

# Regulatorni zahtjevi i analitičke metode u kontroli kvalitete pomoćnih tvari u lijekovima

---

Franjko, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

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:163:768976>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Franjko

REGULATORNI ZAHTJEVI I ANALITIČKE METODE U KONTROLI  
KVALITETE POMOĆNIH TVARI U LIJEKOVIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Biljana Nigović

Specijalistički rad obranjen je dana 18. prosinca 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. **Prof.dr.sc. Renata Jurišić Grubešić**, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. **Prof.dr.sc. Biljana Nigović**, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. **Dr.sc.Ivica Malnar**, znanstveni suradnik, HALMED

Rad ima 94 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavod za analitiku i kontrolu lijekova pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Biljane Nigović.

## **SAŽETAK**

### **CILJ ISTRAŽIVANJA**

Većina lijekova sadrži pomoćne tvari. One daju znatan doprinos djelotvornosti farmaceutskog proizvoda iako same nemaju farmakološko djelovanje. Primarno su pomoćne tvari koje nalazimo u lijekovima namijenjene drugim industrijskim granama, a samo se mali dio proizvedenih koristi u farmaceutskoj industriji. Upravo takve pomoćne tvari koje ulaze u sastav lijekova trebaju zadovoljiti visoke standarde kakvoće, sigurnosti i funkcionalnosti.

Cilj specijalističkog rada je osvrt na pomoćne tvari s regulatornog i analitičkog aspekta u kontroli kakvoće, a to uključuje razumijevanje razloga za korištenje određenih pomoćnih tvari u formulaciji i regulatornih zahtjeva pri odobravanju lijeka te primjenu prikladnih analitičkih metoda u kontroli kakvoće kako bi se osigurala kakvoća, djelotvornost i sigurnost lijekova.

### **MATERIJALI I METODE**

Istraživanje u okviru specijalističkog rada teorijskog je karaktera. Pretraživanje literature prema temi i području istraživanja provedeno je u širokom rasponu članaka, od članaka opće tematike do specijaliziranih članaka te trenutno važećih smjernica regulatornih tijela. Pri pretraživanju literature korištene su baze podataka: PubMed, Science Direct, ResearchGate, Scopus, Web of Science. Europska farmakopeja (Ph. Eur. 9.0) i Američka farmakopeja (USP) korištene su za pregled monografija izdvojenih pomoćnih tvari.

### **REZULTATI**

Regulatorne i analitičke aspekte pomoćnih tvari u kontroli kakvoće moguće je objasniti jedino uzimajući u obzir specifičnu pomoćnu tvar i specifičnu formulaciju u čijem je sastavu. Razina kontrole

i karakterizacija pomoćne tvari ovisi o ulozi koju ima u formulaciji. Za ključne pomoćne tvari neophodno je identificirati kritična svojstva materijala, ispitati utjecaj varijabilnosti tih svojstava na gotovi lijek, a tijekom kontrole kakvoće primjeniti prikladne metode za identifikaciju, provjeru čistoće i funkcionalnosti. Spektroskopija u bliskom infracrvenom području i Ramanova spektroskopija u kontroli kakvoće omogućuju brzu i pouzdanu identifikaciju, ali i otkrivanje varijabilnosti kemijski identičnih serija pomoćnih tvari koje mogu imati utjecaj na gotov lijek.

Posljednjih nekoliko godina izdano je nekoliko smjernica o pomoćnim tvarima koje se tiču sigurnosti njihove primjene. Pomoćne tvari koje su prikladno identificirane, odgovarajuće čistoće i koje se koriste unutar odgovarajućeg konteksta poput količine i puta primjene općenito se smatraju sigurnim za korištenje.

## **ZAKLJUČAK**

Regulatorni zahtjevi za poznate pomoćne tvari uglavnom su dobro poznati, za razliku od novih pomoćnih tvari za koje nema dostupnih jasnih smjernica niti literaturnih podataka o očekivanjima nadležnih tijela u smislu potvrde sigurnosti i odobravanja lijeka u čiji sastav ulaze. U tom području ima puno prostora za napredak jer nove pomoćne tvari mogu donijeti koristi za pacijente. Također, u kontroli kakvoće postoji prostor za uvođenje naprednih analitičkih tehnika poput spektroskopije u bliskom infracrvenom području ili Raman spektroskopije, koje nisu propisane pojedinačnim monografijama, no donose brojne prednosti pred klasičnim tehnikama vlažne kemije. U fokusu regulatornih zahtjeva, kontrole kakvoće te svih aktualnih i budućih inicijativa uvijek treba biti sigurnost pacijenta.

## **SUMMARY**

### **OBJECTIVES**

All medicines contain excipients. Although excipients are pharmacologically inert substances, they are integral and significant ingredients of a pharmaceutical formulation. Excipients used in medicinal products are predominantly produced for other markets, such as food, cosmetics or industrial applications. Those excipient incorporated into pharmaceutical formulation should meet high standards of quality, safety and functionality.

