

# Kontrola kakvoće čvrstih oralnih oblika lijeka prije puštanja serije na tržište

---

**Matković, Sanja**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:295581>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Matković

**KONTROLA KAKVOĆE ČVRSTIH ORALNIH OBLIKA LIJEKA  
PRIJE PUŠTANJA SERIJE NA TRŽIŠTE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Matković

**KONTROLA KAKVOĆE ČVRSTIH ORALNIH OBLIKA LIJEKA**

**PRIJE PUŠTANJA SERIJE NA TRŽIŠTE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Biljana Nigović,

Specijalistički rad obranjen je dana 10. rujna 2021. godine preko *on-line* platforme *MS Teams*, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Biljana Nigović  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko- biokemijski fakultet
2. prof. dr. sc. Ana Mornar Turk  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko- biokemijski fakultet
3. dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica  
HALMED

Rad ima 91 list.

## **PREDGOVOR**

Ovo istraživanje je provedeno u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko- biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Na odabir teme je utjecao višegodišnji rad u farmaceutskoj industriji u području upravljanja kvalitetom te želja da se ukaže na kompleksnost i važnost kontrole kakvoće kao neovisnog odjela u farmaceutskoj industriji u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i važećim regulatornim smjernicama.

Cilj ovog specijalističkog rada je dati širi uvid u opseg i složenost postupaka redovite kontrole kakvoće gotovih proizvoda prije puštanja serije lijeka na tržište te uloge i odgovornosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet.

Zahvaljujem mentorici dr.sc. Biljani Nigović, red. prof. Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu na pomoći u oblikovanju ovog rada, stručnim savjetima i pristupačnosti.

Zahvaljujem svojoj kompaniji Krka-Farma d.o.o. Zagreb, kao i matičnoj kompaniji Krka d.d., Novo mesto koji su mi omogućili pohađanje poslijediplomskog studija i daljnje usavršavanje u okviru struke i radnog mjesta.

## SAŽETAK

### Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati širi uvid u zahtjeve, opseg i složenost postupaka redovite kontrole kakvoće gotovih proizvoda od strane proizvođača lijeka prije puštanja serije lijeka na tržište te uloge i odgovornosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet. Kroz okvir aktualnih regulatornih smjernica, zakonske regulative i zahtjeva dobre proizvođačke prakse, cilj je prikazati što sve obuhvaća kontrola kakvoće lijeka kao pojam te kroz primjer čvrstih oralnih oblika (tableta i kapsula) prikazati koja se analitička ispitivanja na gotovim proizvodima najčešće provode te na koji način i u koju svrhu se sve dobiveni rezultati koriste kako bi se osigurala kvaliteta, sigurnost i učinkovitost lijeka.

### Materijali i metode

Istraživanja u okviru specijalističkog rada teorijskog su karaktera. Pretraživanjem odgovarajuće stručne i znanstvene literature, regulatornih smjernica, zakona i pravilnika, prikupljeni su podaci o zahtjevima kontrole kakvoće čvrstih oralnih oblika kod proizvođača lijeka prije puštanja serije na tržište, odnosno u promet.

Okosnicu regulatornih zahtjeva čine smjernice dobre proizvođačke prakse (GMP prema engl. *Good Manufacturing Practice*), nacionalna legislativa Zakon o lijekovima i popratni pravilnici, Europska farmakopeja i ICH smjernice (ICH prema engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*).

Bibliografske baze podataka (primjerice *PubMed*, *Science Direct*, *ResearchGate*, *Scopus*, *Web of Science*) i drugi elektronički izvori pretraživani su s ciljem pronalaženja podataka o ispitivanju čvrstih oralnih oblika gotovih proizvoda. Najčešća analitička ispitivanja koja se provode na gotovim proizvodima prikazana su kroz kontrolu kakvoće čvrstih oralnih oblika (tableta i kapsula) u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet i farmakopejskim zahtjevima.

## **Rezultati**

Rezultati su prikazani kroz regulatorne zahtjeve i analitički aspekt kontrole kakvoće čvrstih oralnih oblika. Regulatorni aspekt prikazuje zahtjeve dobre proizvođačke prakse za kontrolu kakvoće kod proizvođača lijeka, kroz osnovne zahtjeve kao što su odgovarajući prostori, oprema, obučeno osoblje i odobreni postupci za uzorkovanje te ispitivanje gotovih proizvoda do završne ocjene serije. Ocjena završnih rezultata ispitivanja prikazana je kroz evaluaciju rezultata izvan granica specifikacije, trenda, atipičnih i neočekivanih rezultata te kontinuirano praćenje trenda rezultata kao parametara vrednovanja prilikom puštanja serije lijeka na tržište od strane odgovorne osobe i za kontinuiranu procesnu verifikaciju proizvoda.

Analitički dio opisuje parametre ispitivanja čvrstih oralnih oblika (tableta i kapsula) koje definira proizvođač te koje je podnositelj zahtjeva za odobrenjem obvezan priložiti uz dokumentaciju o lijeku koja se dostavlja u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta. Prikazani su najčešći parametri ispitivanja čvrstih oralnih oblika koji obuhvaćaju fizikalno-kemijska ispitivanja te određena mikrobiološka ispitivanja.

## **Zaključak**

Kontrola kakvoće lijekova u farmaceutskoj industriji i proizvodnji lijekova, dio je farmaceutskog sustava kakvoće te kao nezavisni odjel iznimno važna za provedbu odgovarajućih ispitivanja i evaluaciju završnih analitičkih rezultata s ciljem osiguranja kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti svake serije proizvedenog lijeka prije njezinog puštanja u promet te za kontinuirano praćenje kvalitete proizvoda.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

Objective of this research is to provide a broader insight into the scope and complexity of procedures for regular quality control of finished products by drug manufacturers before placing a batch of the drug on the market, and the role and responsibilities of the qualified person for batch release. Through the framework of current regulatory guidelines, legislation and requirements of good manufacturing practice, the aim is to show what is included in the quality control of the drug as a concept and through the example of solid oral forms (tablets and capsules) to show which analytical tests are most commonly performed on finished products and for what purpose all the results obtained are used to ensure the quality, safety and efficacy of the medicinal product.

### **Materials and methods**

Research is of a theoretical nature. By searching the relevant professional and scientific literature, regulatory guidelines, laws and regulations, data were collected on the quality control requirements of solid oral forms at the manufacturer of the medicinal product before batch is released to the market. The framework of regulatory requirements is the Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, national legislation, the Law on Medicinal Products and accompanying regulations, the European Pharmacopoeia and the ICH guidelines (ICH according to the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

Bibliographic databases (e.g. PubMed, Science Direct, ResearchGate, Scopus, Web of Science) and other electronic sources were searched with the aim of finding data on testing solid oral forms of finished products. The most common analytical tests performed on finished products are presented through quality control of solid oral forms (tablets and capsules) in accordance with the marketing authorization.



## **Results**

The results are presented through the regulatory requirements and the analytical aspect of quality control of solid oral dosage forms.

The regulatory aspect shows the requirements of good manufacturing practice for quality control at the drug manufacturer, through basic requirements such as appropriate premises, equipment, trained personnel and approved procedures for sampling and testing of finished products until the final batch evaluation. The evaluation of the final test results is presented through the roles and responsibilities of the qualified person for batch release, its evaluation of out-of-specification results, atypical and unexpected results and continuous monitoring of the trend of results as evaluation parameters.

The analytical part describes the test parameters of solid oral dosage forms (tablets and capsules) defined by the manufacturer and which the applicant is obliged to enclose with the medicinal product documentation submitted in the form of the Common Technical Document. The most common parameters of testing solid oral dosage forms are presented, which include physicochemical tests and certain microbiological tests.

## **Conclusion**

Drug quality control in the pharmaceutical industry and drug production is part of the pharmaceutical quality system and as an independent department it is extremely important for conducting appropriate testing and evaluation of final analytical results to ensure the quality, efficacy and safety of each batch of manufactured drug before its release to the market and continuous quality monitoring.

# Sadržaj

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	4
3.	MATERIJALI I METODE .....	5
	3.1. FARMACEUTSKI SUSTAV KAKVOĆE U LABORATORIJSKOJ KONTROLI .....	6
	3.2. PROSTORI ZA LABORATORIJSKU PROVJERU KAKVOĆE .....	7
	3.2. LABORATORIJSKA OPREMA .....	8
	3.3. OSOBLJE I EDUKACIJA .....	11
	3.4. DOKUMENTACIJA .....	13
	3.5. UZORKOVANJE .....	18
	3.6. ANALITIČKI DIO KONTROLE KVALITETE .....	20
	3.7. ČVRSTI ORALNI OBLICI LIJEKOVA .....	24
	3.7.1. TABLETE .....	24
	3.7.2. KAPSULE .....	26
4.	RASPRAVA .....	29
	4.1. PROVJERA KAKVOĆE LIJEKA U POSTUPKU DAVANJA I OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET .....	29
	4.2. SPECIFIKACIJE GOTOVIH PROIZVODA .....	32
	4.2.1. PARAMETRI SPECIFIKACIJA .....	34
	4.3. ZAHTIJEVANA FARMAKOPEJSKA ISPITIVANJA ZA KONTROLU KAKVOĆE ČVRSTIH ORALNIH OBLIKA .....	38
	4.3.1. UJEDNAČENOST DOZNIH JEDINICA .....	38
	4.3.2. UJEDNAČENOST SADRŽAJA .....	42
	4.3.3. UJEDNAČENOST MASE .....	43
	4.3.4. OSLOBAĐANJE .....	44
	4.3.5. RASPADLJIVOST .....	46
	4.4. OSTALI FARMAKOPEJSKI TESTOVI ZA KONTROLU KAKVOĆE ČVRSTIH ORALNIH OBLIKA .....	48
	4.4.1. RASTROŠLJIVOST NEOBLOŽENIH TABLETA .....	48
	4.4.2. ČVRSTOĆA TABLETA .....	49
	4.4.3. ODREĐIVANJE SADRŽAJA VODE .....	49
	4.4.4. MIKROBIOLOŠKA KVALITETA .....	50
	4.4.5. UJEDNAČENOST MASE PO PRIJELOMU .....	52
	4.5. REZULTATI IZVAN GRANICE SPECIFIKACIJE (OOS) .....	53
	4.5.1. LABORATORIJSKI DIO ISTRAGE .....	53
	4.5.2. ISTRAGA U PROIZVODNJI .....	57
	4.6. REZULTATI IZVAN TREND (OOT) .....	60
	4.7. ATIPičNI I NEOČEKIVANI REZULTATI (OOE) .....	61
	4.8. KONTINUIRANA PROCESNA VERIFIKACIJA (CPV) I GODIŠNJI PREGLEDI KVALITETE (PQR) .....	62
	4.9. ULOGE I ODGOVORNOSTI ODGOVORNE OSOBE ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET .....	64
5.	ZAKLJUČAK .....	72
6.	LITERATURA .....	74
	POPIS SKRAĆENICA .....	79
7.	ŽIVOTOPIS .....	81

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kontrola kakvoće lijeka definirana je zahtjevima važeće farmakopeje, smjernicama Međunarodnog vijeća za usklađivanje (ICH prema engl. *International Council for Harmonisation*) i zahtjevima dobre proizvođačke prakse (GMP prema engl. *Good Manufacturing Practice*). Zakonska regulativa Zakon o lijekovima i prateći pravilnici za cilj imaju osigurati kvalitetne, sigurne i učinkovite lijekove na tržištu [1].

Kontrola kakvoće dio je dobre proizvođačke prakse koji se bavi uzorkovanjem, specifikacijama i ispitivanjem te organizacijom, dokumentacijom i postupcima puštanja serije lijeka u promet [2]. Proizvođač lijeka obavezan je obavljati redovitu provjeru kakvoće svake serije proizvedenog lijeka [3]. U tu svrhu dužan je uspostaviti odjel provjere kakvoće neovisan od ostalih odjela. Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet (QP – *Qualified person* prema članku 48. Direktive 2001/83/EC i članku 52. Direktive 2001/82/EC) dio je ključnog osoblja te je svojim znanjima i stručnim kompetencijama obavezna osigurati da svaka serija lijeka bude proizvedena i provjerena u skladu s važećim nacionalnim zakonima i zahtjevima iz odobrenja za stavljanje lijeka u promet [4].

U odjelu kontrole kakvoće lijekova, prije provođenja ispitivanja i donošenja odluke o upotrebi serije lijeka, potrebno je osigurati preduvjete kako bi analitički dio ispitivanja lijeka bio odgovarajući i vjerodostojan. Uzorkovanje gotovog proizvoda prvi je i iznimno važan dio procesa ispitivanja lijeka kojim se osigurava reprezentativni uzorak ispitivane serije lijeka. Laboratorijske kemikalije, otopine i standardi moraju biti odgovarajuće kvalitete, odgovarajuće čuvani i označeni. Laboratorijsko posuđe mora biti odgovarajuće čistoće, a sva korištena oprema u laboratoriju označena, kvalificirana i validirana. Od iznimne je važnosti

odgovarajuća laboratorijska dokumentacija i njezina sljedivost te definiran način zapisivanja, zaokruživanja i završnog izražavanja rezultata. Zakonska regulativa propisuje i zahtjeve za osiguranje integriteta podataka, odnosno zaštitu originalnih podataka od slučajnih ili namjernih promjena, krivotvorenja ili brisanja podataka [5]. Nakon razvoja i validacije analitičke metode, potrebno ju je transferirati u odjel kontrole kakvoće za rutinsku primjenu te provjeriti njezinu sukladnost s opisom u odobrenju za stavljanje lijeka u promet ili odgovarajućem tehničkom dosjeu [6]. Također, od iznimne je važnosti kako inicijalna, tako i kontinuirana edukacija osoblja prema važećim smjernicama dobre proizvođačke prakse (cGMP prema engl. *Current Good Manufacturing Practice*) i propisanim uputama za rad.

Serije gotovih proizvoda analiziraju se prema važećim i od strane regulatornih tijela odobrenim specifikacijama koje su dizajnirane na temelju procijenjenih kritičnih atributa kvalitete koji imaju utjecaj na kvalitetu, sigurnost i učinkovitost lijeka. Monografije Europske farmakopeje također imaju obaveznu primjenjivost, a propisani testovi dio su specifikacija.

Prihvatanje ili odbijanje serije mora se temeljiti na znanstvenim činjenicama te se sveukupni podaci moraju uzeti u obzir kod ocjenjivanja serije. Navedeno uključuje zapise laboratorijskih odstupanja i rezultate izvan granica specifikacije, izvan zadanih granica trenda te atipične i neočekivane rezultate analiza. Svaki od navedenih rezultata treba biti odgovarajuće evidentiran i istražen s jasnim zaključkom o njegovom uzroku i korektivnim radnjama.

Trend analiza sastavni je dio godišnjih pregleda kvalitete svakog pojedinog proizvoda te izračun indeksa sposobnosti procesa na temelju analitičkih podataka omogućava preporuke za izmjene i poboljšanje proizvodnog procesa kako bi se osigurala i održala kvaliteta gotovog proizvoda.

Uloga i važnost kontrole kakvoće u farmaceutskoj industriji i proizvodnji lijekova prikazana kroz smjernice i zahtjeve dobre proizvođačke prakse te nacionalnu legislativu i parametre ispitivanja čvrstih oralnih oblika lijekova, uz evaluaciju analitičkih rezultata s ciljem osiguranja kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti gotovih proizvoda, predmet su izučavanja ovog specijalističkog rada.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je dati širi uvid u opseg i složenost postupaka redovite kontrole kakvoće gotovih proizvoda od strane proizvođača prije puštanja serije lijeka na tržište te uloge i odgovornosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet.

Svrha rada je kroz okvir aktualnih regulatornih smjernica, zakonske regulative i zahtjeva dobre proizvođačke prakse prikazati što sve obuhvaća kontrola kakvoće lijeka kao pojam i koje zahtjeve mora ispunjavati te kroz primjer čvrstih oralnih oblika lijekova (tableta i kapsula) prikazati koja se analitička ispitivanja na gotovim proizvodima najčešće provode te na koji način i u koju svrhu se sve dobiveni rezultati koriste kako bi se osigurala kvaliteta, sigurnost i učinkovitost lijeka.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Dobra proizvođačka praksa je dio sustava osiguranja kakvoće kojim se postiže da se lijekovi dosljedno i trajno proizvode i provjeravaju prema odgovarajućim standardima kakvoće u skladu s njihovom namjenom. Provjera kakvoće lijeka je postupak utvrđivanja sukladnosti kakvoće lijeka sa zahtjevima kakvoće, temeljen na laboratorijskoj provjeri, provjeri opremanja i označavanja te provjeri dokumenata koji se odnose na uzorak lijeka [7].

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode ili Europska komisija. U svrhu stavljanja lijeka u promet svakom lijeku mora biti utvrđena kakvoća, sigurnost primjene i djelotvornost. Fizičke i pravne osobe sa sjedištem u Republici Hrvatskoj mogu proizvoditi lijekove samo na temelju i u skladu s proizvodnom dozvolom te moraju imati zaposlenu odgovornu osobu za puštanje serije lijeka u promet koja mora biti stalno dostupna [7].

Također je potrebno imati zaposleno ključno osoblje za provjeru kakvoće te raspolagati odgovarajućim prostorom i opremom za provjeru kakvoće te slijediti načela i smjernice dobre proizvođačke prakse. Proizvođač lijeka obavezan je obavljati redovitu provjeru kakvoće svake serije lijeka. Za svaku seriju lijeka koji ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj, nositelj odobrenja obavezan je osigurati puštanje serije lijeka u promet u Europskoj uniji [7].

## 2.1. Farmaceutski sustav kakvoće u laboratorijskoj kontroli

Farmaceutski sustav kakvoće čini ukupni sustav organiziranih radnji i postupaka kojima se osigurava da kakvoća lijekova bude u skladu sa zahtjevima kakvoće za predviđenu uporabu [7, 8].

Kontrolni laboratoriji dio su farmaceutskog sustava kakvoće i trebaju osigurati:

- izvođenje analiza u skladu sa smjericama dobre proizvođačke prakse
- evaluaciju rezultata ispitivanja proizvoda i praćenje procesa koji se odnosi na puštanje proizvoda
- analizu korijenskog uzroka tijekom istrage odstupanja te definiranje odgovarajućih korektivnih i preventivnih mjera (CAPA prema engl. *Corrective and Preventive Actions*) i praćenje njihove učinkovitosti
- kontrolu izmjena procesa, radne upute, analitičke postupke, laboratorijsku opremu.

Sustav kakvoće u laboratorijima za ispitivanje kakvoće treba biti temeljen na kontroli i sljedivosti laboratorijskih procesa i znanja o procesima, planiranju, održavanju i kontinuiranom poboljšavanju procesa. Za sve dijelove farmaceutskog sustava kakvoće moraju postojati odgovarajući resursi, stručno osoblje, prikladan i dovoljan prostor, oprema i postrojenja. Cilj takvog sustava je omogućavanje identifikacije rizika i upravljanja rizikom [8].

Učinkovit pristup upravljanja rizikom kvalitete može osigurati visoku kvalitetu lijeka, (ljekovitog) proizvoda pacijentu, osiguravajući proaktivna sredstva za prepoznavanje i kontrolu potencijalnih problema s kvalitetom tijekom razvoja i proizvodnje lijeka [1, 9].



## **2.2. Prostori za laboratorijsku provjeru kakvoće**

Osnovno načelo dobre proizvođačke prakse za prostore navodi da se oni moraju nalaziti, projektirati, graditi, prilagoditi i održavati tako da odgovaraju operacijama koje će se u njima izvoditi. Njihov izgled i dizajn moraju težiti smanjenju rizika od pogreške i omogućavati učinkovito čišćenje i održavanje kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija, nakupljanje prašine ili prljavštine i, općenito, bilo koji štetan učinak na kvalitetu proizvoda [1,10].

Laboratoriji za kontrolu kakvoće trebaju biti odvojeni od proizvodnih prostorija, a fizikalno-kemijski, biološki i mikrobiološki laboratoriji također trebaju biti međusobno odvojeni jedni od drugih [10].

Kontrolni laboratoriji trebaju imati primjeren i prikladan prostor za pohranu uzoraka i zapisa. Uzorci koji čekaju na analizu trebaju biti odvojeni od već ispitanih uzoraka. Za zaštitu osjetljivih instrumenata od vibracija, električnih smetnji, vlage i sl. trebaju postojati i zasebni prostori kada je to potrebno [10].

