

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MELITA BRAJKOVEC

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MELITA BRAJKOVEC

**PRIMERJAVA KITAJSKEGA IN EVROPSKEGA SISTEMA DOBRE
PROIZVODNE PRAKSE**

**COMPARISON OF CHINESE SYSTEM OF GOOD MANUFACTURING
PRACTICE WITH THE EUROPEAN ONE**

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala v podjetju Krka, d. d., Novo mesto pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in somentorstvom mag. Virginie Kelher Pave, dipl. inž. kem. inž.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Stanku Srčiču, mag. farm. in somentorici mag. Virginiji Kelher Pavi, dipl. inž. kem. inž. za pomoč pri nastajanju diplomske naloge.

Največja zahvala gre moji družini, ki me je tekom študija podpirala in mi stala ob strani.

Posebno hvala sestri Poloni.

Hvala stari zasedbi B17 in vsem ostalim prijateljem.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in somentorstvom mag. Virginie Kelher Pave, dipl. inž. kem. inž.

Melita Brajkovec

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1. UVOD	1
1.1 ZAHTEVE NA PODROČJU FARMACEVTSKE INDUSTRIJE	1
1.2 REGULATORNI ORGANI NA PODROČJU ZDRAVIL V EVROPSKI UNIJI IN SLOVENIJI	2
1.2.1 JAZMP - JAVNA AGENCIJA ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE PRIPOMOČKE	2
1.2.2 EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY	2
1.3 TREND GLOBALIZACIJE IN HARMONIZACIJE NA PODROČJU FARMACEVTSKE INDUSTRIJE	3
1.4 FARMACEVTSKA INDUSTRIJA NA KITAJSKEM	4
1.5 KITAJSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA IN PREHRANO (SFDA)	5
1.5.1 KRATKA ZGODOVINA	5
1.5.2 FUNKCIJE SFDA	5
1.5.3 NOTRANJA STRUKTURA SFDA	7
1.5.4 LOKALNE AGENCIJE ZA PREHRANO IN ZDRAVILA	8
1.6 ZAKONI IN PREDPISI NA KITAJSKEM	9
1.6.1 ZAKON O ZDRAVILIH LJUDSKE REPUBLIKE KITAJSKE (1.12.2001)	9
1.6.2 UVOŽENA ZDRAVILA	10
1.6.3 INTELEKTUALNA LASTNINA	12
1.7 KRATKA ZGODOVINA DPP	12
1.8 KAKOVOST NA PODROČJU ZDRAVILNIH UČINKOVIN	13
1.8.1 PROIZVODNJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN NA KITAJSKEM	14
1.8.2 INŠPEKCIJE	15
2 NAMEN DELA	16
3 MATERIALI IN METODE	17

3.1 MATERIALI	17
3.2 METODE	17
4 DPP V EVROPI	18
4.1 STRUKTURA DPP V EVROPI	19
5 DPP NA KITAJSKEM	21
5.1 STRUKTURA DPP NA KITAJSKEM	21
6 REZULTATI - PRIMERJAVA	23
6.1 PRIMERJAVA SPLOŠNIH ZNAČILNOSTI OBEH DPP	23
6.2 POGLAVJE 1: VODENJE KAKOVOSTI (QUALITY MANAGEMENT)	24
6.3 POGLAVJE 2: OSEBJE (PERSONNEL)	28
6.3.1 KLJUČNO OSEBJE	28
6.3.2 IZPOPOLNJEVANJE ZNANJA	29
6.3.3 OSEBNA HIGIENA	29
6.4 POGLAVJE 3: DELOVNI PROSTORI IN OPREMA (PREMISES AND EQUIPMENT)	31
6.4.1 DELOVNI PROSTORI	31
6.4.2 PROIZVODNI PROSTORI	31
6.4.3 SKLADIŠČNI PROSTORI	32
6.4.4 PROSTORI ZA KONTROLO KAKOVOSTI	33
6.4.5 POMOŽNI PROSTORI	33
6.4.6 OPREMA	34
6.5 POGLAVJE 4: DOKUMENTACIJA (DOCUMENTATION)	37
6.5.1 NASTAJANJE IN VODENJE DOKUMENTACIJE	38
6.6 POGLAVJE 5: PROIZVODNJA (PRODUCTION)	41
6.6.1 PREPREČEVANJE NAVZKRIŽNE KONTAMINACIJE V PROIZVODNJI	41
6.6.2 VALIDACIJA	42
6.6.3 VHODNE SUROVINE	42
6.6.4 POLIZDELKI IN IZDELKI "IN BULK"	43
6.6.5 OVOJNINA	43
6.6.6 PAKIRANJE	43
6.6.7 KONČNI IZDELKI	44

6.6.8	ZAVRNJENI, POPRAVLJENI IN VRNjeni IZDELKI	44
6.7	POGLAVJE 6: KONTROLA KAKOVOSTI (QUALITY CONTROL)	47
6.7.1	DOBRO KONTROLNO LABORATORIJSKA PRAKSA	47
6.7.2	TESTIRANJE KAKOVOSTI	48
6.7.3	TEKOČI STABILNOSTNI PROGRAM	49
6.8	POGLAVJE 7: POGODBENA PROIZVODNJA IN ANALIZA (CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS)	53
6.8.1	NAROČNIK	53
6.8.2	IZVAJALEC	53
6.8.3	POGODBA	53
6.9	POGLAVJE 8: REKLAMACIJE IN ODPOKLIC IZDELKA (COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL)	55
6.9.1	REKLAMACIJE	55
6.9.2	ODPOKLICI	55
6.10	POGLAVJE 9: NOTRANJA PRESOJA	58
6.11	SUROVINE IN PRODUKTI - 6. POGLAVJE KITAJSKE DPP	59
7	RAZPRAVA	60
8	SKLEP	63
9	LITERATURA	64

Povzetek

Farmacevtska industrija je ena najbolj reguliranih industrijskih panog. Zanje veljajo stroge zahteve, ki jih narekuje farmacevtska regulativa, saj morajo biti zdravila na trgu učinkovita, varna in kakovostna. Na področju Evropske unije je treba v postopku pridobitve dovoljenja za promet upoštevati več uredb in direktiv, v Sloveniji pa sta poleg tega pomembna še Zakon o zdravilih in Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani in veterinarski medicini.

Na področju Evropske unije je za področje zdravil pristojna Evropska agencija za zdravila (EMA), v vsaki državi članici pa delujejo nacionalne agencije, ki so vključene v mrežo evropskih agencij. V Sloveniji je to Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke.

Kitajska je danes ena najhitreje razvijajočih se držav na svetu in pričakovati je, da bo do leta 2050 kitajski farmacevtski trg največji na svetu. Zahteve na tem področju postajajo vse ostrejša, zapletena zakonodaja in visoki stroški pa pomenijo težak prodor tujih proizvajalcev na kitajski trg. Na Kitajskem je pristojna za zdravila Kitajska agencija za zdravila in prehrano. Farmacevtski proizvajalci morajo v postopku pridobitve dovoljenja za promet upoštevati Zakon o zdravilih Ljudske republike Kitajske.

Regulativa zahteva, da se zdravila izdeluje v skladu z dobrimi praksami. Ena izmed njih je Dobra proizvodna praksa, ki je del sistema obvladovanja kakovosti, ki zagotavlja, da so izdelki proizvedeni in nadzorovani v skladu z ustreznimi standardi glede na njihov namen uporabe. Na področju farmacije poznamo več sistemov Dobre proizvodne prakse (npr. ameriški, evropski, kitajski, avstralski, korejski itd.). V diplomski nalogi smo s primerjalno analizo primerjali Dobro proizvodno prakso Evropske unije z Dobro proizvodno prakso Kitajske. Primerjava je pokazala, da se smernice bistveno ne razlikujejo. Verjetno bi bili rezultati drugačni, če ne bi Kitajska 17.1.2011 objavila novih smernic, ki so občutno dvignile standarde kakovosti na Kitajskem. Obstajajo pa manjše razlike, ki jih ne smemo zanemariti.

Abstract

The pharmaceutical industry is one of the most regulated industrial branches. There are rigorous demands dictated by the pharmaceutical regulations, because the medicines on the market have to be effective, safe and accepted quality. In the European Union there are several regulations and directives that have to be taken into consideration in the process of acquiring the marketing authorisation (MA). However in Slovenia there are in effect some additional regulations, i.e. the Medicinal Products Act and the Regulation on authorization of a medicinal product for human and veterinary use.

The European Medicines Agency is in charge for drugs in the entire European Union, but each member country has its own national regulatory bodies (NCA) which are part of the network of European agencies. In Slovenia this role is performed by the Public Agency for Medicinal Products and Medicinal Devices.

China is nowadays one of the fastest growing economies and it is to be expected that until 2050 the Chinese pharmaceutical market will be the biggest market in the world. The demands in this field are getting stricter, but the complicated legislation and high costs aggravate the penetration of foreign manufacturers on the Chinese market. The Chinese State Food and Drug Administration (SFDA) is in charge for drugs in China. The pharmaceutical manufacturers have to consider the Drug Administration Law of the People's Republic of China in the process of acquiring the marketing authorisation.

The pharmaceutical regulations demand the medicines to be manufactured according to the best practices. One of them is the Good Manufacturing Practice which is part of the system for assuring the quality that ensures the products to be manufactured and controlled according to the corresponding standards. There are several different systems of the Good Manufacturing Practice in the field of pharmacy (e.g. Chinese, American, European, Australian etc.) and in this thesis the Good Manufacturing Practice of the European Union has been compared to the Good Manufacturing Practice of the European Union. This analysis has shown that the guidelines (GL) do not differ substantially. The results would probably be essentially different if China had not published the new GL, raising the quality standards in China considerably, on 17th January 2011. There are however some differences which have to be considered by enquiring the marketing authorisation in China.

Seznam okrajšav

API	Active Pharmaceutical Ingredient
APIC	Active Pharmaceutical Ingredient Committee
CFR	Code Federal Regulations
CTD	Common Technical Document
DKL	Dobra klinična praksa (GCP - Good Clinical Practice)
DPP	Dobra proizvodna praksa (GMP - Good Manufacturing Practice)
EC	European Comission
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EEC	European Economic Community
EFCG	European Fine Chemical Group
EFTA	European Free Trade Association
EMA	Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency)
EU	Evropska Unija
FDA	Food and Drug Administration
GL	Guideline
JAZMP	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NDC	Certifikat o novem zdravilu (New Drug Certificate)
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention <i>in</i> Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
QP	Qualified person
RCID	Certifikat za uvožena zdravila (Certificate for Imported Drugs)
SDA	State Drug Administration
SFDA	State Food and Drug Administration
TCM	Traditional Chinese Medicine
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organisation)
ZDA	Združene države Amerike

1. Uvod

1.1 Zahteve na področju farmacevtske industrije

Farmacevtska industrija je ena najbolj reguliranih industrijskih panog. Zanja veljajo stroge zahteve, ki jih narekuje farmacevtska regulativa. Ko pride zdravilo na trg, mora biti učinkovito, varno in kakovostno. Glavni cilj pri oblikovanju zakonodaje je zaščita javnega zdravja s spodbujanjem razvoja varnih zdravil in čim hitrejši prihod inovativnih zdravil na trg.

V Evropi se je razvoj poenotene zakonodaje na področju regulative zdravil začel leta 1965 s sprejetjem Direktive 65/65 (1).

Direktiva 65/65 je določala pravila za pridobitev dovoljenja za promet. Zagotavljala je, da izdelek ni mogel priti na trg države članice, razen če je bilo izdano dovoljenje za promet, ki ga so izdali pristojni organi te države članice. V skladu s to direktivo je bilo treba vlogi za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom priložiti vrsto dokumentov, ki so vključevali rezultate fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških, farmakoloških in toksikoloških preizkusov in kliničnih študij (2).

Danes so na področju EU v postopku pridobitve dovoljenja za promet pomembne naslednje **direktive** (tj. zavezujoč akt, ki ga mora država članica prenesti v svojo nacionalno zakonodajo; naslovljena je na državo in ne neposredno na posameznika; direktive zavezujejo države članice glede končnega rezultata, ki ga opredeljujejo, vendar pa imajo države proste roke glede metod in instrumentov, kako bodo direktive vključile v domačo zakonodajo do roka, ki ga direktiva predvideva (3)) in **uredbe** (tj. splošen in v celoti zavezujoč pravni predpis, ki ga sprejmejo bodisi Evropski parlament in Evropski svet skupaj bodisi Evropska komisija (3)):

- Uredba komisije (ES) št. 1084/2003 z dne, 3. junija 2003, o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je izdal pristojni organ države članice;
- Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne, 31. marca 2004, o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila;
- Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne, 6. novembra 2001, o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini;

- Direktiva 2004/27/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne, 31. marca 2004, o spremembah Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani in veterinarski medicini (4).

V Sloveniji sta pomembna še:

- **Zakon o zdravilih** Republike Slovenije (Ur.l. RS, št. 31/2006, spremembe Ur.l. RS, št. 45/2008) in
- **Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini** (Ur.l. RS, št. 59/2006, spremembe Ur.l. RS, št. 109/2010) (5).

1.2 Regulatorni organi na področju zdravil v Evropski uniji in Sloveniji

1.2.1 JAZMP - Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

JAZMP je nastala z združitvijo Agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke in Zavoda za farmacijo in za preizkušanje zdravil – Ljubljana.

Je organ, pristojen za zdravila in medicinske pripomočke za uporabo v humani in veterinarski medicini, krvi, tkiv in celic ter opravlja naloge uradnega kontrolnega laboratorija.

V JAZMP so za izvajanje strokovnih nalog na področjih dela oblikovani sektorji, za opravljanje spremljajočih, strokovno tehničnih in drugih podobnih nalog pa sekretariat.

V sektorju se za izvajanje nalog na ožjem delovnem področju oblikujejo oddelki oz. laboratoriji. Področja JAZMP so naslednja:

- področje regulative zdravil za uporabo v humani medicini,
- področje regulative zdravil za uporabo v veterinarski medicini,
- področje medicinskih pripomočkov,
- področje kontrole kakovosti zdravil,
- področje farmacevtskega nadzorstva,
- področje farmakoekonomike,
- splošno področje - sekretariat (pravno, kadrovske, informacijske, finančno-računovodske, javna naročila ter glavna pisarna) (6).

1.2.2 EMA - European Medicines Agency

Evropska agencija za zdravila je decentralizirano telo Evropske unije s sedežem v Londonu. Njena glavna odgovornost je varovanje in promocija zdravja ljudi in živali na

osnovi vrednotenja in nadzorovanja zdravil za humano in veterinarsko uporabo, ki so registrirana po centraliziranem postopku.

Agencija ocenjuje prijave za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v Evropi (centralizirani postopek). Pri centraliziranem postopku podjetja pri agenciji EMA vložijo prošnjo za pridobitev enotnega dovoljenja za promet z zdravilom v celotni EU.

Vsa zdravila za uporabo pri ljudeh in živalih, ki so bila pridobljena s pomočjo biotehnologije in druge visoke tehnologije, je potrebno registrirati po centraliziranem postopku. Isto velja za vsa zdravila za ljudi, ki so namenjena zdravljenju HIV-a, raka, sladkorne bolezni ali nevrodegenerativnih bolezni ter za vsa zdravila, določena za zdravila sirote, ki so namenjena zdravljenju redkih bolezni. Podobno morajo iti skozi centraliziran postopek tudi vsa veterinarska zdravila, ki se uporabljajo za pospeševanje rasti zdravljenih živali oz. za povečanje izkoristka zdravljenih živali. Za zdravila, ki ne spadajo v zgornje kategorije, lahko podjetja vložijo vlogo za centralizirano dovoljenje za promet, če zdravilo predstavlja pomembno terapevtsko, znanstveno ali tehnično inovacijo.

Agencija stalno spremlja varnost zdravil prek mreže za farmakovigilanco in sprejme ustrezne ukrepe, če poročanja o neželenih učinkih kažejo, da je razmerje med koristmi in tveganjem spremenjeno.

Agencija ima prav tako pomembno vlogo pri spodbujanju inovacij in raziskav v farmaciji. Zagotavlja znanstveno svetovanje in druge oblike pomoči podjetjem pri razvoju novih zdravil. Pripravlja in objavlja smernice za testiranje kakovosti, varnosti in učinkovitosti (7).

1.3 Trend globalizacije in harmonizacije na področju farmacevtske industrije

WHO je naredila prvi poskus globalizacije farmacevtske regulative z dvema programoma (*Action Program on Essential Drugs* in *Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce*) leta 1975.

Že leta 1970 je EFTA (*European Free Trade Association*) ustanovila PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*) (8). To je združenje nekaterih držav oziroma agencij, ki zagotavlja aktivno in konstruktivno sodelovanje pri mednarodnem razvoju, uvajanju in vzdrževanju harmoniziranih standardov DPP in sistema kakovosti inšpektoratov na področju zdravil (9). Z ustanovitvijo PIC je Evropa postala vodilna v procesu harmonizacije na področju farmacevtske industrije. Pobudnik usklajevanja regulatornih zahtev je bila Evropska

skupnost (EC - *European Community*), ki se je že leta 1980 zavzemala za razvoj enotnega trga za farmacevtske izdelke. Uspeh v Evropi je pokazal, da je usklajevanje izvedljivo. Leta 1990 je tako nastal sporazum med Evropo, ZDA in Japonsko imenovan *International Conference of Harmonisation* (ICH) (10).

