jih moramo obravnavati iz vidika kakovosti in implementirati strožje zahteve.

Kot je že bilo omenjeno v uvodu, so lahko pomožne snovi naravnega, sinteznega izvora ali biotehnološko pridobljene. Pri naravnih pomožnih snoveh ostaja tveganje ostankov pesticidov, ki lahko izvirajo iz kmetijskih praks, onesnaženosti okolja ali kontaminacije (38). Pesticidi so dolgo obstojne snovi, ki se lahko kopičijo v organizmu in se zelo počasi razkrajajo. Lahko postanejo mutageni, teratogeni in/ali alergeni (39). Zavedati se je potrebno nevarnosti pesticidov, zato je zelo pomembno, da z ustreznimi analiznimi tehnikami določimo morebitno prisotnost le-teh in da znamo te pesticide odstraniti iz surovin ter na ta način očistiti pomožne snovi. Pri naravnih pomožnih snoveh predstavlja tveganje tudi variabilnost v sestavi in posledično pri lastnostih ter funkcionalnostih.

Primer: saharoza se v farmaciji uporablja kot vezivo, polnilo, sredstvo za oblaganje tablet, granulacijsko sredstvo, v prehrabeni industriji pa kot sladilo. Saharozo zelo veliko uporabljamo in zaužijemo, hkrati pa se zelo pogosto uporablja tudi v peroralnih farmacevtskih izdelkih. Najpogosteje jo pridobivajo iz sladkornega trsa in sladkorne pese. Pri naravnih surovinah za pomožne snovi je zelo pomembna kakovost osnovnega vira surovin. Pri saharozi lahko ostanki težkih kovin vodijo v nekompatibilnost/nezdružljivost z zdravilnimi učinkovinami. Saharozna je lahko kontaminirana tudi s sulfiti iz postopka njenega čiščenja. Visoka vsebnost sulfidov lahko privede do barvne spremembe saharoze (na primer obloga za tablete) (33).

Pri sinteznih pomožnih snoveh je eno glavnih vprašanj, ali poznamo njihovo sintezo in kako jo obvladujemo. Posebno tveganje pri sinteznih pomožnih snoveh lahko predstavljajo ostanki monomerov v polimerih, ki predstavljajo tveganje z vidika varnosti (toksikološka problematika monomerov), in tudi morebitna sprememba molekulske mase, ki ima lahko

velik vpliv na sproščanje zdravilne učinkovine. Izziv pri polimernih pomožnih snoveh lahko predstavljajo tudi variabilnost molske mase, ponovljivost substitucije, genotoksične nečistote in sorodne substance v surovinah ali pomožnih snoveh. Zaradi navedenih potencialnih izzivov pri proizvodnji pomožnih snovi je zelo pomembno, da ima podjetje ustrezne analizne tehnike, s katerimi lahko zazna in ugotovi morebitne spremembe in nečistote v pomožnih snoveh, in dobro ovrednotene specifikacije. Nepopolne specifikacije oziroma specifikacije, ki ne vključujejo vrednotenja kritičnih analiznih parametrov, predstavljajo veliko tveganje za bolnike, kot je že bilo omenjeno v uvodu (40).

Primer: HPMC je polimer za oblikovanje ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem. Ima veliko sposobnost nabrekanja in tvori hidrogele ob stiku z vodo/vodnimi raztopinami. Sposobnost in kinetika nabrekanja bistveno vplivata na kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine iz tablete na osnovi HPMC ogrodja. Omenjeni polimer se lahko uporablja tudi kot sredstvo za oblaganje, vezivo in sredstvo za zgoščevanje, stabilizator in emulgator, pri čemer ima polimer različne kemijske lastnosti (na primer polimerizacijsko in substitucijsko stopnjo ter posledično različno viskoznost vodnih raztopin kot specifikacijski parameter) v odvisnosti od namena uporabe oz. njegove funkcionalnosti. HPMC se pogosto uporablja v peroralnih, dermalnih, nazalnih in oftalmoloških farmacevtskih oblikah. HPMC ima lahko v odvisnosti od njenih lastnosti različno namembnost:

- nizkomolekularna HPMC, ki izkazuje nizko viskoznost, tj. <15mPas vodnih raztopin (v kontroli kakovosti se uporablja vrednotenje viskoznosti 2-odstotnih vodnih raztopin polimera), se uporablja kot vezivo pri oblaganju in pri granuliranju,
- HPMC s »srednjo« viskoznostjo se uporablja za dvig viskoznosti pri suspenzijah,
- HPMC z visoko molsko maso oziroma visoko viskoznostjo vodnih raztopin (običajno >1000 mPas pri 2-odstotnih vodnih raztopinah) se uporablja kot gradniki hidrofilnega ogrodja pri tabletah s podaljšanim sproščanjem.