Prostori za presvlačenje osoblja, odmor, hranu i toaleti, trebaju biti odvojeni od prostora laboratorija [10].

Prostor laboratorija treba biti dizajniran da osigurava nesmetano izvođenje laboratorijskih analiza uz minimalan rizik za kontaminaciju operatera i uzorka, odgovarajućeg osvjetljenja, temperature, vlage i ventilacijskog sustava. Također je potrebno osigurati pomoćne i energetske sustave (voda, vakuum, plin, električne instalacije) s dovoljnim brojem sigurnih priključaka [10].

Zahtjevi za uvjete temperature i vlage trebaju biti definirani i propisani te osigurano dnevno praćenje i evidencija navedenih uvjeta. Ukoliko nije drugačije propisano, laboratorijska ispitivanja potrebno je provoditi na sobnoj temperaturi 15-25 °C (Ph. Eur) i preporučenoj relativnoj vlažnosti do 65%. Iznimka mogu biti prostori za prijem i pohranu uzoraka prije analize gdje je preporučena relativna vlažnost do 60%.

Odlaganje i razvrstavanje otpada trebalo bi također biti propisano [10].

Čišćenje i dezinficiranje treba se provoditi prema propisanim postupcima. Ulaz u prostorije laboratorijske kontrole kakvoće treba biti s definiranom razinom pristupa, omogućen samo ovlaštenim osobama. Svi prostori trebaju biti odgovarajuće označeni [10].

Za svaki laboratorij potrebno je periodički obnavljati tlocrt prostora i popis laboratorijske opreme u prostoru u skladu sa zahtjevima za kvalifikaciju i validaciju laboratorijske opreme [11, 12].

### **2.3. Laboratorijska oprema**

Dizajn, funkcionalnost, smještaj, upotreba i održavanje laboratorijske opreme treba biti u skladu s njezinom namjenom kako ona ne bi postala uzrok pogreške i/ili kontaminacije uzorka.

Perilice i pribor za čišćenje trebaju osigurati proces pranja koji onemogućava mogućnost kontaminacije staklenog posuđa i posljedično analitičke pogreške. Odgovarajuća validacija pranja osigurava dokumentiranu potvrdu procesa.

Svi mjerni instrumenti i vage trebaju biti odgovarajuće osjetljivosti i imati odgovarajući radni raspon. Razvodi cjevovodnog sustava trebaju biti označeni tako da se vidi smjer i vrsta medija.

U kontrolnim laboratorijima, prema Američkoj farmakopeji (USP) potrebno je imati popis analitičke opreme prema kategorijama A, B, C [13]:

- a) *Skupina A* - uključuje standardnu opremu bez mogućnosti mjerenja ili uobičajenog zahtjeva za kalibracijom, gdje je proizvođačeva specifikacija osnovne funkcionalnosti prihvaćena kao korisnički zahtjev. Sukladnost opreme skupine A sa zahtjevima korisnika može se provjeriti i dokumentirati vizualnim promatranjem njezinog rada. Primjeri opreme u ovoj skupini su isparivači dušika, magnetske miješalice, vrtložne miješalice i centrifuge.
- b) *Skupina B* - uključuje standardnu opremu i instrumente koji pružaju izmjerene vrijednosti, kao i opremu koja kontrolira fizičke parametre (poput temperature, tlaka ili protoka) i koji trebaju kalibraciju, pri čemu su korisnički zahtjevi obično jednaki proizvođačevoj specifikaciji funkcionalnosti i operativnih ograničenja. Sukladnost instrumenata ili opreme skupine B sa zahtjevima korisnika utvrđuje se prema standardnim operativnim postupcima za instrument ili opremu i dokumentira tijekom kvalifikacije instalacija (IQ prema engl. Installation Qualification) i kvalifikacije operacija (OQ prema engl. Operational Qualification). Primjeri instrumenata iz ove skupine su vage, aparati s talištem, svjetlosni mikroskopi, pH metri, refraktometri, termometri, titratori i viskozimetri. Primjeri opreme u ovoj skupini su, peći, hladnjaci-zamrzivači, vodene kupke, pumpe i razrjeđivači.
- c) *Skupina C* - uključuje instrumente i računalne analitičke sustave, gdje su zahtjevi korisnika za funkcionalnošću, operativnim i izvedbenim ograničenjima specifični za

analitičku primjenu. Sukladnost instrumenata skupine C sa zahtjevima korisnika utvrđuje se određenim ispitivanjima funkcije i ispitivanjima performansi. Na ove instrumente trebao bi se primjenjivati puni kvalifikacijski i validacijski postupak. Primjeri instrumenata iz ove skupine uključuju UV/Vis spektrometar, IR spektrometar, plinski i tekućinski kromatograf, uređaje za oslobađanje i drugo.

Oprema treba biti pojedinačno, ali jedinstveno označena (ime proizvođača, instrumenta, serijski broj i model, identifikacijski broj koji određuje korisnik, datum izdanja i verzija kompjuterske opreme i software-a i sl.). Svi postupci kvalifikacije instrumenata trebaju biti dokumentirani i zapisi odgovarajuće pohranjeni.

Laboratorijska oprema koja nije u upotrebi ili nije kvalificirana treba biti označena s oznakom upozorenja s datumom i potpisom te ukoliko je moguće, uklonjena s mjesta uporabe.

Pristup upravljanju rizikom kvalitete trebao bi se primjenjivati tijekom životnog ciklusa ljekovitog proizvoda. Kao dio sustava upravljanja rizikom kvalitete, odluke o opsegu kvalifikacije i validacije treba temeljiti na opravdanoj i dokumentiranoj procijeni rizika prostora, opreme, medija i procesa [1, 11].

Kvalifikacije i validacije treba provoditi samo na odgovarajući način obučeno osoblje koje slijedi odobrene postupke. Ključni elementi programa kvalifikacije i validacije trebali bi biti jasno definirani i dokumentirani u glavnom validacijskom planu (VMP prema engl. Validation master Plan) ili ekvivalentnom dokumentu [11, 12].

Svi dokumenti generirani tijekom kvalifikacije i validacije trebaju biti odobreni od strane odgovarajućeg osoblja kako je definirano u farmaceutskom sustavu kvalitete [11].

Računalni sustavi dio su opreme te predstavljaju skup softverskih i hardverskih komponenata koje zajedno ispunjavaju određene funkcionalnosti. Računalne aplikacije trebaju biti validirane, a infrastruktura kvalificirana. Na temelju procjene rizika treba razmotriti mogućnost ugradnje stvaranja evidencije u sustav za sve GMP-relevantne promjene i brisanja (engl. "audit trail"). Za promjenu ili brisanje GMP-relevantnih podataka razlog treba dokumentirati te sve izmjene moraju biti dostupne u razumljivom obliku te redovito pregledavane. Potrebno je prijaviti i procijeniti sve incidente koji se dogode, ne samo kvarove sustava i pogreške u podacima. Potrebno je utvrditi osnovni uzrok kritičnog incidenta te definirati korektivne i preventivne radnje [1, 14].

#### **2.4. Osoblje i edukacija**

Odgovarajuća proizvodnja lijekova oslanja se na ljude. Iz tog razloga potrebno je imati dovoljno kvalificiranog osoblja za izvršavanje svih zadataka za koje je odgovoran proizvođač. Osoblje bi trebalo jasno razumjeti pojedinačne odgovornosti definirane opisom radnog mjesta. Svo osoblje mora biti upoznato i svjesno načela dobre proizvođačke prakse koji utječu na njihov rad te biti početno i kontinuirano educirano, uključujući i higijenske upute relevantne za njihov rad [1, 15].

Voditelj laboratorijske kontrole kakvoće, uz voditelja proizvodnje i odgovornu osobu za puštanje serije lijeka u promet, uz potrebne prikladne kvalifikacije i iskustvo, čini ključno osoblje proizvođača. Voditelj proizvodnje i kontrole kakvoće moraju biti međusobno neovisni [15].

Voditelj laboratorijske kontrole kakvoće općenito ima slijedeće odgovornosti [15]:

- prihvaćanje ili odbijanje polaznih i pakirnih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda
- osiguravanje da su provedena sva potrebna ispitivanja i da su ocijenjeni povezani zapisi
- odobravanje specifikacija, uputa za uzorkovanje, metoda ispitivanja i ostalih procedura kontrole kvalitete
- odobravanje i praćenje ugovornih analitičara
- osiguranje kvalifikacije i održavanja odjela, prostora i opreme
- osiguranje da je provedena validacija
- osiguranje da je provedena zahtijevana početna i kontinuirana edukacija zaposlenika odjela i da je ona prilagođena potrebama.

Uz osnovnu obuku iz teorije i prakse sustava upravljanja kvalitetom i dobre proizvođačke prakse, novozaposleno osoblje trebalo bi proći obuku primjerenu zadacima koji su im dodijeljeni [15].

Ovisno o zahtjevima radnog mjesta, potrebna znanja mogu uključivati i poznavanje određenih regulatornih smjernica, pojedinačna specifična poglavlja farmakopeje, upute za rad u vidu standardnih operativnih procedura (SOP prema engl. *Standard Operating Procedure*), analitičke tehnike i druga znanja povezana sa specifičnim područjem posla.

Također bi se trebao održavati kontinuirani trening, a praktičnu učinkovitost periodički procjenjivati. Programi obuke laboratorijskog osoblja prema zahtjevima radnog mjesta trebali bi biti na raspolaganju, odobreni od strane voditelja odjela kontrole kakvoće. Također treba adekvatno voditi evidenciju o svakoj provedenoj obuci djelatnika [15].

Osoblje koje radi u područjima u kojima je kontaminacija opasna, npr. čisti prostori ili prostori gdje se rukuje visokoaktivnim, otrovnim, zaraznim ili senzibilizirajućim materijalima, trebaju imati specifičnu obuku [15].

Posjetitelji ili neobučeno osoblje, po mogućnosti, ne bi trebalo ulaziti u prostore kontrole kvalitete. Ukoliko je to neizbježno, treba ih educirati unaprijed, posebno o osobnoj higijeni i propisanoj zaštitnoj odjeći. Njihov boravak u prostorima trebao bi biti pomno nadziran [15].

## **2.5. Dokumentacija**

Dobra dokumentacijska praksa čini sastavni dio sustava osiguranja kvalitete i ključna je za rad u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse. Razne vrste dokumenata koji se koriste treba u potpunosti definirati u proizvođačevom sustavu upravljanja kvalitetom. Dokumentacija može postojati u različitim oblicima, uključujući papirnate, elektroničke ili fotografske medije. Glavni cilj korištenog sustava dokumentacije mora biti: uspostaviti, kontrolirati, nadzirati i evidentirati sve aktivnosti koje izravno ili neizravno utječu na sve aspekte kvalitete lijekova [1, 16].

Dokumentacija u laboratorijima za kontrolu kakvoće uključuje sve dokumente, specifikacije i upute za rad povezane s izvedbom analiza, zapise koji su nastali tijekom uzorkovanja i analize uzoraka, dokumenata povezanih s razvojem, validacijom i izmjenama analitičkih metoda, upute i zapise kalibracije i kvalifikacije instrumenata i održavanja opreme, dokumenata povezanih s referentnim supstancijama, kemikalijama, reagensima, kolonama, kulturama medija, mikroorganizama, laboratorijskim posuđem i laboratorijskom opremom, obuke djelatnika laboratorija i dokumenata povezanih s uzorkovanjem okoline, opreme i osoblja.

Laboratorijsku dokumentaciju čine i sva izvješća analitičkih ispitivanja i certifikati analiza. Procedure za rad, rukovanje, održavanje, istragu rezultata izvan specifikacije i izvan trenda također su sastavni dio laboratorijske dokumentacije [17].

Pored podataka koji su dio dokumentacije serije, i svi ostali sirovi podaci poput laboratorijskih dnevnika i/ili zapisa trebaju se čuvati i biti dostupni [17].

Prema dobroj dokumentacijskoj praksi svi rukom napisani unosi trebaju se vršiti kronološki, na jasan, čitljiv i neizbrisiv način. Zapisi trebaju biti izrađeni ili upotpunjeni u trenutku poduzimanja svake navede radnje i na takav način da su sve značajne aktivnosti u vezi s ispitivanjem uzoraka jasno vidljive. Svaka izmjena upisa u dokument mora biti potpisana i datirana na način da omogućava čitanje izvornih podataka. Gdje je to prikladno, razlog izmjene bi trebao biti evidentiran. Dnevnicima rada trebaju biti potpisani od strane analitičara i pregledavatelja u skladu sa smjernicama za očuvanje integriteta podataka [17].

Sljedivost dobivanja analitičkog podatka jedan je od najvažnijih postupaka dobre analitičke prakse i najbolji pokazatelj djelotvornosti sustava osiguranja kvalitete.

Postoje dvije primarne vrste dokumentacije koje se koriste za upravljanje i evidentiranje usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom: upute (smjernice, zahtjevi) i zapisi /izvještaji [16]:

a) Upute (smjernice, zahtjevi):

Specifikacije - detaljno opisuju zahtjeve kakvoće s kojima proizvodi ili materijali korišteni ili dobiveni tijekom proizvodnje moraju biti sukladni. Oni služe kao osnova za ocjenu kvalitete.



Upute za proizvodnju, obradu, pakiranje i ispitivanje - navode detalje o svim polaznim materijalima, opremi i računalnim sustavima (ako postoje) koji će se koristiti i navode sve upute za obradu, pakiranje, uzorkovanje i ispitivanje.

Procedure ili upute za rad (SOP) - procedure koje propisuju upute za izvođenje određenih operacija.

Protokoli - upute za izvođenje i snimanje određenih diskretnih operacija.

Tehnički ugovori – ugovori između davatelja i primatelja ugovora za definirane ugovorne aktivnosti.

b) Zapisi / izvještaji:

Zapisi - dokazi o raznim radnjama poduzetim radi dokazivanja sukladnosti s uputama, npr. aktivnosti, događaji, istrage, a u slučaju proizvedenih serija prikazuju povijest svake serije proizvoda, uključujući i njegovu distribuciju. Zapisi uključuju sirove podatke koji se koriste za generiranje drugih zapisa (npr. spektrogrami, kromatogrami, titracijske krivulje i sl.). Svi podaci na kojima su zasnovane odluke o kvaliteti trebaju se definirati kao sirovi podaci.

Certifikati analize – sažetak su rezultata ispitivanja na uzorcima proizvoda ili materijala zajedno s ocjenom usklađenosti s navedenom specifikacijom.

Izvještaji - zapis provođenja određenih vježbi, projekata ili istraga zajedno s rezultatima, zaključcima i preporukama.

Specifikacije su jedna od zahtijevane dokumentacije prema smjernicama dobre proizvođačke prakse. U laboratorijskoj kontroli kakvoće trebaju postojati odgovarajuće odobrene i datirane specifikacije za polazne i pakirne materijale te gotove proizvode [17].

Specifikacije za polazne i pakirne materijale trebaju uključivati [17]:

a) opis materijala, uključujući:

- određeno ime i šifru materijala
- referencu na farmakopejsku monografiju ako postoji
- odobrene dobavljače i, ako je opravdano, izvorne proizvođače materijala
- uzorak tiskanih materijala

b) upute za uzorkovanje i ispitivanje

c) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve s granicama prihvatljivosti

d) uvjeti skladištenja i mjere opreza

e) maksimalno razdoblje skladištenja prije ponovnog ispitivanja.

Specifikacije za među-proizvode i poluproizvode trebaju biti dostupne za kritične korake ili ako su proizvodi kupljeni ili otpremljeni. Specifikacije bi trebale biti slične specifikacijama za polazne materijale ili za gotove proizvode, ovisno prema potrebi [17].

Specifikacije gotovih proizvoda trebaju sadržavati ili davati referencu na [17]:

a) određeni naziv proizvoda i šifru proizvoda gdje je to primjenjivo

b) formulu

c) opis farmaceutskog oblika i pojedinosti pakiranja

d) upute za uzorkovanje i ispitivanje

e) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve s granicama prihvatljivosti

f) uvjete skladištenja i sve posebne mjere opreza pri rukovanju ako je primjenjivo

g) rok valjanosti.

Sve izmjene u analitičkim specifikacijama trebaju se voditi kroz uspostavljeni sustav kontrole izmjena. Sve analitičke metode trebaju biti validirane čime se potvrđuje njihova prikladnost. Validacija je dokaz da analitička metoda može dati pouzdane, ponovljive i prikladne rezultate za namjeravanu svrhu. Odabir kriterija validacije ovisi o vrsti metode. Općenito, parametri za validaciju metode koje bi trebalo proučavati su linearnost, domet, točnost, preciznost (ponovljivost i srednja preciznost), specifičnost, granica detekcije i granica kvantifikacije. Validacije se moraju dokumentirati u validacijskim izvještajima. Potrebno je redovito osigurati provjeru sukladnosti analitičkih procedura s farmakopejom i registracijskom dokumentacijom kroz uspostavljeni sustav kvalitete [6].

Postupci povezani s izradom, odobrenjem i distribucijom analitičkih postupaka iz razvojnog laboratorija u kontrolne laboratorije koji će biti njezini krajnji korisnici, trebaju biti propisani i regulirani, kao i distribucija, ispisivanje i uklanjanje nevažećih verzija analitičkih dokumenata [16].

Prijem svakog uzorka za analizu u laboratorij treba biti evidentiran, a uzorak odgovarajuće skladišten do analize i završne ocjene.

Ispisi iz uređaja i kompjuterski ispisi mjerenja trebaju se čuvati na način da omogućavaju sljedivost uzoraka. Samo validirane excel tablice zaštićene od neovlaštenih izmjena su dozvoljene za korištenje [16].

Potrebno je također propisati način izražavanja analitičkih rezultata u skladu s farmakopejskim zahtjevima i smjernicama dobre proizvođačke prakse.

Nakon završene analize, potrebno je izdati analitički izvještaj koji treba omogućiti sljedivost analize, broj i verziju analitičke procedure, datum prijema uzorka i njegov broj, oznaku serije i

oznaku naručitelja analize. Također treba uključivati rezultate analize i njihovu ocjenu kao i poveznicu na laboratorijski dnevnik ili analitički zapis. Analitički izvještaj treba biti ocijenjen, potpisan i datiran od strane odgovorne osobe laboratorija [16].

Originalni zapisi laboratorijskih istraga i rezultata izvan granica specifikacije tijekom laboratorijskih ispitivanja koji imaju jasan i potvrđen uzrok te definirane korektivne i preventivne mjere, trebaju biti čuvani u laboratoriju. Učinkovitost zadanih mjera potrebno je adekvatno pratiti.

Vremena čuvanja analitičkih dokumenata i sirovih podataka trebaju biti propisana u skladu s lokalnim zakonodavstvom i smjernicama dobre proizvođačke prakse [16].

## **2.6. Uzorkovanje**

Uzorkovanje u kontroli kakvoće lijekova jedan je od najvažnijih koraka i predstavlja dio procesa ispitivanja kojim se izdvaja reprezentativni uzorak promatrane serije o kojoj je potrebna informacija o rezultatima ispitivanja. Postupak uzorkovanja treba biti baziran na statističkim metodama koje osiguravaju da uzorak uvijek bude reprezentativan za ispitivanu seriju. Pravilno uzimanje reprezentativnog uzorka promatrane serije je temelj valjane analize [1].

Reprezentativni uzorak je uzorak dobiven prema postupku uzorkovanja osmišljenom da se osigura da različiti dijelovi serije ili različita svojstva neujednačenog materijala budu zastupljena u jednakoj mjeri [18].

Plan uzorkovanja treba biti opravdan i temeljen na pristupu analize rizika. Uzorcima treba upravljati na način da se minimizira rizik miješanja i da se zaštite od nepovoljnih uvjeta skladištenja [18].