Proces harmonizacije pa ni bil lahek, saj je vedno obstajalo vprašanje, kdo bo lahko prepričal ostale in čigavi predpisi bodo obveljali (8). Zato se je proces razvijal postopoma in to traja še danes. Prvo desetletje je ICH dosegel velik napredek pri razvoju tristranskih smernic o varnosti, učinkovitosti in kakovosti. Delo je prav tako potekalo na mnogih pomembnih multidisciplinarnih temah, ki so vključevale MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) in CTD (*Common Technical Document*). V novem tisočletju pa je postala glavna usmeritev razširitev smernic na nova področja. Pozornost je bila usmerjena tudi na lažje izvajanje ICH smernic.

Danes so smernice ICH razdeljene v štiri kategorije, in sicer "*Quality topics*", "*Safety topics*", "*Efficacy topics*" in "*Multidisciplinary topics*". Poleg enotnih smernic je cilj tudi medsebojno priznavanje med regulatornimi organi, ki temelji na izmenjavi podatkov in poročil ter s tem zmanjša podvajanje testiranj, kar lahko pospeši prihod zdravila na trg (10).

1.4 Farmacevtska industrija na Kitajskem

Farmacevtski trg na Kitajskem se je v zadnjih dvajsetih letih dramatično razširil in pričakovati je, da bo do leta 2050 največji na svetu. Vrednost proizvodnje je imela v zadnjih dvajsetih letih povprečno 20 % rast. Čeprav je tradicionalna kitajska medicina še vedno zelo razširjena in konkurenčna, se je povečal delež zdravil iz zahodnih trgov, ker je tradicionalna kitajska zdravila težko standardizirati in nadzorovati njihovo kakovost, zahteve za to pa postajajo vse ostrejšje.

Kljub vsemu pa je mednarodnim farmacevtskim podjetjem še vedno težko prodreti na kitajski trg zaradi visokih stroškov in zapletene zakonodaje.

Leta 1963 so na Kitajskem Ministrstvo za zdravje, Ministrstvo za kemijsko industrijo in Ministrstvo za gospodarstvo izdali prve predpise za farmacevtske proizvajalce (*Provisions for Pharmaceutical Administration*) in sicer z namenom zaščititi javno zdravje. Klinične študije so postale obvezne in sestavili so odbor za odobritev novih zdravil. Da bi predpise še poostрили, so leta 1965 izdali nadaljnje predpise (*Interim Provisions of New Drug Administration*), ki pa jih zaradi Kulturne revolucije med 1966 in 1976 niso upoštevali.

Leta 1978 je Državni svet izdal Farmacevtsko regulativo (*Pharmaceutical Regulation*) in istega leta je Ministrstvo za zdravje izdalo Novo farmacevtsko regulativo (*New Pharmaceutical Regulation*), ki je podajala bolj podrobna pravila za laboratorijske raziskave, klinične študije, vzorčenje in proizvodne procese. Vendar pa je uveljavitev ostala težavna, saj so imeli lokalni oddelki Ministrstva za zdravje na ravni provinc pravico podeljevati dovoljenje za promet z zdravilom. Enotnih standardov za odobritev novega zdravila ni bilo. Za lokalne farmacevtske proizvajalce ni bilo zahtev, da testirajo novo zdravilo, saj so lahko pridobili dovoljenje za promet od oddelka Ministrstva za zdravje na ravni provinc brez testiranj. Posledično so bila nekatera zdravila na trgu slabe kakovosti in niso bila učinkovita, lahko tudi varnostno vprašljiva.

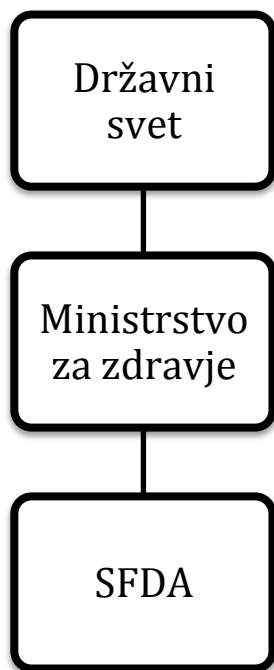
Leta 1984 pa je kitajska vlada izdala prvi Zakon o zdravilih (*The Drug Administration Law of People's Republic of China*) z uredbami v raziskavah, razvoju, proizvodnji in distribuciji zdravil. Leta 2001 je bila narejena revizija tega zakona, ki velja še danes (11).

1.5 Kitajska agencija za zdravila in prehrano (SFDA)

1.5.1 Kratka zgodovina

Marca 1998 je bila v okviru vladnega prestrukturiranja ustanovljena Državna uprava za zdravila (SDA), ki je pričela nadzirati proizvodnjo, trgovino in registracije zdravil (12).

Leta 2003 so jo prestrukturirali in postala je SFDA (13).



Shema 1: Upravna shema kitajske SFDA

1.5.2 Funkcije SFDA

Danes je SFDA odgovorna tako za oblikovanje politike na področju zdravil, medicinskih pripomočkov in prehrane. Sodeluje tudi pri pripravi ustreznih zakonov, predpisov in normativnih dokumentov.

SFDA izdaja Dobro proizvodno prakso za zdravila in medicinske pripomočke ter nadzira izvajanje le-te. Odgovorna je tudi za registracijo in nadzor zdravil ter medicinskih pripomočkov, pripravlja ustrezne nacionalne standarde in nadzoruje njihovo izvajanje. Spremlja neželene učinke zdravil (program farmakovigilance) in je odgovorna za ponovno oceno varnosti in učinkovitosti zdravil na trgu. Vlogo ima tudi pri oblikovanju in sprejemanju nacionalnega seznama potrebnih

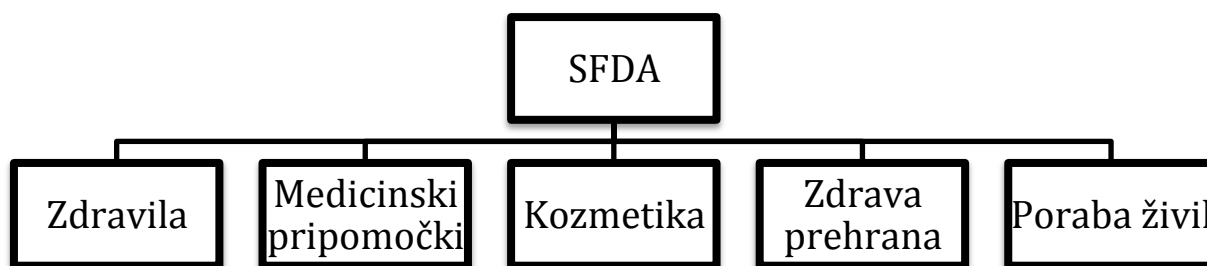
zdravil in organizira izvajanje sistema za razvrščanje zdravil na recept, oziroma brez recepta. Izdaja tudi predpise za Tradicionalno kitajsko medicino (TCM) in nadzira njihovo izvajanje. Oblikuje standarde kakovosti v TCM, dobro kmetijsko prakso za pripravo rastlinskih drog in izvaja zaščitni sistem za nekatera zdravila TCM.

Odgovorna je tudi za nadzor kakovosti in varnosti zdravil ter medicinskih pripomočkov in regulira radioaktivne snovi, droge, strupe in psihotropne učinkovine.

Organizira preiskave in kaznovanje nezakonitih dejavnosti pri proizvodnji, distribuciji in uporabi zdravil, medicinskih pripomočkov, hrane in kozmetike.

Sodeluje tudi pri pripravi in izboljšanju izobraževalnega sistema programa farmacije in usmerja ter nadzoruje licenco farmacevta (13). Shema 2 prikazuje glavna področja kitajske SFDA.

Opravlja tudi druge naloge, ki jih določita Državni svet in Ministrstvo za zdravje (shema 1).



Shema 2: Funkcije kitajske SFDA

1.5.3 Notranja struktura SFDA

- Splošna pisarna (General Office),
 - Oddelek za politiko in predpise (Department of Policy and Regulations),
 - Oddelek za licenco prehrane (Department of Food License),
 - Oddelek za nadzor varnosti prehrane (Department of Food Safety Supervision),
 - Oddelek za registracije zdravil (Department of Drug Registration),
 - Oddelek za nadzor medicinskih pripomočkov (Department of Medical Device Supervision),
 - Oddelek za varnost zdravil in inšpekcije (Department of Drug Safety and Inspection),
 - Urad za preiskovanje in izvrševanje (Bureau of Investigation and Enforcement)
 - Oddelek za osebje (Department of Personnel) in
 - Oddelek za mednarodno sodelovanje (Department of International Cooperation)
- (13) .

1.5.4 Lokalne agencije za prehrano in zdravila

SFDA je razdeljena na lokalne agencije po shemi 3:



Shema 2: Lokalne agencije SFDA

1.6 Zakoni in predpisi na Kitajskem

1.6.1 Zakon o zdravilih Ljudske republike Kitajske (1.12.2001)

Ta zakon je bil sprejet, da poostri regulacijo zdravil, da se zagotovi kakovost, varnost in učinkovitost le-teh, za zaščito zdravja ljudi in njihovih legitimnih pravic ter interesov pri uporabi zdravil. Zakon je razdeljen na deset poglavij:

- I. Splošne določbe
- II. Nadzor nad proizvajalci zdravil
- III. Nadzor nad distribucijo zdravil
- IV. Nadzor nad zdravili v medicinskih ustanovah
- V. Nadzor nad zdravili
- VI. Nadzor nad pakiranjem zdravil
- VII. Nadzor nad cenami zdravil in oglaševanjem
- VIII. Inšpekcije zdravil na trgu
- IX. Zakonske obveznosti
- X. Dopolnilne določbe

Bodoči proizvajalec zdravil mora najprej pridobiti dovoljenje za proizvodnjo zdravil in sicer od podružnice SFDA na nivoju pokrajine. Dokazati mora, da ima primerne prostore, opremo in osebje, tako za proizvodnjo kot tudi za kontrolo kakovosti ter da sledi načelom DPP.

Pred izvajanjem kliničnih testiranj mora proizvajalec pridobiti dovoljenje za izvajanje le-teh. Na SFDA mora poslati dokumentacijo o raziskavah in laboratorijskih testiranjih, vključno s proizvodnim postopkom, specifikacijo kakovosti, rezultate farmakoloških in toksikoloških študij in s tem povezane podatke ter vzorce. Po odobritvi lahko prične z izvajanjem kliničnih študij. Predklinične študije mora izvajati po načelih dobre laboratorijske prakse (DLP) in klinične študije po načelih dobre klinične prakse (DKP).

Certifikat o novem zdravilu (NDC) lahko proizvajalec pridobi, ko je dokazal, da je novo zdravilo uspešno prestalo predklinične in klinične študije, ki zagotavljajo varnost in učinkovitost zdravila.

Preden lahko proizvajalec prične s proizvodnjo zdravila, mora pridobiti številko proizvodnega dovoljenja (Production Permit Number).

Tako za prodajo na debelo kot prodajo na drobno mora proizvajalec pridobiti ustrezen certifikat in imeti mora osebje farmacevtske izobrazbe, ustrezne prostore, opremo, skladišča, osebje za kontrolo kakovosti zdravil in pravila ter predpise, ki zagotavljajo kakovost zdravil, ki gredo v prodajo.

Preden zdravstvena ustanova prične z izdelovanjem zdravil za bolnike, mora pridobiti tako dovoljenje od Zdravstvene organizacije (*Health Authority*) na ravni province kot dovoljenje za izdajanje zdravil in sicer od podružnice SFDA na isti ravni.

Zdravil se ne sme uvažati na Kitajsko brez ustreznega certifikata za uvožena zdravila (RCID). Za izdajo RCID morajo bodoči uvozniki zadovoljiti kriterije SFDA o varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravila, izjema pa so zdravila za nujno bolnišnično ali individualno uporabo.

Tri vrste zdravil - biološka zdravila, zdravila, ki prvič vstopajo na kitajski trg in posebna zdravila, ki jih določi Državni svet - morajo biti pred uvozom testirana. Testiranje opravijo raziskovalni inštituti, ki jih določi Državni svet. Če uspešno prestanejo testiranja, pridobi proizvajalec licenco uspešnih testiranj, v nasprotnem primeru pa teh zdravil ni dovoljeno uvažati in tržiti na Kitajskem.

Na Kitajskem se zdravil brez recepta ne sme oglaševati brez licence za oglaševanje, ki jo podeli podružnica SFDA na ravni provinc in dovoljenja za oglaševanje, ki ga proizvajalec dobi od Državne uprave za industrijo in trgovino (*State Industry and Commerce Administration*). Zdravila na recept se lahko oglašujejo samo v medicinskih in farmacevtskih strokovnih publikacijah (14).

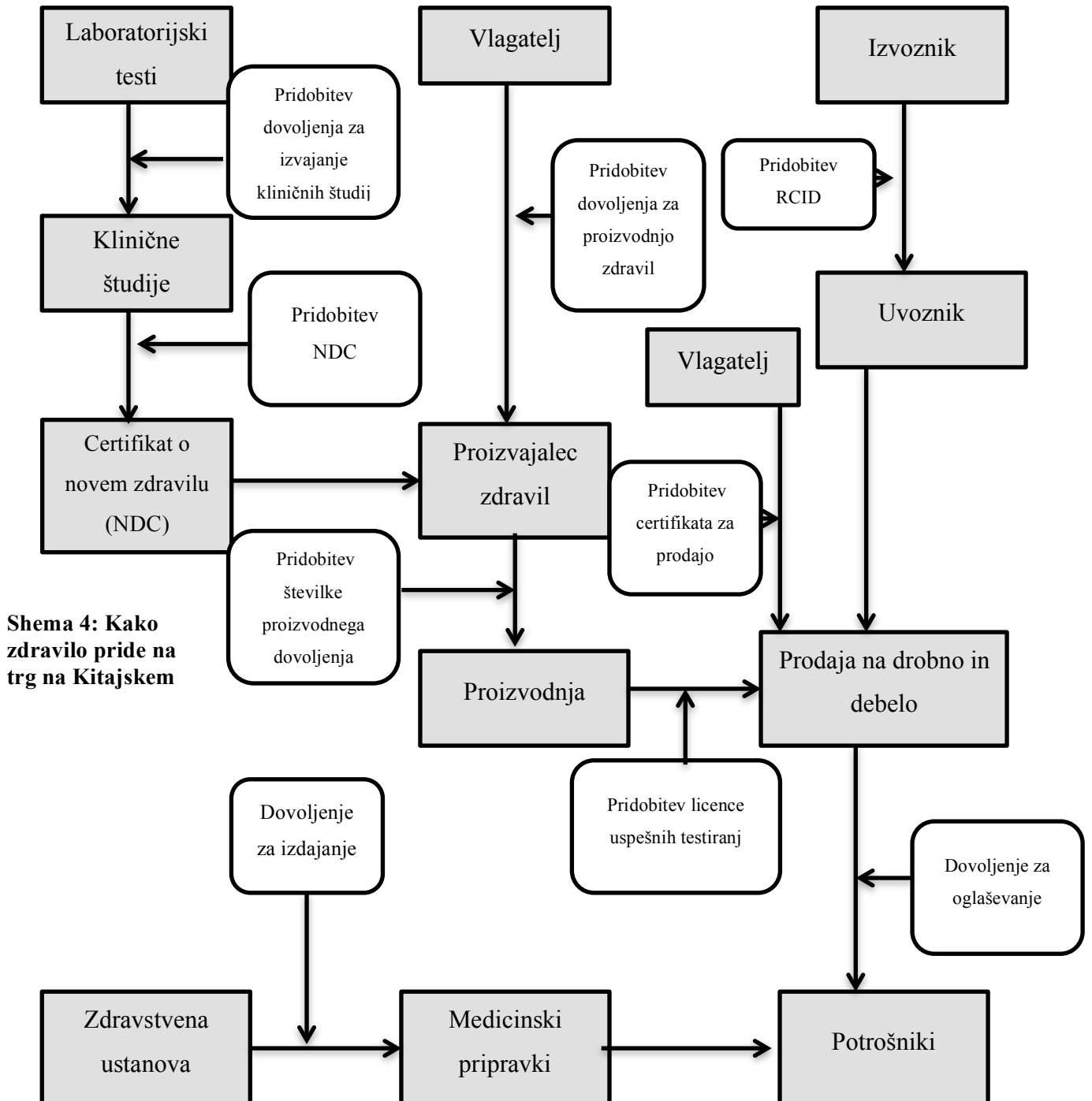
Shema 4 prikazuje celoten postopek, kako določeno novo zdravilo pride na trg na Kitajskem (11).

1.6.2 Uvožena zdravila

Uvožena zdravila za humano uporabo morajo že imeti dovoljenje za promet v državi, kjer je lociran proizvajalec. Na Kitajskem mora proizvajalec narediti še klinične študije in zdravilo registrirati. Zdravila, ki v matični državi nimajo registracije, ni mogoče uvoziti na Kitajsko, razen v primeru, ko obstaja klinična potreba in SFDA potrdi varnost in učinkovitost zdravila z neodvisnimi kliničnimi študijami.