HPMC pridobivajo iz lesa ali bombaža, in sicer z obdelavo celulozne pulpe. Na voljo je več vrst HPMC, ki se med seboj razlikujejo glede na stopnjo polimerizacije (molsko maso in posledično viskoznost razredčenih vodnih raztopin) in substitucijo. Molekulska masa HPMC za farmacevtsko uporabo je v območju približno 10.000–1.500.000 g/mol). Pri polimerih je molska masa pomembna zaradi njenega vpliva na fizikalne lastnosti substance, kot so na primer topnost, viskoznost raztopin v ustreznih topilih, čvrstost nastalih gelov in posledično

vpliv na biofarmacevtske lastnosti farmacevtskih izdelkov v katere so takšni polimeri vgrajeni (33, 34).

Drug primer sintetičnega polimera je povidon (polivinil pirolidon, PVP). Je zelo razširjena pomožna snov, ki se uporablja kot stabilizator v suspenzijah, nosilec v trdnih disperzijah, kot razgrajevalo in vezivo pri trdnih farmacevtskih oblikah. Zaradi topnosti v vodnih in nevodnih raztopinah, je njegova uporaba v farmaciji zelo razširjena. Kot nečistote vsebuje perokside, katerih vpliv na kemijsko stabilnost zdravilnih učinkovin in drugih pomožnih snovi v farmacevtskih oblikah ne moremo oziroma jih zelo težko eliminiramo. Zato so proizvajalci, na pobudo uporabnikov, razvili nove tipe povidona, ki zagotavljajo nizke vrednosti rezidualnih peroksidov in s tem so uporabni tudi za proizvodnjo farmacevtskih izdelkov, ki vsebujejo oksidativno labilne zdravilne učinkovine oziroma pomožne snovi (41).

Globalni obeti za pomožne snovi so dobri, saj se pričakuje, da bo celokupna vrednost prodanih pomožnih snovi med letoma 2015 in 2020 zrasla za 7,6 %. Eden od glavnih dejavnikov za razvoj novih pomožnih snovi je želja farmacevtske industrije po uporabi pomožnih snovi z izboljšano funkcionalnostjo. Farmacevtska industrija si želi nove pomožne snovi, ki lahko izboljšajo topnost, absorpcijo, povečajo stabilnost zdravilnih učinkovin v formulacijah/farmacevtskih oblikah oziroma lahko vplivajo na njihovo upočasnjevanje sproščanja. Kljub pozitivnim obetom, lahko oslabijo rast trga pomožnih snovi vedno strožje regulatorne zahteve, vprašanja zanesljivosti distribucijske verige, upad investicij v razvoj in raziskave s strani farmacevtskih proizvajalcev pomožnih snovi ter velika razdrobljenost trga (42, 43).

V predhodnih poglavjih predstavljene smernice so namenjene proizvajalcem in dobaviteljem pomožnih snovi ter pristojnim organom za zdravila. Smernice olajšajo in pospešijo pripravo dokumentacije. Niso pravno zavezujoče, nanje gledamo kot na priporočila.

Evropska unija je izdala »Smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini (2015/C 95/02)« 19. marca 2015 (24). Farmacevtski proizvajalci so bili izzvani, da izvajajo smernice za izdelke v razvoju, vključno z izvedbo ocene tveganja glede na kakovost, varnost in funkcijo za vsako pomožno snov. Prav tako je potrebno opraviti oceno tveganja za celotno dobavno verigo, od virov surovin za proizvodnjo pomožnih snovi, stabilnosti končnih produktov in ustreznosti embalaže. Oceno tveganja je mogoče pridobiti skozi postopek

revizije ali na podlagi informacij, prejetih od proizvajalcev pomožnih snovi. Zahteve smernice za preverjanje in zagotavljanje ustrezne DPP so izziv in so znatno pripomogle k povečanju proizvodnih stroškov.