Uzorci se zadržavaju u dvije svrhe, za analitičko ispitivanje i kao primjerak potpuno gotovog proizvoda koji se mogu podijeliti u dvije kategorije [1, 19]:

- a) referentni uzorak - uzorak serije polaznog materijala, ambalažnog materijala ili gotovog proizvoda koji se pohranjuje u svrhu analize ako se za to ukaže potreba za vrijeme trajanja roka valjanosti serije
- b) zadržani uzorak - uzorak potpuno zapakirane jedinice iz serije gotovog proizvoda. Čuva se u svrhu identifikacije. Na primjer za prezentaciju, izgled pakiranja, označavanja, uputu o lijeku, broj serije, datumu isteka ako se pojavi potreba tijekom roka valjanosti navedene serije. Također mogu postojati iznimke od izuzimanja ovakvih uzoraka kada se npr. radi o malim količinama serija koje se pakiraju za različita tržišta ili u proizvodnji vrlo skupih lijekova

Za gotove proizvode, u mnogim se slučajevima referentni i zadržani uzorci mogu prikazivati identično, tj. kao potpuno zapakirane jedinice. U takvim se okolnostima referentni i zadržani uzorci mogu smatrati međusobno zamjenjivima [19].

Referentni i/ili zadržani uzorci služe kao evidencija o seriji gotovog proizvoda ili početnog materijala i mogu se procijeniti u slučaju, na primjer, reklamacije na kvalitetu lijeka, na upit koji se odnosi na sukladnost s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, na upit za označavanje / pakiranje ili izvještaj o farmakovigilanciji [19].

Uzorci gotovog proizvoda za svaku seriju trebaju se čuvati najmanje još godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije, u količini koja omogućava barem dva potpuna analitička ispitivanja serije u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet odobrenog od strane nadležnog tijela. Uvjeti skladištenja uzoraka trebaju biti u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet [19].

Uzorak za analitičko ispitivanje serije treba biti odgovarajuće označen na način da sadrži naziv uzorkovanog materijala, oznaku serije i spremnika iz kojeg je uzet uzorak, datum i vrijeme uzorkovanja te potpis osobe koja je provela uzorkovanje. Prijem i izdavanje analitičkog uzorka u laboratoriju mora biti odgovarajuće evidentiran. Nakon donošenja odluke o upotrebi serije i zaključenja svih eventualnih istraga rezultata u laboratoriju, uzorak za analizu može biti namijenjen za otpad.

## **2.7. Analitički dio kontrole kvalitete**

Zahtjev kakvoće je popis parametara ispitivanja s određenim prihvatljivim granicama zahtjeva kakvoće za pojedini parametar te specificiranim analitičkim postupcima. Granice zahtjeva kakvoće parametra ispitivanja jesu brojčane granice, područja ili druge mjere unutar kojih se pojedini parametar kakvoće lijeka mora nalaziti kako bi lijek bio prihvatljiv za primjenu, a koje se prihvaćaju u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Proizvođač lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet lijeka u Republici Hrvatskoj obvezan je obavljati redovitu provjeru kakvoće svake serije lijeka, na način kako je to propisano Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove [1, 3].

Metode za provođenje ispitivanja trebaju biti validirane. Laboratorij koji koristi metodu ispitivanja i koji nije proveo originalnu validaciju, trebao bi provjeriti prikladnost metode ispitivanja. Svi postupci ispitivanja opisani u odobrenju za stavljanje lijeka u promet ili tehničkom dosjeu trebaju se provesti prema odobrenim metodama [17, 20].

Dobivene rezultate treba zabilježiti. Rezultate parametara koji su identificirani kao atribut kvalitete ili kao kritični rezultati treba međusobno provjeriti i usporediti trend rezultata kako bi bili sigurni da su međusobno u skladu. Bilo koji izračun treba kritički ispitati [17].

Provedena ispitivanja treba zabilježiti, a evidencija treba sadržavati najmanje sljedeće podatke [17]:

- naziv materijala ili proizvoda i, prema potrebi, oblik doziranja
- broj serije i, prema potrebi, proizvođača i/ili dobavljača
- reference na relevantne specifikacije i postupke ispitivanja
- rezultate ispitivanja, uključujući zapažanja i izračune, i referencu na sve analitičke certifikate
- datume ispitivanja
- inicijale osoba koje su izvršile ispitivanja
- inicijale osoba koje su provjerile ispitivanje i izračune, prema potrebi
- jasnu izjavu o odobrenju ili odbijanju (ili druga odluka o statusu) te datum i potpis imenovane odgovorne osobe
- referencu na korištenu opremu.

Sve procesne kontrole, uključujući i one napravljene u proizvodnom prostoru od strane proizvodnog osoblja, trebaju se izvoditi prema metodama odobrenim od strane kontrole kvalitete te zabilježiti sve rezultate [17].

Posebnu pozornost potrebno je posvetiti kvaliteti laboratorijskih reagensa, otopina, staklenog posuđa, referentnim standardima i medijima kulture. Treba ih pripremiti i kontrolirati u skladu s propisanim postupcima. Razina kontrole trebala bi biti razmjerna njihovoj uporabi i dostupnim stabilitetnim podacima [17].

Referentni standardi trebaju odgovarati njihovoj namjeni. Njihova kvalifikacija i certifikacija kao takva treba biti jasno navedena i dokumentirana. Kad god postoje referentni standardi iz službeno priznatog izvora, oni bi se trebali koristiti kao primarni referentni standardi, osim ako je u potpunosti opravdana i dopuštena upotreba sekundarnih standarda nakon što se dokaže i dokumentira njihova sljedivost do primarnih standarda. Navedeni materijali trebaju se koristiti u svrhu opisanu u odgovarajućoj monografiji osim ako nacionalno nadležno tijelo drugačije ne odobri [17].

Laboratorijski reagensi, otopine, referentni standardi i mediji za uzgoj trebaju biti označeni datumom pripreme i otvaranja te potpisom osobe koja ih je pripremila. Datum roka valjanosti reagensa i medija za uzgoj treba biti naznačen, zajedno s određenim uvjetima skladištenja [20].

Skladišni prostori za čuvanje zaliha laboratorijskog materijala i opreme trebali bi biti odvojeni od prostora u kojem se provode analize. Laboratorijske kemikalije trebaju biti definirane čistoće, njihov prijem evidentiran uz odgovarajući analitički certifikat proizvođača i sigurnosno tehnički list (STL) te čuvane prema propisanim uvjetima proizvođača uz kontrolirani pristup zalihama.

U kontrolnim laboratorijima potrebno je koristiti stakleno posuđe čija kvaliteta ispunjava zahtjeve farmakopeje. Mjerno stakleno posuđe treba biti redovito kalibrirano u skladu s godišnjim planom kalibracije za posuđe i propisanom procedurom. Također je potrebno da



laboratoriji imaju propisan način pranja prljavog posuđa, ručno ili u perilici za pranje, kao i definirano mjesto za skladištenje čistog i prljavog posuđa koje treba biti međusobno odvojeno.

Uzorci za analizu koji sadrže visoko potentne supstancije klasificirane kao OEB 1-5 (OEB prema engl. *Occupational Exposure Band*) i koji imaju potencijalni rizik za osoblje koje je takvim uzorcima izloženo, trebaju se pripremati u odvojenim prostorima koji trebaju biti dizajnirani na način da se spriječi kros-kontaminacija. Ulaz u takve prostorije treba biti ograničen kontrolom pristupa za posebno obučeno osoblje s odgovarajućom razinom zaštitne opreme.

Mikrobiološki laboratoriji osim analiza uzoraka proizvoda, provode također i analize uzoraka procesnih voda, opreme i osoblja.

Razlikujemo izvorne analitičke rezultate koji predstavljaju odgovor mjernog sustava te izvedene rezultate koji se dobivaju iz pojedinačnih izvornih rezultata. Konačni rezultat je onaj rezultat koji je upisan u analitičko izvješće. On može biti izvorni rezultat, zaokruženi izvorni rezultat ili izračunati rezultat iz jednog ili više izvornih ili izvedenih rezultata.

Ukupan broj znamenki rezultata predstavlja zbroj svih znamenki rezultata prije i poslije decimalnog zareza (npr.  $5,327=4$  ili  $0,012=4$ ). Broj značajnih znamenki je broj znamenki koje imaju praktičnu vrijednost (npr.  $5,327=4$  ili  $0,012=2$ ). Poželjno je kada god je to moguće, zapisati izvorni rezultat s većim brojem znamenki od broja koji je potreban za iskazivanje rezultata ako mjerni sustav to dozvoljava. Konačni rezultat uvijek mora biti sukladan specifikaciji po ukupnom broju znamenki i upotrijebljenim mjernim jedinicama.

Potrebno je također osigurati integritet podataka što znači da se originalni rezultati trebaju zaštititi od slučajnih i namjernih promjena, krivotvorenja i brisanja. Kršenje integriteta podataka može imati utjecaj na gubitak odobrenja i zabranu primjene proizvoda [16].

Kada se računalni sustavi koriste za skupljanje, obradu, izvještavanje, pohranu ili arhiviranje sirovih podataka u elektroničkom obliku, dizajn sustava uvijek treba osigurati praćenje bilo kakvih izmjena radi prikazivanja svih promjena ili brisanja podataka uz zadržavanje prethodnih i izvornih podataka. Trebalo bi omogućiti povezivanje svih podataka i promjena podataka s osobama koje su izvršile određene promjene te bi promjene trebale biti datirane i označene vremenom izmjene. Razlog svake promjene treba se zabilježiti [1, 21].

### **3.7. Čvrsti oralni oblici lijekova**

Oralni način primjene lijeka uglavnom je najprikladniji za pacijente, a tablete i kapsule su najzastupljeniji čvrsti oralni oblici doziranja koji se danas koriste [22, 23].

#### **3.7.1. Tablete**

Prema Europskoj farmakopeji tablete su čvrsti pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari, sa ili bez dodataka pomoćnih tvari. Dobivaju se najčešće komprimiranjem, prešanjem, kalupljenjem ili liofiliziranjem. Tablete su namijenjene oralnoj primjeni. Neke se gutaju cijele, neke nakon žvakanja, neke se otope ili rasprše u vodi prije primjene, a neke se zadržavaju u ustima gdje se oslobađa djelatna tvar. Tablete su obično ravni, kružni čvrsti cilindri, ravne ili konveksne površine koje na krajevima mogu biti ukošene. Na sebi mogu imati zareze za lomljenje te druge simbole ili oznake [22, 24].

Postoji nekoliko različitih skupina tableta za oralnu primjenu kao što su [24]:

- neobložene tablete
- obložene tablete
- želučanootporne tablete

- tablete s prilagođenim oslobađanjem
- šumeće tablete
- tablete za oralnu otopinu
- tablete za oralnu suspenziju
- orodisperzibilne tablete
- tablete za žvakanje
- oralni liofilizati.

Tablete se obično pripremaju komprimiranjem ujednačenih količina čestica ili agregata čestica proizvedenih metodama granulacije. U proizvodnji tableta poduzimaju se mjere kako bi se osiguralo da one posjeduju odgovarajuću mehaničku čvrstoću kako bi se izbjeglo drobljenje ili lomljenje prilikom rukovanja ili naknadne obrade [24].

Također se u proizvodnji, pakiranju, skladištenju i distribuciji tableta poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi se osigurala njihova mikrobiološka kvaliteta [24].

Tablete mogu imati zareze za lomljenje zbog mogućnosti podjele na dijelove, zbog lakšeg unosa lijeka ili dostave frakcijskih doza. U slučajevima kada su frakcije tableta potrebne za isporuku predviđene doze, djelotvornost lomljenja procjenjuje se tijekom razvoja proizvoda ili u svrhu validacija utvrđivanjem ujednačenosti mase podijeljenih dijelova pomoću odgovarajućeg testa [24].

Želučanootporne tablete su tablete s odgođenim oslobađanjem koje su namijenjene da budu otporne na želučanu tekućinu i da oslobađaju djelatne tvari u crijevnoj tekućini [24].

Tablete s prilagođenim oslobađanjem mogu biti obložene ili neobložene tablete dizajnirane tako da modificiraju brzinu, mjesto ili vrijeme kada se aktivne tvari oslobađaju. Mogu tako biti

s produljenim oslobađanjem, tablete s odgođenim oslobađanjem ili tablete s pulsirajućim oslobađanjem [24].

Šumeće tablete su neobložene tablete koje obično sadrže kisele tvari i karbonate ili hidrogen karbonate, koji brzo reagiraju u prisutnosti vode da bi oslobodili ugljični dioksid. Namijenjeni su otapanju ili dispergiranju u vodi prije primjene [24].

Tablete za oralnu otopinu namijenjene su otapanju u vodi, a tablete za oralnu suspenziju raspršivanju u vodi prije primjene [24].

Orodisperzibilne tablete su namijenjene stavljanju u usta gdje se brzo raspršuju prije nego što ih se proguta, a tablete za žvakanje su namijenjene da se prije gutanja žvakaju [24].

Oralni liofilizati su čvrsti pripravci s jednom dozom koji se dobivaju smrzavanjem sušenjem tekućeg ili polukrutog pripravka (lioofilizacijom). Ovi pripravci koji se brzo oslobađaju trebaju se staviti u usta gdje se njihov sadržaj pusti u slini i proguta ili, pak, trebaju se otopiti ili raspršiti u vodi prije oralne primjene [24].

### **3.7.2. Kapsule**

Kapsule su prema Europskoj farmakopeji čvrsti oralni pripravci s tvrdom ili mekom kapicom različitih oblika i volumena, koji sadrže jednu dozu djelatne(ih) tvari [25].

Kapice kapsule izrađene su od želatine ili drugih tvari čija se konzistencija može prilagoditi dodavanjem tvari kao što su glicerol ili sorbitol. Kapsule mogu imati površinske oznake [25].

Sadržaj kapsula može biti čvrst, polučvrst ili tekući. Sastoje se od jedne ili više djelatnih tvari sa ili bez pomoćnih tvari kao što su otapala, razrjeđivači, maziva i sredstva za raspadanje. Sadržaj ne uzrokuje propadanje kapice, nego se ona razgrađuje pod djelovanjem probavne tekućine čime se njezin sadržaj oslobađa [25].

Razlikujemo se nekoliko vrsta kapsula [25]:

- tvrde kapsule
- meke kapsule
- želučanootporne kapsule
- kapsule s prilagođenim oslobađanjem
- škrobne kapsule (kašete).

Tvrde kapsule imaju kapicu od dva prethodno izrađena cilindrična dijela koja su na jednom kraju otvorena, a na drugom zaobljena i zatvorena. Sadržaj se puni u jedan odjeljak, a kapsula se zatvara prebacivanjem drugog odjeljka preko njega. Sigurnost zatvaranja može se ojačati prikladnim sredstvima [25].

Meke kapsule se sastoje od meke kapice, a sadrže polučvrsti ili tekući pripravak. Kapica je obično deblja od tvrde kapsule i sastoji se od jednog dijela, jer se meke kapsule obično oblikuju, pune i zatvaraju u jednom postupku. Materijal kapice također može sadržavati djelatnu tvar. Tekućine se mogu zatvoriti izravno, krutine se obično otope ili rasprše u prikladnom nosaču dajući otopinu ili disperziju konzistencije slične pasti. Također može doći do djelomične migracije sastojaka iz sadržaja kapsule u kapicu i obrnuto zbog prirode materijala i dodirnih površina [25].

Kapsule s prilagođenim oslobađanjem su tvrde ili meke kapsule u kojima sadržaj ili kapica ili oboje sadrže posebne pomoćne tvari ili su pripremljene posebnim postupkom osmišljenim da modificiraju brzinu, mjesto ili vrijeme u kojem se djelatne tvari oslobađaju. Kapsule s prilagođenim oslobađanjem uključuju kapsule s produljenim oslobađanjem, kapsule s odgođenim i pulsirajućim oslobađanjem [25].

Želučanootporne kapsule su kapsule s odgođenim oslobađanjem koje su namijenjene otpornosti na želučanu tekućinu i oslobađanje njihove aktivne(ih) tvari u crijevnoj tekućini. Obično se pripremaju punjenjem kapica kapsula granulama ili česticama prekrivenim želučanootpornim premazom. U drugim slučajevima, površina kapice prekrivena je želučanootpornom prevlakom ili sama kapica ima želučanootporna svojstva [25].

Škrobne kapsule ili kašete su čvrsti pripravci koji se sastoje od tvrde kapice koja sadrži jednu dozu jedne ili više aktivnih tvari. Kuglasta kapica izrađena je od beskvasnog kruha, obično od rižinog brašna, a sastoji se od dva tanka cilindrična dijela. Prije primjene, kapsule se urone u vodu na nekoliko sekundi, stave na jezik i progutaju s vodom [25].

## 4. RASPRAVA

### 4.1. Provjera kakvoće lijeka u postupku davanja i obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Proizvođač lijeka koji ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj obvezan je obavljati redovitu provjeru kakvoće svake serije lijeka, na način kako je to propisano Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove [3].

Provjera kakvoće lijeka u postupku davanja i obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet te postupku odobrenja izmjena u dokumentaciji o lijeku, provodi se prema analitičkim postupcima dostavljenim za navedene postupke, u obimu koji odredi Agencija, ako za to postoje opravdani stručni razlozi [3].

U svrhu provjere kakvoće lijeka, podnositelj zahtjeva za davanje, obnovu ili izmjenu odobrenja obvezan je Agenciji dostaviti dovoljnu količinu uzorka za analizu, referentne standarde te po potrebi djelatne i pomoćne tvari, uključujući među-proizvode s odgovarajućim certifikatima analize [3].

U pripremi dokumentacije o lijeku podnositelj zahtjeva obvezan je slijediti opća poglavlja, posebne i opće monografije Europske farmakopeje. Dokumentacija o lijeku prilaže se uz zahtjev sukladno odredbama Zakona o lijekovima i pravilnika donesenih na temelju Zakona o lijekovima, a u skladu s vrstom zahtjeva, skupinom lijeka i zakonskom osnovom za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Dokumentacija se dostavlja u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD prema engl. *Common Technical Document*) u skladu s uputom

Europske komisije: Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Content of the Dossier [26].

Osnovni dijelovi CTD-a su [26]:

Modul 1: administrativni podaci i informacije o lijeku,

Modul 2: sažeci dokumentacije,

Modul 3: kakvoća,

Modul 4: izvješća o ne kliničkim ispitivanjima,

Modul 5: izvješća o kliničkim ispitivanjima.

Modul 3 odnosi se na kakvoću i sadrži podatke o djelatnoj tvari i o lijeku. Podaci o lijeku u osnovnim točkama uključuju [26]:

- opis i sastav lijeka
- farmaceutski razvoj
- proizvodni postupak
- provjera kakvoće pomoćnih tvari
- provjera kakvoće lijeka
- referentni standardi ili tvari
- unutarnje pakovanje
- stabilnost



- dodaci.

Priložena dokumentacija o kakvoći treba sadržavati sve relevantne podatke o djelatnim tvarima i lijeku i to: podatke o farmaceutskom razvoju i proizvodnom postupku, podatke o karakterizaciji i ostalim svojstvima, zahtjevima i metodama provjere kakvoće, stabilnosti te opis sastava i vrste pakiranja lijeka [26].

Sve metode i postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima te moraju biti validirani, a rezultati provedenih ispitivanja validacije trebaju biti priloženi. U slučaju da su postupci ispitivanja opisani u Europskoj farmakopeji, umjesto opisa postupka treba navesti odgovarajuće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. U slučaju da polazne tvari i sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane u Europskoj farmakopeji može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće farmakopeje u nekoj zemlji Europske unije. Kada takve monografije ne postoje može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće farmakopeje iz neke od ostalih zemalja, a u takvim slučajevima u dokumentaciji treba priložiti kopiju monografije, uz podatke o validaciji monografijom propisanih postupaka ispitivanja, te prema potrebi i prijevod monografije [26].

U svrhu provjere kakvoće lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatraju se sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koje su bile podvrgnute istim uvjetima proizvodnje, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve jedinice lijeka proizvedene u određenom vremenskom razdoblju [26].

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u lijeku smije biti  $\pm 5\%$  u trenutku proizvodnje [26].

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji [26].

Potrebno je također detaljno opisati referentne pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari [26].

Proizvođač lijeka obvezan je osigurati da se svi proizvodni postupci za određeni lijek provode u skladu s odobrenom dokumentacijom u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Proizvođač je obvezan redovito ocjenjivati vlastite proizvodne postupke i postupke provjere kakvoće u cilju njihova prilagođavanja znanstveno-tehničkom napretku [2].