Tuji vlagatelj mora imeti na Kitajskem svojo pisarno ali predstavnika, ki vodi postopek registracije. Začne se z vložitvijo zahtevka na urade na ravni provinc. SFDA naredi tehnično oceno izdelka in če je ta zadovoljiva, lahko bodisi izda oprostitev kliničnih študij

(če tuji podatki zadoščajo) ali odobritev za začetek le-teh na Kitajskem. Po uspešno končanem postopku SFDA izda uvozno dovoljenje in ko je izdelek registriran, se lahko prične uvažati na Kitajsko (15).



1.6.3 Intelektualna lastnina

Farmacevtske izdelke se lahko na Kitajskem patentira od leta 1993 naprej. Pred tem to ni bilo mogoče. Najbolj pomembna za farmacevtsko industrijo je patentna zaščita za izum. Vloga za patent mora biti izpolnjena v kitajščini in predana na Kitajski urad za patente (*Chinese Patent Office*). Za pridobitev mora biti izum nov, inovativen in praktično uporaben (15).

1.7 Kratka zgodovina DPP

Za doseganje zahtev DPP mora vsako podjetje zagotoviti usposabljanje in razvoj vseh zaposlenih. Če želimo, da ljudje upoštevajo načela DPP, morajo vedeti zakaj: zakaj so predpisi nastali in kaj to pomeni za vse potrošnike zdravil. Večina zahtev je bilo vzpostavljenih kot odziv na tragične okoliščine in za preprečevanje prihodnjih tragedij.

Prvo spremembo na ameriških tleh je naredila knjiga *The jungle (Pragozd)*, ki jo je napisal Upton Sinclair. Pred tem so potujoči zdravilci prodajali steklenice mazil, ki naj bi zdravile bolečine, srbečice, revmatizem, raka in mnoge druge bolezni. V knjigi je avtor opisal nemogoče razmere v mesni industriji v Chicagu. Naredila je ogromen vtis na javnost in leta 1906, po kongresu "*Pure Food and Drug Act*", je prodaja kontaminiranega mesa in ostale hrane prvič postala nelegalna. Poleg tega je navajanje izbranih nevarnih sestavin na vseh zdravilih postalo obvezno. Neresnično navajanje je tako postalo nelegalno. Najpomembnejši dogodek tega leta pa je bil ustanovitev prve vladne regulatorne agencije, danes znane kot Agencija za prehrano in zdravila (FDA).

Leta 1935 se je zgodila tragedija, ki se je končala s 107 smrtnimi primeri, med katerimi so bili večinoma otroci. Mnogi proizvajalci so začeli proizvajati nove antiinfektive. Eden izmed njih je uporabil dietilenglikol, strupeno topilo, v eliksirju s sulfonamidom. Leta 1938 je FDA vpeljala registracijski sistem in inšpekcije. Prvič v zgodovini je bilo treba dokazati, da je bilo zdravilo varno, preden je prišlo na trg.

Naslednja tragedija leta 1941 ni bila povezana z drugo svetovno vojno. Okoli 300 ljudi je bilo ranjenih oziroma ubitih s tabletami, ki so vsebovale sulfatriazol kontaminiran s fenobarbitalom. Incident je povzročil, da je FDA poostrila kontrolo kakovosti, kar je že vodilo k zahtevam, ki jih danes imenujemo DPP (16).

Talidomid se je v Evropi uporabljal kot uspavalno in za zdravljenje jutranje slabosti med nosečnostjo. Izkazal se je za teratogenega: povzročil je resne deformacije v razvijajočih se zarodkih. Otroci, katerih matere so jemale talidomid v prvih treh mesecih nosečnosti, so se

rodili z resnimi deformacijami rok in nog. Okrog 10 000 primerov deformacij je bilo povezanih z uporabo talidomida v Evropi (17). Po tem incidentu so morali proizvajalci dokazati ne samo, da je zdravilo varno, ampak tudi, da je učinkovito (16).

Leta 1962 je FDA izdala dodatek k Zveznemu zakonu za zdravila in hrano imenovan DPP. Šest let pozneje je Evropsko združenje farmacevtske industrije izdalo Osnovna pravila DPP. Istega leta Svetovna zdravstvena organizacija sprejela prvo verzijo DPP.

Leta 1970 je bila ustanovljena PIC. Leto pozneje so članice EFTA izdale smernice DPP in podpisale dogovor o medsebojnem priznavanju inšpekcij. Leta 1978 je bila izdana končna verzija DPP v Združenih državah Amerike (21 CFR Part 210 and 211). Leta 1989 je EU izdala svojo DPP, ki je ekvivalentna DPP PIC/S.

Marca 2004 so bila načela DPP prestrukturirana na 1. del za medicinske proizvode za humano in veterinarsko uporabo in 2. del za učinkovine. Takrat je obsegala še 17 dodatkov. Leta 2010 pa je bil dodan 3. del (sorodni dokumenti). Leta 1993 so bila načela DPP prevedena v slovenščino, tri leta pozneje pa je Zakon o zdravilih začel predpisovati obveznost izvajanja DPP. Leta 2005 so v Sloveniji stopili v veljavnost evropska DPP z vsemi dodatki (18).

1.8 Kakovost na področju zdravilnih učinkovin

Pravna podlaga za trg zdravilnih učinkovin v EU, ki se proizvajajo pod zahtevami DPP, je bila ustvarjena s pomočjo direktive 2004/27/EC, sprejete marca 2004. Komite za zdravilne učinkovine (APIC - Active pharmaceutical Ingredients Committee) je že leta 1994 izrazil potrebo po smernicah DPP za učinkovine. V letu 2000 so bile dokončno usklajene smernice Q7 (API GMP), ki so prišle v veljavo v ZDA in na Japonskem leta 2001. EU je sprejela direktivo, ki vključuje zahteve za proizvodnjo zdravilnih učinkovin v marcu leta 2004.

Temeljno načelo direktive v EU je, da proizvajalec ali uvoznik zagotovi kakovost zdravilnih učinkovin z usposobljenimi osebami odgovornimi za sproščanje (QP). V tem se EU močno razlikuje od ZDA, kjer so inšpekcije ključni element postopka odobritve zdravilnih učinkovin (19).

Skrbi EFCG (European Fine Chemicals Group) niso primarno usmerjene k proizvajalcem zdravilnih učinkovin, ki so zaščitene s patenti. Namesto tega so usmerjene k proizvodnji, trgovanju in uporabi zdravilnih učinkovin, ki niso več pod patentno zaščito, saj je tu konkurenca med proizvajalci močna in posledično obstaja manjša kontrola kakovosti kot

pri učinkovinah s patentno zaščito. Zavedajo se, da večina takih zdravilnih učinkovin prihaja iz Kitajske in Indije (19).

1.8.1 Proizvodnja zdravilnih učinkovin na Kitajskem

Večina zdravil proizvedenih v Evropi in ZDA vsebuje zdravilne učinkovine in pomožne snovi, ki so bile proizvedene v Aziji. Pokazalo se je, da so te učinkovine večkrat neskladne z definiranimi in specificiranimi standardi kakovosti, kar lahko vpliva na varnost in zdravje bolnikov, ki uživajo produkte, ki vsebujejo takšne sestavine.

Obstaja lahko več razlogov za odstopanja od standardov kakovosti, kot so npr. sprememba fizikalno-kemijskih lastnosti, slabša stabilnost, spremenjen profil nečistot itd.

Poglobljene analize končne zdravilne učinkovine ne morejo zadovoljivo rešiti teh problemov, saj pokrivajo "pričakovane" odklone in nečistote ter zaznajo samo določene elemente (20).

Leta 2008 je bilo več smrtnih primerov in resnih poškodb povezanih z uporabo kontaminiranega heparina, ki je vseboval učinkovino iz Kitajske. Neželeni učinki so vključevali alergijske in preobčutljivostne reakcije s simptomi, kot so nizek krvni tlak, oteženo dihanje, slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu (21). FDA je ugotovila vzrok problema, ki je bila prisotnost prekomerno sulfatiranega hondroitin sulfata, ki je kemično podoben heparinu v takšni meri, da ga z rutinskim testiranjem ne odkrijemo. Ta naj bi aktiviral kinin-kalikreinsko pot v plazmi, ki vodi do produkcije bradikina (vazoaktivni mediator) ter potencialnih anafilatoksinov. Nečistota je bila dodana v zdravilno učinkovino v kitajski tovarni pred izvozom Baxter-ja, ki je izdelal končni izdelek. Ta problem bi teoretično morala preprečiti FDA, ki opravlja preglede tujih tovarn za proizvodnjo zdravil in vhodnih surovin, ki so namenjene za izvoz v ZDA (22).

Evropski proizvajalci morajo pri proizvodnji zdravilnih učinkovin upoštevati načela Dobre proizvodne prakse (DPP). Predpisi DPP se po svetu razlikujejo. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je ustvarila globalno podlago za standarde kakovosti z zbirko Zagotavljanje kakovosti farmacevtskih produktov. Drugo poglavje vsebuje zahteve DPP pri proizvodnji učinkovin.

ZDA, Evropa in Japonska so sprejele ICH (International Conference on Harmonisation) Q7 - Dobra proizvodna praksa za zdravilne učinkovine, ki predstavljajo svoje lastne predpise za proizvodnjo učinkovin. Ti predpisi so v nekaterih temah širši in podrobnejši kot predpisi WHO.

V azijskih državah obstaja problem različnih standardov kakovosti. Npr. Japonska in Singapur sledita smernicam ICH Q7, Indija in Kitajska kot glavni proizvajalki učinkovin sta izdali svoje smernice DPP, ki pa so enake tako za končne izdelke kot za učinkovine.

1.8.2 Inšpekcije

ECFG verjame, da je za zagotavljanje kakovosti zdravilnih učinkovin, ki se uvažajo v EU, potrebno nameniti resno pozornost inšpekcijskemu nadzoru proizvajalcev zdravilnih učinkovin zunaj EU in na vmesnih točkah znotraj EU (uvoznik, trgovec, posrednik). Vse večji pritisk na cene generičnih zdravil lahko vpliva na varnost zdravil, saj mora podjetje veliko vlagati v ljudi in opremo, če hoče slediti načelom DPP. Presenetljivo je, da je zniževanje stroškov zdravil faktor, ki povečuje neskladnost zdravil s standardi kakovosti. Vendar je treba razumeti, da je varna uporaba zdravilnih učinkovin zanemarljiv dejavnik pri stroških zdravstvenega varstva. Stroški zagotavljanja kakovosti zdravilnih učinkovin so pomembni le na poslovni ravni in imajo malo oziroma nič vpliva na ceno končnega zdravila.

Malo verjetno je, da je več tisoč proizvajalcev zdravilnih učinkovin zunaj EU, že kdaj pregledala evropska inšpekcija. Zato ne moremo vedeti, koliko jih je skladnih z zahtevami Q7A. Nenavadno je, da se inšpekcijski pregledi izvajajo v Evropi, čeprav večina zdravilnih učinkovin prihaja iz Azije. Pri teh pregledih v EU glede na rezultate pregledov EDQM (European directorate for the quality of medicines) ni veliko odstopanj od standardov kakovosti (19).

2 Namen dela

Dobra proizvodna praksa je sistem zagotavljanja kakovosti, ki zagotavlja, da so izdelki proizvedeni in nadzorovani v skladu z ustreznimi standardi glede na njihov namen uporabe. Delo je treba organizirati tako, da proizvodni proces znotraj določenih pogojev teče tako, da se tveganja za končni izdelek in s tem bolnika zmanjšajo na minimum.

Mnoge države so uzakonile, da je treba zdravila in medicinske pripomočke proizvajati v skladu s smernicami DPP. Svoje smernice DPP imajo EU, ZDA, Kitajska, ICH, WHO, Avstralija, PIC/S ... Osnovni koncept, t.j. proizvajati kakovostna zdravila in varovati zdravje posameznika, ostaja pri vseh bolj ali manj podoben.

V diplomski nalogi bomo primerjali sistem DPP v Evropi in na Kitajskem. Evropski sistem DPP določa Evropska komisija (*Eudralex, The Rules Governing Medical Products in EU, Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Guidelines*). Kitajsko DPP pa izdaja Ministrstvo za zdravje in je objavljena na strani SFDA (*Revised Edition of Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products (GMP)*).

Oba sistema proizvodne prakse bomo podrobno pregledali in primerjali med seboj. Namen dela je poiskati pomembne in manj pomembne razlike, če le-te obstajajo. Ugotovili bomo, kakšen vpliv imajo na proizvajalca zdravil, saj je pri izvažanju zdravil na tuji trg pomembno, da proizvajalec upošteva zahteve, ki veljajo v državi, kamor bo izvažal.

3 Materiali in metode

3.1 Materiali

V nalogi smo predstavili zahteve na področju farmacevtske industrije v Evropi in na Kitajskem. Preučili smo, katere uredbe, direktive in smernice morajo upoštevati farmacevtski proizvajalci na področju Evropske unije. Pri tem smo si pomagali s spletnimi stranmi organizacij EMA, JAZMP, PIC/S, SFDA (7, 6, 9, 13).

Podrobneje smo predstavili farmacevtsko regulativo na Kitajskem. Pregledali smo Zakon o zdravilih Ljudske republike Kitajske in na podlagi tega naredili shemo, kako določeno zdravilo pride na trg na Kitajskem (14). Proučili smo tudi področje zdravilnih učinkovin, saj velik delež le-teh prihaja iz azijskih trgov.

Evropski sistem DPP smo pregledali v zbirki smernic in vodil EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, EU Guidelines to GMP (23). Izdaja jih Evropska komisija (4). Primerjali smo ga s kitajskim sistemom DPP, ki ga izdaja Ministrstvo za zdravje (24). Pri delu smo si pomagali s spletnimi stranmi Evropske komisije in SFDA, kjer sta obe DPP tudi objavljeni.

3.2 Metode

Metoda našega dela je bila primerjalna analiza smernic DPP v Evropi in na Kitajskem. Natančno smo pregledali osnovnih devet poglavij evropske DPP in naredili povzetke le-teh. Podobno smo pregledali tudi specifične dodatke k evropskemu DPP in Del II - DPP za zdravilne učinkovine. Nato smo evropske zahteve primerjali s kitajskimi in bili pozorni na razlike in podobnosti. Ugotovljeno smo predstavili po posameznih poglavjih v obliki tabel.

4 DPP v Evropi

V Evropi sestavljata smernice in navodila DPP dve direktivi:

- 2004/27/EC - za zdravila za uporabo v humani medicini (25),
- 2004/28/EC - za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (26).

Trenutna različica vsebuje 17 dodatkov - prejšnji 18. (DPP za proizvodnjo učinkovin) je bil oktobra 2005 zamenjan z 2. delom Osnovne zahteve za proizvodnjo učinkovine (23).

Farmacevtska industrija v Evropski uniji vzdržuje visoke standarde vodenja kakovosti v razvoju, proizvodnji in kontroli zdravil. Sistem dovoljenja za promet zagotavlja, da so vsa zdravila varna, učinkovita in kakovostna. Sistem dovoljenja za proizvodnjo zdravil zagotavlja, da vse izdelke na evropskem trgu proizvajajo oziroma uvažajo samo avtorizirani proizvajalci, katerih aktivnosti redno nadzorujejo pristojni organi z uporabo načel kakovosti za obvladovanje tveganja.

Vse države članice in industrija so se strinjali, da so zahteve DPP, ki se uporabljajo v proizvodnji zdravil za veterinarsko uporabo, enake tistim, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za humano uporabo. Nekatere podrobne prilagoditve so določene v dveh prilogah za zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter imunoloških veterinarskih zdravil.

Smernice so predstavljene v treh delih in dopolnjene z vrsto prilog. Del I zajema načela DPP za izdelavo zdravil. Del II zajema dobro proizvodno prakso za zdravilne učinkovine, uporabljene kot vhodne surovine. Del III vsebuje sorodne dokumente, ki pojasnjujejo regulatorna pričakovanja.

Poleg splošnih zadev dobre proizvodne prakse je vključena tudi vrsta prilog, ki zagotavljajo podrobnosti o specifičnih področjih delovanja. Pri nekaterih proizvodnih procesih veljajo različne priloge hkrati (npr. priloga o sterilnih pripravkih in priloga o bioloških zdravilih).

Za prilogami je dodan tudi slovarček nekaterih izrazov.