The aim of the thesis is to review excipients from regulatory and analytical perspective in quality control, which includes understanding the reasons for the use of appropriate excipients in the formulation and regulatory requirements to obtain drug approval as well as application of suitable analytical methods in quality control to ensure quality, efficacy and safety of drugs.

### **MATERIALS AND METHODS**

Research within specialist work is theoretical in nature. Searching literature according to the topic and field of research has been carried out in a wide range of articles, from articles of general subject to specialized articles and currently valid guidelines of regulatory bodies. In the literature search, databases were used: PubMed, Science Direct, ResearchGate, Scopus, Web of Science. The European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 9.0) and the American Pharmacopoeia (USP) were used to review monographs of chosen excipients used in formulation of solid dosage form.

### **RESULTS**

Regulatory and analytical aspects of excipients in quality control can only be explained by taking into account the specific excipients and the specific formulation. For key excipients, it is necessary to

identify the critical material attributes, to determine the effect of the variability of these attributes on the finished drug and to apply appropriate methods for identification, impurities and functionality in quality control. Spectroscopy in the near infrared region and Raman spectroscopy in quality control enable rapid and reliable identification, as well as detection of small variations between different series of excipients that may have an effect on the finished product.

In the last few years, several guidelines have been issued regarding excipients safety. Excipients that are appropriately identified, the respective purity, and used within the appropriate context, such as the concentration and route of application, are generally considered safe to use.

## **CONCLUSION**

Regulatory requirements for previously used excipients are generally well known, in contrast to novel excipients for which no clear guidelines are available or literature data on the expectations of the competent authorities in terms of safety testing and obtaining regulatory approval. There is plenty of room for improvement in this area as novel excipients can benefit patients. In addition, in quality control there are possibilities for the introduction of advanced analytical techniques such as spectroscopy in a near infrared region or Raman spectroscopy, which are not prescribed by individual monographs, but bring many advantages over classical techniques of moist chemistry. Finally, it should be emphasized that the focus of regulatory requirements, quality control and all current and future initiatives should be patient safety.



## SADRŽAJ

1	UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA.....	1
2	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	4
3	MATERIJAL I METODE.....	6
3.1	Pomoćne tvari kroz povijest .....	7
3.2	Djelatne i pomoćne tvari .....	8
3.3	Međunarodno vijeće za pomoćne tvari (IPEC) .....	10
3.4	Sastav pomoćnih tvari .....	11
3.5	Odabir pomoćnih tvari .....	13
3.5.1	Koncept kakvoće utemeljene kroz dizajn (QbD) za pomoćne tvari.....	14
3.5.2	Funkcionalnost pomoćnih tvari .....	16
3.5.3	Kompatibilnost .....	18
3.5.4	Varijabilnost.....	19
3.6	Smjernice Dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari (GMP).....	23
3.7	Regulatorni status pomoćnih tvari .....	27
3.7.1	Poznate pomoćne tvari.....	27
3.7.2	Nove pomoćne tvari .....	28
4	RASPRAVA.....	32
4.1	Regulatorne informacije o pomoćnim tvarima .....	33
4.2	Kontrola kakvoće pomoćnih tvari.....	46
4.2.1	Opis, proizvodnja i osobine .....	50
4.2.2	Identifikacija .....	50

4.2.2.1	Infracrvena spektroskopija u bliskom infracrvenom području (NIR) .....	53
4.2.2.1.1	Osnovno načelo NIR-a .....	53
4.2.2.1.2	Kemometrija .....	55
4.2.2.1.3	NIR instrument .....	56
4.2.2.1.4	Regulatorni aspekt NIR analize.....	57
4.2.2.1.5	Primjena NIR spektroskopije .....	58
4.2.2.1.6	Primjeri primjene NIR-a iz literature u analizi pomoćnih tvari.....	59
4.2.2.2	Ramanova spektroskopija .....	61
4.2.2.2.1	Primjena Raman spektroskopije.....	62
4.2.3	Određivanje sadržaja pomoćnih tvari .....	65
4.2.4	Ispitivanje čistoće pomoćnih tvari.....	66
4.2.5	Osobine povezane s posebnom namjenom .....	76
5	ZAKLJUČAK.....	81
6	LITERATURA.....	84
7	ŽIVOTOPIS.....	93