#### **4.2. Specifikacije gotovih proizvoda**

Specifikacija je definirana kao popis ispitivanja, referenci na analitičke postupke i odgovarajuće kriterije prihvatljivosti, koji su brojčana ograničenja, rasponi ili drugi kriteriji za opisane testove. Specifikacija utvrđuje skup kriterija prema kojima ljekovita tvar ili ljekoviti proizvod treba odgovarati kako bi se smatrao prihvatljivim za namjeravanu uporabu. "Sukladnost sa specifikacijama" znači da će ljekovita tvar i /ili ljekoviti proizvod, kada se ispituju prema navedenim analitičkim postupcima, udovoljavati navedenim kriterijima prihvatljivosti. Specifikacije su kritični standardi kvalitete predloženi i opravdani od strane proizvođača, a odobreni od strane regulatornih tijela kao uvjeti odobrenja [27].

Specifikacije su jedan dio ukupne kontrolne strategije za ljekovitu tvar i ljekoviti proizvod dizajnirane da osiguraju kvalitetu i dosljednost proizvoda. Ostali dijelovi navedene kontrolne strategije uključuju temeljnu karakterizaciju proizvoda tijekom razvoja, na osnovu čega se

temelje specifikacije uz poštivanje načela dobre proizvođačke prakse kao što su prikladni objekti, oprema, validirani proizvodni postupci, validirani postupci ispitivanja, ispitivanje sirovina, procesna kontrola, GMP kontrola, ispitivanje stabilnosti itd. [27].

Kako bi se utvrdile specifikacije za gotovi proizvod, u obzir se trebaju uzeti karakteristike kvalitete povezane s proizvodnim postupkom. Odgovarajuća specifikacija za svaki aspekt kvalitete koji se proučavao tijekom faze razvoja i tijekom validacije proizvodnog procesa treba biti određena. Barem oni aspekti koji se smatraju kritičnima, trebali bi biti predmet specifikacije za rutinsku provjeru [28].

Specifikacije se odabiru s namjerom kako bi se potvrdila kvaliteta ljekovitog proizvoda, prije nego da se obuhvati njegova potpuna karakterizacija, te se u njima treba usredotočiti na one značajke za koje se utvrdilo da su korisne u osiguravanju sigurnosti i djelotvornosti ljekovitog proizvoda [27].

Kada se specifikacija prvi puta predlaže, obrazloženje treba predstaviti za svaki postupak i svaki uključeni kriterij prihvatljivosti. Obrazloženje bi se trebalo odnositi na relevantne razvojne podatke, farmakopejske standarde, podatke o ispitivanju ljekovitih tvari i ljekovitih proizvoda u toksikološkim i kliničkim ispitivanjima te rezultate ubrzanog i dugoročnog ispitivanja stabilnosti. Uz to, razumno treba uzeti u obzir raspon očekivane analitičke i proizvodne varijabilnosti [27].

Postoji mogućnost da osim rutinskih testova za puštanje gotovih proizvoda, specifikacija može navoditi i testove koji se izvode povremeno, uz opravdanje stvarne učestalosti ispitivanja. Ukoliko se navedene karakteristike ispituju, one također moraju ispunjavati zadane kriterije prihvatljivosti. Primjer takvih ispitivanja su ostatna otapala i mikrobiološka ispitivanja čvrstih

oralnih oblika lijekova. Navedeni koncept se u načelu uspostavlja nakon odobrenja pod pretpostavkom da serije koje nisu bile ispitane na navedene parametre i dalje ispunjavaju zahtjeve prihvatljivosti za navedeni proizvod [27].

Također je moguć koncept u kojem su različiti kriteriji prihvatljivosti za iste parametre u specifikacijama za puštanje gotovih proizvoda i *shelf-life* specifikacijama. *Shelf-life* specifikacije predstavljaju zahtjeve prihvatljivosti koje proizvod treba ispunjavati tijekom svog roka valjanosti. Koncept se odnosi na uspostavljanje restriktivnijih kriterija za puštanje proizvoda, nego što su za *shelf-life* specifikacije. Primjeri parametara kod kojih se na navedeno može naići su određivanje sadržaja i onečišćenja, odnosno razgradnih produkata. Različite specifikacije za puštanje gotovih proizvoda i za period roka valjanosti proizvoda, ukoliko se one međusobno razlikuju, trebaju biti regulatorno opravdane [27].

Testovi procesne kontrole su ispitivanja koja se provode tijekom proizvodnje, a ne kao dio formalnog ispitivanja koje se provodi prije puštanja proizvoda na tržište. Rezultati ispitivanja procesne kontrole koja se provodi u svrhu prilagođavanja procesnih parametara unutar radnog područja, kao što su npr. čvrstoća i rastrošljivost jezgri tableta koje će biti obložene ili individualna masa tableta, uglavnom nisu uključeni u specifikaciju za puštanje [27].

#### **4.2.1. Parametri specifikacija**

Sljedeća ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti smatraju se općenito primjenjivima na sve nove lijekovite proizvode čvrstih oralnih oblika [22, 27-31]:

a) *Opis*: Treba pružiti kvalitativni opis te opće karakteristike farmaceutskog oblika (npr. veličina, oblik i boja), tj. one karakteristike općenito određene fizikalnim ispitivanjima s granicama prihvatljivosti, povezanih s performansama proizvoda ili rukovanjem (npr. tvrdoća, rastrošljivost tablete).

b) *Identifikacija*: Ispitivanjem identifikacije treba utvrditi identitet ljekovite tvari u ljekovitom proizvodu i trebalo bi se moći razlikovati spojeve usko povezane strukture koji najvjerojatnije mogu biti prisutni. Potvrda identiteta treba biti specifična za ljekovitu tvar, npr. infracrvena spektroskopija. Identifikacija samo jednim kromatografskim retencijskim vremenom ne smatra se specifičnim. Međutim, upotreba dva kromatografska postupka, gdje se razdvajanje temelji na različitim principima ili na kombinaciji ispitivanja u jednom postupku, poput HPLC /UV diodnog niza, HPLC /MS ili GC /MS je načelno prihvatljiva.

c) *Određivanje sadržaja*: Specifično, stabilitetno poduprto ispitivanje sadržaja za određivanje jačine lijeka treba biti uključeno u ispitivanje lijekova. U mnogim je slučajevima moguće koristiti isti postupak (npr. HPLC) i za ispitivanje sadržaja ljekovite tvari i za kvantifikaciju onečišćenja. Rezultati ispitivanja ujednačenosti sadržaja mogu se koristiti za određivanje jačine lijeka ako su metode korištene za ujednačenost sadržaja također prikladne.

d) *Onečišćenja*: Anorganska i organska onečišćenja (razgradni produkti) te ostatna otapala uključena su u navedenu kategoriju. Potrebno je navesti granice prihvatljivosti za pojedinačne specificirane razgradne produkte, koji mogu uključivati i poznata i nepoznata onečišćenja prema potrebi, kao i ukupna onečišćenja.

Uz navedena ispitivanja, mogu se razmotriti i dodatna ispitivanja za ljekovite proizvode čvrstih oralnih oblika. Pojedina ispitivanja/kriteriji prihvatljivosti trebaju biti uključeni u specifikaciju kada ispitivanja imaju utjecaja na kvalitetu serije gotovog proizvoda. Navedena ispitivanja odnose se na tablete (obložene i neobložene) i čvrste kapsule [27]:

a) *Oslobađanje*: Specifikacija za čvrste oralne oblike doziranja obično uključuje ispitivanje oslobađanja ljekovite tvari iz lijeka. Mjerenja u jednoj točki se obično smatraju prikladnima za oblike s trenutnim oslobađanjem. Za dozirne oblike s modificiranim oslobađanjem, odgovarajući uvjeti ispitivanja i uzorkovanja trebaju biti uspostavljeni. Na primjer, višestruko uzorkovanje u vremenskim točkama treba se izvoditi za oblike doziranja s produljenim oslobađanjem i dvostupanjsko ispitivanje (pomoću različitih medija uzastopno ili paralelno, prema potrebi) mogu biti prikladni za oblike doziranja s odgođenim oslobađanjem. U tim je slučajevima važno uzeti u obzir populacije pojedinaca koji će uzimati lijek (npr. aklorhidrične starije osobe) prilikom izrade ispitivanja i kriterija prihvatljivosti.

b) *Raspadljivost*: Za brzo otapanje (oslobađanje > 80% u 15 minuta pri pH 1,2 te 4,0 i 6,8) proizvodi koji sadrže lijekove koji su visoko topljivi kroz fiziološki raspon (doza/volumen topljivosti <250 ml pri pH 1,2 do 6,8), raspadljivost može biti zamjena za oslobađanje. Ispitivanje raspadljivosti je najviše prikladno kada je uspostavljen odnos s oslobađanjem ili kada je raspadljivost više diskriminatorska nego oslobađanje. U takvim slučajevima ispitivanje oslobađanja možda neće biti potrebno. Očekuje se da će dostupne razvojne informacije osigurati robusnost formulacije i proizvodnog procesa s obzirom na odabir ispitivanja oslobađanja ili raspadljivosti.

c) *Čvrstoća / rastrošljivost*: Obično je prikladno ispitivati čvrstoću i /ili rastrošljivost u tijeku procesne kontrole. U takvim okolnostima, obično ih nije potrebno uključiti u specifikaciju. Ako karakteristike tvrdoće i rastrošljivosti imaju presudan utjecaj na kvalitetu lijeka (npr. tablete za žvakanje), kriteriji prihvatljivosti trebaju biti uključeni u specifikaciju.

d) *Ujednačenost doznih jedinica*: Ovaj pojam uključuje i masu dozirnog oblika i sadržaj aktivne tvari u dozirnom obliku. Potrebno je koristiti farmakopejski postupak. Općenito, specifikacija treba uključivati jedno ili drugo, ali ne oboje. Ako je prikladno, ova ispitivanja mogu se provesti u procesu, a kriteriji prihvatljivosti trebaju biti uključeni u specifikaciju.

e) *Sadržaj vode*: Prema potrebi treba uključiti ispitivanje na sadržaj vode. Kriteriji prihvatljivosti mogu se opravdati podacima o učincima hidratacije ili apsorpcije vode na lijek. Postupak gubitka sušenjem može se smatrati odgovarajućim u nekim slučajevima, međutim, prednost za utvrđivanje sadržaja vode imaju postupci koji su specifični za vodu (npr. Karl-Fischer titracija).

d) *Mikrobiološka ispitivanja*: Ispitivanje granica mikrobioloških onečišćenja smatra se svojstvom dobre proizvođačke prakse kao i osiguranja kvalitete. Općenito je poželjno ispitivanje gotovog proizvoda, osim ako se njegove komponente ne ispituju prije proizvodnje te da je poznato za proces proizvodnje, kroz studije validacije, da ne nosi značajan rizik od mikrobiološke kontaminacije ili proliferacije. Kriteriji prihvatljivosti trebaju se postaviti za ukupan broj aerobnih mikroorganizama, ukupan broj kvasca i plijesni te odsutnost specifičnih nepoželjnih bakterija (npr. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). To bi trebalo utvrditi

prikladnim postupcima, koristeći farmakopejske metode i na frekvenciji uzorkovanja ili vremenskoj točki u proizvodnji koja je opravdana podacima i iskustvom. Vrsta mikrobioloških ispitivanja i kriteriji prihvaćanja trebaju se temeljiti na prirodi ljekovite tvari, načinu proizvodnje i namjeni lijeka. Uz prihvatljivo znanstveno opravdanje, trebalo bi biti moguće predložiti ne provođenje mikrobioloških ispitivanja čvrstih oralnih oblika [31].

#### **4.3. Zahtijevana farmakopejska ispitivanja za kontrolu kakvoće čvrstih oralnih oblika**

Za Europsku uniju, monografije Europske farmakopeje (Ph. Eur.) imaju obavezu primjenjivosti [32].

Farmakopejska ispitivanja za čvrste oralne oblike lijekova, tableta i kapsula uključuju [23, 26]:

- ujednačenost doznih jedinica
- ujednačenost sadržaja
- ujednačenost mase
- oslobađanje djelatne tvari
- raspadljivost.

##### **4.3.1. Ujednačenost doznih jedinica**

Kako bi se osigurala dosljednost doznih jedinica, svaka jedinica u seriji trebala bi sadržavati djelatnu tvar u uskom rasponu oko navedenog zahtjeva. Jedinice doziranja definirane su kao oblici doziranja koji sadrže pojedinačnu dozu ili dio doze djelatne tvari u svakoj doznoj jedinici [33].



Pojam "ujednačenost dozne jedinice" definiran je kao stupanj ujednačenosti količine djelatne tvari među doznim jedinicama. Stoga se zahtjevi ovog poglavlja farmakopeje primjenjuju na svaku djelatnu tvar koja se sastoji u doznim jedinicama koje sadrže jednu ili više djelatnih tvari, ako drugačije nije navedeno u farmakopeji [33].

Ujednačenost doznih jedinica može se dokazati bilo kojom od dvije metode: ujednačenost sadržaja (CU prema engl. *Content Uniformity*) djelatne tvari ili variranje mase (MV prema engl. *Mass Variation*) kako je navedeno u Tablici 1 [33, 34].

**Tablica 1** Metode za izračun ujednačenosti doznih jedinica

Dozirni oblik	Vrsta	Podvrsta	Doza i udio djelatne tvari	
			$\geq 25$ mg $i \geq 25\%$	$< 25$ mg $i < 25\%$
Tablete	neobložene		MV	CU
	obložene	filmom obložene	MV	CU
		drugo	CU	CU
Kapsule	čvrste		MV	CU
	meke	suspenzije, emulzije, gel	CU	CU
		otopine		MV

Ispitivanje ujednačenosti sadržaja pripravaka predstavljenih u doznim jedinicama temelji se na ispitivanju pojedinačnog sadržaja djelatne tvari u određenim dozama kako bi se utvrdilo jesu li pojedinačni sadržaji unutar postavljenih granica. Metoda ujednačenosti sadržaja može se primijeniti u svim slučajevima [33].

Ispitivanje variranja mase primjenjivo je za sljedeće oblike doziranja prema Tablici 1[33]:

- (1) otopine zatvorene u mekim kapsulama
- (2) tvrde kapsule, neobložene tablete ili filmom obložene tablete, koje sadrže 25 mg ili više djelatne tvari u doznoj jedinici ili ako je djelatna tvar 25% ili više ukupne mase dozne jedinice ili, u slučaju tvrdih kapsula, sadržaja kapsule, osim ujednačenosti ostalih djelatnih tvari prisutnih u manjim omjerima što se pokazuje ispunjavanjem zahtjeva za ujednačenost sadržaja.

Ispitivanje ujednačenosti sadržaja potrebno je za sve oblike doziranja koji ne udovoljavaju gore navedenim uvjetima za ispitivanje variranja mase [33, 34].

Za određivanje ujednačenosti sadržaja čvrstih dozirnih oblika potrebno je individualno ispitati 10 nasumičnih jedinica između 30 izabranih koristeći odgovarajuću analitičku metodu te izračunati prihvatljivu vrijednost (AV prema engl. *Acceptance value*) prema uputi i formuli navedenoj u Ph. Eur [33].

Za variranje mase neobloženih ili filmom obloženih tableta potrebno je točno izvagati pojedinačno 10 nasumičnih tableta od izabranih 30, izračunati sadržaj djelatne tvari, izražen kao postotak, za svaku tabletu iz mase pojedinih tableta i rezultata ispitivanja te izračunati vrijednost prihvaćanja (AV) [33].

Za tvrde kapsule potrebno je točno izvagati 10 kapsula pojedinačno, vodeći računa da se sačuva identitet svake kapsule. Potrebno je ukloniti sadržaj svake kapsule prikladnim sredstvima, točno izvagati ispražnjene kapice pojedinačno i za svaku kapsulu izračunati neto masu njezinog sadržaja oduzimanjem mase kapice od odgovarajuće bruto mase. Potrebno je izračunati sadržaj djelatne tvari u svakoj kapsuli iz mase proizvoda koji se izdvaja iz pojedinih kapsula i rezultata ispitivanja te izračunati vrijednost prihvaćanja (AV) [33].

Kod mekih kapsula potrebno je točno izvagati 10 netaknutih kapsula pojedinačno kako bi se dobile njihove bruto mase, vodeći računa da se sačuva identitet svake kapsule. Zatim se kapsule izrežu pomoću prikladnog čistog i suhog reznog instrumenta kao što su škare ili oštra otvorena oštrica i ukloni sadržaj pranjem prikladnim otapalom. Potrebno je ostaviti da otapalo ispari iz kapica na sobnoj temperaturi tijekom otprilike 30 minuta, poduzimajući mjere predostrožnosti kako bi se izbjeglo upijanje ili gubitak vlage. Potrebno je izvagati pojedinačne kapice i izračunati neto sadržaj te sadržaj djelatne tvari u svakoj kapsuli iz mase proizvoda koji se uklanja iz pojedinih kapsula i rezultata ispitivanja i izračunati vrijednost prihvaćanja (AV) [33].

Pri ocjeni provedene analize vrijednosti prihvatljivosti (AV), usporedimo izračunatu vrijednost s dopuštenom vrijednosti prihvatljivosti (granicom prihvatljivosti). Ph. Eur. propisuje dva nivoa: L1 i L2.

Zahtjevi za ujednačenost doznih jedinica ispunjeni su ako je prihvatljiva vrijednost prvih 10 doznih jedinica manja ili jednaka L1 posto. Ako je vrijednost prihvatljivosti veća od L1 posto, ispituje se sljedećih 20 doznih jedinica i izračuna vrijednost prihvatljivosti. Zahtjevi su ispunjeni ako je konačna vrijednost prihvatljivosti svih 30 doznih jedinica manja ili jednaka L1 posto, a niti jedan pojedinačni sadržaj dozne jedinice nije manji od  $(1 - L2 \times 0,01) M$  ili veći od  $(1 + L2 \times 0,01) M$  u izračunu prihvatljive vrijednosti pod ujednačenosti sadržaja ili variranjem mase. Ako nije drugačije naznačeno, L1 je 15,0%, a L2 25,0%. To znači da je sadržaj svake analizirane tablete ograničen od 0,75 M do 1,25 M [33].

#### 4.3.2. Ujednačenost sadržaja

Ispitivanje ujednačenosti sadržaja jednodozirnih pripravaka temelji se na ispitivanju pojedinačnog sadržaja djelatnih tvari u određenom broju jediničnih doza kako bi se utvrdilo jesu li pojedinačni sadržaji unutar granica postavljenih u odnosu na prosječni sadržaj uzorka. Koristeći prikladnu analitičku metodu, odredi se pojedinačni sadržaj djelatnih tvari od 10 nasumično uzetih jedinica. Monografija Ph. Eur. navodi ispitivanja a, b, i c ovisno o dozirnom obliku [34, 35].

Proizvod odgovara zahtjevu ako je svaki pojedinačni sadržaj između 85 i 115% prosječnog sadržaja. Pripravak nije u skladu sa zahtjevom ako je više od jednog pojedinačnog sadržaja izvan ovih granica ili ako je jedan pojedinačni sadržaj izvan granica od 75 do 125% prosječnog sadržaja [35].

Ako je jedan pojedinačni sadržaj izvan granica od 85 do 115%, ali unutar granica od 75 do 125%, odredi se pojedinačni sadržaj još 20 dozirnih jedinica uzetih nasumce. Pripravak je u skladu sa zahtjevom ako više od jednog pojedinačnog sadržaja 30 jedinica nije izvan 85 % do 115% prosječnog sadržaja, a nijedan nije izvan granica od 75 do 125% prosječnog sadržaja [35].

Ukoliko nije drugačije propisano ili opravdano i odobreno, tablete s udjelom djelatne tvari manjim od 2 mg ili manjim od 2% ukupne mase udovoljavaju navedenom ispitivanju. Ako pripravak sadrži više od jedne djelatne tvari, zahtjev se odnosi samo na one tvari koje odgovaraju gore navedenim uvjetima [24].

### 4.3.3. Ujednačenost mase

Neobložene tablete i, ako nije drugačije opravdano i odobreno, filmom obložene tablete trebaju udovoljavati ispitivanju ujednačenosti mase. Ako je ispitivanje ujednačenosti sadržaja propisano ili opravdano i odobreno za sve djelatne tvari, ispitivanje ujednačenosti mase nije potrebno provesti [24, 34].