Organizacija EMA je izdala »Smernico za pomožne snovi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili« (26), ki se uporablja za vse pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini v okviru vlog za pridobitev dovoljenja za promet ali spremembe, ki se nanašajo na pomožne snovi v odobrenih izdelkih. Smernica ne velja za pomožne snovi, ki se uporabljajo v izdelkih v kliničnih raziskavah razvoja zdravila. V smernici omenjajo, kako navajati pomožne snovi v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet. Za razliko od ostalih smernic v tej nalogi, EMA smernica omenja tudi barvila, ki jih morebiti vsebuje končni izdelek, in njihovo skladnost z Direktivo 78/25/EGS s spremembami in 94/36/EC (barvila, ki se uporabljajo v živilih). Smernica predpisuje tudi, da se je potrebno v dovoljenju za promet z zdravilom sklicevati na zadnjo veljavno izdajo farmakopeje in farmakopejske monografije.

Tudi FDA v svoji smernici »Predklinične študije za oceno varnosti farmacevtskih pomožnih snovi« (27) predpisuje, da se opravi ocena tveganja o predlaganih novih pomožnih snoveh v zdravilu ter da se določijo varne in dovoljene vrednosti za pomožne snovi. FDA v svoji smernici priporoča, da lahko zdravila brez recepta vsebujejo pomožne snovi, ki so varne v predpisanih odmerkih. Za generične izdelke, ki se uporabljajo za očesno in parenteralno uporabo, morajo zdravila vsebovati enake pomožne snovi v enakih koncentracijah kot referenčni izdelek. Za lokalno in peroralno uporabo pa se ne zahteva, da so pomožne snovi enake kot v referenčnem zdravilu. Pomembno je le, da dokažemo, da pomožne snovi ne vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila. FDA tudi priporoča, da se oceni farmakološke lastnosti za vse potencialno nove pomožne snovi v zgodnjih fazah varnostnih študij.

EFPIA konkretno opisuje predloge za izboljšanje Direktive 2011/62/EU o zdravilih za uporabo v humani medicini (28) glede preprečevanja vstopa ponarejenih zdravil v zakonito dobavno verigo. Meni, da ni potrebno razvijati dodatnih smernic DPP za pomožne snovi, ampak predlaga, da bi bilo mogoče sklicevanje na že obstoječe standarde, med drugimi tudi na »IPEC/PQG Excipient Guide 2006« (44). Prav tako meni, da je evropska DPP določena za proizvodnjo končnih izdelkov ter ZU in ne za pomožne snovi.

IPEC se osredotoča na uskladitev zbirk DDP za pomožne snovi na mednarodni ravni. Njihove publikacije so na splošno priznane kot industrijski standardi in se lahko prostovoljno

uporabljajo tudi za pomožne snovi, njihovo proizvodnjo in distribucijo. IPEC poudarja, da so sodelovanje, odprta komunikacija in pretok informacij v celotni dobavni verigi potrebni za preprečitev vrzeli v celovitem procesu ocenjevanje tveganja. Poleg tega IPEC smatra revizije, certificiranje tretjih oseb ter nacionalne standarde kot nujne za izpolnjevanje novih zahtev za kakovost pomožnih snovi in njihovih dobaviteljev. Smernice IPEC pomagajo zmanjšati možnost kontaminacije in zagotoviti dosleden končni izdelek. Pomembno orodje IPEC so tudi skupne presoje, saj je proces certificiranja, ki je opravljen pri določenem proizvajalcu pomožne snovi, povzet v obliki poročila presojevalca, javno objavljen in tako na voljo tudi vsem ostalim proizvajalcem. V tem poročilu je med drugim potrjena tudi uporaba tistih surovin, ki izpolnjujejo trenutne zahteve DPP. Na ta način se nižajo stroški tako proizvajalca pomožnih snovi kot tudi proizvajalca končnega izdelka.

Združenje EXCiPACT je mnenja, da bi proizvajalci pomožnih snovi morali delati skladno z DPP. Predlaga ukrepe in opredelitev odgovornosti v primeru, ko podjetje najame zunanega izvajalca za proizvodnjo ali druge postopke, ki lahko kakorkoli vplivajo na kakovost pomožnih snovi.

NSF/IPEC/ANSI standard pomaga podjetju pri preverjanju skladnosti s predpisi ter krepitvi varnosti in kakovosti v celotni dobavni verigi pomožnih snovi. Standard vključuje postopek ocenjevanja tveganja, ki se lahko uporablja za katerokoli pomožno snov in kot okvir za nadzor kakovosti pomožnih snovi. Standard zagotavlja usklajen in celovit nabor meril za sistem zagotavljanja kakovosti, ki se uporablja v proizvodnji pomožnih snovi. Od proizvajalcev pomožnih snovi se pričakuje, da zaradi zagotovitve varne dobavne verige izvedejo presojno proizvajalcev in dobaviteljev pomožnih snovi. V tem standardu poudarjajo, da je pomembno opredeliti in vzdrževati sistem zagotavljanja kakovosti. Jasno morajo biti določene posamezne vloge in odgovornost vseh organizacijskih enot, ki so kakorkoli povezane s sistemom zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi.