**POPIS KRATICA**

CMA	Critical Material Attributes	Kritična svojstva materijala
CMC	Chemistry, manufacturing, control	Kemija, proizvodnja, kontrola
CP	Centralised Procedure	Centralizirani postupak
CPP	Critical Process Parameters	Kritični procesni parametri
CQA	Critical Quality Attributes	Kritična svojstva kakvoće proizvoda
CTD	Common Technical Document	Zajednički tehnički dokument
DCP	Decentralized Procedure	Decentralizirani postupak
DOE	Design of Experiments	Dizajn eksperimenta
DSC	Differential scanning calorimetry	Diferencijalna pretražna kalorimetrija
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb
FDA	Food and Drug Administration	Američka agencija za hranu i lijekove
FRC	Functionality-related characteristics	Funkcionalna svojstva pomoćnih tvari
GMP	Good Manufacturing Practice	Dobra proizvođačka praksa
GRAS	Generally recognized as safe	Općenito prihvaćene kao sigurne
ICH	International Conference on Harmonisation	Međunarodna konferencija o harmonizaciji
IID	Inactive Ingredients Database	Baza inaktivnih sastojaka
IPEC	International Pharmaceutical Excipient Council	Međunarodno vijeće za pomoćne tvari
Lab	Labelling	Označivanje
LOD	Loss on drying	Gubitak sušenjem
MRP	Mutual Recognition Procedure	Postupak međusobnog priznavanja

NHPID	Natural Health Products Ingredients Database	Baza podataka o sastojcima lijekova
NIRS	Near InfraRed Spectroscopy	Spektroskopija u bliskom infracrvenom području
PAT	Process Analytical Technologies	Procesna analitička tehnika
PDE	Permitted daily exposure	Dozvoljeno dnevno izlaganje
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia	Europska farmakopeja
PIL	Patient Information Leaflet	Uputa o lijeku
QbD	Quality by Design	Kvaliteta ugrađena u dizajn
QTPP	Quality Target Product Profile	Ciljani profil kakvoće proizvoda
SAD	/	Sjedinjene Američke države
SmPC	Summary of product characteristics	Sažetak opisa svojstava lijeka
TCC	Threshold of Toxicological Concern	Granica toksikološke zabrinutosti
TSE	Transmissible spongiform encephalopathies	Transmisivna spongioformna encefalopatija
USP/NF	United States Pharmacopoeia/ National Formulary	Američka farmakopeja

# **1 UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA**

Pomoćne tvari obuhvaćaju velik broj supstancija koje se koriste jer omogućuju oblikovanje lijekova, bolju podnošljivost za pacijente, poboljšanu stabilnost, biološku raspoloživost i kontrolirano oslobađanje. Pomoćne tvari koje nalazimo u lijekovima se prvenstveno proizvode za potrebe drugih industrijskih grana poput prehrambene ili kozmetičke industrije, a samo 5 do 10% proizvedenih pomoćnih tvari se koristi u farmaceutskoj industriji<sup>[1]</sup>. One koje ulaze u sastav lijekova moraju zadovoljiti više standarde kvalitete. Prihvatljive su ukoliko odgovaraju zahtjevima kakvoće i proizvedene su u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za pomoćne tvari, a to znači da su odgovarajuće sigurnosti, kakvoće i funkcionalnosti<sup>[2]</sup>. Međunarodno vijeće za pomoćne tvari (IPEC) koje djeluje na globalnoj razini od 1991. godine izdalo je nekoliko smjernica o ispitivanju sigurnosti, stabilnosti, izmjenama, kvalifikaciji pomoćnih tvari, a koje daju sveobuhvatni pregled zahtjeva i za proizvođače i za korisnike pomoćnih tvari<sup>[3]</sup>.

IPEC klasificira pomoćne tvari na temelju sigurnosti na nove i poznate pomoćne tvari<sup>[4]</sup>. Informacije o pomoćnim tvarima u zajedničkom tehničkom dokumentu (CTD) propisane su smjernicom EMEA-e<sup>[5]</sup>. Tijekom postupka odobravanja lijeka, potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari, priložiti zahtjeve kakvoće, a posebnu pozornost treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog i životinjskog porijekla. Dodatno, potrebno je opravdati njihovu ulogu u lijeku i definirati one fizikalne i kemijske karakteristike pomoćnih tvari koje utječu na ostvarivanje te uloge (funkcionalne karakteristike). Nove pomoćne tvari nisu ranije korištene u odobrenim lijekovima, a prema Direktivi 75/318/EEC za njih je potrebno osigurati odgovarajuće toksikološke i farmakološke podatke te podatke o sigurnoj primjeni u ljudi<sup>[6]</sup>. Objavljeni znanstveni članci ističu problem uspostavljanja ravnoteže između strogih regulatornih zahtjeva posebno za nove pomoćne tvari i inovativnih rješenja poput poboljšane dostave lijeka koje nove pomoćne tvari mogu ponuditi<sup>[7]</sup>.