Ispitivanje se provodi tako da se izvaže pojedinačno 20 jedinica uzetih nasumično od serije lijeka i odredi prosječna masa. Pojedinačne mase se uspoređuju s prosječnom masom tablete ili kapsule. Uzorak odgovara zahtjevu propisanom u Ph. Eur. ako ne odstupaju više od dvije pojedinačne mase od prosječne mase za više od postotka odstupanja prikazanog u Tablici 2, a niti nijedna ne odstupaju za više od dva puta od postotka navedenog u Tablici 2 [36].

**Tablica 2** Izračun ujednačenosti mase

<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Prosječna masa</b>	<b>Postotak odstupanja</b>
Tablete (neobložene i filmom obložene)	80 mg ili manje	10
	80 mg - 250 mg	7.5
	250 mg ili više	5
Kapsule	Manje od 300 mg	10
	300 mg ili više	7.5

Za kapsule je potrebno izvagati netaknutu kapsulu. Kapsula se otvori bez gubitka bilo kojeg dijela kapice i ukloni se sadržaj što je moguće potpunije. Za kapsule s mekom kapicom, potrebno je oprati kapicu prikladnim otapalom i ostaviti da odstoji dok miris otapala više ne

bude osjetljiv. Kapica se izvaže. Masa sadržaja je razlika između vaganja. Postupak se ponovi s još 19 kapsula [36].

#### **4.3.4. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari**

Ispitivanjem oslobađanja mjeri se vrijeme potrebno da određeni postotak djelatne tvari iz dozirnog oblika prijeđe u otopinu pod određenim skupom uvjeta. Namijenjen je za procjenu fiziološke dostupnosti djelatnih tvari [22].

Ukoliko nije drugačije opravdano i odobreno, provodi se prikladno ispitivanje oslobađanja, na primjer jedno od ispitivanja opisano u općem poglavlju Europske farmakopeje pod naslovom *Ispitivanje oslobađanja za čvrste oblike doziranja* [24].

Ispitivanje je predviđeno za utvrđivanje usklađenosti sa zahtjevima za oslobađanje djelatne tvari iz čvrstih oblika doziranja koji se uzimaju oralno. Opće poglavlje farmakopeje navodi nekoliko vrsta uređaja koji se koriste za ispitivanje oslobađanja kao što su aparatura s košaricama, lopaticama i protočnom ćelijom. Opis navedenih uređaja te procedura izvođenja uz medij oslobađanja i vrijeme trajanja ispitivanja, kao i interpretacija rezultata opisani su u navedenom općem poglavlju farmakopeje [37].

Tamo gdje je propisano ispitivanje oslobađanja, ispitivanje raspadljivosti možda neće biti potrebno [24].

Navedeni podaci predstavljaju općenito prihvaćene parametre koji se koriste u području oslobađanja. Pri određivanju brzine oslobađanja djelatnih tvari iz čvrstih dozirnih oblika treba navesti sljedeće [38]:

- a) uređaj koji će se koristiti, a u slučajevima kada je specificiran protočni uređaj, koja protočna ćelija će se koristiti
- b) sastav, volumen i temperaturu medija za otapanje
- c) brzinu vrtnje ili brzinu protoka medija za otapanje
- d) vrijeme, metodu i količinu ispitne otopine za uzorkovanje ili uvjete za kontinuirano praćenje
- e) metodu analize
- f) kriterije prihvatljivosti.

Izbor aparata koji će se koristiti za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima oblika doziranja [38].

Metoda rotirajućih lopatica je općenito više diskriminatorna od metode s košaricama. Metoda s protočnom ćelijom je posebno korisna kod slabo topljivih djelatnih tvari jer može koristiti veliki volumen kako bi se postigli uvjeti potonuća ili kod želučano obloženih tableta kada se jednostavno može postići promjena između različitih pH tekućina te kod tableta prilagođenog oslobađanja [38, 39].

Sastav medija odabire se na temelju fizikalno-kemijskih svojstava djelatnih tvari i pomoćnih tvari u rasponu uvjeta kojima će oblik doziranja vjerojatno biti izložen nakon primjene. Vrijednost pH medija za otapanje obično se postavlja između pH 1 i pH 8. U opravdanim slučajevima može biti potreban viši pH. Za niže vrijednosti pH vrijednosti u kiselom području obično se koristi 0,1 M solna kiselina. Voda se preporučuje kao medij za oslobađanje samo kada se dokaže da varijacije pH nemaju utjecaja na karakteristike oslobađanja. U određenim slučajevima, a uz odobrenje nadležnog tijela, mediji za oslobađanje mogu sadržavati enzime, površinski aktivne tvari, druge anorganske i organske tvari. Za ispitivanje pripravaka koji sadrže

u vodi slabo topljive djelatne tvari, u takvim se okolnostima preporučuje niska koncentracija tenzida uz izbjegavanje uporabe organskih otapala. Plinovi otopljeni u mediju za oslobađanje mogu utjecati na rezultate ispitivanja oslobađanja. To vrijedi posebno za protočni aparat, gdje je odzračivanje medija neophodno kako bi se izbjeglo stvaranje mjehurića plina u protočnoj ćeliji [38].

Ispitivanje brzine oslobađanja provodi se na  $37 \pm 1$  °C. Uzorci se uklanjaju iz komore za oslobađanje u periodičnim intervalima, a sadržaj oslobođene djelatne tvari analizira se pomoću spektrofotometrijskih (UV/VIS) ili kromatografskih tehnika (HPLC). Uzorci otopine uzeti za analizu trebaju se filtrirati kako bi se uklonile čestice prisutnih lijekova i kako bi se izuzele pomoćne supstancije tableta koje bi mogle ometati analizu [39].

Različiti faktori mogu utjecati na oslobađanje lijeka kao što su fizikalno-kemijska svojstva samog lijeka (polimorfna forma, veličina čestica, oblik soli, hidrati, anhidrati), proizvodni proces lijeka (vrsta i količina veziva, metoda granulacije, veličina i raspodjela veličine granula, komprimiranje) i navedeni faktori povezani s metodom ispitivanja oslobađanja [39].

Specifikacija oslobađanja izražava se u količini (Q prema engl. *Quantity*) djelatne tvari otopljene u određenom vremenu, izražena kao postotak navedenog sadržaja [38].

#### **4.3.5. Raspadljivost**

Za tablete, prvi važan korak u oslobađanju djelatne tvari je razgradnja tableta na granule ili primarne čestice praha, postupak poznat kao raspadljivost [39].



Ovim se ispitivanjem utvrđuje hoće li se tablete ili kapsule raspasti u propisanom vremenu kada se stave u tekući medij. Za potrebe ovog ispitivanja, raspadanje ne podrazumijeva potpuno oslobađanje jedinice ili njenog aktivnog sastojka. Potpuna raspadljivost definira se kao ono stanje u kojem je bilo koji ostatak jedinice, osim fragmenata netopljivog premaza ili ovojnice kapsule, koji ostaje na zaslonu ispitnog aparata ili prianja na donju površinu diskova, meka masa koja ne sadrži opipljivu čvrstu jezgru [22, 40].

Poglavlje Ph. Eur. propisuje uređaj za ispitivanje raspadljivosti ovisno o veličini tableta i kapsula. Uređaj se sastoji od sklopa košara i nosača sa šest otvorenih prozirnih cijevi uz korištenja diskova kada je to specificirano i dozvoljeno. Za tablete i kapsule normalne veličine stavlja se po jedna dozirna jedinica u svaku od 6 cijevi i, ako je propisano, dodaje se disk. Uređaj se koristi uz navedeni medij, održavan na  $37 \pm 2$  °C, kao tekućina za potapanje. Na kraju određenog propisanog vremena podigne se košarica iz tekućine i promatraju dozne jedinice. Sve se dozne jedinice trebaju potpuno raspasti. Ako se 1 ili 2 dozne jedinice ne raspadnu, ponavlja se ispitivanje na 12 dodatnih doznih jedinica. Zahtjevi ispitivanja su ispunjeni ako se raspadne 16 ili više jedinica od ukupno 18 testiranih doznih jedinica [40].

Za tablete za žvakanje nije potrebno da udovoljavaju navedenom ispitivanju raspadljivosti [30, 40].

Istraživanja su utvrdila da ne treba automatski očekivati korelaciju između raspadljivosti i oslobađanja djelatne tvari. Međutim, budući da se čini da oslobađanje djelatne tvari iz fragmentirane tablete kontrolira djelomično ili u potpunosti izgled lijeka u sistemskoj cirkulaciji, raspadljivost se i dalje koristi kao vodič formulatora u pripremi optimalnog oblika tablete i kao provjera u procesnoj kontroli kako bi se osigurala ujednačenost serije do serije lijeka [39].

#### **4.4. Ostala farmakopejska ispitivanja za kontrolu kakvoće čvrstih oralnih oblika**

Ph. Eur. propisuje i ispitivanja koja se izvode na tabletama i koja ne moraju biti navedena u službenim priopćenjima, a tiču se različitih svojstava kvalitete koje treba procijeniti. Neka od ovih ispitivanja nemaju službeno postavljena ograničenja za prihvaćanje ili odbijanje, pa se stoga mogu razlikovati od proizvođača do proizvođača i od formulacije do formulacije [39]. Navedena ispitivanja mogu biti dio procesne kontrole te jedan od parametara specifikacije za puštanje gotovih proizvoda na tržište.

##### **4.4.1. Rastrošljivost neobloženih tableta**

Rastrošljivost definiramo kao smanjenje mase krutog dozirnog oblika poput komprimiranih, neobloženih tableta koja se javlja kada su izložene mehaničkom naprezanju tijekom rukovanja (poput udaranja, vibracija ili trljanja u blister pakiranje). Šumeće tablete i tablete za žvakanje mogu imati različite specifikacije za rastrošljivost. Mjerenje rastrošljivosti tableta se nadopunjuje s drugim mjerenjima kao što su ispitivanje abrazije i mjerenje tvrdoće tablete [39, 41].

Postupak uključuje pažljivo otprašivanje tableta prije testiranja uzorka, vaganje uzorka i stavljanje u bubanj određenih dimenzija. Bubanj se okreće sto puta i tablete potom vade van. Ukloni se sva prašina s tableta i točno izvaži uzorak te prema formuli izračuna rastrošljivost. Prema Ph. Eur., za većinu proizvoda smatra se prihvatljivim maksimalni gubitak mase od najviše 1.0 %. Uobičajeno ispitivanje rastrošljivosti izvodi se jednom. Ukoliko su tablete nakon ispitivanja vidno polomljene ili slijepljene, ispitivanje nije uspješno. Ukoliko je rezultat ispitivanja dvojbena ili je gubitak mase veći

od 1.0 %, ispitivanje se lako ponovi još dva puta te kao rezultat predaje srednja vrijednost tri mjerenja [42].

#### **4.4.2. Čvrstoća tableta**

Odgovarajuća čvrstoća tableta važna je zbog otpornosti tableta na mehaničke utjecaje za vrijeme proizvodnje, transporta i rukovanja korisnika. Ispitivanje tvrdoće i čvrstoće sinonimi su za istu vrstu analitičkog ispitivanja [22].

Navedenim se ispitivanjem želi utvrditi otpornost na drobljenje tableta, mjereno snagom potrebnom za njihovo drobljenje. Uređaj se sastoji od 2 cilindra okrenuta jedan prema drugom, od kojih se jedan pomiče prema drugom. Ravne površine cilindra okomite su na smjer kretanja i veće od zone dodira s tabletom. Uređaj je kalibriran pomoću sustava s preciznošću od jednog njutna. Mjerenje se radi sa 10 tableta koje se jedna po jedna stavljaju između cilindara. Općenito se tablete orijentiraju na način da se pritisak cilindara odvija prema promjeru tablete ili paralelno na dužu os. Rezultati se izražavaju kao srednje, minimalne i maksimalne vrijednosti izmjerenih sila, a sve izraženo u njutnima [43].

#### **4.4.3. Određivanje sadržaja vode**

Polu-mikro određivanje vode temelji se na kvantitativnoj reakciji vode sa sumpornim dioksidom i jodom u prikladnom bezvodnom mediju u prisutnosti baze s dovoljnim puferskim kapacitetom. Titracija se provodi prema uputama dobavljača instrumenta. Tijekom utvrđivanja vodi se računa da se izbjegne izlaganje reagensa i otapala atmosferskoj vlazi [44].

U Ph. Eur. Karl Fischer titracija je opisana kao zajednička metoda koja koristi kulometrijsku, volumetrijsku titraciju ili titraciju s pećnicom za određivanje sadržaja vode u uzorku.

Aparatura za titraciju prema Karl Fischeru se sastoji od jedne ili dvije automatske birete i titracijske posudice s dvije identične elektrode od platine i magnetske miješalice. Titracijska posudica ima dva čvrsto zatvorena ulaza za dovod otapala i titranta, čvrsto zatvoren ulaz za dovod zraka preko sredstva za sušenje te čvrsto zatvoren ulaz za unos uzorka [45].

Kulometrijska titracija koristi uređaj sastavljen od reakcijske ćelije s velikim anodnim odjeljkom u kojem se događa oksidacija jodida u jod potreban za reakciju s vodom, zatim manjim katodnim odjeljkom te od elektroda i magnetske miješalice. Namijenjena je kvantitativnom određivanju malih količina vode (od 10 µg) [45].

Alternativno, može se upotrijebiti tehnika isparavanja kod koje se uzorak zagrijava u pećnici, a voda isparava i prenosi u stanicu pomoću struje suhog inertnog plina. Ako se koristi pećnica, propisana količina uzorka unosi se u pećnicu i zagrijava. Nakon isparavanja vode iz uzorka u reakcijsku ćeliju započinje titracija. Alternativno, isparena vlaga se odmah titrira tijekom zagrijavanja uzorka u pećnici kako bi se izbjegao gubitak isparene vode koja je već sakupljena u otopini reagensa tijekom duljeg zagrijavanja [45].

#### **4.4.4. Mikrobiološka kvaliteta**

U mikrobiološkim terminima farmaceutski proizvodi mogu se podijeliti u dvije skupine: sterilni i nesterilni. Nesterilni lijekovi moraju udovoljavati odgovarajućim mikrobiološkim kriterijima čistoće koji su uključeni u farmakopejske monografije. Farmakopejske studije posebno se pripremaju kako bi se osiguralo da je lijek terapijski učinkovit i siguran za pacijenta.

Skupine lijekova, koje najčešće ne udovoljavaju zahtjevima farmakopeje, lijekovi su koji sadržavaju sirovine prirodnog podrijetla [46]. Prisutnost određenih mikroorganizama u nesterilnim pripravcima može potencijalno smanjiti ili deaktivirati terapijsku aktivnost proizvoda te može negativno utjecati na zdravlje pacijenta. Štetna može biti ne samo prisutnost mikroorganizama koji uzrokuju nepoželjne bakterijske infekcije, već i prisutnost metabolita / toksina može uzrokovati loše simptome, čak i ako se radi o malim količinama. Neke od bolesti povezanih s toksinima uključuju proljev, akutni gastroenteritis ili bolove u trbuhu. Simptomi mogu varirati od blagih do jačih, ovisno o individualnoj osjetljivosti na toksin, količini unesenog toksina i općenitom zdravlju pacijenta. Stoga proizvođači moraju osigurati nisko mikrobiološko opterećenje gotovih oblika doziranja primjenom trenutnih smjernica o dobroj proizvođačkoj praksi tijekom proizvodnje, skladištenja i distribucije farmaceutskih pripravaka [32, 46-47].

Mikrobiološko ispitivanje nesterilnih proizvoda provodi se prema metodama danim u općim poglavljima Ph. Eur. 2.6.12 i 2.6.13. Kriteriji prihvatljivosti nesterilnih farmaceutskih proizvoda na temelju ukupnog broja aerobnih mikroba (TAMC prema engl. Total Aerobic Microbial Count) i ukupnog kombiniranog broja kvasaca/pljesni (TYMC prema engl. Total Yeast & Mold Count) za čvrste oralne oblike iznose maksimalno  $10^3$  TAMC i  $10^2$  TYMC (CFU/g ili CFU/mL, prema engl. *Colony-Forming Unit*). Zahtjev za specifične mikroorganizme nalaže odsutnost npr. *Escherichia coli* (1 g ili 1 mL). Kriteriji prihvaćanja temelje se na pojedinačnim rezultatima [47].

Posebna Ph. Eur. odredba za oralne oblike doziranja koji sadrže sirovine prirodnog (životinjskog, biljnog ili mineralnog) podrijetla, zahtjeva uz odsutnost *Escherichia coli*, odsutnost *Salmonella* i *Staphylococcus aureus* [47].

Ukoliko nije drugačije propisano analizira se 10 g ili 10 mL reprezentativnog uzorka metodom membranske filtracije ili metodom direktne inokulacije nanošenjem na hranjivu podlogu. Za određivanje ukupnog broja mikroorganizama, plijesni i kvasaca uzima se broj poraslih kolonija na hranjivim podlogama [47].

Kod određivanja specifičnih mikroorganizama kao što je npr. *Escherichia coli*, pripremljeni uzorak se inkubira te prati zamućenje razrijeđene otopine koja se, ukoliko dođe do zamućenja, nanosi na hranjivu podlogu i inkubira. Rast kolonija upućuje na moguću prisutnost mikroorganizma što je potrebno potvrditi daljnjom identifikacijom [47].

#### **4.4.5. Ujednačenost mase po prijelomu**

Tablete mogu imati oznaku ili oznake lomljenja radi podjele na dijelove, bilo radi olakšavanja unosa lijeka ili radi isporuke frakcijskih doza. U slučajevima kada su frakcije tableta potrebne za isporuku predviđene doze, djelotvornost oznake procjenjuje se tijekom razvoja proizvoda ili u svrhu provjere utvrđivanjem ujednačenosti mase podijeljenih dijelova [24, 48].

Upute za određivanje prosječne mase po prijelomu tableta s razdjelnom crtom slijedi upute općeg poglavlja Ph. Eur. *Tablete*. Nasumično odabranih 30 tableta prelomi se rukom uzduž razdjelne crte i od svake tablete uzme jednak dio (npr. polovicu/trećinu/četvrtinu/...) za ispitivanje dok se drugi dio baci. Pojedinačno se važu svih 30 dijelova i izračuna prosječna masa. Tablete zadovoljavaju ispitivanje ujednačenosti mase po prijelomu ako je najviše jedna masa tablete izvan područja od 85 do 115 % prosječne mase. Tablete ne zadovoljavaju ispitivanje ako je masa više od jedne tablete izvan ovog područja ili ako je masa jedne tablete izvan područja od 75 do 125 % prosječne mase [24].

#### **4.5. Rezultati izvan granice specifikacije (OOS)**

Analitički rezultat izvan granica specifikacije (OOS prema engl. *Out-of-Specification*) je svaki rezultat koji ne udovoljava prethodno postavljenim kriterijima prihvatljivosti u zahtjevu kakvoće lijeka, bilo da su oni opisani u važećim monografijama relevantnih farmakopeja ili su postavljeni od proizvođača lijeka u skladu s međunarodnim smjernicama i odobreni od strane regulatornih tijela [49].

U skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse, svaki rezultat izvan granica specifikacije treba evidentirati i odgovarajuće istražiti [17].

Cilj istrage je odrediti uzrok OOS rezultata kao odstupanje u laboratorijskom ispitivanju ili odstupanje u proizvodnom procesu. Ukoliko serija nekog farmaceutskog proizvoda bude i odbijena na temelju potvrđenih neodgovarajućih rezultata, uzrok je uvijek potrebno istražiti kako bi se utvrdilo da li je povezan i s drugim serijama istog proizvoda ili drugih proizvoda. Odbijanje serije ne negira potrebu provođenja istrage. Propisi i smjernice zahtijevaju pisanu evidenciju provedene istrage, uključujući zaključke i daljnje praćenje učinkovitosti definiranih korektivnih i preventivnih mjera. Da bi istraga bila smisljena, ona treba biti temeljita, pravovremena, nepristrana, dobro dokumentirana i znanstveno utemeljena [50-52].