Iz opisanih smernic izhaja, da je premalo natančno opredeljenih metod za ovrednotenje in varnost pomožnih snovi. Poleg tega zahteve DPP za pomožne snovi niso učinkovito globalizirane. Globalizacija farmacevtskih predpisov pomaga pri zmanjševanju trgovinskih ovir, izboljšuje tehnično sodelovanje in povečuje prihranke pri postopkih preizkušanja in ocenjevanja. Dinamika uporabe nove pomožne snovi v farmacevtskih izdelkih je počasna zaradi pomanjkanja globalnih smernic za oceno in zagotavljanje varnosti. Trenutno ne obstajajo splošni globalni regulatorni standardi kakovosti za pomožne snovi. Predpisi so

razpršeni, kljub temu, da se regulatorni organi trudijo za izboljšanje ureditve statusa farmacevtskih pomožnih snovi. Ne glede na to mislim, da je smernica združenja EXCiPACT – Certificirani standardi farmacevtskih pomožnih snovi: dobra proizvodna praksa tista, ki od vseh v nalogi predstavljenih najbolj natančno opiše zahteve, je zelo obširna in zato po mojem mnenju tudi najbolj relevantna kar se tiče DPP za pomožne snovi. Enako velja tudi za smernico NSF/IPEC/ANSI standardi za farmacevtske pomožne snovi – dobra proizvodna praksa za farmacevtske pomožne snovi. V smislu obširnosti jima je pravo nasprotje smernica organizacije EFPIA, ki pravi, da dodatni standardi niso potrebni in poziva k upoštevanju že uveljavljenih standardov. Primerjava zahtev vseh smernic se nahaja v *Tabeli 1*.

Zaradi vključitve pomožnih snovi v proizvodnjo zdravil za humano in veterinarsko uporabo, je potrebno veliko pozornosti nameniti varnosti, kakovosti in funkcionalnosti pomožnih snovi. Izkazalo se je, da obstaja veliko pomanjkljivosti pri zagotavljanju varnosti in pomanjkanje prizadevanj, ki bi imela kot cilj sprejetje zahtev za izboljšanje standardov za pomožne snovi, oziroma so le-ta neučinkovita. Rezultati številnih študij dokazujejo, da je globalizacija zahtev DPP za pomožne snovi bistvenega pomena za preprečevanje negativnih posledic globalizacije oskrbe z zdravili, za izboljšanje skladnosti DPP, za zmanjševanje stroškov pri proizvodnji pomožnih snovi ter za povečanje stopnje varnosti in kakovosti (42, 43, 45).

Pri zagotavljanju kakovosti pomožnih snovi je potrebno ravnati racionalno na način, da bo ob sprejemljivih stroških zagotovljena ustrezna kakovost in s tem varnost in učinkovitost končnih farmacevtskih izdelkov. Identificirati je potrebno ključna področja in tam zagotavljati ustrezno in ponovljivo kakovost pomožnih snovi. Po drugi strani pa ne smemo pretiravati tam, kjer zadeve niso kritične oziroma jih ne smatramo za ključne. Sem prav gotovo lahko štejemo pomožne snovi, ki se uporabljajo tudi v prehrani. Pri celotnem procesu zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi je ocena tveganja ključnega pomena, da identificiramo in opredelimo tista področja, ki so pri posameznih pomožnih snoveh kritična.

Tabela 1: Primerjava zahtev smernic:

Smernica	Zahteve
Smernice o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini, objavljene v Uradnem listu Evropske unije (24)	<ul style="list-style-type: none"> • uporabiti le pomožne snovi, ki so proizvedene z upoštevanjem pravil DPP • vzpostavitev in izvajanje učinkovitega sistema zagotavljanja kakovosti • izobraženo in usposobljeno osebje (programi usposabljanja tudi glede zdravja, higiene, oblačil) • vodstvo in nadzorniki za področji proizvodnje in kakovosti imajo definirane naloge • vzdrževani prostori in kvalificirana oprema • nujna popolna sledljivost kontrole surovin • kvalifikacija dobaviteljev • opredeljeni pogoji nadzora okolja in shranjevanja • sistem za nadzor kakovosti pomožne snovi • odgovorna oseba za sprostitev serije izdelka • učinkovit sistem preverjanja pogodbenikov • sistem za obvladovanje in reševanje reklamacij • vzpostavljen sistem notranjega nadzora
EMA smernica za pomožne snovi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili (26)	<ul style="list-style-type: none"> • navajanje pomožnih snovi v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet • obrazložitev izbire pomožnih snovi • posebne zahteve za barvila, bioprimesi, endotoksinov, ostanke topil • sklicevanje na zadnjo izdajo farmakopeje v dovoljenju za promet z zdravilom • določene podrobnosti izdelave, karakterizacije in kontrola za nove pomožne snovi • upoštevanje področje, na katerem je bila pomožna snov že uporabljena • upoštevanje določb in zahtev mednarodnih strokovnih združenj oziroma organizacij (na primer FAO, WHO, JECFA) • validacije analiznih metod • pri izdelkih, sproščenih na trg, je potrebno izvesti teste identifikacije in vsebnosti pomožnih snovi • upoštevanje trenutne CHMP/ICH smernice o vrednotenju stabilnosti
FDA smernica za industrijo, predklinične študije za oceno varnosti farmacevtskih pomožnih snovi (27)	<ul style="list-style-type: none"> • ocena tveganja za nove pomožne snovi • zdravila brez recepta • zdravila za parenteralno uporabo, oftalmološka zdravila in zdravila za aplikacijo v ušesih • za druge načine aplikacije (na primer dermalno, peroralno) • ocena farmakološke aktivnosti za nove pomožne snovi • različne ocene varnosti glede na dolžino uporabe v kliničnih študijah

<p>EFPIA – Evropsko združenje farmacevtske industrije – dobra proizvodna praksa za pomožne snovi (28)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • razvijanje novih standardov in predpisov potrebno – upoštevanje že obstoječih • vključitev zahtev zakonodaje o ponarejenih zdravilih (FDM) v obstoječe programe za upravljanje z dobavitelji • princip obvladovanja tveganja bi se skliceval na smernico ICH Q9 • revizija s strani tretje osebe oziroma zunanjega izvajalca
<p>IPEC - analizni certifikat za farmacevtske pomožne snovi (29)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • proizvajalec in lokacija proizvodnje morata biti eksplicitno navedena. • oštevilčene strani certifikata • informacije za identifikacijo (naslov obrata proizvajalca, kontaktne podatke, serijske številke, blagovno znamko,...) • navajanje datumov • stabilnost pomožne snovi (določitev poteka veljavnosti in priporočen datum ponovnega testiranja za pomožne snovi) • varnost podatkov
<p>EXCiPACT certificirani standardi farmacevtskih pomožnih snovi: dobra proizvodna praksa (30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nujen zanesljiv sistem zagotavljanja kakovosti • proizvajalci pomožnih snovi morajo delati v skladu z DPP • pogodbeni izvajalci • varnost elektronskega podpisa • shranjevanje rezultatov in poročil pogodbenih partnerjev • vpisi v dokumente (datirani, podpisani, vrstni red opravi) • usposabljanje zaposlenih • zaščita pomožnih snovi pred kontaminacijo • izločanje poškodovane opreme ter beleženje čiščenja in vzdrževanja opreme • dokumentirane kontrole obratovanja računalniških sistemov • uporabljena voda mora ustrezati specifikacijam • nadzor nad delovnim okoljem • beleženje čiščenja proizvodnih prostorov in proizvodne opreme • utemeljitev uporabe recikliranih ali predelanih materialov • karantena za kritične vhodne materiale, dokler niso testirani • vzorčenje poteka skladno z dokumentiranim postopkom • dosledna identifikacija in sledljivost surovin, vmesnih in končnih pomožnih snovi • skladiščenje pomožnih snovi na vzdrževanih klimatskih pogojih • pakiranje pomožnih snovi v vsebnike iz nereaktivnih materialov • izvajanje notranje revizije v načrtovanih časovnih intervalih • laboratorijska kontrola priprave in uporabe raztopin ter referenčnih standardov • raziskava OOS rezultatov • shranjevanje vzorcev vseh serij pomožnih snovi