Velik broj pomoćnih tvari opisan je u Ph.Eur. Njihove monografije sadrže zahtjeve kakvoće koji potvrđuju prihvatljivost pomoćne tvari za određenu namjenu u lijeku. Za pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopejama navode se zahtjevi kakvoće koji su utvrđeni na temelju niza ispitivanja kao što su fizička karakterizacija, identifikacija, ispitivanja čistoće (mikrobiološke i kemijske

čistoće), sadržaja, pakiranja, označavanja, skladištenja i sl. Kako bi se osigurala proizvodnja kvalitetnih i sigurnih lijekova provode se rutinska ispitivanja pomoćnih tvari prema postavljenim zahtjevima kakvoće <sup>[8]</sup>. Pri tome se primjenjuju različite analitičke metode za identifikaciju, ispitivanje čistoće, određivanje sadržaja pomoćnih tvari i ispitivanje funkcionalnih karakteristika. Ispitivanjem čistoće pomoćnih tvari utvrđuje se odgovara li ispitivani uzorak po količini onečišćenja farmakopejskim zahtjevima. Pomoćne tvari mogu sadržavati anorganska i organska onečišćenja te ostatna otapala. Onečišćenja ostatnim otapalima u pomoćnim tvarima obuhvaćena su ICH dokumentom Q3C(R7), dok su za elementarna onečišćenja u pomoćnim tvarima namijenjene ICHQ3D smjernice <sup>[9-10]</sup>. U farmakopejskim monografijama pomoćnih tvari u poglavlju ispitivanja čistoće opisani su postupci za ispitivanje onečišćenja koji najčešće obuhvaćaju provjeru izgleda otopine, provjeru kiselosti/lužnatosti, ispitivanje graničnih vrijednosti onečišćenja stranim anionima i kationima, određivanje ostatnih otapala plinskom kromatografijom, primjenu kromatografskih ili spektroskopskih metoda, određivanje sadržaja vode i sl. <sup>[11]</sup>. Posebna pozornost se posvećuje onečišćenjima koja mogu imati toksična svojstva.

U kontroli kakvoće polaznih sirovina nezaobilazne su NIR i Raman spektroskopska analiza jer omogućuju brzu i pouzdanu identifikaciju sirovina, ne zahtijevaju gotovo nikakvu pripremu uzoraka, kod analize ne nastaje štetan otpad te su ujedno i nedestruktivne metode <sup>[12]</sup>.

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**



Opći cilj ovog specijalističkog rada je dati pregled aktualnih regulatornih smjernica i analitičkih metoda u kontroli kakvoće pomoćnih tvari. Specifični ciljevi su:

- Istaknuti posebnost sastava pomoćnih tvari i opće razlike u odnosu na djelatne tvari;
- Osvrt na djelovanje Međunarodnog vijeća za pomoćne tvari (IPEC);
- Objasniti čimbenike koji utječu na odabir pomoćne tvari koji se temelje na specifičnoj ulozi koju pomoćna tvar treba ostvariti u formulaciji, kompatibilnosti sa drugim sastojcima i varijabilnosti koja može utjecati na gotov lijek;
- Objasniti smisao aktualne smjernice o formaliziranoj procjeni rizika za pomoćne tvari;
- Prikazati regulatorne zahtjeve kroz strukturu zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD) te prikazati razlike u zahtjevima za nove i poznate pomoćne tvari;
- Izdvojiti najčešće korištene pomoćne tvari u suhim oralnim oblicima s obzirom na njihovu funkciju te dati pregled analitičkih tehnika kojima se analiziraju, a koje su propisane Ph.Eur.;
- Izvojiti dvije tehnike koje imaju prednosti pred farmakopejskim metodama: spektroskopija u bliskom infracrvenom području i Raman spektroskopija, objasniti njihovo osnovno načelo i primjenu u kontroli kakvoće pomoćnih tvari;
- Istaknuti važnost prikladne kontrole kakvoće pomoćnih tvari koje ulaze u sastav lijeka kako bi se osigurala njegova kakvoća, djelotvornost i sigurnost primjene.

### **3 MATERIЈAL I METODE**

Lijekovi se vrlo rijetko primjenjuju kao čiste kemijske supstancije, već gotovo uvijek kao lijekoviti oblici, odnosno pripravci. Sastoje se od lijekovite, djelatne supstancije (*remedium*), nositelja terapijskog djelovanja, i pomoćnih tvari (*excipienta*), nositelja fizikalnih svojstava pripravka. Izborom pomoćnih tvari i primjenom tehnoloških postupaka moguće je oblikovati različite vrste lijekovitih oblika, od relativno jednostavnih otopina do složenih terapijskih sustava. Svaki je lijekoviti oblik po svojim fizikalnim i farmaceutskim svojstvima jedinstven <sup>[13]</sup>. Pomoćne tvari moraju prevladati kemijske, fizikalne i mikrobiološke izazove u razvoju formulacije kako bi se postigao predvidljivi terapijski odgovor. Gotovo svi aspekti farmaceutskog dizajna su u izravnoj vezi s pomoćnim tvarima (**Slika 1**) <sup>[14]</sup>.