##### **4.5.1. Laboratorijski dio istrage**

Prva faza istrage trebala bi uključivati početnu procjenu točnosti analitičkih podataka dobivenih u laboratoriju. Kad god je to moguće, dok rezultat analize nije odgovarajuće potvrđen ili ispitan, svo korišteno laboratorijsko posuđe, otopine i reagense treba čuvati. Na taj način hipoteze o laboratorijskoj pogrešci ili neispravnosti instrumenta mogu biti ispitane koristeći iste ispitivane pripravke. Ako ova početna procjena ukaže da nisu napravljene

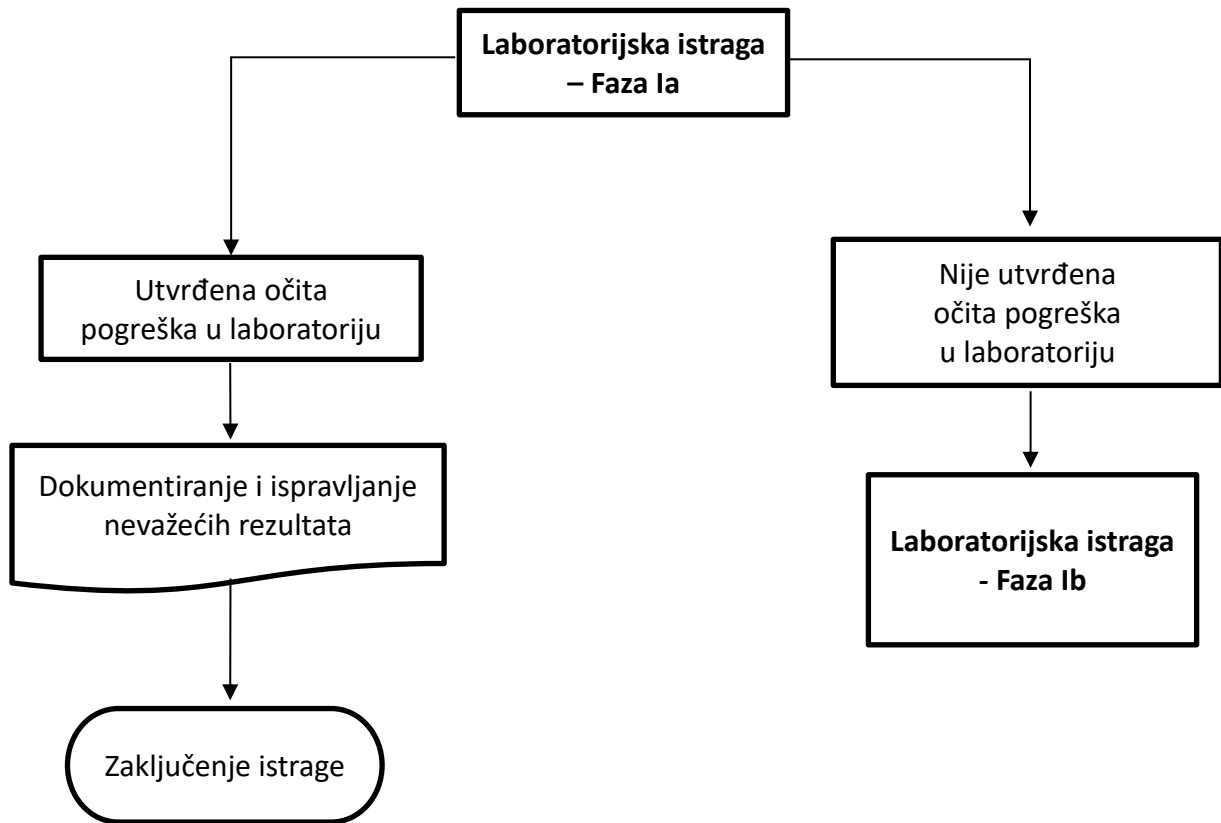
pogreške u analitičkoj metodi korištenoj za dobivanje rezultata, cjelovita istraga OOS rezultata treba biti dalje provedena. U slučaju da ugovorni laboratorij provodi analizu i potvrdi OOS rezultat, on treba prenijeti sve svoje podatke, nalaze i prateću dokumentaciju jedinici za kontrolu kakvoće proizvodne tvrtke, koja bi potom trebala pokrenuti opsežnu istragu OOS rezultata kod sebe [50].

Prvu odgovornost za dobivanje odgovarajućeg rezultata laboratorijskog ispitivanja ima analitičar koji provodi ispitivanje. Njegova odgovornost je biti svjestan potencijalnih problema koji mogu dovesti do neodgovarajućeg rezultata analize, osigurati da se koriste samo oni instrumenti koji udovoljavaju utvrđenim specifikacijama izvedbe i koji su odgovarajuće kalibrirani. Određene analitičke metode imaju zahtjeve koji se trebaju zadovoljiti prilikom ispitivanja prikladnosti sustava, a sustavi koji ih ne ispunjavaju se ne bi trebali koristiti. Analitičari bi trebali provjeriti podatke u skladu sa specifikacijama ispitivanja prije odbacivanja analiziranih pripravaka ili standarda. Kad se dobiju neočekivani analitički rezultati bez očiglednog objašnjenja, potrebno je zadržati sve pripreme za ispitivanje, ako su stabilne, te obavijestiti svog nadređenog. U slučaju kada je pogreška očigledna i jasna tijekom provođenja analize, npr. prolijevanje otopine uzorka ili nepotpuni prijenos uzorka, analitičar bi navedeno trebao dokumentirati, ali ne nastavljati dalje s analizom do kraja obzirom da je očita pogreška već poznata i završni rezultat neće biti odgovarajući [50].

Prva faza laboratorijske istrage rezultata izvan specifikacije se obzirom na navedeno može podijeliti na dvije podfaze, fazu Ia i fazu Ib koje su opisane shematskim prikazom na Slici 1 i 2. Faza Ia provodi se u svrhu utvrđivanja očite pogreške uslijed vanjskih utjecaja koji bi potvrdili da daljnje istrage nisu potrebne kao što su primjerice pogreške u izračunu, provedbi analize,



kvar instrumenta ili pogrešno postavljeni instrumentalni parametri te nestanak struje koji zahtijeva ponavljanje analize [49, 51].



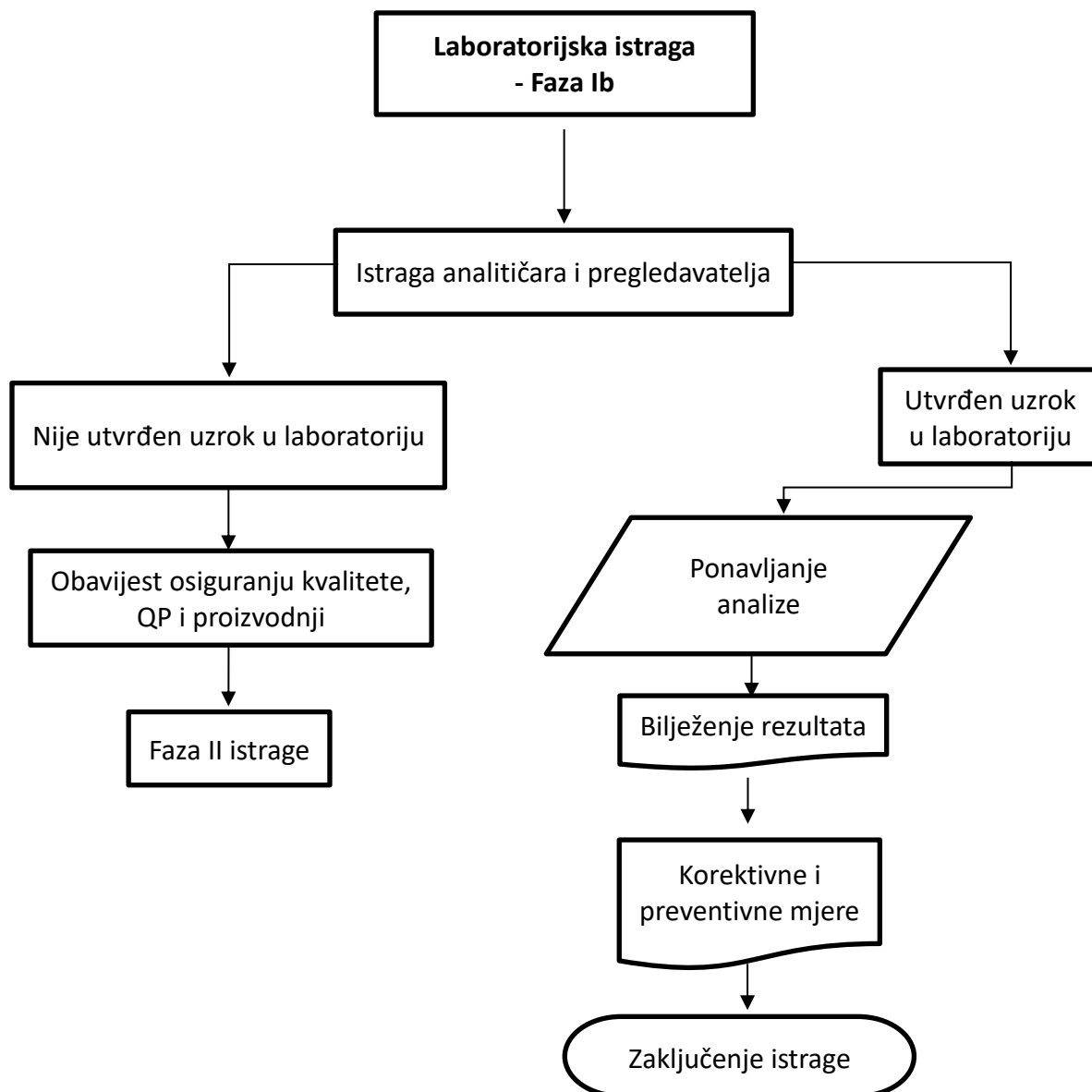
Slika 1 Shema prikaza Faze Ia laboratorijskog dijela istrage

Jednom kada se potvrdi OOS rezultat, procjena nadređenog pregledavatelja trebala bi biti objektivna i pravovremena. Podatke treba odmah procijeniti kako bi se utvrdilo mogu li se OOS rezultati pripisati laboratorijskoj pogrešci ili mogu li rezultati ukazivati na probleme u proizvodnom procesu. Neposredna procjena trebala bi uključivati preispitivanje stvarnih otopina, ispitnih jedinica i staklenog posuđa korištenog u originalnim mjerenjima i pripremi, što može pružiti veću vjerodostojnost hipotezama o laboratorijskoj pogrešci. Koraci koje bi pregledavatelj trebao napraviti tijekom procjene uključuju pregled korištene metode, sirovih

podataka uključujući kromatograme i spektre, provjeru da li je izračun ispitivanja znanstveno valjan, prikladan i ispravan i da nisu izvršene nikakve neovlaštene promjene podataka u automatiziranim metodama izračuna. Potrebno je procijeniti valjanost korištenih instrumenata, referentnih standarda, otapala, reagensa i drugih otopina koje su bile korištene i da li one udovoljavaju specifikacijama. Potrebno je procijeniti i provedbu metode ispitivanja na temelju podataka o validaciji metode i povijesnih podataka te sve ispitano detaljno dokumentirati. Za navedenu provjeru obično se koriste propisane liste provjere koje trebaju pokriti sva važna područja za provjeru [50].

Hipoteze o tome što se moglo dogoditi (npr. pogreška razrjeđenja, kvar instrumenta) potrebno je ispitati te provesti analizu sačuvanih originalnih otopina u sklopu navedene laboratorijske istrage. Početno hipotetsko ispitivanje može uključiti otopine iz inicijalne analize, ali ne smije uključivati nove pripreme uzorka. U svrhu istrage tako je moguće provesti npr. ponovo injektiranje kako bi se potvrdio ispravan rad instrumenta, ponovno ulijevanje u vialu kako bi se utvrdila potencijalna kontaminacija viala, ponovno razrjeđenje, filtracija, centrifugiranje ili ekstrakcija.

Laboratorijske pogreške trebale bi biti relativno rijetke. Česte pogreške mogu upućivati na problem koji bi mogao biti posljedica neadekvatne obuke analitičara, loše održavane ili nepropisno kalibrirane opreme ili manjkavog rada. Kad god se utvrdi laboratorijska pogreška, potrebno je utvrditi uzrok pogreške i poduzeti korektivne i preventivne mjere kako bi se spriječilo njegovo ponavljanje. Ukoliko se utvrdi laboratorijska pogreška, takvi rezultati se odbacuju, a analizu je potrebno ponoviti. Nikada ne treba pretpostaviti analitičku pogrešku kao uzrok OOS rezultata bez provođenja i dokumentiranja cjelokupne istrage [50].



Slika 2 Shema prikaza Faze Ib laboratorijskog dijela istrage

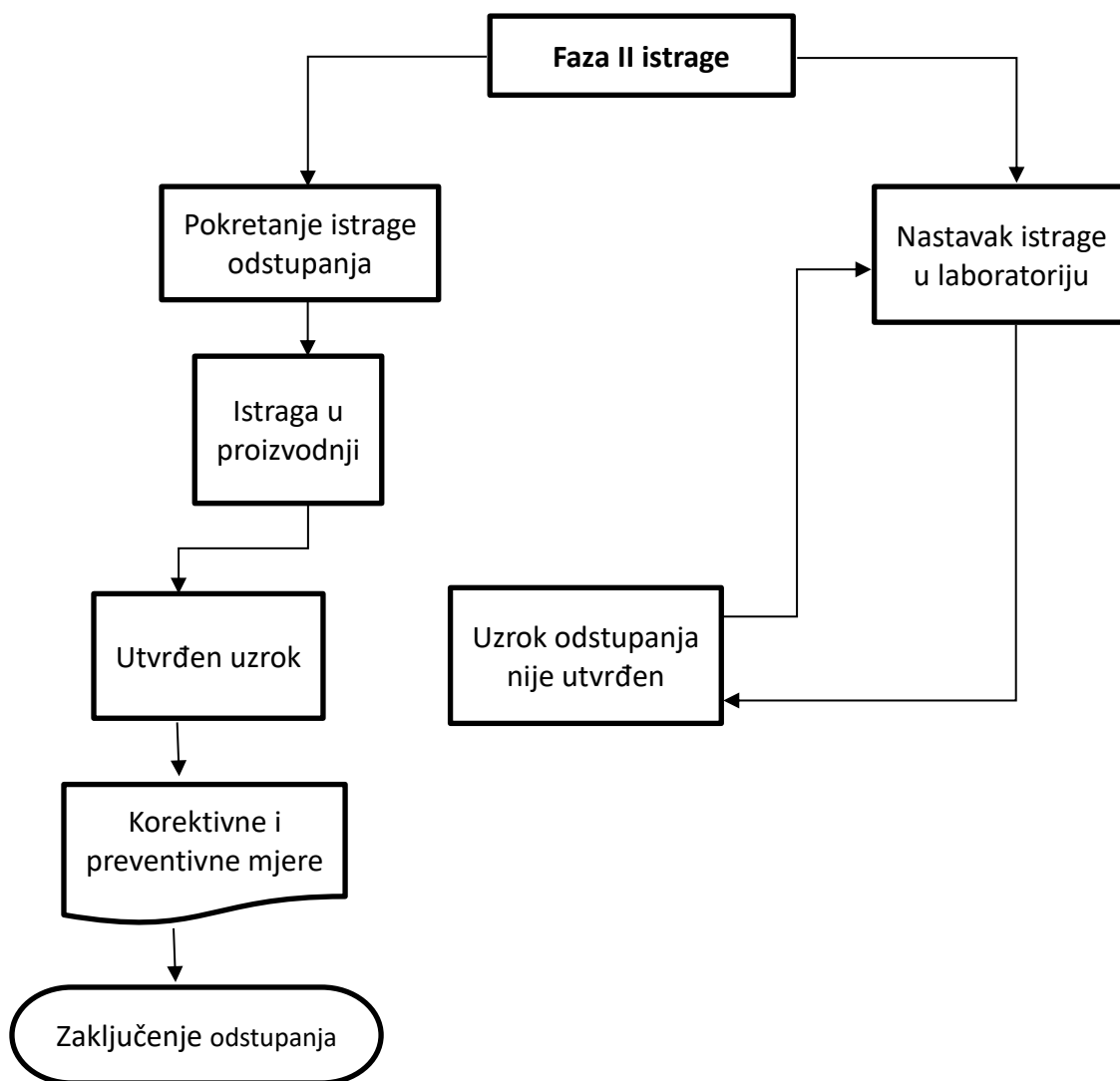
#### 4.5.2. Istraga u proizvodnji

Kada početna istraga ne utvrdi da je laboratorijska pogreška prouzročila OOS rezultat i dobiveni rezultati ispitivanja, iako neodgovarajući prema specifikaciji, izgledaju točni, potrebno je provesti cjelovitu istragu OOS rezultata prema unaprijed definiranom postupku. Istraga se može sastojati od pregleda proizvodnog procesa i/ili dodatnog laboratorijskog

ispitivanja. Cilj takve istrage trebao bi biti utvrđivanje korijenskog uzroka OOS rezultata i poduzimanje odgovarajućih korektivnih i preventivnih mjera. Cjelovita istraga trebala bi uključivati pregled postupaka proizvodnje, razvoja, održavanja i uzorkovanja što može uključivati i dodatna laboratorijska ispitivanja. Takvim istragama treba dati najveći prioritet. Među elementima ove faze istrage je i procjena utjecaja OOS rezultata na već puštene i distribuirane serije proizvoda [50].

Proizvodne zapise i dokumentaciju proizvodnog procesa treba u potpunosti pregledati kako bi se utvrdio mogući uzrok OOS rezultata. Cjelovita istraga trebala bi se sastojati od pravovremenog, temeljitog i dobro dokumentiranog pregleda. Pismeni zapis o istrazi trebao bi sadržavati jasno definiran uzrok istrage, sažetak dijelova proizvodnog procesa koji su mogli uzrokovati problem, rezultate pregleda dokumentacije s dodjelom stvarnih ili potencijalnih uzroka kako bi se utvrdilo da li se je problem već prethodno pojavio te opis poduzetih korektivnih i preventivnih radnji [50].

Ako ovaj dio istrage potvrdi OOS rezultat i uzrok bude uspješno identificiran, istraga OOS rezultata se može prekinuti, a proizvod odbiti. Međutim, ako istraga odstupanja uključuje i ima utjecaj i na druge serije ili proizvode s kojima je možda povezana, ona mora biti dalje provedena i dovršena. Da bi se zaključila istraga, treba procijeniti rezultate i utjecaj na kvalitetu serije, a odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet treba donijeti odluku o puštanju. Jednom kada je serija odbijena, nema ograničenja za daljnja ispitivanja kako bi se detaljnije istražio uzrok odstupanja i kako bi se mogle poduzeti sve korektivne i preventivne mjere. Međutim, odluka o kvaliteti serije koja je već donesena, ne može biti promijenjena na temelju daljnjih analiza [50].



**Slika 3** Shema prikaza Faze II istrage

OOS rezultati mogu ukazivati na grešku u dizajnu proizvoda ili proizvodnog postupka. Na primjer, nedostatak robusnosti u formulaciji proizvoda, neadekvatna karakterizacija ili kontrola sirovina, znatne varijacije uvedene jednim ili više jedinstvenih postupaka proizvodnog procesa ili kombinacija tih čimbenika može biti uzrok nedosljedne kvalitete proizvoda. U takvim je slučajevima potrebno izvršiti redizajn proizvoda ili postupka kako bi se osigurala ponovljiva kvaliteta farmaceutskog proizvoda [50].

#### 4.6. Rezultati izvan trenda (OOT)

Analitički rezultat izvan trenda (OOT prema engl. *Out-of-Trend*) je rezultat koji je unutar zahtijevanih granica specifikacije farmaceutskog proizvoda, ali izvan definiranih granica upozorenja ili se razlikuje u odnosu na prethodne rezultate i nije uobičajen za određeni tip proizvoda ili materijala. Rezultati izvan trenda obično se odnose na rezultate analiza dobivenih u stabilitetnim studijama, a koji ne slijede očekivani trend prema stabilitetnim podacima prethodnih serija ili prethodno analiziranih stabilitetnih točaka [38].

Europska farmakopeja također propisuje dozvoljene posebne zahtjeve za dodatne analize specifičnih ispitivanja, kao što su npr. nivoi oslobađanja L1, L2 i L3, ujednačenost doznih jedinica i dr. Međutim, ako su zadani kriteriji ispitivanja uzorka prva razina ispitivanja, nivo L1, a uzorak mora biti ispitan na sljedećoj razini jer ne zadovoljava prvi zahtjev, navedeno ispitivanje iako prema farmakopeji dozvoljeno, treba istražiti jer ne slijedi uobičajeni trend [49].