4.1 Struktura DPP v Evropi

1. del (Part 1): Osnovne zahteve za medicinske produkte - Basic requirements for Medical Products

1. Vodenje kakovosti - Quality Management
2. Osebe - Personnel
3. Delovni prostori in oprema - Premises and Equipment
4. Dokumentacija - Documentation
5. Proizvodnja - Production
6. Kontrola kakovosti - Quality Control
7. Pogodbena proizvodnja in analiza - Contract Manufacture and Analysis
8. Reklamacije in odpoklic izdelka - Complaints and Products Recalls
9. Notranja presoja - Self Inspection

2.del (Part 2): Osnovne zahteve za učinkovine - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Material

3.del (Part 3): DPP-ju sorodni dokumenti - GMP related documents

- Site Master File
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System
- MRA Batch Certificate

Dodatki (Annexs)

1. Proizvodnja sterilnih izdelkov - Manufacture of Sterile Medicinal Products
2. Proizvodnja bioloških izdelkov - Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use
3. Proizvodnja radioloških izdelkov - Manufacture of Radiopharmaceuticals
4. Proizvodnja veterinarskih izdelkov, ki niso imunološki veterinarski izdelki - Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products
5. Proizvodnja imunoloških veterinarskih izdelkov - Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products
6. Proizvodnja medicinskih plinov - Manufacture of Medicinal Gases
7. Proizvodnja zdravilnih zelišč - Manufacture of Herbal Medicinal Products
8. Vzorčenje vhodnih surovin in pakirnega materiala - Sampling of Starting and Packaging Materials

9. Proizvodnja tekočih in poltrdnih farmacevtskih oblik - Manufacture of Liquids, Creams and Ointments
10. Proizvodnja izdelkov za inhalacijo - Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation
11. Računalniški sistemi (revizija januar 2011) - Computerised Systems
12. Uporaba ionizirajočega sevanja v proizvodnji zdravil - Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products
13. Proizvodnja zdravil za raziskovalne namene - Manufacture of Investigational Medicinal Products
14. Proizvodnja izdelkov iz krvi (maj 2011) - Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma
15. Kvalifikacija in validacija - Qualification and validation
16. Sproščanje izdelkov za trg s strani odgovornih oseb za sproščanje - Certification by a Qualified person and Batch Release
17. Parametrično sproščanje (upoštevanje rezultatov procesnih kontrol) - Parametric Release
18. Referenčni in zadržani vzorci (kontra vzorci) - Reference and Retention Samples (23)

5 DPP na Kitajskem

Standardi vodenja kakovosti proizvodnje zdravil (Drug Manufacturing Quality Management Standards) so bili na Kitajskem prvič objavljeni leta 1988. Od takrat naprej sta bili narejeni dve reviziji leta 1992 in 1998. Vodili sta do nove DPP (New GMP), ki je bila objavljena leta 2005 (27).

Na zahtevo ministra za zdravje je bila 17. januarja 2011 objavljena posodobljena DPP. Objavljena je bila na strani SFDA in je stopila v veljavo 1. marca 2011 (24).

Kot podobne smernice tudi kitajska DPP predstavlja sistem vodenja kakovosti, ki določa osnovne zahteve za proizvodnjo in upravljanje kakovosti farmacevtskih izdelkov, s ciljem zagotavljati neprekinjeno in stabilno proizvodnjo zdravil. Kitajska DPP želi preprečiti verjetnost kontaminacije ali navzkrižne kontaminacije v proizvodnem procesu in tudi zmanjšati tveganja, ki izhajajo iz napak.

Nova DPP občutno dviguje standarde DPP na Kitajskem. V primerjavi s predhodno DPP, daje nova DPP večji poudarek na delovanje celovitega sistema za nadzor kakovosti. Ključne spremembe v novi DPP vključujejo naslednje:

- krepí vzpostavitev sistema vodenja kakovosti,
- poveča zahteve glede zaposlenih,
- izboljša upravljanje z dokumenti, kot so pravilno poslovanje, proizvodne evidence itd.,
- dodatno izboljša ukrepe, ki jih je potrebno sprejeti, da bi zagotovili varnost zdravil (27).

5.1 Struktura DPP na Kitajskem

1. Splošne določbe - General Provisions
2. Vodenje kakovosti- Quality Management
3. Organizacija in osebje - Organisation and Personnel
4. Delovni prostori in enote - Premises and Facilities
5. Oprema - Equipment
6. Surovine in produkti - Materials and Products
7. Kvalifikacija in validacija - Qualification and Validation
8. Vodenje dokumentacije - Documentation Management
9. Vodenje proizvodnje - Production Management

10. Kontrola kakovosti in zagotavljanje kakovosti - Quality Control and Quality Assurance
11. Pogodbena proizvodnja in analiza - Contract Manufacture and Analysis
12. Pošiljanje in odpoklic izdelka - Product Distribution and Recall
13. Notranja presoja - Self Inspections
14. Dopolnilne določbe - Supplementary Provisions

6 Rezultati - Primerjava

6.1 Primerjava splošnih značilnosti obeh DPP

Evropska DPP	Kitajska DPP
V EU vsaka država članica po svoje določa obveznost izvajanja DPP z lokalnim zakonom.	DPP zakonsko obvezen.
Sestavljena je iz osnovnih 9 poglavij (Del I), DPP za učinkovine (Del II), DPP-ju sorodnih dokumentov in 19 dodatkov .	Sestavljena je iz osnovnih 14 poglavij . Zadnje poglavje – Dopolnilne določbe – slovar nekaterih izrazov.
Zahteve za proizvodnjo zdravilnih učinkovin so definirane posebej (EU GMP part II, prej ICH Q7A) in se nekoliko razlikujejo od zahtev za proizvodnjo končnih farmacevtskih izdelkov. Predstavljene so v drugem delu splošnih zahtev (Del II).	Osnovne zahteve za proizvodnjo zdravilnih učinkovin so enake kot zahteve za proizvodnjo končnih farmacevtskih izdelkov.
DPP izdaja Evropska komisija .	DPP izdaja Ministrstvo za zdravje .

6.2 Poglavje 1: Vodenje kakovosti (Quality Management)

To poglavje ustreza poglavju 2: Vodenje kakovosti v kitajski DPP.

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravil mora proizvajati zdravila v skladu z zahtevami dovoljenja za promet. Zdravila morajo biti ustrezna za predvideno uporabo in ne smejo predstavljati tveganja za bolnike zaradi neustrezne varnosti, kakovosti ali učinkovitosti. Doseganje tega cilja je odgovornost vodstva in potrebuje sodelovanje ter zavezanost zaposlenih v različnih oddelkih in na vseh ravneh podjetja. Za doseganje cilja, t.j. kakovost, mora biti sistem zagotavljanja kakovosti celovito zasnovan in pravilno izvajan. Njegovo učinkovitost je potrebno v celoti dokumentirati in spremljati.

Osnovna načela zagotavljanja kakovosti, dobre proizvodne prakse, kontrole kakovosti in vodenja kakovosti tveganja so med seboj povezani.

6.2.1 Zagotavljanje kakovosti

Zagotavljanje kakovosti je širok pojem, ki pokriva vse dejavnike, ki posamezno ali skupaj vplivajo na kakovost produkta. Zagotavljanje kakovosti zato vključuje načela dobre proizvodne prakse in druge dejavnike izven obsega teh smernic.

Sistem zagotavljanja kakovosti obsega:

1. proizvodnjo farmacevtskih izdelkov v skladu z načeli dobre proizvodne prakse;
2. jasno opredelitev proizvodnje in nadzora delovanja;
3. jasno določene vodstvene odgovornosti;
4. zagotovitev vsega potrebnega za proizvodnjo, dobavo in uporabo pravih surovin in obojnine;
5. kontrolo polizdelkov in vmesnih procesov ter izvajanje validacij;
6. pravilno proizvodnjo in kontrolo končnih izdelkov;
7. da zdravila ne gredo v prodajo preden odgovorna in pooblaščen osebja za sproščanje ne potrdi, da je bila vsaka serija proizvedena in nadzorovana v skladu z zahtevami dovoljenja za promet in ostalimi predpisi, pomembnimi za proizvodnjo, kontrolo in sprostitev farmacevtskih pripravkov;
8. ukrepe, ki zagotavljajo shranjevanje in distribucijo zdravil, tako da se kakovost ohranja tekom roka uporabe;
9. postopek za notranji nadzor in/ali revizijo kakovosti, ki redno ocenjuje učinkovitost in uporabnost sistema zagotavljanja kakovosti.

6.2.2 Dobra proizvodna praksa za zdravila

Osnovne zahteve dobre proizvodne prakse so:

1. vsi proizvodni procesi so jasno določeni in sistematično pregledani z vidika izkušenj; dokazano je, da so sposobni proizvajati zdravila, ki ustrezajo njihovi specifikaciji in so zahtevane kakovosti;
2. kritične faze proizvodnega procesa in signifikantne spremembe je potrebno validirati;
3. potrebno je zagotoviti tudi ustrezno usposobljeno in izobraženo osebje, primerne prostore, ustrezno opremo in storitve, pravilne surovine, vsebnike in oznake, odobrene postopke in navodila ter ustrezno shranjevanje in transport;
4. navodila in postopki so opisani v razumljivem, strokovnem in nedvoumnem jeziku;
5. izvajalci morajo biti ustrezno usposobljeni za izvajanje postopkov;
6. med proizvodnim postopkom se vodijo evidence, ki dokazujejo, da so bili izvedeni vsi koraki določenega postopka;
7. vodijo se zapisi, ki omogočajo popolno sledljivost serije;
8. med distribucijo zdravil je tveganje za vpliv na kakovost izdelka minimalno;
9. zagotoviti je treba sistem za odpoklic izdelka;
10. vse reklamacije je potrebno raziskati in ugotoviti vzroke napak in izvesti ukrepe, da se v prihodnje preprečijo.

6.2.3 Kontrola kakovosti

Kontrola kakovosti je del DPP, ki se nanaša na vzorce, specifikacije in testiranje ter na organizacijo, dokumentacijo in postopke, ki zagotavljajo, da so potrebni testi narejeni in da surovine niso sproščene za uporabo ter končni izdelki niso sproščeni za prodajo, dokler tega ni odobrila pooblaščenca oseba za sproščanje (QP).

Osnovne zahteve kontrole kakovosti so:

1. na voljo mora biti ustrezna oprema, usposobljeno osebje in odobreni postopki za vzorčenje, preglede in testiranje vhodnih surovin, ovojnine, polizdelkov, izdelkov "in bulk" ter končnih izdelkov;
2. vzorčenje izvaja osebje z metodami, ki jih odobri sistem kontrole kakovosti;
3. vse metode morajo biti validirane;
4. zapisi dokazujejo, da so bili dejansko izvedeni vsi zahtevani pregledi, vzorčenje in testiranja; vsa odstopanja so v celoti evidentirana in raziskana;

5. končni izdelki vsebujejo zdravilne učinkovine v kvalitativni in kvantitativni sestavi kot je navedeno v specifikaciji izdelka; so ustrezne čistote in pakirani v ustrezno ovojnino in pravilno označeni;
6. vodenje evidenc o rezultatih inšpekcijskih pregledov in testiranju surovin, polizdelkov, izdelkov "in bulk" in končnih izdelkov je uradno ocenjeno glede na specifikacijo; ocena produkta vključuje pregled in ocenjevanje ustrezne dokumentacije in oceno odstopanj od opredeljenih postopkov;
7. pred sprostitvijo serije mora le-to odobriti QP;
8. obdržati je treba referenčne oziroma zadržane vzorce (kontra vzorce), ki omogočajo prihodnja testiranja izdelkov.

6.2.4 Pregled kakovosti izdelka

Redne preglede vseh licenčnih zdravil je treba izvajati z namenom preverjanja skladnosti obstoječega procesa, ustreznosti sedanjih specifikacij za vhodne snovi in končne izdelke. Takšni pregledi se običajno izvajajo in dokumentirajo vsako leto ob upoštevanju prejšnje ocene ter morajo vključevati vsaj:

1. pregled vhodnih surovin, vključno z embalažo, posebno tiste iz novih virov;
2. pregled kritičnih procesnih kontrol in kontrol končnih izdelkov;
3. pregled vseh serij, ki niso izpolnile zahtev specifikacije in njihovo preiskavo;
4. pregled vseh pomembnih odstopanj in neskladnosti, z njimi povezanih preiskav in posledične učinkovitosti sprejetih korektivnih in preventivnih ukrepov;
5. pregled vseh sprememb postopkov ali analiznih metod;
6. pregled variacij (poslanih, odobrenih in zavrženih);
7. pregled rezultatov programa stabilnosti;
8. pregled vseh vrnitev, reklamacij in odpoklicev povezanih s kakovostjo;
9. pregled ustreznosti vseh prejšnjih korektivnih ukrepov procesov ali opreme;
10. pregled obveznosti po začetku trženja za nova dovoljenja za promet in variacije;
11. pregled kvalifikacijskega statusa ustrezne opreme in pripomočkov;
12. pregled vseh pogodbenih dogovorov.

Proizvajalec in imetnik dovoljenja za promet morata oceniti rezultate tega pregleda. Če se razlikujejo, je treba sprejeti korektivne in preventivne ukrepe, katerih razlogi morajo biti ustrezno dokumentirani. Dogovorjene ukrepe je potrebno izpolniti pravočasno in učinkovito.

6.2.5 Kakovost upravljanja s tveganji

Kakovost upravljanja s tveganji je sistematičen proces za ocenjevanje, kontrolo, komunikacije in pregled tveganj pri doseganju kakovosti zdravila. Lahko se uporablja proaktivno ali retrospektivno.

Sistem obvladovanja tveganj mora zagotoviti, da:

- ocena tveganja za kakovost temelji na znanstvenih spoznanjih in izkušnjah ter se navezuje na zaščito bolnika;
- raven prizadevanj, formalnost in dokumentacija kakovosti upravljanja s tveganji so sorazmerni s stopnjo tveganja.

Evropska DPP		Kitajska DPP
Poglavje	Podobnosti	
Zagotavljanje kakovosti in kontrola kakovosti	Oba predstavitelja koncepte zagotavljanja in kontrole kakovosti na podoben način.	
	Razlike	
Zagotavljanje kakovosti	Zahteva kontrolo polizdelkov, kontrolo vmesnih procesov in izvajanje validacij.	Omenja samo kontrolo polizdelkov in v posebni točki zahteva izvajanje validacij in potrjevanja.
	Pooblaščen osebja za sproščanje (QP) mora pred sprostitvijo izdelka na trg potrditi, da je izdelek skladen z zahtevami DPP in dovoljenjem za promet.	Omeni samo, da serija ne sme biti sproščena brez dovoljenja QP, ne pa kaj mora ta potrditi.
Pregled kakovosti izdelka	To podpoglavje vsebuje v tem poglavju.	Zahteve za pregled kakovosti izdelka navaja v 10. poglavju <i>Kontrola kakovosti in zagotavljanje kakovosti.</i>
Kakovost upravljanja s tveganji	Omenja zaščito bolnika.	Ne omenja zaščite bolnika.

6.3 Poglavje 2: Osebjje (Personnel)

To poglavje ustreza poglavju 3: Organizacija in osebjje v kitajski DPP.

Vzpostavitev in vzdrževanje zadovoljivega sistema zagotavljanja kakovosti in pravilne proizvodnje zdravil je odvisno od ljudi, zato morajo biti odgovornosti posameznika jasno določene. Vse osebjje se mora zavedati načel dobre proizvodne prakse, ki jih zadevajo, in biti deležno začetnega in nadaljnega usposabljanja.

Proizvajalec mora imeti zadostno število osebjja z ustreznimi kvalifikacijami in izkušnjami. Odgovornost posameznika ne sme biti preobsežna, saj to lahko predstavlja tveganje za kakovost.

6.3.1 Ključno osebjje

Ključni osebi sta vodja proizvodnje in vodja zagotavljanja kakovosti. Ta dva oddelka morata biti neodvisna drug od drugega. Odgovornost za sproščanje izdelka pa nosi pooblaščen oseba za sproščanje.

Dolžnosti **pooblaščen osebe za sproščanje** so (v celoti opisane v 51. členu Direktive 2001/83/EC):

- za zdravila izdelana v Evropski uniji mora pooblaščen oseba za sproščanje zagotoviti, da je bila vsaka serija proizvedena in testirana v skladu z direktivami in dovoljenjem za promet,
- za izdelke uvožene v Evropsko unijo mora zagotoviti testiranje vsake serije v državi uvoznici,
- potrditi mora, da so bili vsi postopki opravljeni, preden je bila posamezna serija sproščena.

Osebe, odgovorne za te naloge, morajo izpolnjevati zahteve, določene v 49. členu direktive 2001/82/EC. Njene naloge so lahko prenesene, a samo na drugo pooblaščen osebo.

Vodja proizvodnje ima naslednje naloge:

- zagotoviti, da so izdelki proizvedeni in skladiščeni v skladu z dokumentacijo,
- potrditi navodila za proizvodnjo in zagotoviti njihovo dosledno izvajanje,
- zagotoviti, da pooblaščen oseba oceni in podpiše proizvodne evidence preden so poslani na oddelek za nadzor kakovosti,
- preverjanje vzdrževanja oddelka, prostorov in opreme,
- zagotoviti, da so narejene ustrezne validacije,

- zagotoviti, da se izvaja začetno in nadaljevalno usposabljanje osebja njegovega oddelka.

Vodja oddelka za nadzor kakovosti ima naslednje odgovornosti:

- odobritev oziroma zavrnitev vhodne surovine, ovojnine, polizdelkov, izdelkov "in bulk" ter končnih izdelkov,
- ocenitev zapisov o seriji,
- zagotoviti, da so izvedena vsa potrebna testiranja,
- odobritev specifikacij, metod testiranja in drugih postopov za nadzor kakovosti,
- zagotoviti, da so narejene ustrezne variacije, nadzorovati svoj oddelek in zagotoviti potrebna izobraževanja in usposabljanja.

Vodja proizvodnje in nadzora kakovosti imata tudi nekaj skupnih odgovornosti. Npr.: spremljanje in nadzor proizvodnega okolja, procesna validacija, usposabljanje, hranjenje evidenc ...