**Slika 1** Aspekti farmaceutskog dizajna (preuzeto i prilagođeno iz [14])

### 3.1 Pomoćne tvari kroz povijest

Naziv za pomoćne tvari potječe od latinske riječi „*excipere*“ koja znači „pomiješati“, „sakupiti“, „dobivati“ <sup>[15]</sup>. To se odnosi na jednu od uloga pomoćnih tvari da osigura količinu, konzistenciju i volumen lijekovitog pripravka koji je potreban za primjenu točne doze lijeka <sup>[16]</sup>. Povijesno gledano, osnovna se premisa o pomoćnim tvarima značajno mijenjala. Pomoćne tvari su 1957. godine definirane kao supstancije koje se koriste kao medij za primjenu lijekova. Danas se u Direktivi 2011/62/EU nalazi

definicija da su pomoćne tvari bilo koji sastojak ljekovitog pripravka koji nije djelatna tvar ili pakirni materijal, dok se proširenje te definicije može naći u smjernicama Međunarodnog vijeća za pomoćne tvari (IPEC) koji dodaje da se pomoćne tvari uklapaju u terapijski oblik za dostavu lijeka s odgovarajućom namjerom te da njihova sigurnost uporabe treba biti prikladno procijenjena <sup>[17]</sup>. Zbog nedostatka spoznaja o ciljanom farmakološkom djelovanju, pomoćne tvari su dugo smatrane inertnim supstancijama i njihova je važnost u velikoj mjeri podcijenjena <sup>[15]</sup>. U prošlosti su bile izvedene iz materijala prirodnog podrijetla i korištene u izvornom obliku, bez daljnje obrade radi poboljšanja njihovih kemijskih ili fizikalnih svojstava. Analitička su ispitivanja u farmaceutskoj industriji bila ograničena i nedovoljna da bi se opisala kakvoća pomoćnih tvari, a još manje njihova sigurnost i funkcionalnost <sup>[18]</sup>. Međutim, već 1950. godine je T.G.Randolph skrenuo pozornost na probleme pomoćnih tvari u lijekovima. On je predložio da proizvođači primjenjuju manje alergene pomoćne tvari i u sastavu lijeka navedu popis "inertnih sastojaka". Tradicionalni koncept pomoćnih tvari doživio je značajnu evoluciju od kemijski jednostavnih i farmakološki inertnih supstancija do esencijalnih pomoćnih tvari koje osiguravaju učinak suvremenog lijeka <sup>[18]</sup>.

### **3.2 Djelatne i pomoćne tvari**

Iako se djelatne i pomoćne tvari razlikuju u proizvodnji, sastavu i regulatornim zahtjevima, zajedničko im je da trebaju biti sigurne i odgovarajuće kakvoće. Za djelatne tvari potrebno je dodatno dokazati učinkovitost u liječenju, dok pomoćne tvari trebaju biti funkcionalne <sup>[16]</sup>. Pomoćne tvari koje nalazimo u lijekovima se prvenstveno proizvode za potrebe drugih industrijskih grana poput prehrambene ili kozmetičke industrije, a samo 5 do 10% proizvedenih pomoćnih tvari se koristi u farmaceutskoj industriji <sup>[1]</sup>. Mogu biti prirodnog (laktoza, želatina, škrob, pepermint), polusintetskog ili sintetskog (povidon, polietilenglikol) podrijetla, bilo da su dobivene iz prirodnih izvora ili proizvedene ekstrakcijom iz sirovina, fermentacijom ili sintezom. Obuhvaćaju jednostavne, dobro poznate organske i anorganske supstancije, a često i složene tvari poput polimera ili smjesa ugljikovodika, čija karakterizacija zahtijeva velike napore tijekom razvoja novog lijeka <sup>[10-12]</sup>. Većina pomoćnih tvari ima

složeniji sastav i manje je dobro definirana od djelatnih tvari. Naziv pomoćne tvari najčešće ne označava njezin cjelokupni sastav već najčešće glavnu komponentu koja u nekim slučajevima može biti prisutna u manjoj količini. Uz glavnu komponentu, sadrže prateće komponente (eng. *concomitant components*), pomoćna sredstva za proizvodni postupak (eng. *processing aid*) i/ili aditive (eng. *additives*). Neke od glavnih razlika pomoćnih i djelatnih tvari navedene su u **Tablici 1**.

	<b>Djelatna tvar (mala molekula)</b>	<b>Pomoćne tvari</b>
<b>Krajnji korisnik</b>	Farmaceutska industrija Kozmetička industrija	Razne grane industrije (građevinska, automobilska, kozmetička, prehrambena, farmaceutska)
<b>Proizvodnja</b>	Serijska proizvodnja Mali volumeni (obično < 1000 kg)	Serijska ili kontinuirana proizvodnja Veliki volumeni
<b>Sinteza</b>	Sinteza određene i definirane kemijske supstancije	Ekstrakcija, prerada i/ili pročišćavanje polaznih sirovina
<b>Polazni materijali</b>	Dobro poznate kemijske supstancije	Biljne, životinjske i mineralne sirovine
<b>Sastav</b>	Deklarirana djelatna tvar sa onečišćenjima čini 100% sadržaja	Glavna komponenta iz naziva pomoćne tvari, prateće komponente, pomoćna sredstva za proizvodni postupak, aditivi, ostaci pomoćnih sredstava za proizvodni postupak i onečišćenja