Proizvođač također može postaviti određene granice upozorenja na temelju validacije procesa i znanja o proizvodu i kritičnim procesnim parametrima za određene attribute kvalitete za koje se smatra da postoji značajan rizik za kvalitetu, sigurnost i učinkovitost proizvoda tijekom njegovog roka valjanosti. To su npr. parametri kao sadržaj djelatne tvari, oslobađanje djelatne tvari, srodni spojevi i sl. Po dobivanju analitičkog rezultata, isti je potrebno provjeriti obzirom na definirane granice i na očekivani trend usporedbom s rezultatima prethodnih serija ili drugih dostupnih podataka kao što su godišnji pregledi kvalitete proizvoda, validacijski podaci, stabilitetni podaci i dr. [8].

Da bi se olakšala brza identifikacija potencijalnih negativnih trendova i osigurala kvaliteta podataka, preporuka je koristiti objektivne, uglavnom statističke metode koje brzo otkrivaju

potencijalne rezultate izvan trenda. Istraga rezultata izvan trenda trebala bi slijediti navedene upute za istragu OOS rezultata jer svaki detektirani OOT rezultat potencijalno predstavlja rizik ili određenu vjerojatnost da se OOS rezultat pojavi prije datuma isteka roka valjanosti proizvoda [49].

#### **4.7. Atipični i neočekivani rezultati (OOE)**

Atipični i neočekivani analitički rezultati (OOE prema engl. *Out-of-Expectation*) su rezultati koji su još uvijek unutar definiranih granica specifikacije farmaceutskog proizvoda, ali su neočekivani i upitni obzirom na prethodne rezultate. Primjeri bi bili kromatogrami koji pokazuju neočekivane vrhove, neočekivani rezultati za određenu točku ispitivanja stabilnosti ili neočekivani rezultati za one parametre koji nemaju definiranu donju ili gornju granicu prihvatljivosti (npr. kod oslobađanja) [49].

Razlika OOT i OOE rezultata je u tome što atipični i neočekivani rezultati nisu unutar niza rezultata dobivenih u kratkom vremenskom razdoblju te je dobiveni OOE rezultat izvan očekivane varijabilnosti analitičkog postupka. S druge strane, rezultat izvan trenda je rezultat ovisan o vremenu i koji je izvan intervala predviđanja ili ne zadovoljava kriterij za statističku procesnu kontrolu [53].

Svaki atipični i neočekivani rezultat potrebno je također odgovarajuće evidentirati i u skladu s propisanim procedurama istražiti te njegovu vrijednost obrazložiti ukoliko se ona istragom potvrdi ili odbaciti u slučaju istragom dokazane analitičke pogreške.

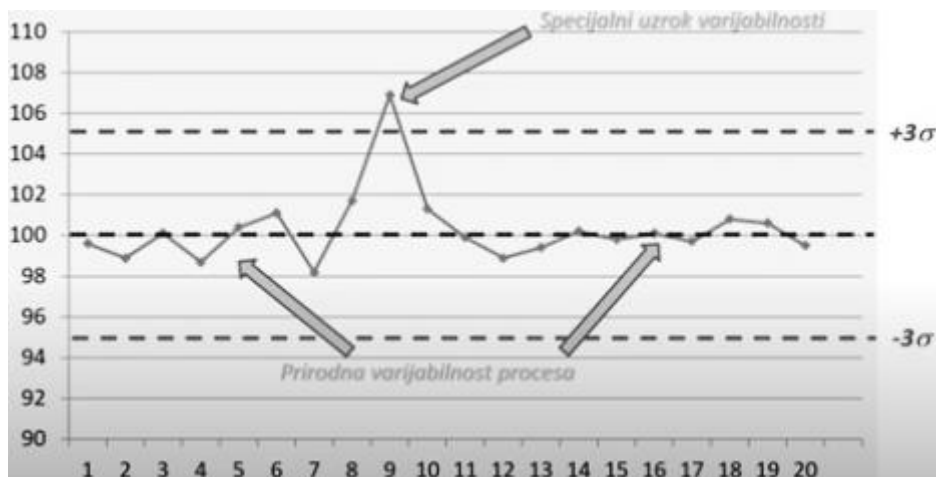
#### **4.8. Kontinuirana procesna verifikacija (CPV) i godišnji pregledi kvalitete farmaceutskog proizvoda (PQR)**

Prema EU GMP Aneks 15, proizvođači bi trebali nadzirati kvalitetu farmaceutskog proizvoda kako bi osigurali da se uspostavljeno stanje kontrole održava tijekom životnog ciklusa lijeka uz evaluaciju relevantnih trendova proizvodnog procesa. Kontinuirana procesna verifikacija (CPV prema engl. *Continuous (Ongoing) Process Verification*) trebala bi se raditi uz odobreni protokol i korištenje odgovarajućih statističkih alata, a rezultati bi trebali biti prezentirani u obliku izvještaja i odobreni od strane odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet [11].

Parametre koje je za provjeru potrebno odabrati su kritični atributi kvalitete (CQA prema engl. *Critical Quality Attribute*) poput fizikalnih, kemijskih, bioloških ili mikrobioloških parametara koji ukazuju na performanse i varijabilnost procesa te trebaju biti unutar odobrenih granica za postizanje odgovarajuće kvalitete farmaceutskog proizvoda. Potrebno je pratiti i kritične procesne parametre (CPP prema engl. *Critical Process Parameter*) čija varijabilnost može imati utjecaj na navedene attribute kvalitete, odnosno parametre specifikacija farmaceutskog proizvoda [8, 11, 54-55].

Primjeri takvog utjecaja su npr. sila pritiska tabletirke koja može utjecati na oslobađanje djelatne tvari ili neodgovarajuća temperatura tijekom granulacije koja može utjecati na pojavu razgradnih produkata). Primjer statističkih alata koji se koriste su relativna standardna devijacija pri čemu se prati raspršenost rezultata, zatim kontrolne karte kojima se prati da li je proizvodni proces pod statističkom kontrolom uz vizualni prikaz statističkih granica i granica specifikacije farmaceutskog proizvoda te sposobnost proizvodnog procesa čime se mjeri koliko je on sposoban dati proizvod unutar postavljenih granica specifikacije [56].





Slika 4 Prikaz kontrolne karte kao statističkog alata

Slika 4 prikazuje kontrolnu kartu s različitim vrstama varijabilnosti proizvodnog procesa. Prirodnu varijabilnost procesa predstavljaju podaci koji se kreću unutar centralne linije i nalaze se unutar statističkih granica. Prirodna varijabilnost je nasumična i čini dio nekog procesa. U slučaju vanjskih specijalnih varijabilnosti, koji nisu dio prirodnog procesa, potrebna je reakcija. Vanjske varijabilnosti mogu biti uzrok npr. pogreške operatera, kvara ili pogrešnog podešavanja proizvodne opreme, a mogu nastati i zbog promjene svojstava sirovina [56].

Cilj kontinuirane procesne verifikacije je potvrditi validirano stanje proizvoda i dokumentirati zaključke izvještaja u godišnjim pregledima kvalitete proizvoda (PQR prema engl. *Product Quality Review*) [11].

Prema Poglavlju 1 EU GMP smjernica, periodičke preglede kvalitete farmaceutskog proizvoda trebalo bi raditi za sve odobrene i proizvedene serije svakog proizvoda s ciljem potvrde dosljednosti postojećeg proizvodnog postupka, potvrđivanja prikladnosti važećih specifikacija proizvoda te kako bi se utvrdili svi potencijalno negativni trendovi koji mogu utjecati na kvalitetu, sigurnost i učinkovitost proizvoda. Cilj bi također trebao biti i prepoznati potrebu za proizvodna i procesna poboljšanja.

Pregledi kvalitete se uglavnom izrađuju na godišnjoj razini za svaki proizvod i uključuju sve proizvedene i puštene serije. Sadržajno uključuju sve podatke o izrađenim serijama, od ulaznih materijala i sastavnica proizvoda, rezultata kritičnih procesnih parametara i rezultata završnih analiza kontrole kakvoće gotovih proizvoda do izvještaja o svim zabilježenim OOS rezultatima, proizvodnim odstupanjima, odbijenim serijama, zabilježenim reklamacijama, kontrolama izmjene, podacima o validiranosti proizvodnog postupka, kvalifikacijskom statusu opreme, stabilitetnim i registracijskim podacima, ugovornim aktivnostima do zaključaka kontinuirane procesne verifikacije za navedeni proizvod. U slučaju potvrđenih negativnih trendova potrebno je definirati korektivne i preventivne mjere te pratiti njihovu učinkovitost [57-58].

Kontinuirana procesna verifikacija i godišnji pregledi kvalitete, osim što su i regulatorni zahtjev, preventivna su mjera za učinkovitiji nadzor proizvodnog procesa i bolju kontrolu nad kvalitetom proizvoda. Statistička obrada podataka i evaluacija rezultata mogu smanjiti broj potencijalnih odstupanja i rezultata izvan granica specifikacije, a samim time i broj odbijenih serija te omogućiti bolje poznavanje proizvodnog procesa i brže donošenje potrebnih odluka i rješenja o seriji [57].

#### **4.9. Uloge i odgovornosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet**

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet (QP prema engl. *Qualified Person*), dio je ključnog osoblja u farmaceutskoj industriji prema pravilniku Dobre proizvođačke prakse [15].

Zakonske dužnosti, uloge i odgovornosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet za humane i veterinarske lijekove, propisane su u članku 48., 49. i 51. Direktive 2001/83/EC i EU GMP Poglavlju 1 i 2 te Aneksu 16. Preduvjeti koje odgovorna osoba za puštanje serije lijeka

u promet treba ispunjavati za navedeno radno mjesto u Republici Hrvatskoj propisani su i Zakonom o lijekovima te Pravilnikom o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove [2, 7, 59].

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet je osoba sa završenim odgovarajućim preddiplomskim i diplomskim sveučilišnim studijem ili integriranim preddiplomskim i diplomskim sveučilišnim studijem sljedećih usmjerenja: farmacija, medicina, veterina, kemija, farmaceutska kemija i tehnologija i biologija. Program studija mora obuhvatiti znanja iz područja eksperimentalne fizike, opće i anorganske kemije, organske kemije, analitičke kemije, farmaceutske kemije uključujući ispitivanje lijekova, opće i primijenjene (medicinske) biokemije, fiziologije, mikrobiologije, farmakologije, farmaceutske tehnologije, toksikologije i farmakognozije. Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet mora imati najmanje dvije godine radnog iskustva kod jedne ili više pravnih ili fizičkih osoba koji imaju proizvodnu dozvolu kako bi stekla praktično iskustvo u području kvalitativne provjere kakvoće lijeka, kvantitativne analize djelatnih tvari i drugih ispitivanja provjere kakvoće lijeka [2].

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet obvezna je osigurati da je svaka serija lijeka proizvedena i provjerena sukladno važećim propisima i podacima navedenim u dokumentaciji priloženoj uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u skladu sa zakonima koji su na snazi u zemlji gdje se provodi certificiranje te u skladu s dobrom proizvođačkom praksom [1, 2, 4].

Serije lijeka na kojima je obavljena provjera kakvoće u drugoj državi članici Europske unije ne podliježu dodatnoj provjeri kakvoće, već se u promet u Republici Hrvatskoj puštaju na temelju

certifikata o obavljenoj provjeri kakvoće serije lijeka u državi članici Europske unije koji je potpisala odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet [7].

Za lijekove proizvedene ili uvezene iz treće zemlje (zemlje izvan EU/EGP), neovisno o tome da li su proizvedeni u Europskoj uniji, odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet, obvezna je osigurati da je za svaku uvezenu seriju lijeka provedena u zemlji uvoznici potpuna kvalitativna i kvantitativna analiza najmanje svih djelatnih tvari i ostalih ispitivanja u svrhu potvrde provjere kakvoće u skladu s odobrenjem za stavljanje serije lijeka u promet [2].

Kod uvoza lijeka iz države koja je s Europskom unijom sklopila sporazum o međusobnom priznavanju za područje lijekova (MRA prema engl. *Mutual Recognition Agreement*) ili drugi odgovarajući sporazum kojim je obuhvaćena Dobra proizvođačka praksa za lijek koji se uvozi, lijek se stavlja u promet u Republici Hrvatskoj na temelju certifikata o obavljenoj provjeri kakvoće iz države izvoznice [7, 60].

Odgovorna osoba svojim potpisom u poseban očevidnik ili jednako vrijedan dokument, certificira seriju, odnosno odobrava puštanje pojedine serije lijeka u promet [2].

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet treba biti stalno dostupna te od strane proizvođača imati osigurano neovisno obavljanje dužnosti i za to sva potrebna sredstva. U svrhu ishoda proizvodne dozvole, fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Republici Hrvatskoj podnosi zahtjev Agenciji uz koji je potrebno priložiti i dokaz o stručnoj osposobljenosti i ugovor o radu s osobom koja je odgovorna za puštanje serije lijeka u promet te njezine osobne podatke [7].

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet zadnja je linija između proizvodnje lijeka i primjene lijeka kod krajnjeg korisnika. Ona mora osigurati da su na tržište pušteni samo

proizvodi koji su u skladu sa specifikacijom i Odobrenjem za stavljanje lijeka u promet te da je svaka serija lijeka proizvedena i ispitana u skladu s GMP zahtjevima.

Proces certificiranja, odnosno puštanja serije u promet/ na tržište prema EU GMP Aneksu 16 uključuje slijedeće provjere odgovorne osobe za puštanje serije lijeka (dalje u tekstu odgovorna osoba) [4]:

- Svaka serija gotovog proizvoda mora biti certificirana od strane odgovorne osobe unutar EU prije puštanja za prodaju ili opskrbu u EU ili za izvoz. Certificaciju serije može provesti samo odgovorna osoba proizvođača i/ili uvoznika koji su navedeni u proizvodnoj dozvoli.
- Bilo koja odgovorna osoba koja je uključena u certificiranje ili potvrdu serije mora imati detaljno znanje o koracima za koje preuzima odgovornost. Odgovorne osobe trebale bi biti u mogućnosti dokazati svoje kontinuirano usavršavanje u vezi s vrstom proizvoda, proizvodnih procesa, tehničkih napredaka i GMP promjena.
- Nekoliko mjesta može biti uključeno u različite faze proizvodnje, uvoza, ispitivanja i skladištenja serije prije nego što ona prođe certificaciju. Bez obzira na to koliko je mjesta uključeno, odgovorna osoba koji vrši certificiranje gotovog proizvoda mora osigurati da su svi potrebni koraci napravljeni pod prihvaćenim farmaceutskim sustavima kvalitete koji osiguravaju usklađenost serije sa GMP zahtjevima, proizvodnom dozvolom i svim drugim zakonskim obavezama u državi članici u kojoj se odvija certificacija.
- Za proizvodne korake koji se izvode u EU, svaka proizvodna lokacija mora imati najmanje jednu odgovornu osobu odgovornu za proizvodnu fazu koja se na lokaciji odvija. Odgovorna osoba koja vrši certificiranje serije gotovog proizvoda može preuzeti

punu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili ove odgovornosti može podijeliti s drugim odgovornim osobama zaduženima za pojedine korake proizvodnje ili kontrole serije. Navedene radnje trebaju biti jasno definirane ugovorom između pojedinih strana. Kod certificiranja takvih serija, odgovorna osoba dužna je provjeriti uvjete skladištenja i transporta serije i referentnih uzoraka prije puštanja serije na tržište.

- Cijeli opskrbeni lanac djelatne tvari i ljekovitog oblika do stupanja certifikacije mora biti dokumentiran i dostupan odgovornoj osobi. Navedeno uključuje mjesta proizvodnje polaznih i ambalažnih materijala za lijek i bilo kojih drugih materijala koji se smatraju kritičnima na temelju procjene rizika proizvodnog procesa.
- Auditirani uključeni lokacija proizvodnje i ispitivanja kakvoće trebaju biti provedeni, a njihovi izvještaji dostupni odgovornoj osobi.
- Izvori i specifikacije polaznih i pakirnih materijala ugrađenih u gotov proizvod trebaju biti odgovarajuće kvalitete i nabavljeni od odobrenih proizvođača i dobavljača.
- Djelatne tvari trebaju biti proizvedene u skladu s Dobrom proizvođačkom praksom i distribuirane u skladu s Dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari.
- Svi proizvodni i kontrolni zapisi o seriji trebaju biti ispunjeni i odgovarajuće potpisani od strane za to zaduženih osoba. Sve zahtijevane procesne kontrole i provjere trebaju biti provedene.
- Svi proizvodni i kontrolni procesi trebaju biti u validiranom stanju. Osoblje treba biti odgovarajuće educirano i kvalificirano.
- Završno ispitivanje kakvoće gotovog proizvoda treba odgovarati specifikaciji gotovog proizvoda opisanoj u proizvodnoj dozvoli.

- Sve regulatorne obveze nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s proizvodnjom ili ispitivanjem proizvoda trebaju biti odrađene. Podaci o stabilnosti gotovog proizvoda trebaju podržavati certificiranje serije.
- Utjecaj svake promjene u proizvodnji ili analitičkim ispitivanjima je procijenjen i sve dodatne provjere i testiranja su završena.
- Sve istrage koje se odnose na seriju koja se certificira, uključujući analitičke rezultate izvan granica specifikacije kao i rezultate izvan trenda, trebaju biti zaključene do zadovoljavajuće razine koja omogućava puštanje serije na tržište.
- Sve reklamacije, istrage i povlačenja koja su u tijeku ne utječu na uvjete za puštanje navedene serije gotovog proizvoda.
- Zahtijevani tehnički ugovori i ugovori za distribuciju i otpremu su odgovarajući.
- Plan samo-inspekcija je važeći i odgovarajuće se provodi.
- Za gotove proizvode za ljudsku upotrebu koji se puštaju za EU tržišta, sigurnosne oznake koje se navode u članku 54. Direktive 2001/83/EC se nalaze na ambalaži gdje je to zahtijevano.

Ako dođe do neplaniranih i neočekivanih odstupanja u pojedinostima iz odobrenja za stavljanje u promet i/ili dobre proizvođačke prakse, odgovorna osoba može razmotriti potvrđivanje sukladnosti ili certificiranje proizvodne serije ako su ispunjeni zahtjevi registrirane specifikacije za djelatne tvari, pomoćne tvari, ambalažne materijale i gotove proizvode. Odstupanje treba temeljito istražiti i ispraviti korijen uzroka. To ponekad može zahtijevati podnošenje izmjene u odobrenju za stavljanje lijeka u promet za daljnju proizvodnju. Za svako odstupanje potrebno je procijeniti potencijalni utjecaj na kvalitetu, sigurnost i učinkovitost serije i zaključiti da je utjecaj zanemariv. Ponekad je zbog toga potrebno

razmotriti i uključivanje navedene serije s odstupanjem u proces praćenja stabiliteta kako bi podaci o seriji bili dostupni kroz njezin rok valjanosti [4].

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet može delegirati navedene zadatke, ali ne i svoju odgovornost, odnosno može ju prenijeti samo na drugu odgovornu osobu [15].

Uzimajući u obzir da odgovornosti mogu biti podijeljene između više odgovornih osoba uključenih u proizvodnju i kontrolu serije, odgovorna osoba koja obavlja certificiranje serije gotovog proizvoda treba biti svjesna i uzeti u obzir te razmotriti sva odstupanja koja mogu utjecati na poštivanje načela dobre proizvođačke prakse i sukladnost s proizvodnom dozvolom [4].

Serije gotovih proizvoda smiju se puštati u prodaju ili u opskrbu tržišta samo nakon certificiranja od strane odgovorne osobe kako je opisano. Dok se serija ne certificira, ona treba ostati na mjestu proizvodnje ili biti otpremljena u karantenu do drugog mjesta koje je u tu svrhu odobrilo nadležno tijelo. Karantena može biti fizička poput odvajanja i označavanja takve serije ili elektronska koristeći validirane kompjuterske sisteme. Cilj karantene je spriječiti da serija koja nije puštena i certificirana bude otpremljena na tržište [4].