	<ul style="list-style-type: none"> • določitev roka uporabe za pakirano pomožno snov • pri morebitnih neskladjih, se ti izdelki dodatno obravnavajo • hranjenje evidenc dodatne obdelave in predelave
<p>NSF/IPEC/ANSI standardi za farmacevtske pomožne snovi – dobra proizvodna praksa za farmacevtske pomožne snovi (31)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nenehno izboljševanje sistema zagotavljanja kakovosti • določiti individualne in kolektivne zadolžitve, odgovornosti in medsebojne odnose vseh organizacijskih enot • opredelitev odgovornosti in nadzornih ukrepov za zunanje izvajalce • ustrezen nadzor nad dokumenti, veljavne trenutne verzije dokumentov, • varnost elektronske dokumentacije • shranjevanje dokumentacije, njena varnost, jasni in stalni vpisi v evidence, hranjenje dokumentov • program za nadzor sprememb v okviru sistema zagotavljanja kakovosti • določena politika kakovosti s splošnimi nameni in usmeritvami • jasno določene odgovornosti in pooblastila s strani vodstva • zagotoviti ustrezno interno komuniciranje in točna ter ustrezna komunikacija s strankami • redni pregledi sistema zagotavljanja kakovosti pomožnih snovi za potrditev stalne skladnosti s tem standardom • usposobljeno in izobraženo osebje • zaščita pomožnih snovi pred kontaminacijo • nadzor nad objekti in opremo • dokumentiran morebiten vpliv računalniških sistemov na kakovost pomožnih snovi • uporabljena voda mora ustrezati pogojem iz smernice WHO • nadzorovano delovno okolje • pravočasna in pravilna odstranitev odpadkov • proizvodnja pomožnih snovi poteka skladno z odobrenimi postopki za proizvodnjo • dosledna identifikacija materialov uporabljenih pri proizvodnji • uporaba kalibriranih in verificiranih merilnih in testnih naprav • dokumentiranje priprave laboratorijskih reagentov in raztopin • raziskava OOS rezultatov • shranjevanje reprezentativne vzorce vsake serije pomožne snovi

6. Sklep

Globalno poenotenje zahtev DPP za pomožne snovi je pomembno za zagotavljanje ustrezne kakovosti, varnosti in učinkovitosti končnih farmacevtskih izdelkov. Trenutno se v Evropi izvaja nadzor nad kakovostjo pomožnih snovi na osnovi farmakopejskih monografij in specifikacij. Proizvajalcem pomožnih snovi bi olajšali delo z enotnimi smernicami za njihovo kakovost.

Vloga pomožnih snovi pri zagotavljanju varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravil je vedno bolj prepoznavna. Zaradi tega se vedno več pozornosti usmerja tudi na tveganja pri sami proizvodnji in uporabi pomožnih snovi. Ravno iz vidika varnosti bolnika je pomembno, da se uveljavi čim bolj enotne in striktne zahteve za kakovost pomožnih snovi, s poudarkom na kontroli dobavne verige in še posebej na komunikaciji med proizvajalcem in/ali dobaviteljem pomožnih snovi in proizvajalcem zdravil. Vsako pošiljko pomožne snovi mora spremljati dokumentacija, ki mora vsebovati dovolj informacij, da lahko proizvajalec zdravila naredi ustrezno oceno tveganja za kakovost končnega izdelka. Med drugim mora ta dokumentacija vsebovati tudi informacije o tem, da je pomožna snov skladna z regulatornimi smernicami.

Pri svojem pregledu dostopnih literaturnih podatkov smo našli relativno veliko regulatornih dokumentov, ki vključujejo zahteve za vrednotenje in zagotavljanje kakovosti pomožnih snovi (*Tabela 1*), vendar slednje še vedno ni rešeno na celovit način niti ni enovitega globalnega standarda za kakovost pomožnih snovi. DPP navaja zahteve, ki jih je potrebno izpolnjevati pri kakovosti pomožnih snovi, vendar pa ni definirano kako. Evropska unija želi sprejeti pravila, s katerimi bi uveljavila obvezno DPP za pomožne snovi. Globalna izenačitev zahtev DPP za pomožne snovi s tistimi za proizvodnjo zdravilnih učinkovin ni realna oziroma smiselna, saj je potrebno izhajati iz ocene tveganja za varnost, učinkovitost in kakovost pomožnih snovi.

V nalogi opisane smernice imajo splošne zahteve, vsem pa je skupno, da je potrebno narediti oceno tveganja na podlagi katere potem planiramo in izvajamo aktivnosti zagotavljanja kakovosti materialov za proizvodnjo farmacevtskih izdelkov. Ne govorijo o konkretnih parametrih kakovosti (na primer vsebnosti, posameznih nečistotah, sorodnih substancah,...), temveč o tem, da se morajo tudi proizvajalci pomožnih snovi zavedati, da proizvajajo produkte s posebnim namenom (za farmacevtsko uporabo, za bolnike). Potrebno je zagotoviti čim boljše kakovost v racionalnih okvirjih.