6.3.2 Izpopolnjevanje znanja

Proizvajalec mora zagotoviti usposabljanje za vse osebje, ki bi lahko s svojimi dejavnostmi vplivalo na kakovost izdelka. Poleg osnovnega izobraževanja o DPP se mora novo zaposleno osebje poučiti tudi o nalogah, ki jih bo izvajalo. Osebje, ki dela v sterilnih prostorih ali s strupenimi snovmi, mora biti posebej izobraženo. Obiskovalci in neustrezno usposobljeno osebje se naj ne bi zadrževali v proizvodnih oddelkih in oddelkih za nadzor kakovosti. Če je to nujno, jih je treba najprej ustrezno izobraziti o osebni higieni in zaščitni obleki.

6.3.3 Osebna higiena

Vzpostaviti je treba podrobne higienske programe, ki so prilagojeni različnim potrebam v tovarni. Morajo vključevati postopke, ki se nanašajo na zdravje, higiensko prakso in oblačila za osebje. Te postopke mora vsaka oseba, ki se zadržuje v proizvodnih ali kontrolnih prostorih, razumeti in jim strogo slediti.

Vse osebje mora imeti pred zaposlitvijo zdravniški pregled. Zagotoviti je treba, da se osebe z infekcijskimi okužbami in odprtimi ranami ne ukvarjajo s proizvodnjo zdravil.

Vsaka oseba, ki vstopi v proizvodna območja, mora nositi ustrezna zaščitna oblačila. Na območju proizvodnje je prepovedano jesti, piti, žvečiti in kaditi. Treba se je izogibati neposrednemu stiku rok in proizvoda oziroma kateregakoli dela opreme.

Posebne zahteve za delo v sterilnih prostorih so navedene v Dodatku 1.

Evropska DPP	Kitajska DPP
Podobnosti	
Vse osebe mora biti seznanjeno z načeli dobre proizvodne prakse in usposobljeno za opravljanje svojih dolžnosti. Tako Kitajska kot Evropska DPP zahtevata, da se usposabljanja izvajajo na začetku zaposlitve in potem periodično naprej. Oba zahtevata občasno preverjanje znanja.	
Razlike	
Obe opisujeta dolžnosti vodje proizvodnje, vodje kontrole kakovosti in pooblašcene osebe za sproščanje.	Navaja tudi zahtevano izobrazbo vodje proizvodnje (diploma farmacije oziroma podobne smeri, vsaj 3 leta izkušenj s proizvodnjo zdravil, od tega vsaj eno leto v vodstvu proizvodnje), vodje kontrole kakovosti (diploma farmacije oziroma podobne smeri, najmanj 5 let izkušenj v farmacevtski proizvodnji in kontroli kakovosti zdravil, od tega vsaj eno leto v vodstvu kontrole kakovosti, profesionalno znanje s področja proizvodnje zdravil) in pooblašcene osebe za sproščanje (diploma farmacije oziroma podobne smeri, najmanj 5 let izkušenj v farmacevtski proizvodnji in kontroli kakovosti, sodelovanje v procesni kontroli in analizi kakovosti).
Omenja usposabljanje vseh oseb, ki delajo v proizvodnih prostorih - tudi tehničnega osebja, čistilk, vzdrževalcev ...	Omenja samo usposabljanje oseb, povezanih s farmacevtsko proizvodnjo in kontrolo kakovosti.
Zahteva zdravniški pregled na začetku in nato po potrebi .	Zahteva zdravniški pregled na začetku in nato vsaj enkrat na leto .
Vodja oddelka za nadzor kakovosti ne more biti hkrati oseba odgovorna za sproščanje.	Vodja oddelka za nadzor kakovosti je lahko hkrati oseba odgovorna za sproščanje.

6.4 Poglavje 3: Delovni prostori in oprema (Premises and Equipment)

To poglavje ustreza poglavju 4: Delovni prostori in enote in poglavju 5: Oprema v kitajski DPP

Prostori in oprema morajo biti nameščeni, oblikovani, zgrajeni, prilagojeni in vzdrževani tako, da ustrezajo dejavnostim, ki se izvajajo. Njihova postavitve in oblika morata težiti k čim večjemu zmanjševanju napak in omogočati učinkovito čiščenje ter vzdrževanje, da se prepreči navzkrižna kontaminacija, kopičenje prahu in umazanije ter karkoli kar bi lahko neugodno vplivalo na kakovost izdelkov.

6.4.1 Delovni prostori

Delovne prostore je potrebno skrbno vzdrževati in zagotoviti, da popravila in vzdrževanje ne predstavljajo nevarnosti za kakovost izdelkov. Treba jih je očistiti in razkužiti po podrobno opisanih postopkih.

Osvetlitev, temperatura, vlažnost in prezračevanje morajo biti ustrezni ter ne smejo vplivati (posredno ali neposredno) na farmacevtske izdelke.

Prostori morajo biti izdelani tako, da omogočajo maksimalno zaščito pred vdorom žuželk ali drugih živali.

Treba je zagotoviti, da je onemogočen vstop nepooblaščenim osebam.

Poglavje razdeli prostore na naslednje:

- proizvodne prostore,
- skladiščne prostore,
- prostore za kontrolo kakovosti in
- pomožne prostore.

6.4.2 Proizvodni prostori

Za proizvodnjo posameznih zdravil kot visoko aktivni (npr. penicilini) in biološki pripravki morajo biti na voljo namenski in samostojni objekti, da preprečimo navzkrižno kontaminacijo in s tem resno zdravstveno tveganje.

Proizvodnja določenih učinkovin kot so npr. nekateri antibiotiki, hormoni, citotoksična zdravila, ne sme potekati v istih prostorih razen, če omogočimo časovno ločeno proizvodnjo z ustrezno validacijo. Proizvodnja strupov in pesticidov ne sme potekati v istih prostorih kot proizvodnja farmacevtskih pripravkov.

Pri načrtovanju delovnih prostorov je treba upoštevati zaporedje delovnih procesov. Prostori morajo biti razporejeni tako, da se zmanjša tveganje zamenjave med različnimi zdravili in njihovimi sestavinami, da se prepreči navzkrižna kontaminacija in zmanjša tveganje za opustitev ali napačno uporabo katerega koli od korakov proizvodnje in nadzora.

Kjer so surovine, izdelki in polizdelki izpostavljeni okolju, morajo biti notranje površine (stene, tla in stropi) gladke in naj omogočajo enostavno in učinkovito čiščenje.

Cevni, električni in prezračevalni sistemi morajo biti zasnovani tako, da se izognemo oblikovanju vdolbin, ki jih je težko očistiti. Če je le mogoče, naj bodo za vzdrževanje dostopni od zunaj. Odtoki morajo biti primerne velikosti in z zaporami. V proizvodnih prostorih mora biti učinkovit sistem prezračevanja in oprema za kontrolo zraka.

Tehtanje vhodnih surovin se izvaja v ločenem prostoru. V primerih, kjer nastaja prah (npr. med vzorčenjem, tehtanjem, mešanjem ...), je potrebno preprečiti navzkrižno kontaminacijo.

Prostori za pakiranje farmacevtskih pripravkov morajo biti oblikovani tako, da se prepreči zamenjava ali navzkrižna kontaminacija.

Proizvodni prostori morajo biti dobro osvetljeni.

Nadzor v fazah proizvodnje se lahko izvede na območju proizvodnje pod pogojem, da ni nikakršnega tveganja za proizvodnjo.

6.4.3 Skladiščni prostori

Skladiščni prostori morajo biti dovolj veliki, da omogočajo urejeno shranjevanje različnih vrst surovin in izdelkov. Treba jih je oblikovati in prilagoditi, da se zagotovi ustrezne pogoje za shranjevanje. Treba je zagotoviti posebne pogoje shranjevanja, kjer se le-ti zahtevajo.

Izdelki morajo biti zaščiteni pred vremenskimi vplivi med sprejemom in odpremo. Če skladiščenje zahteva karantenski status, ga je treba zagotoviti in omejiti dostop na pooblaščen osebje.

Prostori za vzorčenje vhodnih surovin morajo biti ločeni od skladiščnih prostorov. Če pa vzorčenje poteka v skladiščnih prostorih, ga je treba opraviti na tak način, da se prepreči kontaminacija ali navzkrižna kontaminacija.

Zavrnjene surovine in izdelki morajo biti skladiščeni v ločenih prostorih.

Visoko aktivne surovine ali proizvodi morajo biti skladiščeni v varnih in varovanih prostorih.

Posebno pozornost je potrebno nameniti skladiščenju embalaže, saj lahko hitro pride do zamenjave zaradi podobnosti le-te.

6.4.4 Prostori za kontrolo kakovosti

Laboratoriji za nadzor kakovosti morajo biti ločeni od proizvodnih območij. To je zlasti pomembno za laboratorije za nadzor bioloških zdravil, mikrobiološki nadzor in nadzor radioaktivnih izotopov, ki jih je prav tako potrebno ločiti drug od drugega.

Kontrolni laboratoriji morajo biti zasnovani tako, da ustrezajo dejavnostim, ki se izvajajo v njih. Na voljo mora biti dovolj prostora, da se prepreči kontaminacija in navzkrižna kontaminacija.

Posebne zahteve veljajo za laboratorije, kjer delamo z biološkimi in radioaktivnimi vzorci.

6.4.5 Pomožni prostori

Prostori za počitek in osvežitev morajo biti ločeni od ostalih območij.

Prostori za preoblačenje, umivanje in sanitarije morajo biti hitro dostopni.

Vzdrževalne delavnice morajo biti ločene od proizvodnih območij.

Prostori, kjer so živali, morajo biti dobro ločeni od ostalih prostorov.

Evropska DPP		Kitajska DPP	
	Podobnosti		
	Prostori in oprema morajo biti nameščeni, oblikovani, zgrajeni, prilagojeni in vzdrževani tako, da ustrezajo dejavnostim, ki se izvajajo. Njihova postavitev in oblika morata težiti k preprečevanju napak. Omogočajo učinkovito čiščenje in vzdrževanje ter s tem preprečitev navzkrižne kontaminacije.		
	Razlike		
Proizvodni prostori	Omenja, da mora biti proizvodnja visoko aktivnih (npr. penicilinov) in bioloških izdelkov ločena od drugih proizvodnih procesov.	Poleg tega omenja, da mora proizvodnja penicilinov zaradi velike količine prahu potekati v prostorih s podtlakom . Prezračevanje teh prostorov mora biti ločeno od ostalih.	

Evropska DPP		Kitajska DPP
	Podrobna obravnava v nekaterih dodatkih (npr. Dodatek 1 za proizvodnjo sterilnih izdelkov ...).	Zahteva razliko v tlakih med sterilnimi in nesterilnimi prostori (10 Pa).
	Pri načrtovanju delovnih prostorov je treba upoštevati zaporedje delovnih procesov .	Te zahteve ne omenja.
	V katerih razredih poteka proizvodnja določene farmacevtske oblike in pogoji razredov A-D so definirani v Dodatku 1.	Peroralne tekoče in trdne farmacevtske oblike, svečke, dermalni in ostali nesterilni produkti se proizvajajo v prostorih razreda D .
Prostori za kontrolo kakovosti in pomožni prostori	V poglavju Pomožni prostori omenja samo, da morajo biti prostori za živali ločeni od ostalih.	To omenja v poglavju Prostori za kontrolo kakovosti. Poleg tega zahteva, da so prostori namenjeni poskusom na živalih oblikovani, kot zahtevajo uredbe in opremljeni z ločenimi sistemi za prezračevanje in namenskimi kanali za živali .

6.4.6 Oprema

Poglavje o opremi je v kitajski DPP ločeno od poglavja o delovnih prostorih, zato ga bomo tudi mi obravnavali posebej.

Proizvodna oprema mora biti zasnovana, nameščena in vzdrževana tako, da ustreza svojim namenom. Popravilo in vzdrževanje operacij ne sme predstavljati nevarnosti za kakovost izdelkov. Oprema mora biti zasnovana tako, da jo lahko enostavno in temeljito očistimo. Treba jo je očistiti v skladu s podrobnimi postopki (SOP-i). Oprema za pranje ne sme biti vir kontaminacije.

Oprema mora biti nameščena tako, da se prepreči vsako tveganje za napake ali kontaminacije. Ne sme predstavljati nevarnosti za izdelke. Deli proizvodne opreme, ki prihajajo v stik z zdravilom, ne smejo biti reaktivni, aditivni ali absorptivni.

Opremo za tehtanje, merjenje, dokumentiranje in kontrolo je treba kalibrirati v določenih časovnih intervalih. Evidence takih testov je potrebno hraniti.

Cevovodi morajo biti označeni in kazati smer toka.

Pokvarjeno opremo je treba, če je le mogoče, odstraniti iz proizvodnje in področja nadzora kakovosti, ali vsaj jasno označiti, da je pokvarjena.

Kvalifikacije in validacije so opisane v dodatku 15, računalniški sistemi pa v dodatku 11.

Podobnosti
Oba zahtevata, da mora biti proizvodna oprema oblikovana, umeščena in vzdrževana, tako da služi svojemu namenu in preprečuje možnost napak in kontaminacije. Vzdrževanje in čiščenje opreme ne sme vplivati na kakovost izdelkov. Čiščenje izvajamo po podrobno opisanih SOP-ih.
Razlike
Kitajska DPP navaja nekatera področja mnogo jasneje in podrobneje . Na primer: - Omenja področje maziv in hladilnih sredstev: Maziva in hladilna sredstva, ki se uporabljajo za opremo, ne smejo povzročiti kontaminacije učinkovine ali vsebnikov. Treba je spodbujati uporabo maziv na osnovi hrane ali podobnega razreda. - Poseben odstavek (št. 78) je namenjen proizvodnim kalupov - modelov (nakup, pregled in prevzem, skladiščenje, vzdrževanje, izdaja in zavrženje, dokumentacija). - Podrobno opiše postopke za čiščenje opreme: Proizvodno opremo je treba čistiti v skladu s podrobno opisanimi postopki. SOP za čiščenje opreme mora določiti naslednje: posebne in popolne metode čiščenja, čiščenje orodij in opreme, ime čistilnega sredstva in način priprave, način za odstranitev identifikacije prejšnje serije, način za zaščito očiščene opreme pred kontaminacijo, metodo za testiranje stanja čistoče opreme pred uporabo. Operaterji lahko čistijo opremo vseh vrst na ponovljiv način. Če je opremo potrebno sestaviti, morajo biti določeni zaporedni koraki montaže; če je opremo potrebno sterilizirati, morajo biti navedeni koraki sterilizacije;

določeno mora biti, koliko časa po končani uporabi pred čiščenjem lahko oprema stoji.

- Označen mora biti status proizvodne opreme za identifikacijo kode opreme in informacij o izdelku (kot so ime, specifikacija in številka serije). Oprema, ki trenutno ni v uporabi mora biti označena s statusom "čiščenje".
- Posebno poglavje o kalibraciji: Tako kot EU-DPP navaja, da je potrebno opremo kalibrirati v določenih časovnih intervalih. Poleg tega omenja kalibracijske standarde - morajo ustrezati nacionalnim uredbam. Ime, številka, datum izteka roka in številka certifikata morajo biti navedeni v evidencah o kalibracijah. Naveden mora biti čas preteka kalibracije na opremi za merjenje, tehtanje, zapisovanje in kontrolo. Če je oprema izven tega časa, se ne sme uporabljati.
- Kitajska DPP v poglavju o opremi opisuje tudi vodo za proizvodnjo. To je v sklopu Evropske DPP opisano v Delu II - Dobra proizvodna praksa za učinkovine.

6.5 Poglavje 4: Dokumentacija (Documentation)

To poglavje ustreza poglavju 8: Vodenje dokumentacije v kitajski DPP.

Dobra dokumentacija predstavlja bistveni del zagotavljanja kakovosti in je ključnega pomena delovanja v skladu z zahtevami DPP. Dokumentacija lahko obstaja v različnih oblikah in sicer v papirni, elektronski in tudi fotografski. Glavni cilj mora biti ustanovitev nadzora in spremljanje dejavnosti, ki neposredno ali posredno vplivajo na vse vidike kakovosti zdravil.

Obstajata dve glavni vrsti dokumentacije, ki se uporabljata za upravljanje skladnosti DPP: navodila (smernice, zahteve) in zapisi/poročila.

Potrebno je izvajati nadzor, da se zagotovi točnost, celovitost, dostopnost in razumljivost dokumentov. Navodila morajo biti brez napak in na voljo v pisni obliki.

Potrebna dokumentacija DPP:

- **Site Master File:** dokument, ki opisuje dejavnosti proizvajalca, povezane z DPP;
- **Navodila (smernica ali zahteve) po tipu:**
 - **Specifikacije:** Podrobno opišejo zahteve, ki jim morajo ustrezati surovine ali proizvodi uporabljeni ali pridobljeni med proizvodnjo; služijo kot osnova za vrednotenje kakovosti.
 - **Tehnološki postopki in navodila za proizvodnjo, pakiranje in testiranje:** določajo vse proizvodne, pakirne postopke, postopke za vzorčenje in postopke za testiranje.
 - **Standardno operativni postopki (SOP-i):** navodila za opravljanje določenih operacij.
 - **Protokoli:** dajejo navodila za izvajanje določenih diskretnih operacij.
 - **Tehnični sporazumi:** pogodbe med notranjimi in zunanjimi izvajalci.
- **Zapisniki/Vrste poročil:**
 - **Zapisniki:** Dokazi o različnih ukrepih, sprejetih za prikaz skladnosti z navodili.
 - **Analizni certifikati:** Povzetek rezultatov testiranja vhodnih surovin, polizdelkov ali končnih izdelkov in skladnost le-teh s specifikacijo.