**Tablica 1** Glavne razlike djelatnih i pomoćnih tvari (preuzeto i prilagođeno iz <sup>[19]</sup>).

### 3.3 Međunarodno vijeće za pomoćne tvari (IPEC)

Međunarodno vijeće za pomoćne tvari (eng. *International pharmaceutical excipient council*, IPEC) je udruženje proizvođača, sudionika u lancu opskrbe i potrošača pomoćnih tvari iz svih industrijskih grana koje objedinjuje tri regije: SAD, Europu i Japan. Cilj IPEC-a je doprinijeti razvoju i usklađivanju međunarodnih standarda pomoćnih tvari, jednostavnije uvođenje novih korisnih pomoćnih tvari na tržište i razvoj dobre prakse kako bi se unaprijedilo liječenje pacijenata bez utjecaja na učinkovitost, sigurnost i stabilnost lijekova [20-21]. IPEC je do sada objavio nekoliko smjernica o dizajnu, proizvodnji, opskrbi i procjeni sigurnosti pomoćnih tvari, a u **Tablici 2** je naveden popis aktualnih smjernica s objašnjenjem područja primjene koje daju uvid u kompleksnost tematike.

Naziv smjernice	Područje primjene
<b>DIZAJN POMOĆNIH TVARI</b>	
<i>Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use</i>	Kvalifikacija pomoćnih tvari i analiza svih prepreka za uvođenje novih pomoćnih tvari ili alternativnih izvora postojećih stupnjeva pomoćnih tvari
<i>IPEC Excipient Composition Guide</i>	Objašnjenje sastava pomoćnih tvari koje može biti primjenjivo u regulatorne svrhe, u praćenju proizvodnog postupka, kontroli izmjena, postavljanju zahtjeva kakvoće ili u procjeni sigurnosti
<i>IPEC Certificate of Analysis Guide</i>	Priprema i prikladna uporaba certifikata analize (eng. <i>Certificate of analysis</i> , COA) za pomoćne tvari
<i>IPEC Co-processed Excipient Guide</i>	Dobra praksa u razvoju, proizvodnji i upotrebi su-obrađenih pomoćnih tvari
<i>IPEC Excipient Stability Program Guide</i>	Strategija za ispitivanje stabilnosti pomoćnih tvari
<i>IPEC Excipient Information Package (EIP)</i>	Pregled informacija koje bi proizvođač pomoćne tvari trebao dostaviti proizvođaču lijeka. EIP obuhvaća tri glavna dokumenta: regulatorne informacije o proizvodu, pregled kakvoće mjesta proizvodnje, sigurnosne podatke o mjestu proizvodnje i lancu opskrbe
<b>PROIZVODNJA, KONTROLA I OPSKRBA POMOĆNIM TVARIMA</b>	
<i>IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide</i> <i>IPEC 'How-To' Document on EU Guidelines on Risk Assessment for Excipients</i>	Dobra proizvođačka praksa (GMP) za pomoćnih tvari
<i>IPEC Good Distribution Guide</i>	Dobra praksa u prometu pomoćnih tvari
<i>IPEC Quality Agreement Guide</i>	Uputa i predložak ugovora o kvaliteti između proizvođača pomoćnih tvari i proizvođača lijeka

<i>IPEC Risk Assessment</i>	Sustavna i znanstveno utemeljena metodologija za procjenu rizika za kvalitetu pomoćnih tvari koja omogućava donošenje odluka temeljenih na riziku od strane proizvođača i distributera pomoćnih tvari te proizvođača lijeka.
<i>IPEC Significant Change Guide</i>	Procjena značajnih izmjena koje se odnose na proizvodnju i promet pomoćnih tvari kao i potreba o obavještanju krajnjih korisnika pomoćnih tvari i regulatornih tijela o izmjenama
<b>SIGURNOST POMOĆNIH TVARI</b>	
<i>IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure</i>	Prijedlog postupka ocjenjivanja novih pomoćnih tvari s toksikološkog stajališta
<i>IPEC Excipient Safety Guide</i>	Procjena sigurnosti pomoćnih tvari. USP/NF je smjernicu objavila kao opće poglavlje <1074> <i>Smjernice za procjenu biološke sigurnosti pomoćne tvari.</i>

**Tablica 2** Smjernice koje je objavio IPEC.

### 3.4 Sastav pomoćnih tvari

Profil sastava pomoćne tvari definira se kao opis komponenti prisutnih u uobičajenoj seriji pomoćne tvari proizvedene određenim proizvodnim postupkom. Glavne ili nominalne komponente pomoćne tvari su one koje u većini slučajeva doprinose da pomoćna tvar može obavljati svoju funkciju u lijeku. Druge potrebne komponente ili prateće komponente također mogu biti prisutne. Te se komponente mogu pojaviti u različitim fazama obrade i smatraju se dijelom profila sastava pomoćne tvari. Dodatno mogu biti prisutne i tvari koje ne proizlaze izravno iz proizvodnog postupka (sinteze ili pročišćavanja) već kao posljedica djelovanja vanjskih čimbenika poput okoliša, osoblja, opreme i pakiranja. Takvi kontaminanti nisu dio sastava i treba ih ograničiti pridržavanjem zahtjevima dobre proizvođačke prakse [3] [17].