Mnoge pomožne snovi se pogosto uporabljajo tudi v prehrani (laktoza,...), zato je pomembno, da se zagotovi varnost, učinkovitost in kakovost pomožnih snovi tako za uporabo v zdravilih kot v prehrani oziroma, da ne pride do dvojnega sistema, pri katerem so zahteve za kakovost iste pomožne snovi, ki se uporablja v prehrambenih artiklih bistveno nižje kot zahteve za isto pomožno snov, ki se uporablja v ponavadi bistveno nižjih količinah v zdravilih. Pri pomožnih snoveh, ki jih pridobivajo iz naravnih virov, je potrebno paziti na vsebnost kontaminantov na primer pesticidov, herbicidov, težkih kovin ipd. Zagotoviti je potrebno njihovo odsotnost oziroma prisotnost v sprejemljivih in varnih/neškodljivih količinah. Za sintezne pomožne snovi je med drugim potrebno paziti na nevarne nečistote, sorodne substance, ki lahko nastanejo tekom sinteze (na primer ostanki katalizatorjev), še posebej, če gre za toksične komponente. V teh primerih moramo razviti analizne metode, ki omogočajo njihovo kvalitativno in kvantitativno vrednotenje zelo nizkih koncentracij, tj. koncentracij, ki so z vidika varnosti še sprejemljive.

7. Literatura

1. U.S. Pharmacopeia, Good manufacturing practices for bulk pharmaceutical excipients. Dostopano (28. 1. 2016) na:
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1078_viewall.html
2. JAZMP, Navajanje pomožnih snovi pri zdravilih za uporabo v humani medicini, št.: JAZMP/SRZH/03/2009_01, 31. 3. 2009.
3. Pifferi G., Santoro P., Pedran M.: Quality and functionality of excipients; *Il Farmaco* 54, 1999; 1–14.
4. Mark S., Today's Chemist at Work, 2001. Dostopano (28.1.2016) na:
<http://pubs.acs.org/subscribe/journals/tcaw/10/i01/html/01lesney.html>
5. WHO, Pharmaceutical excipients, junij 2010. Dostopano (28.1.2016) na:
http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/2/002-Excipients.pdf
6. U.S. Pharmacopeia, Excipient performance. Dostopano (28. 1. 2016) na:
http://www.drugfuture.com/pharmacopoeia/usp35/data/v35300/usp35nf30s0_c1059.html
7. Obreza A., Bevc B., Baumgartner S., Sollner Dolenc M., Humar M.: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije. 2015.
8. Abdellah A., Ibrahim Noordin M., Azman Wan Ismail W.: Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23, 9–13.
9. Haywood A., D Glass B.: Pharmaceutical excipients – where do we begin? *Australian Prescriber*, 2011, 34, 112–114.
10. Osterberg R. E. , DeMerlis C. C. , Hobson W. D., McGovern J. T.: Trends in Excipient Safety Evaluation. *International Journal of Toxicology*, 2011, 30(6) 600–610.
11. DeMerlis C., Goldring J., Velagaleti R., Brock W., Osterberg R.: Regulatory Update: The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. *Pharmaceutical Technology*, 2009. Volume 33, Issue 11.
12. W. Bogdanich, J. Hooker, *New York Times*, Maj 6, 2007. Dostopano (11. 2. 2016) na:
http://www.nytimes.com/2007/05/06/world/americas/06poison.html?_r=0.
13. Taylor P.: *Pharmaceutical Excipients: Where Now for GMP?* RAJ Pharma, 2008.