- **Poročila:** dokumentirajo izvajanje posameznih vaj, projektov ali preiskav, skupaj z rezultati, ugotovitvami in priporočili.

6.5.1 Nastajanje in vodenje dokumentacije

Vse vrste dokumentov je potrebno opredeliti. Zahteve se nanašajo na vse vrste dokumentov enakovredno. Kompleksne sisteme je potrebno razumeti, dobro dokumentirati, validirati in ustrezno nadzirati.

Dokumenti morajo biti zasnovani, pripravljeni in pregledani natančno. Ujemati se morajo z ustreznimi poglavji dovoljenja za proizvodnjo in dovoljenja za promet. Razmnoževani dokumenti morajo biti enako kakovostni kot originali.

Dokumenti, ki vsebujejo navodila, morajo biti potrjeni s podpisom in datumom pooblaščne osebe. Imeti morajo nedvoumno vsebino in treba je opredeliti datum začetka veljavnosti.

Dokumente s področja vodenja kakovosti je treba redno pregledovati in obnavljati.

Ne smejo biti napisani ročno, razen v primeru, kjer je zahtevan vnos podatkov v posamezne rubrike. Potrebno je zagotoviti dovolj prostora za vnose in napisano mora biti jasno, čitljivo in na neizbrisljiv način.

Zapisnike je treba pisati sproti, tako da je omogočena sledljivost delovnih faz.

Vsako spremembo v dokumentu je treba podpisati in datirati.

Jasno mora biti opredeljeno, kje se nahaja zapis posamezne proizvodne dejavnosti.

Posebne zahteve veljajo za dokumentacijo serije, ki jo je treba hraniti eno leto po izteku roka uporabnosti serije ali pet let po odobritvi serije s strani odgovorne osebe za sproščanje (tisto, kar je daljše). V primeru medicinskih raziskav je treba dokumentacijo hraniti najmanj pet let po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preizkušanja, v katerem je bila serija uporabljena. Nadaljnje zahteve o hranjenju dokumentacije lahko določa zakonodaja glede na posebne vrste izdelkov.

Za druge vrste dokumentacije je obdobje hrambe odvisno od poslovnih dejavnosti, ki jih dokumentacija podpira. Kritično dokumentacijo (npr. v zvezi z validacijo in stabilnostjo), ki potrjuje podatke v dovoljenju za promet, je treba hraniti za čas veljavnosti dovoljenja.

DPP v EU zahteva naslednjo dokumentacijo:

- **Specifikacije za vhodne surovine in ovojnino:** vsebovati morajo opis surovin, navodila za vzorčenje in testiranje, podatke o zahtevani količini in kakovosti,

pogoje shranjevanja in varnostne ukrepe, najdaljši čas shranjevanja pred ponovnim pregledom.

- **Specifikacije za polizdelke in izdelke "in bulk":** dosegljive morajo biti za pomembne faze in biti podobne specifikacijam za vhodne surovine in končne izdelke.
- **Specifikacije za končne izdelke:** vsebovati morajo ime izdelka, formulo, opis farmacevtske oblike, navodila za vzorčenje in testiranje, kvalitativne in kvantitativne zahteve, pogoje shranjevanja in rok uporabe.
- **Tehnološki in proizvodni postopek**
- **Navodila za pakiranje**
- **Zapisniki o proizvodni seriji**
- **Zapisniki o pakiranju serije**
- **Postopki in zapisniki:** prejem vhodnih surovin, vzorčenje, testiranje in drugo.

Evropska DPP		Kitajska DPP	
Podobnosti			
Pri obeh je dokumentacija zelo pomembna pri zagotavljanju kakovosti in ključnega pomena pri delovanju v skladu z zahtevami DPP. Dokumentacija lahko obstaja v elektronski ali papirnati obliki. Obe zahtevata, da dokumente podpiše za to odgovorna oseba in da je na njih naveden datum veljavnosti. Dokumente je treba redno obnavljati oziroma nadgrajevati.			
Razlike			
Zapiske serije je treba hraniti eno leto po preteku roka uporabe oziroma vsaj pet let po odobritvi serije s strani pooblaščen osebe za sproščanje (kar je dlje).		Zapiske serije je treba hraniti eno leto po preteku roka uporabe .	
Omenja koliko časa mora hraniti dokumentacijo v primeru medicinskih raziskav (vsaj pet let po zadnjem kliničnem testiranju).		Teh zahtev ne podaja.	

Evropska DPP	Kitajska DPP
Omenja hranjenje kritične dokumentacije (stabilnost, validacija ...).	Tega ne omenja.
Za vsako serijo je treba voditi zapisnike o proizvodnji serije - podane zahteve, kaj morajo ti zapisniki vsebovati.	Prav tako zahteva, da se vodijo zapiski o proizvodnji vsake serije. Poleg zahtev kaj morajo ti zapisniki vsebovati (primerljive z EU DPP) zahteva, da so ime, specifikacija in številka serije podani na vsaki strani teh zapisnikov.

6.6 Poglavje 5: Proizvodnja (Production)

To poglavje ustreza poglavju 9: Vodenje proizvodnje in poglavju 7 Kvalifikacija in validacija v kitajski DPP.

Proizvodne operacije morajo slediti jasno določenim postopkom, biti v skladu z načeli dobre proizvodne prakse in biti v skladu z dovoljenjem za proizvodnjo in promet z zdravilom.

Proizvodnja mora potekati pod nadzorom za to pristojnih ljudi. Ravnanje z izdelki in materiali kot so sprejemanje, vzorčenje, skladiščenje, označevanje, pakiranje in distribucija, je treba narediti v skladu s pisnimi postopki in navodili.

Vse dohodne materiale je potrebno preveriti in s tem zagotoviti, da pošiljka ustreza naročilu.

Dohodni materiali in končni izdelki morajo biti ločeni.

Vse surovine in izdelki morajo biti shranjeni pod ustreznimi pogoji, ki jih določi proizvajalec.

Proizvodnih operacij na različnih izdelkih se ne sme izvajati istočasno ali zaporedoma v istem prostoru, razen če ni nevarnosti za navzkrižno kontaminacijo.

Na vsaki stopnji proizvodnje je treba izdelke zaščititi pred mikrobi in drugimi okužbami.

Pri delu s suhimi materiali in izdelki je treba upoštevati previdnostne ukrepe za preprečevanje nastajanja in širjenja prahu.

Vsi materiali na transportnih zabojnikih morajo biti med proizvodnjo označeni z navedbo izdelka ali materiala, jakostjo (po potrebi) in serijsko številko.

Oznake, ki se uporabljajo za zabojnike, opremo ali prostore morajo biti jasne, nedvoumne in v dogovorjenem formatu podjetja.

Kolikor je le mogoče, se je potrebno izogniti vsakemu odstopanju od navodil ali postopkov. Če pride do odstopanja, mora to pisno odobriti za to pristojna oseba v sodelovanju z oddelkom za nadzor kakovosti, kadar je to potrebno.

Dostop do proizvodnih prostorov je treba omejiti na pooblaščen osebje.

6.6.1 Preprečevanje navzkrižne kontaminacije v proizvodnji

V tem poglavju je opisano, kako preprečiti navzkrižno kontaminacijo. Tveganje za le-to izhaja iz nenadzorovanega sproščanja prahu, plinov, hlapov, pršil ali organizmov v ozračje. Najbolj pomembna je preprečitev navzkrižne kontaminacije pri farmacevtskih oblikah za

injiciranje in infundiranje ter pri izdelkih, ki jih dajemo v visokih doziranjih skozi daljši čas.

Navzkrižni kontaminaciji se lahko izognemo z ustreznimi tehničnimi in organizacijskimi ukrepi, na primer:

- Proizvodnja v ločenih območjih (pri proizvodnji penicilinov, živih cepiv, živih bakterijskih pripravkov in nekaterih drugih biotehnoloških izdelkov). Lahko pa zagotovimo časovno ločeno proizvodnjo, po kateri mora biti izvedeno ustrezno čiščenje.
- Vgrajene morajo biti ustrezne zračne zapore in primerno odvajanje zraka.
- Preprečiti je treba onesnaževanje zaradi ponovnega vstopa nezadostno obdelanega zraka.
- Znotraj območij, kjer poteka proizvodnja izdelkov z večjim tveganjem navzkrižne kontaminacije, je potrebno nositi ustrezno zaščitno obleko.
- Posebno pozornost je treba nameniti učinkovitemu čiščenju.

6.6.2 Validacija

Vsak nov postopek proizvodnje je treba z metodo predpriprave dokazati, da je primeren za redno proizvodnjo. Validirati je potrebno tudi vsako spremembo opreme ali materialov, ki lahko vpliva na kakovost proizvodov in/ali ponovljivost procesa. Procese in postopke je potrebo občasno ponovno validirati, da dokažemo, da so zmožni doseganja predpisanih rezultatov.

Kvalifikacija in validacija sta podrobneje predstavljeni v *Dodatku 15: Kvalifikacija in validacija*. Tu so opisana načela kvalifikacije in validacije, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil:

- kaj mora vsebovati VMP (Validation Master Plan),
- vrste kvalifikacij: kvalifikacija načrtovanja (DQ), kvalifikacija postavitve (IQ), kvalifikacija delovanja (OQ), kvalifikacija po zagonu (PQ),
- vrste validacij (prospektna, sprotna, retrospektivna validacija, validacija čiščenja, kontrola sprememb in revalidacija).

6.6.3 Vhodne surovine

Nakup surovin je pomembna operacija, ki jo mora izvajati osebje, ki ima posebno in temeljito poznavanje dobaviteljev. Vhodne surovine se morajo nabavljati pri odobrenih dobaviteljih z ustrezno specifikacijo. Kadar je to mogoče, se dobavljajo neposredno od

proizvajalcev. Pri vsaki dostavi je potrebno preveriti ustreznost pakiranja in skladnost z dobaviteljevimi označbami. Kadar je dobava ene učinkovine sestavljena iz različnih serij, je potrebno obravnavati in ovrednotiti vsako serijo posebej.

Vhodne surovine v skladiščnem prostoru morajo biti ustrezno označene. Etikete morajo vsebovati naslednje podatke:

- ime izdelka in kodo,
- številka serije, dane ob prejemu,
- kjer je to primerno, stanje vsebine (npr. v karanteni, na testu, zavrnjeno ...).
- rok uporabe oziroma rok retestiranja.

Uporabimo lahko samo surovine, ki jih je odobril oddelek za nadzor kakovosti in so znotraj roka uporabe.

6.6.4 Polizdelki in izdelki "in bulk"

Pred začetkom kateregakoli proizvodnega postopka je treba zagotoviti, da so delovno območje in oprema čisti in brez kakršnihkoli vhodnih surovin, izdelkov, ostankov ali dokumentov, ki niso potrebni za tekoče delo. Treba je opraviti procesne kontrole in nadzor okolja ter vsako odstopanje od pričakovanega izkoristka raziskati in dokumentirati.

6.6.5 Ovojnina

Kakovost materialov za ovojnino je pomembna tako kot kakovost vhodnih surovin. Posebno pozornost je treba nameniti tiskani ovojnini, saj lahko pride do zamenjave, ki ima lahko hude posledice. Ovojnino lahko tako izdaja le pooblaščen osebje, skladiščiti in prevažati pa jo je treba v zaprtih posodah.

Vsaki pošiljki ali seriji tiskane ali primarne embalaže je treba nameniti posebno referenčno številko ali identifikacijsko oznako. Staro embalažo je treba uničiti in to dokumentirati.

6.6.6 Pakiranje

Pri načrtovanju pakiranja je treba posebno pozornost nameniti zmanjšanju tveganja navzkrižne kontaminacije in zamenjave. Na vsaki embalažni postaji ali liniji mora biti označeno ime in serija zdravila, ki se obdeluje. Posode za polnjenje morajo biti pred polnjenjem zahtevane čistote. Polnjenju in pakiranju naj čim prej sledi označevanje. Posebno pozornost je treba nameniti signiranju (npr. rok uporabe, serijske številke ...). Izpisovanje je treba preverjati v rednih časovnih intervalih. Uporaba narezanih signatur in

dodatno tiskanje zunaj linije predstavljata dodatno tveganje za zamenjavo, zato raje kot narezane signature uporabimo samolepilne signature v kolutih. Tiskane informacije na ovojnini morajo biti jasne in odporne proti bledenju in brisanju. Nadzor med pakiranjem mora vključevati preverjanje: splošnega videza paketov, ali so paketi popolni, če so uporabljeni pravilni izdelki in ovojna, če je signiranje pravilno ter pravilno delovanje monitorjev pakirne linije. Vzorci, odvzeti stran od pakirne linije se ne smejo vrniti nazaj. Po zaključku pakiranja je treba neuporabljeno ovojno s serijsko številko uničiti in uničenje zabeležiti, ostalo neuporabljeno ovojno pa vrniti v skladišče.

6.6.7 Končni izdelki

Končne izdelke je treba shranjevati v karanteni, dokler proizvajalec ne določi, da se jih lahko sprostijo.

Po sprostitvi se mora končne izdelke shranjevati, kot določajo pogoji shranjevanja.

O sproščanju izdelkov na trg in nalogah pooblaščenih oseb za sproščanje govori Dodatek 16. Daje napotke za sproščanje s strani odgovorne osebe v Evropski skupnosti (EC - European Community), znotraj evropskega ekonomskega območja (EEA - European Economic Area) ali za izvoz.

Nanaša se predvsem na tiste primere, kjer je bila serija proizvedena na različnih lokacijah in z različnimi proizvajalci ter kjer je polizdelek ali medizdelek razdeljen na več kot eno serijo končnega produkta. Prav tako zajema sproščanje serij, ki so bile uvožene v EC/EEA.

6.6.8 Zavrneni, popravljeni in vrnjeni izdelki

Zavrnjene surovine in izdelki morajo biti jasno označeni in shranjeni v ločeno zaprtih prostorih. Treba jih je bodisi vrniti dobaviteljem ali, kjer je to primerno, predelati oziroma uničiti. Predelava zavrnenih izdelkov mora biti izjema. Dovoljena je le, če ne vpliva na kakovost končnega izdelka in če je to storjeno v skladu s predpisanim postopkom po oceni tveganja.

Izdelki, vrnjeni s trga morajo biti uničeni, razen, če je njihova kakovost brez dvoma zadovoljiva.

Evropska DPP		Kitajska DPP
	Podobnosti:	
	Pri obeh enake ključne zahteve glede preprečevanja navzkrižne kontaminacije in zamenjave.	
	Razlike:	
	Če je le mogoče, se je potrebno izogniti vsakemu odstopanju od postopkov in navodil. Če pa pride do odstopanja, ga mora odobriti za to pristojna oseba v sodelovanju z oddelkom za kontrolo kakovosti, kjer je to primerno.	Prav tako omenja, da se je potrebno izogniti odstopanjem . V primeru, kjer to ni mogoče, pa pravi samo, da je treba ravnati v skladu s postopki o odstopanju - nič ne omenja odobritev pristojne osebe in oddelka za kontrolo kakovosti.
Preprečevanje je navzkrižne kontaminacije v proizvodnji	Natančno opisuje, na kakšen način preprečujemo navzkrižno kontaminacijo. Najbolj nevarni so biološki pripravki z živimi organizmi, hormoni in citotoksične učinkovine.	Omenja samo, da se mora različne vrste izdelkov proizvajati ločeno .
	Ima podpoglavja: Preprečevanje navzkrižne kontaminacije v proizvodnji, Validacija, Vhodne surovine, Polizdelki in izdelki "in bulk", Ovojnina, Pakiranje, Končni izdelki in Zavrtnji, popravljeni in vrnjeni izdelki.	Ima samo podpoglavja: Preprečevanje navzkrižne kontaminacije v proizvodnji, Proizvodne operacije in Pakiranje, v posebnem poglavju obravnava Kvalifikacije in validacije.

Evropska DPP		Kitajska DPP
Proizvodne operacije	Kot navedeno zgoraj podrobno opisane zahteve pri posamezni stopnji proizvodnje.	Glede proizvodnih operacij zahteva: inšpekcijo pred začetkom proizvodnje , ki preveri, da na mestu proizvodnje ni izdelkov, surovin in dokumentov, ki se ne nanašajo na trenutno serijo. Preverijo tudi, če je oprema čista in v neaktivnem statusu. Vse to mora biti ustrezno dokumentirano . Zahteva ustrezno med procesno kontrolo in čiščenje po vsaki stopnji proizvodnje . Izpolnjeni morajo biti tudi formularji čiščenja , ki vsebujejo kodo prostora, ime produkta, številko serije, proizvodni proces, datum čiščenja, rezultate inšpekcije in podpise osebe, ki čisti ter preveri čistočo.
Pakiranje	Zahteve glede ovojnine in pakiranja .	Zahteve samo glede pakiranja - ujemanje z evropskimi.
Validacija in kvalifikacije	Podrobno predstavljeno v Dodatku 15. Vrste validacij: prospektivna (validacija, ki mora biti zaključena pred prihodom izdelka na trg), sprotna (validacija, ki jo izvajamo, ko je izdelek že na trgu in se istočasno še validira), retrospektivna (temelji na zbiranju podatkov redne kontrole oz. proizvodnje), validacija čiščenja, kontrola sprememb in revalidacija.	Podrobno predstavljeno v poglavju 6: Validacija in kvalifikacija. Kitajska DPP ne loči med sprotno in retrospektivno validacijo, temveč določa področje uporabe validacij v skladu s prejšnjo oceno tveganja.