Moguće sastavnice pomoćnih tvari su [17]:

- *Glavna komponenta* iz naziva pomoćne tvari koja je najčešće prisutna u najvećem udjelu.
- *Prateće komponente* za koje je poznato da potiču funkciju pomoćne tvari i ne narušavaju kakvoću pomoćne tvari. Obuhvaćaju reakcijske nusproizvode, zaostale polazne materijale i reagense, zaostale međuproizvode i ostatke pomoćnih sredstava za proizvodni postupak.

- *Onečišćenja* (nepoželjne komponente) koja obuhvaćaju zaostale reaktivne spojeve i druga onečišćenja koja mogu biti potencijalno toksična poput monomernih ostataka u nekim polimerima ili ostataka metala.
- *Ostatna otapala* koja mogu biti nepoželjna.
- *Voda* koja u nekim pomoćnim tvarima može biti nepoželjna, a u nekima nužna za izvedbu.
- *Aditive* koji su potrebni radi rukovanja ili održavanja stabilnosti.

Pomoćne tvari se mogu razvrstati u tri kategorije ovisno o složenosti sastava i dodatnoj obradi: standardne pomoćne tvari, smjese i su-obrađene pomoćne tvari <sup>[3]</sup>.

Standardne pomoćne tvari (eng. *standard excipients*) obuhvaćaju sve farmakopejske i nefarmakopejske pomoćne tvari koje nisu smjesa ili su-obrađene <sup>[3]</sup>.

Smjese pomoćnih tvari (eng. *mixed excipients*) su jednostavne fizikalne smjese dviju ili više farmakopejskih ili nefarmakopejskih pomoćnih tvari dobivene kratkotrajnim miješanjem. Pomiješane pomoćne tvari mogu biti krute ili tekuće, a sve komponente smjese zadržavaju individualne kemijske karakteristike <sup>[3]</sup>. Primjer je smjesa za direktno komprimiranje ili oblaganje tableta. Prilikom korištenja takvih smjesa, u dokumentaciji o lijeku potrebno je priložiti potpuni kvantitativni i kvalitativni sastav smjese kao i zahtjev kakvoće za smjesu i pojedinačne sastojke smjese <sup>[8]</sup>.

Su-obrađene pomoćne tvari (eng. *co-processed excipients*) mogu biti kombinacije dviju ili više farmakopejskih ili nefarmakopejskih pomoćnih tvari kojima su modificirana fizikalna svojstva bez značajne kemijske promjene <sup>[3]</sup>. Proizvode se ugradnjom jedne pomoćne tvari u strukturu čestica druge pomoćne tvari, bez stvaranja nove kovalentne veze, postupcima poput vrtložne granulacije ili sušenja raspršivanjem <sup>[15]</sup>. Su-obrađene pomoćne tvari imaju poboljšana svojstva protočnosti ili kompresibilnosti, a najčešće se proizvode kombiniranjem punila i sredstva za vezivanje. U odsutnosti kemijske promjene tijekom obrade, su-obrađene pomoćne tvari se mogu smatrati sigurnima ako su matične pomoćne tvari također klasificirane kao sigurne <sup>[22]</sup>. Na tržištu je dostupno mnogo su-obrađenih pomoćnih tvari pod raznim trgovačkim imenima, primjerice Starlac koji se sastoji od laktoze



i kukuruznog škroba s poboljšanim svojstvom protočnosti, prihvatljivom silom lomljenja zbog brzog raspada laktoze i brzim raspadom koji ovisi o škrobu <sup>[23]</sup>.

### 3.5 Odabir pomoćnih tvari

Razlozi za primjenu pomoćnih tvari su brojni, a obuhvaćeni su definicijom pomoćnih tvari u USP-NF koja ih opisuje kao supstancije koje nemaju terapijski učinak, čija je sigurnost procijenjena i koje ulaze u sastav lijekova/lijekovitih proizvoda s ciljem:

- (1) da bi pomogle/olakšale izvođenje pojedinih faza u procesu proizvodnje lijeka;
- (2) da bi zaštitile djelatnu tvar i povećale njezinu stabilnost, bioraspoloživost i prihvatljivost lijeka za bolesnika;
- (3) da bi omogućile identifikaciju lijeka;
- (4) da bi zajamčile sigurnost i učinkovitost ljekovitog oblika tijekom čuvanja i uporabe <sup>[24]</sup>.