14. IPEC, The IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. (2006).
15. Maier J.: Functionality-related Characteristics of Excipients in the European Pharmacopoeia. IPEC, Excipient Fest Europe. Dostopano (11. 2. 2016) na: <http://www.excipientfest.com/europe/pdf/EFE14%20June%2025,%20AM%20Key%20Note%20FRC%20Characteristics%20of%20Excipients%20in%20the%20EP.pdf>
16. Rios M., Debating Excipient Functionality, 2006. Dostopano (12. 2. 2016) na: <http://www.phexcom.com/admin/UploadFiles/Technology/Debating%20Excipient%20Functionality%20.pdf>.
17. Moreton, R. C.: Excipient Functionality; Pharmaceutical Technology, maj 2004. 98–119.
18. Moreton C.: Functionality and Performance of Excipients in a Quality-by-Design World. American Pharmaceutical Review. 2010 6 – 8.
19. Holtz F., Sehat N., A Supplier's Role in Ensuring and Improving Excipient Quality. Pharmaceutical Technology, 2011. Volume 35. Dostopano (14. 2. 2016) na: <http://www.pharmtech.com/suppliers-role-ensuring-and-improving-excipient-quality?id=&pageID=1&sk=&date=>.
20. FDA, Advisory to Drug and Dietary Supplement Manufacturers, Compounding Pharmacies and Distributors of Excipients and Dietary Ingredients — FDA Detects High Levels of Peroxide in Crospovidone, Drug Safety Alert, 2010. Dostopano (14. 2. 2016) na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm230492.htm>.
21. EC Directive 2011/62/EU, Amending Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use, as Regards the Prevention of the Entry into the Legal Supply Chain of Falsified Medicinal Products (Brussels, June 2011).
22. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use Text with EEA relevance (2015/C 95/02).
23. ICH, M4 Common Technical Document (1999).
24. Smernice z dne 19. marca 2015 o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne DPP za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini (2015/C 95/02).
25. Dostopano (9. 6. 2016) na: http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/kozmeticni_proizvodi/dobra_proizvodna_praksa/.

26. European Medicines Agency (EMA): Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. Dostopano (14. 6. 2016) na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf.
27. Guidance for Industry. Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical. Dostopano (14. 6. 2016) na: <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/NONCLINICAL%20STUDIES.PDF>.
28. EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Dostopano (15. 6. 2016) na: http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia_tdoc_position_paper_gmp_for_excipients_final_2011_11__-20120612-005-en-v1.pdf.
29. IPEC, The International Pharmaceutical Excipients Council. Certificate of Analysis Guide for Pharmaceutical Excipients. Dostopano (15. 6. 2016) na: <http://ipcc-europe.org/UPLOADS/CoA-guide-2013.pdf>.
30. EXCiPACT Certification standards for pharmaceutical excipient. Dostopano (18. 6. 2016) na: <http://www.excipact.org/assets/Excipact-Standards.pdf>.
31. NSF/IPEC/ANSI 363 - 2014 Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Excipients. Dostopano (18. 6. 2016) na: http://standards.nsf.org/apps/group_public/download.php/26765/NSF%20363-14%20-%20watermarked.pdf.
32. David Schoneker, The Impact of Excipient Variability on QbD. Dostopano (14. 2. 2016) na: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-_Endorsed_Training_Events/APEC_LSIF_JCCT_workshop_Beijing_China_Dec_08/Day_3/Impact_of_Excipient.pdf.
33. R. C Rowe, P. J Sheekey, M, E Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition, 2009.
34. P. Draksler, D. Lamešić, B. janković: Fizikalne lastnosti polimerov v farmaciji – ali jih poznamo? Farmacevtski vestnik, 67, 265-272, 2016,. Dostopano (1.10.2016) na: <http://www.sfd.si/uploads/datoteke/jankovi.pdf>.
35. Dostopano (7. 10. 2016) na: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/hypromellose.pdf

36. Dostopano (7. 10. 2016) na: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m78590.pdf.
37. World Health Organization Organization Mondiale De La Sante, Starting materials for pharmaceutical products: control and safe trade, report. Geneva, 25-27 May 1998. Dostopano (8. 10. 2016) na: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip22e/whozip22e.pdf>.
38. Dostopano (9. 10. 2016) na: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/20996.pdf>.
39. Dostopano (9. 10. 2016) na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661190/pdf/10661_2015_Article_4997.pdf.
40. Dostopano (20. 5. 2017) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225520/>.
41. Dostopano (22. 5. 2017) na: <https://www.drugs.com/inactive/povidone-169.html>.
42. Dostopano (12. 11. 2016) na: <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/189530-What-Are-the-Latest-Guidelines-for-Excipients/>.
43. Dostopano (13. 11. 2016) na: http://www.in-pharmatechnologist.com/Processing/GMP-for-excipients-new-EU-rules-on-raw-materials-packaging-tracking?utm_source=copyright&utm_medium=OnSite&utm_campaign=copyright.
44. Dostopano (15. 6. 2017) na: [http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006\(1\).pdf](http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf).
45. Dostopano (3. 5. 2017) na: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/archives/full-article/establishing-a-formalized-risk-assessment-for-excipients>.