6.7 Poglavje 6: Kontrola kakovosti (Quality Control)

To poglavje ustreza poglavju 10: Kontrola in zagotavljanje kakovosti v kitajski DPP.

Kontrola kakovosti zajema vzorčenje, testiranje, opredelitev specifikacij, dokumentacijo in vrednotenje izdelkov. Vse to zagotavlja, da izdelki niso sproščeni v rabo, dokler kakovost ni zadovoljiva. Za zagotavljanje kakovosti je ključna ločitev kontrole kakovosti od proizvodnje.

Vsak imetnik dovoljenja za promet mora imeti oddelek za nadzor kakovosti, ki mora biti neodvisen od drugih oddelkov in pod vodstvom osebe z ustreznimi izkušnjami in kvalifikacijami. Na voljo morajo biti ustrezna sredstva, ki zagotavljajo, da se nadzor kakovosti učinkovito in zanesljivo izvaja.

Glavne naloge vodje obvladovanja kakovosti smo povzeli že v drugem poglavju. Oddelek za kontrolo kakovosti kot celota ima tudi druge naloge, kot so:

- vzpostavitev, potrjevanje in izvajanje vseh postopkov nadzora kakovosti;
- hranjenje referenčnih vzorcev surovin in izdelkov (podrobneje obravnava Dodatek 19);
- zagotavljanje pravilnega označevanja embalaže;
- spremljanje stabilnosti izdelkov;
- sodelovanje pri preiskavi pritožb, povezanih s kakovostjo izdelka.

Končno poročilo o izdelku mora vključevati vse pomembne dejavnike, vključno s proizvodnimi pogoji, rezultati testiranj in procesov, pregled proizvodne dokumentacije (vključno s pakiranjem) in ujemanje s specifikacijo končnega izdelka.

6.7.1 Dobra kontrolno laboratorijska praksa

Prostori in oprema laboratorijev za kontrolo kakovosti morajo izpolnjevati splošne in posebne zahteve s področja obvladovanja kakovosti.

Osebe, prostori in oprema v laboratorijih morajo biti primerni za izvajanje zahtevanih operacij. Možno je sodelovanje z zunanjimi laboratoriji, kadar za to obstajajo posebni razlogi.

Dokumentacija: Pomemben del dokumentacije o proizvodnji zdravila se ukvarja z nadzorom kakovosti. Vsebovati mora naslednje podatke:

- specifikacije,
- postopke vzorčenja,

- analizne izvide in certifikate,
- podatke o kontroli okolja (če zahtevano),
- validacije analiznih metod,
- postopke in zapise kalibracije inštrumentov in vzdrževanje opreme.

Ta dokumentacija se mora hraniti vsaj še eno leto po preteku roka uporabe izdelka.

Vzorčenje: Vzorčenje se mora izvajati skladno z odobrenimi pisnimi postopki, ki opisujejo metodo vzorčenja, opremo, količino vzorca, navodila za delitev vzorca, vrsto uporabljene posode, morebitne previdnostne ukrepe, pogoje shranjevanja in navodilo za čiščenje in shranjevanje opreme za vzorčenje.

Referenčni vzorci morajo predstavljati serijo surovin ali končnih izdelkov, iz katere so vzeti. Vsebniki z vzorci morajo imeti nalepko, ki označuje vsebino, številko serije, datum vzorčenja in posode iz katerih so bili vzeti. Več o referenčnih in zadržanih vzorcih je zapisano v Dodatku 18.

Dodatek 18 daje napotke o jemanju in shranjevanju referenčnih vzorcev surovin, končnih izdelkov in embalaže.

Vzorci spadajo v dve kategoriji, in sicer:

- Referenčni vzorci: vzorci serije vhodnih surovin, embalaže ali končnega izdelka, ki se hrani z namenom, da se izvedejo analize tekom roka uporabnosti, kadar je to potrebno.
- Zadržani vzorci: vzorci pakirane enote iz serije končnega izdelka. Hranijo se za namene identifikacije.

V nadaljevanju je podrobno opisan čas shranjevanja vzorcev, količina referenčnih (vsaj toliko, da lahko vse potrebne analize izvedemo dvakrat) in zadržanih vzorcev, pogoji shranjevanja (kot definirani v dovoljenju za promet), zapisane pogodbe, referenčni in zadržani vzorci za paralelno uvožene/distribuirane izdelke, referenčni in zadržani vzorci v primeru ukinitve proizvodnje.

6.7.2 Testiranje kakovosti

Analizne metode morajo biti validirane. Vsa testiranja, opisana v dovoljenju za promet je treba izvesti v skladu z odobrenimi metodami.

Dobljene rezultate je treba zabeležiti in preveriti, če so skladni med seboj. Vse med procesne kontrole se morajo izvajati po metodah, odobrenih s strani oddelka za kakovost. Posebno pozornost je treba nameniti reagentom, steklovini, raztopinam, referenčnim

standardom in hranilnim podlagam - biti morajo kakovostni in pripravljeni v skladu s pisnimi postopki.

Laboratorijski reagenti za daljšo uporabo morajo biti označeni z datumom priprave in podpisom osebe, ki jih je pripravil. Rok uporabnosti reagentov in nestabilnih gojišč je treba navesti na etiketi, skupaj s posebnimi pogoji za shranjevanje. Pri volumetričnih raztopinah je potrebno navesti tudi datum in faktor zadnje standardizacije.

Poskusne živali morajo biti pred uporabo v karanteni. Potrebno jih je nadzorovati in vzdrževati na način, ki zagotavlja ustreznost za predvideno uporabo.

6.7.3 Tekoči stabilnostni program

Po sprostitvi izdelka na trg je treba spremljati stabilnost izdelka (npr. spremembe v količini nečistot ali profilu raztapljanja). Namen tekoče stabilnosti je spremljati izdelek skozi rok uporabnosti in zagotoviti, da je izdelek še vedno znotraj specificiranih mej.

To velja predvsem za zdravila v končni ovojnin, vendar je potrebno nameniti pozornost tudi vključitvi izdelkov v razsutem stanju v stabilnostni program. Na primer, ko hranimo izdelke daljše obdobje, preden se pakirajo in/ali pošljejo iz proizvodne enote na mesto pakiranja, je treba preučiti vpliv na stabilnost pri teh pogojih. Tudi pri polizdelkih, ki so shranjevani daljši čas, je treba proučiti te vplive.

Število serij in pogostost preizkušanja mora zagotoviti zadostno količino podatkov, ki omogoča analizo. V stabilnostni program mora biti vključena vsaj ena serija vsake jakosti na leto (razen, če ni proizvodnje določenega izdelka tega leta).

Evropska DPP		Kitajska DPP	
	Podobnosti:		
Vzorčenje	Enake zahteve glede časa hranjenja vzorcev: vzorce končnih izdelkov je treba hraniti vsaj eno leto po izteku roka uporabe. Referenčne vzorce vhodnih surovin je treba hraniti vsaj dve leti po sprostitvi končnega izdelka na trg. Vzorce ovojnine je treba hraniti v času roka uporabe končnega izdelka. Količina vzorcev mora zadostovati vsaj za dve popolni analizi izdelka.		
Stabilnostni program	Oba zahtevata spremljanje stabilnosti po sprostitvi izdelka na trg. Namen le-tega je spremljanje izdelka skozi rok uporabnosti in zagotavljanje, da je ta čas znotraj specificiranih mej.		
	Razlike:		
	Ne navaja zahtevane izobrazbe osebja v kontrolnem laboratoriju.	Osebjem, ki izvaja analize v kontrolnem laboratoriju, mora imeti narejeno vsaj tehnično srednjo šolo, opravljene izpite in praktično usposabljanje.	
Vzorčenje	Če je potrebno se hrani tudi referenčne vzorce medizdelkov in polizdelkov.	Ne omenja medizdelkov in polizdelkov.	
	Loči med referenčnimi in zadržanimi vzorci.	Te delitve ne navaja.	
	Hraniti je potrebno vzorce primarne in tiskane ovojnine.	Hraniti je treba vzorce ovojnine, ki je v direktnem kontaktu z izdelkom. Če se hranijo vzorci končnega izdelka, niso potrebni dodatni vzorci ovojnine.	

Evropska DPP		Kitajska DPP
	Ko imetnik dovoljenja za promet ni odgovoren za sproščanje, mora biti zapisano v pogodbi, kdo je odgovoren za hranjenje referenčnih/zadržanih vzorcev.	Teh zahtev ni .
Testiranje kakovosti	Navaja samo, da morajo biti analizne metode validirane .	Analizne metode morajo biti validirane v naslednjih primerih: uporaba nove metode, sprememba metode, ko analizna metoda ni opisana v Kitajski farmakopeji, ostale metode, ki jih je treba validirati na zahtevo regulatornih organov.
Stabilnostni program	Stabilnostni protokol vsebuje poleg ostalih podatkov tudi opis pogojev shranjevanja - uporabljeni naj bi bili standardizirani ICH pogoji za dolgoročno stabilnost, skladni s pogoji shranjevanja izdelka.	Stabilnostni protokol vsebuje pogoje shranjevanja - pogoji za dolgoročno stabilnost, navedeni v Kitajski farmakopeji , ki se ujemajo s pogoji shranjevanja izdelka.

Kitajska DPP navaja nekatere dodatne in podrobnejše zahteve:

Delo z reagenti, analiznimi raztopinami, bakterijami in gojišči bakterij mora ustrezati naslednjim zahtevam:

- reagente in hranilne medije je treba pridobiti od zanesljivih dobaviteljev;
- voditi je treba zapise o sprejemu reagentov, raztopin in hranilnih medijev; če je potrebno, morajo biti označeni z dnevom sprejema;
- pripraviti, shranjevati in uporabljati jih je treba v skladu z navodili za uporabo; v posebnih okoliščinah izvedemo pred uporabo identifikacijo ali drugo analizo;
- analizne raztopine morajo biti označene s številko serije, datumom priprave in imenom tistega, ki jih je pripravil;
- uporabnost pripravljenega medija mora biti preverjena in zapisana;
- analizni organizmi morajo biti identificirani z imenom, številko, številko subkulture in datumom subkulture.

Delo s standardi in referenčnimi standardi mora ustrezati naslednjim zahtevam:

- standarde in referenčne standarde je treba shranjevati, kot je predpisano;
- morajo biti označeni vsaj z naslednjimi informacijami: ime, številka serije, datum priprave, validacija, datum prvega odprtja, vsebina in pogoji shranjevanja;
- če mora proizvajalec pripraviti standarde sam, morajo biti vzpostavljene kakovostne specifikacije in operacijski postopki priprave, identifikacije, analize, odobritve in shranjevanja; vsaka serija delavnih ali referenčnih standardov mora biti standardizirana z uradnimi standardi.

Poleg omenjenega vsebuje to poglavje kitajske DPP tudi smernice o sproščanju vhodnih surovin in končnih izdelkov, kontroli sprememb, ravnanju v primeru odstopanj, korektivnih in preventivnih ukrepov, oceni in odobritvi dobaviteljev, analizi in pregledu kakovosti izdelka in reklamacijah (8. poglavje v EU DPP) - koncept ICH Q9 in Q10 (28).

6.8 Poglavje 7: Pogodbena proizvodnja in analiza (Contract Manufacture and Analysis)

To poglavje ustreza poglavju 11: Pogodbena proizvodnja in analiza v kitajski DPP.

Pogodbena proizvodnja mora biti pravilno določena, dogovorjena in nadzorovana, da se izognemo nesporazumom, ki lahko privedejo do nekakovostnega izdelka. Med naročnikom in izvajalcem mora obstajati pisna pogodba, ki jasno določa naloge vsakega.

Vsi dogovori za pogodbeno proizvodnjo in analizo morajo biti v skladu z dovoljenjem za promet.

6.8.1 Naročnik

Naročnik je odgovoren za ocenjevanje usposobljenosti izvajalca, da opravi uspešno delo in sledi smernicam DPP. Izvajalcu mora zagotoviti vse potrebne informacije za izvajanje pogodbenih del. Preveriti mora, da so vsi vhodni materiali in končni izdelki v skladu s specifikacijami.

6.8.2 Izvajalec

Delojemalec mora zagotoviti ustrezne prostore, opremo, izkušnje in usposobljeno osebje. Vsi izdelki morajo biti ustrezni za predvideni namen. Dela ne sme prenesti na tretjo stranko, če tega predhodno ne potrdi naročnik.

6.8.3 Pogodba

Naročnik in izvajalec morata skleniti pogodbo, ki opredeljuje njune odgovornosti v zvezi s proizvodnjo in kontrolo proizvoda. Vsebino pogodbe morajo pripraviti pristojne osebe s področja farmacevtke tehnologije, analitike in kakovosti. Vsi dogovori morajo biti v skladu z dovoljenjem za promet.

Pogodba mora določati način, kako pooblaščen osebja sprostijo serijo v promet. Preveriti je treba skladnost z dovoljenjem za promet. Jasno mora opredeljevati, kdo je odgovoren za nakup materialov, testiranje in sproščanje vhodnih surovin, proizvodnjo, kontrolo kakovosti, medprocesno kontrolo, vzorčenje in analitiko.

Zapisi o proizvodnji, analitiki in distribuciji morajo biti na voljo naročniku. Pogodba naj dovoljuje naročniku obisk prostorov izvajalca. Izvajalec je dolžan sodelovati pri inšpekcijah regulatornih organov.

Evropska DPP		Kitajska DPP	
Podobnosti			
Obe pravita, da morata biti pogodbeni proizvodnja in analiza pravilno definirani s pisno pogodbo. Jasno morajo biti določene odgovornosti posamezne strani (nakup materialov, testiranje in sproščanje vhodnih surovin, proizvodnja, kontrola kakovosti, medprocesna kontrola, vzorčenje in analitika).			
Razlike			
Izvajalec dela ne sme prenesti na tretjo osebo , če tega ne potrdi naročnik . Dogovori med izvajalcem in tretjo stranko morajo zagotoviti, da so informacije o proizvodnji in analitiki dostopne na enak način kot med naročnikom in izvajalcem.		Tega ne omenja.	

6.9 Poglavje 8: Reklamacije in odpoklic izdelka (Complaints and Product Recall)

To poglavje ustreza poglavju 10: Kontrola in zagotavljanje kakovosti (tu poglavje o reklamacijah - Complaints and adverse reaction reports) in poglavju 12: Pošiljanje in odpoklic izdelka v kitajski DPP.

Kadar se pojavi reklamacija ali sum na neustrezno kakovost izdelka, je treba izdelek pregledati v skladu s predpisanimi postopki. Vzpostavljen mora biti sistem za hiter in učinkovit odpoklic izdelka s trga.

6.9.1 Reklamacije

Za obravnavanje reklamacij je treba imenovati odgovorno osebo. Obstajati morajo pisni postopki, kako ukrepati v primeru le-teh. Vsaka reklamacija mora biti podrobno raziskana in opisana. Oseba, odgovorna za kontrolo kakovosti, običajno sodeluje pri preučevanju teh težav. Preiskati je treba vse serije, kjer obstaja verjetnost, da izdelki niso ustrezni.

Vse odločitve in ukrepe, sprejete na podlagi reklamacije, je treba zabeležiti in te evidence redno pregledovati.

6.9.2 Odpoklici

Za izvajanje odpoklicev je treba imeti odgovorno osebo, ki je podprta z dovolj osebja za obravnavo vseh vidikov. Ta odgovorna oseba mora biti neodvisna od prodaje in marketinga.

Pisni postopki morajo določati, kako ravnati v primeru odpoklica izdelka.

Umik izdelka s trga mora biti mogoč v vsakem trenutku. Odgovorne v vseh državah, kjer je izdelek na trgu, je treba nemudoma obvestiti, če se namerava izdelek umakniti s trga, ali če obstaja sum, da je nekakovosten. Umaknjene proizvode je treba označiti in hraniti ločeno na varnem območju.

Učinkovitost sistema za odpoklic izdelka je treba redno preverjati.