Na temelju svega navedenog, puštanje serije lijeka na tržište možemo podijeliti na tri razine:

- Razina 1 – Laboratorijska kontrola kakvoće

Voditelj laboratorijske kontrole kakvoće izdaje odobrenje rezultata završne analize nakon ispitivanja serije na laboratorijskoj razini. Time potvrđuje da je serija provjerena u skladu s analitičkim postupcima za puštanje, da su provedena sva ispitivanja i da su svi dobiveni rezultati analiza unutar granica specifikacije farmaceutskog proizvoda. Takva potvrda analitičkog odjela uglavnom je izrađena pomoću računalnog sustava u obliku analitičkog izvještaja.



- Razina 2 – Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet

Odgovorna osoba potvrđuje svojim potpisom da je sva proizvodna dokumentacija serije kompletna te da nije bilo kritičnih odstupanja tijekom proizvodnje, da su svi zapisi o seriji dostupni i pregledani te da su sve analize napravljene i da niti jedan rezultat nije izvan granica specifikacije. Certifikat o sukladnosti i analitički certifikat koji izdaje treba biti potpisan i datiran datumom puštanja.

- Razina 3 – Zabilježena odstupanja

Ako serija nije puštena zbog odstupanja u proizvodnom procesu ili analitičkih rezultata izvan granica specifikacije, ponovno razmatranje serije može biti provedeno te može biti donesena sekundarna odluka temeljena na rezultatima provedene istrage.

Serija gotovog proizvoda može biti puštena samo kada je istragom zaključeno da nema utjecaja na kvalitetu, sigurnost i učinkovitost proizvoda. U procesu donošenja takve odluke, potrebno je voditi se znanstvenim činjenicama, etičkim i moralnim načelima te uvijek imati u vidu odgovornost za krajnjeg korisnika lijeka, pacijenta [51].

## 5. ZAKLJUČAK

Dobra proizvođačka praksa (GMP) skup je raznih smjernica, dokumenata i direktiva koje su izdale i razradile međunarodne organizacije i institucije, u suradnji s farmaceutskom industrijom i nekoliko nacionalnih regulatornih tijela u različitim regijama i zemljama, kako bi se zajamčili najviši standardi učinkovitosti, kvalitete i sigurnosti u bilo kojem procesu koji uključuje proizvodnju lijekova. GMP čine smjernice koje uređuju proizvodnju, distribuciju i opskrbu lijekovima.

Kontrola kakvoće lijekova jedna je od najvažnijih funkcija u farmaceutskoj industriji i osiguranju kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijeka. Odjel kontrole kakvoće također treba biti uspostavljen i održavan u skladu sa smjericama dobre proizvođačke prakse što znači imati potpunu kontrolu i nadzor nad različitim aspektima koji pridonose vjerodostojnosti i integritetu analitičkih podataka. Navedeno uključuje ispunjavanje osnovnih uvjeta, od dizajna samog prostora, validirane, kalibrirane i redovito održavane opreme, kontinuirano educiranog osoblja do uspostavljenog sustava upravljanja dobrom dokumentacijskom praksom i sustavom izmjena, važećih specifikacija za ispitivanje proizvoda i propisanih procedura za istragu rezultata izvan propisanih granica specifikacije.

Tablete i kapsule čvrsti su farmaceutski oblici lijekova koji se danas najčešće koriste, a zahtjevi za njihovu redovnu kontrolu kakvoće zadani su važećim i od strane regulatornih tijela odobrenim specifikacijama. Specifikacije se odabiru s namjerom kako bi se potvrdila kvaliteta ljekovitog proizvoda te sadrže one značajke za koje se tijekom razvoja utvrdilo da su korisne u osiguravanju sigurnosti i djelotvornosti ljekovitog proizvoda. Uz opća ispitivanja primjenjiva na sve čvrste oralne oblike poput kvalitativnog opisa i općih karakteristika farmaceutskog oblika, identifikacije djelatne tvari u farmaceutskom obliku, određivanje sadržaja djelatne tvari

i onečišćenja u farmaceutskom obliku, postoje ispitivanja koja se dodatno mogu provoditi, kao i farmakopejski testovi definirani poglavljima i monografijama Ph. Eur.

Rezultate dobivene analitičkim ispitivanjima treba odgovarajuće izraziti u skladu sa zadanim zahtjevima specifikacije farmaceutskog proizvoda te evidentirati i evaluirati svaki analitički rezultat koji od tih granica odstupa. Statistička obrada analitičkih rezultata omogućava praćenje trenda rezultata i kontinuiranu procesnu verifikaciju proizvoda koja služi boljoj optimizaciji proizvodnog postupka i dosljednom održavanju odgovarajuće razine kvalitete proizvoda.

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet zadnja je u nizu odgovornih osoba koja evaluira svu dokumentaciju o lijeku, sve dobivene rezultate analitičkih ispitivanja serije lijeka, njihov trend, zaključke istraga odstupanja i predložene korektivne radnje. Donošenjem odgovarajuće odluke o upotrebi svojim potpisom i promjenom statusa serije iz provjere kvalitete u slobodnu zalihu, pušta gotovi proizvod lijeka na tržište čime on postaje dostupan za završnu distribuciju do pacijenta.

## 6. LITERATURA

- [1] Guoveia BG, Rijo P, Goncalo TS, Reis CP. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7:87-96.
- [2] Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove (NN 83/2013-1799). *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1799.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1799.html)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [3] Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (NN 60/2014-1118). *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_05\\_60\\_1118.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_05_60_1118.html)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [4] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 16 - Certification by a Qualified Person and Batch Release, (into operation since 15 April 2016). *Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4\\_an16\\_201510\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [5] Pravilnik o dobroj laboratorijskoj praksi (NN 73/2012-1709). *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012\\_07\\_73\\_1709.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_07_73_1709.html)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [6] Shabir GA, Lough WJ, Arain SA, Bradshaw TK. Evaluation and application of best practice in analytical method validation. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2007; 30:311-333
- [7] Zakon o lijekovima (NN 76/2013-1522); *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [8] Haleem RM, Salem MY, Fatahallah FA, Abdelfattah LE. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharm J.* 2015; 23:463-469.
- [9] ICH Quality Guidelines Q9: Quality Risk Management, Current Step 4 version, dated 9 November 2005. *Dostupno na: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [10] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I - Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 3 - Premise and Equipment (into operation since 1 March 2015). *Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [11] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 15 - Qualification and validation, (into operation since 1 October 2015). *Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10\\_annex15.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf)* *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [12] Dumpala R, Patil C. A review on solid oral dosage forms with an industrial perspective for process validation. *Int J Trend Res Dev.* 2020; 4: 1327-1334.
- [13] The United States Pharmacopeia USP-NF <1058> Analytical Instrument qualification

Dostupno na: [http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1\\_c1058.asp](http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1058.asp) Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[14] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 11 – Computerised Systems, (revision January 2011). Dostupno na:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11\\_01-2011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf)

Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[15] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I - Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 2 - Personnel (into operation since 16 February 2014). Dostupno na:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03\\_chapter\\_2.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf)

Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[16] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I - Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 4 - Documentation (January 2011). Dostupno na:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf)

Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[17] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I - Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 6 - Quality Control, (into operation since 1 October 2014). Dostupno na:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)

Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[18] WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials, Annex 4. Dostupno na:

[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GuidelinesSamplingPharmP roductsTRS929Annex4.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesSamplingPharmP roductsTRS929Annex4.pdf?ua=1) Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[19] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 19 - Reference and Retention Samples, (14 December 2005). Dostupno na:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005\\_12\\_14\\_annex19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_12_14_annex19_en.pdf) Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[20] INTERNATIONAL STANDARD ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Dostupno na: <http://imed.ir/userfiles/files/11/ISO-IEC%2017025-2017.pdf> Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[21] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions, March 2018. Dostupno na:

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf) Pristupljeno: 24. svibnja 2021.

[22] Dasari T, Kala LJ, Nadendla RR. In process quality control tests of solid dosage forms: a comprehensive review. Sch. Acad. J. Pharm. 2017; 6: 334-345.

- [23] Mekasha YT. Pharmaceutical solid oral dosage form analysis: Literature review. *Op Acc J Bio Sci Res.* 2020; 4:1-9.
- [24] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 01/2018:0478 TABLETS
- [25] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 04/2018:0016 CAPSULES
- [26] Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (NN 83/2013-1802). *Dostupno na:* [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1802.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1802.html) *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [27] ICH Harmonised Tripartite Guideline, SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES, Q6A, Current Step 4 version, dated 6 October 1999. *Dostupno na:* <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [28] Specifications and Control Tests on the Finished Product, Directive 75/318/EEC as amended, December 1991, Last revised 1991 Control of the Finished Product/ III/3324/89. *Dostupno na:* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/specifications-control-tests-finished-product\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/specifications-control-tests-finished-product_en.pdf) *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [29] Pan C, Liu F, Motto M. Identification of pharmaceutical impurities in formulated dosage forms. *J Pharm Sci.* 2011; 100:1228-1259.
- [30] Prakash G, Abinash Chandra S, Sandhya P, Bidur C, Samir D. Pharmacopoeial comparison of in-process and finished product quality control test for pharmaceutical tablets. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2020, 11(03), 155-165.
- [31] Vu L, Lou JR, Kupiec TC, Quality control analytical methods: microbial limit tests for nonsterile pharmaceuticals, Part 1. *Int J Pharm Compd.* 2014; 18:213-221.
- [32] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS, Q4B, Current Step 4 version dated 1 November 2007. *Dostupno na:* <https://database.ich.org/sites/default/files/Q4B%20Guideline.pdf> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [33] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.40. UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS, 04/2017:20940
- [34] Vu N. Quality-control analytical methods: considerations in compounding peroral solid dosage forms. *Int J Pharm Compd.* 2007; 11:143-146
- [35] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.6. UNIFORMITY OF CONTENT OF SINGLE-DOSE PREPARATIONS, 01/2017:20906
- [36] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.5. UNIFORMITY OF MASS OF SINGLE-DOSE PREPARATIONS, 01/2008:20905
- [37] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.3. DISSOLUTION TEST FOR SOLID DOSAGE FORMS, 01/2016:20903

- [38] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 5.17.1. RECOMMENDATIONS ON DISSOLUTION TESTING, 07/2010:51701
- [39] Quality Control Tests for Tablets by Pharmapproach, November 3, 2020 in Pharmaceutical Technology. *Dostupno na:* <https://www.pharmapproach.com/quality-control-tests-for-tablets/2/>  
*Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [40] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.1. DISINTEGRATION OF TABLETS AND CAPSULES, 01/2020:20901
- [41] SOTAX FRIABILITY TESTER FT2, TESTIRANJE RASTROŠLJIVOSTI; *Dostupno na:* <https://labtim.hr/proizvod/sotax-friability-tester-ft2/> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [42] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.7. FRIABILITY OF UNCOATED TABLETS, 01/2010:20907
- [43] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.9.8. RESISTANCE TO CRUSHING OF TABLETS, 01/2008:20908
- [44] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.5.12. WATER: SEMI-MICRO DETERMINATION, 04/2018:20512
- [45] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 2.5.32. WATER: MICRO DETERMINATION, 07/2019:20532
- [46] Ratajczak M, Kubicka M, Kaminska D, Sawicka Długaszewska P. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products, Saudi Pharmaceutical Journal 2015;23:303–307.
- [47] Council of Europe. The European Pharmacopeia 10th Edition. 2020., 5.1.4. MICROBIOLOGICAL QUALITY OF NON-STERILE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE, 01/2021:50104
- [48] Anthony B. Ciavarella, Mansoor A. Khan, Abhay Gupta, et al., Dose Uniformity of Scored and Unscored Tablets: Application of the FDA Tablet Scoring Guidance for Industry. PDA J Pharm Sci and Tech 2016; 70 523-532
- [49] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Out of specification guidance, 2013.  
*Dostupno na:* <https://www.gov.uk/government/publications/out-of-specification-investigations>  
*Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [50] FDA Guidance for Industry, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, October 2006. *Dostupno na:* <https://www.fda.gov/media/71001/download> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [51] Kumar K, Vishal Gupta N. Handling of Out of Specification Results. International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance 2015; 6(2); 38-44
- [52] Ahuja S, Scypinski S, eds. Handbook of modern pharmaceutical analysis, 2nd Edition. Academic Press, 2010.

- [53] ECA Academy, What is the difference between OOS / OOE / OOT?, September 2014. *Dostupno na:* <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-is-the-difference-between-oos-ooe-oot>  
*Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [54] ICH Harmonised Tripartite Guideline, PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2), Current Step 4 version dated August 2009. *Dostupno na:* <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [55] Borchert D, Zahel T, Thomassen Y, Herwig C, Suarez-Zuluaga D. Quantitative CPP Evaluation from Risk Assessment Using Integrated Process Modeling. *Bioengineering (Basel)* 2019;13:6(4):114.
- [56] Arguo, Ongoing Process Verification, 05/2020, *Dostupno na:* <https://www.arguo.hr/tekstovi/ongoing-process-verification-193/> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [57] Pazhayattil A, Sayeed-Desta N, Fredro-Kumbaradzi E, Ingram M, Collins J. (2019). Solid oral dose process validation: Lifecycle approach application, Vol II, AAPS-Springer.
- [58] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I - Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 1 – Pharmaceutical Quality System, (into operation since 31 January 2013). *Dostupno na:* [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf) *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [59] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Dostupno na:* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20190726> *Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*
- [60] HALMED, Puštanje serije lijeka u promet nakon ulaska Hrvatske u Europsku uniju. *Dostupno na:* <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Arhiva-Hrvatska-u-Europskoj-uniji-upute-i-korisne-informacije/Pustanje-serije-lijeka-u-promet-nakon-ulaska-Hrvatske-u-Europsku-uniju/>  
*Pristupljeno: 24. svibnja 2021.*



## POPIS SKRAĆENICA


AV	<i>Acceptance value</i>	Prihvatljiva vrijednost
CAPA	<i>Corrective and Preventive Actions</i>	Korektivne i preventivne mjere
CFU	<i>Colony-Forming Unit</i>	Jedinice koje tvore kolonije
CPV	<i>Continuous (Ongoing) Process Verification</i>	Kontinuirana procesna verifikacija
CQA	<i>Critical Quality Attribute</i>	Kritični atribut kvalitete
CPP	<i>Critical Process Parameter</i>	Kritični procesni parametar
CTD	<i>Common Technical Document</i>	Zajednički tehnički dokument
CU	<i>Content Uniformity</i>	Ujednačenost sadržaja
EGP (engl. EEA)	<i>European Economic Area</i>	Europski gospodarski prostor
EU	<i>European Union</i>	Europska unija
GC/MS	<i>Gas chromatography–mass spectrometry</i>	Vezani sustav plinska kromatografija - masena spektrometrija
cGMP	<i>Current Good Manufacturing Practice</i>	Važeće smjernice dobre proizvođačke prakse
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>	Dobra proizvođačka praksa
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>	Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti
HPLC/MS	<i>High-performance liquid chromatography-mass spectrometry</i>	Vezani sustav tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti-spektrometrija mase
HPLC/UV	<i>High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet</i>	Vezani sustav tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti-ultraljubičasto zračenje
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>	Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničke dokumentacije za lijekove
IQ	<i>Installation Qualification</i>	Kvalifikacija instalacija
IR	<i>Infrared spectroscopy</i>	Spektroskopija infracrvenog zračenja

MRA	<i>Mutual Recognition Agreement</i>	Sporazum o međusobnom priznavanju
MV	<i>Mass Variation</i>	Variranje mase
OEB	<i>Occupational Exposure Band</i>	Radni opseg izloženosti
OOE	<i>Out-of-Expectation</i>	Izvan očekivanja
OOS	<i>Out-of-Specification</i>	Izvan granica specifikacije
OOT	<i>Out-of-Trend</i>	Izvan trenda
OQ	<i>Operational Qualification</i>	Kvalifikacija operacija
Ph. Eur.	<i>European pharmacopoeia</i>	Europska farmakopeja
PQR	<i>Product Quality Review</i>	Godišnji pregled kvalitete
QP	<i>Qualified Person</i>	Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>	Standardna operativna procedura
STL	/	Sigurnosno tehnički list
TAMC	<i>Total Aerobic Microbial Count</i>	Ukupni broj aerobnih mikroorganizama
TYMC	<i>Total Yeast &amp; Mold Count</i>	Ukupni broj kvasaca i plijesni
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>	Američka farmakopeja
UV/VIS	<i>Ultraviolet/Visible Spectrophotometry</i>	Spektrofotometrija u ultraljubičastom i vidljivom području
VMP	<i>Validation Master Plan</i>	Glavni plan validacije


## 7. ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

#### Sanja Matković

 Pavlenski put 5a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

 +385 91 548 7144; +385 99 614 3626

 [sanja.matkovic@krka.biz](mailto:sanja.matkovic@krka.biz); [sanja.matkovic@hotmail.com](mailto:sanja.matkovic@hotmail.com)

 [linkedin.com/in/sanja-matkovic-52282595](https://www.linkedin.com/in/sanja-matkovic-52282595)

Spol Ženski | Datum rođenja 06/12/1989 | Državljanstvo Hrvatsko

### ZVANJE

Magistra farmacije, mag. pharm.

### RADNO ISKUSTVO

07/ 2019 - danas

01/ 2019 - danas

**Odgovorna osoba za promet lijekovima na veliko**  
**Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet**

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, Zagreb  
Upravljanje kvalitetom, V. Holjevca 20/E, Jastrebarsko

04/ 2016 – 12/ 2018

**Suradnik za osiguranje kvalitete**

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, Zagreb  
Upravljanje kvalitetom, V. Holjevca 20/E, Jastrebarsko

08/ 2013 – 03/ 2016

**Farmaceut**

LJEKARNE PRIMA PHARME, Capraška 1, Zagreb

### OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2019 - danas

**Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova**

Farmaceutsko- biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2014

**Stručni ispit za magistre farmacije**

Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske

2008 – 2013

**Magistra farmacije**

Farmaceutsko- biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2004 – 2008

**Opća gimnazija**

Srednja škola Izidora Kršnjavog, Našice

Edukacije  
Konferencije  
Seminari  
Članstva

- Five day in-house training, Krka d.d., Novo mesto, Slovenija, travanj 2017  
(Qualification, Validation and Calibration, Documentation System, Education and Training, Incoming Material Management, Packaging Material Management, Deviations, OOS and Complaints Management, CAPA Management, Certification and Batch Release, Process Validation, Cleaning Validations, Technical Services-Metrology, PQR, Change Control, Risk Analysis, Quality Control (HPLC, GC, TLC, Dissolution, UV-VIs, IR), Audits and Inspections, Supply chain and operations, Production Management, Water System, Distribution Management)
- 4th Quality Conference, Krka d.d., Dolenjske Toplice, Slovenija, svibanj 2017  
(Deviations and OOS Management, Continuous Process Verification, Production Indicators, Deblistering, Holding Time Studies, Cleaning Validation, Packaging Validation, Safety features, Documentation Management, Audit Management)
- In-house training, Krka d.d., Novo mesto, Slovenija, lipanj 2017  
(GDP, Distribution Management (Storage, Transport, Returns), Deviations Management, Complaints and Recall Management)
- Seminar Analiza pravog uzroka nesukladnosti i popravne radnje (Root Cause Analysis) te metode za rješavanje problema, Supera kvaliteta, Zagreb, rujan 2017
- Seminar Upravljanje rizicima u prometu lijekovima i medicinskim proizvodima na veliko, Supera kvaliteta, Zagreb, listopad 2017
- Seminar Dobra praksa u prometu lijekova i medicinskih proizvoda na veliko, Supera kvaliteta, Zagreb, veljača 2018
- Seminar Zaštita lijekova od krivotvorenja i serijalizacija lijeka kao mjera zaštite od krivotvorenja, Supera kvaliteta, Zagreb, ožujak 2018
- Seminar Farmaceutski sustav kvalitete, dobra proizvođačka praksa u proizvodnji lijekova, upravljanje rizicima, Supera kvaliteta, Zagreb, studeni 2018
- 5th Quality Conference, Krka d.d., Novo mesto, Slovenija, lipanj 2020  
(Serialization and aggregation, Holding time studies for bulk products, Nitrossamine impurities, Cleaning validation and Permitted Daily Exposure Management, Change controls, Continued Process Verification and Product Quality Review, Production indicators, Management review, Deviation management)
- Članstvo u Hrvatskoj ljekarničkoj komori