Evropska DPP		Kitajska DPP
	Podobnosti:	
Reklamacije	Podajata podobne zahteve o reklamacijah: imeti je treba odgovorno osebo, ki v primeru reklamacije ravna po pisnih postopkih.	
Odpoklici	Tudi na tem področju so zahteve podobne: za odpoklic izdelkov je treba imeti odgovorno osebo, ki deluje neodvisno od marketinga in prodaje. Tudi tu je treba imeti pisne postopke, po katerih se ravnamo. Odpoklic izdelka mora biti mogoč v vsakem trenutku.	
	Razlike:	
Reklamacije	Na tem mestu ne omenja poročanja o neželenih učinkih.	Kitajska DPP poleg reklamacij omenja tudi poročanje o neželenih učinkih . Proizvajalec mora imeti sistem za poročanje in spremljanje neželenih učinkov.
Odpoklici	Zahteve o distribuciji izdelka so podane v Dobri distribucijski praksi (<i>Good Distribution Practice of Medical Products for Human Use</i>).	Kitajska DPP podaja tudi zahteve o pošiljki izdelka . O vsaki pošiljki je treba voditi evidenco , prodaja vsake serije mora biti sledljiva in vse produkte lahko odpokličemo , če je to potrebno. Posamezna pošiljka lahko vsebuje največ dve seriji. Evidence o pošiljki morajo vsebovati: ime izdelka, specifikacijo, številko serije, količino, prejemnika in naslov, kontaktne informacije, datum pošiljanja ... Evidence je treba hraniti vsaj eno leto .

Evropska DPP		Kitajska DPP
	Glede vrnjenih izdelkov pravi samo, da jih je treba hraniti ločeno, medtem ko čakajo na svojo usodo. Ne omenja, kaj se zgodi z njimi po tem.	Izdelki vrnjeni zaradi suma na nekakovost morajo biti uničeni , kot je določeno, razen v primeru, ko vrnitev ni negativno vplivala na kakovost.

6.10 Poglavje 9: Notranja presoja

To poglavje ustreza poglavju 13: Notranja presoja v kitajski DPP

Notranja presoja je potrebna za spremljanje izvajanja in skladnosti z načeli DPP. Osebe, prostore, opremo, dokumentacijo, proizvodnjo, nadzor kakovosti, ureditev sistema za obravnavo reklamacij in odpoklic izdelka ter notranji nadzor se pregleda v presledkih po vnaprej dogovorjenem programu. Notranji nadzor je treba izvajati na neodvisen in podroben način, ki ga določi za to pristojna oseba.

Poročila o notranji presoji morajo vsebovati vse pripombe v času inšpekcijskega pregleda in kjer je to potrebno predloge za korektivne ukrepe.

Evropska DPP	Kitajska DPP
Obe zahtevata reden notranji nadzor, ki je potreben za preverjanje sistema kakovosti in skladnosti z DPP. Inšpekcijski pregledi se morajo izvajati na neodvisen način, po potrebi tudi s pomočjo zunanjih strokovnjakov. Poročila morajo vsebovati vse pripombe, narejene v času inšpekcijskega pregleda in kjer je to potrebno tudi korektivne ukrepe. V tem poglavju se zahtevi EU in Kitajske ne razlikujeta.	

6.11 Surovine in produkti - 6. poglavje kitajske DPP

Kitajska DPP ne pozna posebne DPP s področja zdravilnih učinkovin. Tega področja se nekoliko dotakne 6. poglavje - Materiali in produkti, čeprav ne govori samo o API, ampak tudi o ostalih vhodnih surovinah in pakirnih materialih.

Naredili bomo povzetek tega poglavja:

Šesto poglavje kitajske DPP navaja, da mora črnilo, ki se natisne neposredno na zdravila, izpolnjevati zahteve za hrano. Uvožene vhodne snovi morajo biti v skladu s predpisi o uvozu. Dobavitelj se lahko spremeni samo v primeru, ko to odobri oddelek vodenja kakovosti. Pri uporabi računalniških sistemov za shranjevanje morajo biti na voljo operativni postopki za preprečitev zamenjave in napak v primeru okvare.

V tem poglavju je velik poudarek na ponovnem testiranju vhodnih snovi. Treba je določiti postopke za načrtovanje, pregled in odobritev tiskanih embalažnih materialov, da se zagotovi skladnost s predpisi regulatornega oddelka. Pri ravnanju z narkotiki, psihotropnimi snovmi in strupenimi drogami (vključno s tradicionalnimi kitajskimi zdravili), radioaktivnimi zdravili, vnetljivimi in eksplozivnimi snovmi se mora strogo upoštevati zakonodaja. Pred prehodom ene serije v drugo pri procesu predelave, je treba obvezno izvesti oceno kakovosti tveganja. Rok uporabe mora teči od dneva, ko je bila proizvedena prva serija. Predelava končnih produktov je strogo prepovedana. Obstajajo jasna pravila za predelavo (brez napake v kakovosti, skladnost s specifikacijami, izvaja se po vnaprej določenih operativnih postopkih). Vrnjeni izdelki gredo lahko ponovno v prodajo samo, če obstajajo dokazi, da preverjanje, testiranje in preiskave niso vplivali na kakovost le-teh ter po oceni službe vodenja kakovosti.

7 Razprava

Sistema DPP se razlikujeta v zgradbi – evropski je sestavljen iz osnovnih 9 poglavij (Del I), DPP za učinkovine (Del II), DPP-ju sorodnih dokumentov in 18 dodatkov. Kitajski ima osnovnih 14 poglavij. Tu je DPP za končne izdelke enaka DPP za API.

V uvodu k evropskim smernicam DPP je pojasnjeno, da ta sistem nadomešča vse nacionalne DPP znotraj Evropske ekonomske skupnosti (EEC), zato so te zahteve mednarodne. Vsaka država članica lahko s podzakonskimi dokumenti uvaja poleg direktiv in uredb EU še lastno zakonodajo, ki jo morajo proizvajalci upoštevati, če želijo zdravila registrirati in tržiti v določeni državi članici. Kitajska DPP pa se nanaša na izdelke proizvedene na ali za Kitajsko.

Že sama struktura osnovnih poglavij posodobljene kitajske DPP kaže na to, da je bil koncept vzet predvsem iz Evropske DPP Del I. Večina zahtev je tako primerljiva z evropskimi.

V poglavju o vodenju kakovosti oba predstavljata koncepte zagotavljanja in kontrole kakovosti na podoben način. Evropska DPP poleg ostalih podpoglavij, ki so enaka kitajski, vsebuje še podpoglavje Pregled kakovosti izdelka, kjer je navedeno, kaj vse morajo vključevati pregledi kakovosti izdelka, ki se običajno izvajajo vsako leto. Kitajska DPP vsebuje te zahteve v sklopu 10. poglavja *Kontrola kakovosti in zagotavljanje kakovosti*.

Ena od zanimivejših razlik v poglavju *Osebe* je ta, da kitajska DPP navaja zahtevano izobrazbo **vodje proizvodnje** (diploma farmacije oziroma podobne smeri, vsaj 3 leta izkušenj s proizvodnjo zdravil, od tega vsaj eno leto v vodstvu proizvodnje), **vodje kontrole kakovosti** (diploma farmacije oziroma podobne smeri, najmanj 5 let izkušenj v farmacevtski proizvodnji in kontroli kakovosti zdravil, od tega vsaj eno leto v vodstvu kontrole kakovosti, strokovno znanje s področja proizvodnje zdravil) in **pooblaščen osebe za sproščanje** (diploma farmacije oziroma podobne smeri, najmanj 5 let izkušenj v farmacevtski proizvodnji in kontroli kakovosti, sodelovanje v procesni kontroli in analizi kakovosti). V kitajski DPP je lahko QP hkrati tudi vodja oddelka za nadzor kakovosti.

V poglavju *Prostori in oprema* se evropska in kitajska DPP razlikujeta v tem, da Kitajska zahteva minimalno razliko med tlakoma v sterilnih in ne sterilnih prostorih 10 Pa. Definira tudi, da se peroralne tekoče in trdne farmacevtske oblike, svečke, dermalne in ostale nesterilne produkte proizvaja v prostorih razreda D. Evropska DPP te zahteve ne omenja. Podrobnejše zahteve glede proizvodnje sterilnih izdelkov pa so opisane v Dodatku 1

Proizvodnja sterilnih izdelkov. Kitajska DPP zahteva ločene sisteme za prezračevanje prostorov z živalmi.

Oprema je v kitajski DPP obravnavana v posebnem poglavju (Poglavje 5). Poseben odstavek (št. 78) je namenjen proizvodnim kalupov (nakup, pregled in prevzem, skladiščenje, vzdrževanje, izdaja in zavrženje, dokumentacija). Vsebuje tudi zelo podrobne informacije za kalibracijo opreme: ime, številka, datum veljavnosti kalibracije in številka akreditacijskega potrdila, so obvezna v evidencah o kalibracijah. To poglavje vsebuje tudi poglavje o vodi za uporabo v farmaciji – to je v okviru evropske DPP opisano v Delu 2 – *Dobra proizvodna praksa za zdravilne učinkovine.*

V 4. poglavju *Dokumentacija* opazimo nekaj manjših razlik med obema DPP. Kitajska DPP zahteva, da se hranijo zapiski serije vsaj eno leto po preteku roka uporabe. Pri evropski je to lahko enako, ali pa vsaj pet let po odobritvi serije s strani pooblaščen osebe za sproščanje (tisto, kar je dlje). Evropska DPP omenja tudi, koliko časa je treba hraniti dokumentacijo kliničnih raziskav in kritično dokumentacijo. Kitajska DPP teh zahtev ne podaja.

Evropsko poglavje o proizvodnji se od kitajskega razlikuje po tem, da vsebuje različna podpoglavja (*Validacija, Vhodne surovine, Polizdelki in izdelki »in bulk«, Ovojnina, Pakiranje, Končni izdelki in Zavrtnjeni, popravljeni in vrnjeni izdelki*). Več o validaciji je obravnavano v Dodatku 15: *Kvalifikacija in validacija*. Kitajska DPP pa o kvalifikaciji in validaciji vsebuje posebno poglavje (Poglavje 7: *Kvalifikacija in validacija*). Zanimiva razlika je ta, da kitajska DPP ne loči med sprotno in retrospektivno validacijo, temveč določa področje uporabe validacij v skladu s prejšnjo oceno tveganja.

Poglavje 6 *Kontrola kakovosti* se od Kitajskega poglavja *Kontrola in zagotavljanje kakovosti* razlikuje po tem, da kitajske zahteve podajajo najnižjo izobrazbo osebja, ki dela v kontrolnem laboratoriju (vsaj tehnična srednja šola), referenčne vzorce je potrebno vizualno pregledati vsaj 1-krat letno, razen če bi jih pregled poškodoval. Velikost vzorcev surovin mora biti najmanj takšna, da lahko izvedemo identifikacijo substance. V kitajski DPP so podane podrobne zahteve za laboratorijske reagente, raztopine, mikrobiološke medije, testne mikroorganizme in referenčne substance. V evropski DPP je več o vzorcih zapisano v Dodatku 18 *Referenčni in zadržani vzorci*. Tam evropska DPP navaja podrobne definicije referenčnih in zadržanih vzorcev ter ostale zahteve, ki so primerljive s kitajsko DPP.

V podpoglavju *Tekoči stabilnostni program* kitajska DPP zahteva pogoje za dolgoročno stabilnost, kot jih navaja Kitajska farmakopeja in ti pogoji se ujemajo s pogoji shranjevanja izdelka. Evropska DPP pa določa pogoje v skladu z ICH smernicami.

Poleg omenjenega vsebuje to poglavje kitajske DPP tudi smernice o sproščanju vhodnih surovin in končnih izdelkov, kontroli sprememb, ravnanju v primeru odstopanj, korektivnih in preventivnih ukrepov, oceni in odobritvi dobaviteljev, analizi in pregledu kakovosti izdelka ter reklamacijah (8. poglavje v EU DPP) - koncept ICH Q9 in Q10.

Poglavja *Pogodbena proizvodnja in analiza* sta si zelo podobna. Oba pravita, da morata biti pogodbena proizvodnja in analiza pravilno definirani s pisno pogodbo. Jasno morajo biti določene odgovornosti posamezne strani (nakup materialov, testiranje in sproščanje vhodnih surovin, proizvodnja, kontrola kakovosti, med procesna kontrola, vzorčenje in analitika). Evropska DPP navaja še, da izvajalec dela ne sme prenesti na tretjo osebo, če tega ne potrdi naročnik. Dogovori med izvajalcem in tretjo stranko morajo zagotoviti, da so informacije o proizvodnji in analitiki, dostopne na enak način kot med naročnikom in izvajalcem. Kitajska DPP tega ne omenja.

Kitajsko poglavje *Reklamacije in odpoklic izdelka* se od evropskega razlikuje po tem, da mora imeti proizvajalec sistem za poročanje o neželenih učinkih. V Evropi je to prav tako zakonsko določeno, čeprav tega DPP ne zahteva. Kitajska DPP v tem poglavju podaja tudi zahteve o pošiljki izdelka, kar v Evropi določa *Dobra distribucijska praksa*.

V poglavju *Notranje presoje* se zahteve kitajske in evropske DPP ne razlikujeta.

8 Sklep

Primerjava kitajske in evropske DPP dokazuje, da med njima razlike so, vendar niso bistvene. Verjetno bi bili rezultati drugačni, če ne bi Kitajska 17.1.2011 objavila novih smernic, ki so občutno dvignile standarde kakovosti na Kitajskem (povečanje zahtev glede zaposlenih, krepitev vzpostavitve sistema vodenja kakovosti, izboljšanje upravljanja z dokumenti, izboljšanje ukrepov za zagotovitev varnosti zdravil). Že sama struktura kaže na to, da je bil koncept vzet iz evropske DPP. Večinoma zahteve kitajske DPP sledijo evropskim, a so v nekaterih pogledih podrobnejše. Razlog za to je, da je Kitajska vključila poglavja (kot so npr. zahteve za vodo) v osnovna poglavja, Evropa pa jih obravnava v dodatkih.

Vsekakor pa manjših razlik, ki obstajajo, ne smemo zanemariti, saj mora kitajski proizvajalec, ki uvaža zdravila v Evropo, upoštevati evropske zahteve in obratno.

9 Literatura

1. <http://www.echamp.eu/regulation.html> (5.7.2012);
2. <http://www.mondaq.com/article.asp?articleid=513> (14.5.2012);
3. http://europa.eu/about-eu/basic-information/decision-making/legal-acts/index_sl.htm (14.5.2012);
4. <http://eur-lex.europa.eu/sl/index.htm> (5.7.2012);
5. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska_informatika/Predavanja/Postopki_pridobitve_dovoljenja_za_promet_z_zdravili_v_Republiki_Sloveniji.pdf (30.4.1012);
6. <http://www.jazmp.si/> (30.4.1012);
7. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (30.3.2012);
8. Brhlikova P., Harper I. Pollock A.: Good Manufacturing Practice in Pharmaceutical Industry; Working paper 3, prepared for Workshop on "Tracing Pharmaceuticals in South Asia", 2-3 July 2007, University of Edinburgh, dostopno na http://www.csas.ed.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf (30.3.2012);
9. www.picscheme.org (15.4.2012);
10. www.ich.org (15.4.2012);
11. Qing Zhang, The Chinese Regulatory Licensing Regime for Pharmaceutical Products: A Law and Economics Analysis 15 Mich. Telecomm. Tech. L. Rev. 417 (2009), dostopno na <http://www.mttl.org/volfifteen/zhang.pdf> (15.4.2012)
12. Gross A: Regulatory trends in China's Pharmaceutical Market, Pacific Bridge edical dostopno na <http://www.pacificbridgemedical.com/publications/regulatory-trends-in-china-s-pharmaceutical-market/> (15.4.2012);
13. eng.sfda.gov.cn (30.3.2012);
14. Drug Administration Law of the People's Republic of China, 28.2.2001, dostopno na <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0766/61638.html> (15.4.2012);
15. Tsoi A.: Pharmaceutical Policies And Regulations In China dostopno na http://www.deaconslaw.com/eng/knowledge/knowledge_290.htm (15.4.2012);
16. Immel BK.: A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals, BioPharm 13 (8), 26-36, 61 (2000);

17. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/themes/controversies/thalidomide.aspx> (30.4.2012);
18. F. Vrečer: Zagotavljanje kakovosti v proizvodnji zdravil (predavanje industrijska farmacija) dostopno na <http://www.scribd.com/doc/23211908/GMP-predavanje-ind-farmacija-2008-09> (30.4.2012);
19. Villax G, Oldenhof C.: Enforcing GMP compliance for APIs in EU medicines, dostopno na http://www.hovione.com/h_press/press_rel/Pharmaceutical_Technology_200706.pdf (14.5.2012);
20. Dr Stefan Kettelhoit: API Manufacturing: Complying with International GMP Regulations dostopno na <http://www.pharmaasia.com/article/api-manufacturing-complying-with-international-gmp-regulations/7799> (30.4.2102);
21. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/UCM112597> (15.4.2012);
22. Stuart O., Schweitzer: Trying Times at the FDA — The Challenge of Ensuring the Safety of Imported Pharmaceuticals, *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1773-1777;
23. EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines dostopno na http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (15.2.2012);
24. Good Manufacturing Practice for Drugs (2010 Revision), MoH Decree No. 79 dostopno na <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/65113.html> (15.4.2012);
25. Direktiva 2004/28/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembi direktive 2001/82/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini dostopno na <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0028:SL:NOT> (18.9.2012)
26. Direktiva 2004/27/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembah Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini dostopno na http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_sl.pdf (18.8.2012)
27. China Regulatory Update: Life Sciences, China Issues New GMP dostopno na <http://www.twobirds.com/English/Publications/NewsLetters/Upload/China%20Regulatory%20Update%20-%20China%20Issues%20New%20GMP%20March%202011.pdf> (15.3.2012);

28. Quality Guidelines dostopno na
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
(15.3.2012).