Pomoćne tvari često čine više od 90% formulacije zbog čega im treba posvetiti dodatnu pažnju jer njihova svojstva uvelike određuju svojstva gotovog proizvoda. Odabir odgovarajućih pomoćnih tvari je ključan u razvoju uspješnog proizvoda. Pomoćne tvari se biraju na temelju specifične uloge koju imaju u formulaciji, a pri tome trebaju biti sigurne za pacijenta i kompatibilne sa svim sastojcima formulacije <sup>[6] [25]</sup>. U odabiru je korisna primjena koncepta kakvoće utemeljene kroz dizajn (eng. *Quality by Design*, QbD) koja zahtijeva razumijevanje svojstava pomoćnih tvari, utjecaj njihove varijabilnosti na kakvoću gotovog lijeka te definiranje strategije kontrole kako bi se osigurala dosljedna odgovarajuća kakvoća lijeka.

### 3.5.1 Koncept kakvoće utemeljene kroz dizajn (QbD) za pomoćne tvari

QbD koncept razvio je pionir kvalitete Joseph M. Juran koji je smatrao da su svi nedostaci povezani s kakvoćom lijeka posljedica manjkavog dizajna proizvoda ili procesa. Tijekom godina, QbD se razvio izdavanjem ICH Q8(R2) *Farmaceutski razvoj*, ICH Q9 *Upravljanje rizikom kvalitete* i ICH Q10 *Farmaceutski sustav kvalitete* <sup>[26]</sup>. QbD podrazumijeva sistematični pristup razvoju koji počinje unaprijed definiranim ciljevima i stavlja naglasak na razumijevanje proizvoda te razumijevanje i kontrolu procesa, a baziran je na znanstvenim dokazima i upravljanju rizicima u kakvoći <sup>[27]</sup>. QbD u farmaceutskom razvoju se sastoji od sljedećih koraka:

- (1) Definiranje ciljanog profila kakvoće proizvoda (engl. *Quality Target Product Profile*, QTPP). QTPP je skup značajki koje treba postići da bi se osigurala željena kakvoća, sigurnost i učinkovitost lijeka, uzimajući u obzir način primjene lijeka, farmaceutski oblik lijeka, bioraspoloživost, jačinu, stabilnost i pakiranje.
- (2) Definiranje kritičnih svojstva kakvoće proizvoda (engl. *Critical Quality Attributes*, CQAs). CQA je fizikalno, kemijsko, biološko i mikrobiološko svojstvo ili značajka koja treba biti unutar odgovarajuće granice, raspona ili distribucije kako bi se osigurala željena kakvoća proizvoda.
- (3) Identifikacija kritičnih svojstva materijala (eng. *Critical Material Attributes*, CMA) pomoćnih i djelatnih tvari. CMA su fizikalna, kemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva materijala, koja trebaju biti unutra definiranog limita, raspona ili distribucija kako bi se osiguralo da CQA budu održani.
- (4) Odabir proizvodnog postupka i identifikacija kritičnih procesnih parametara (engl. *Critical Process Parameters*, CPP) čija promjenjivost ima utjecaj na kritična svojstva kakvoće te ih stoga treba pratiti i nadzirati kako bi se osiguralo da proces daje proizvod željene kakvoće.
- (5) Procjena rizika, odnosno razumijevanje načina na koji kritična svojstva materijala i kritični procesni parametri utječu na kritična svojstva proizvoda <sup>[27]</sup>.

(6) Definiranje strategije kontrole koja osigurava dosljednu proizvodnju proizvoda zadane kakvoće. Kontrola može uključivati:

- Kontrolu ulaznih sirovina (djelatne i pomoćnih tvari, sirovina za proizvodni proces i primarno pakiranje) koja se temelji na razumijevanja njihovog utjecaja na daljnju mogućnost obrade ili kakvoću proizvoda;
- Zahtjev kakvoće za gotov lijeka (specifikacija);
- Kontrolu koraka u proizvodnji koji mogu utjecati na daljnju obradu ili kakvoću proizvoda, primjerice kontrola veličine granula nakon granulacije jer može imati utjecaj na oslobađanje lijeka;
- Procesnu kontrolu ili kontrolu u realnom vremenu umjesto testiranja gotovog proizvoda <sup>[26]</sup>.

(7) Upravljanje životnim ciklusom lijeka i kontinuirano poboljšanje <sup>[28]</sup>.

Kako bi se razvio proizvod u skladu s QbD pristupom, potrebni su alati i ispitivanja koji uključuju prethodne spoznaje, procjenu rizika, mehaničke modele, dizajn eksperimenta (engl. *Design of Experiments*, DOE) i analizu podataka te procesne analitičke tehnike (eng. *Process Analytical Technologies*, PAT) <sup>[26]</sup>. Prethodne spoznaje u okviru QbD-a općenito se odnose na znanja i vještine koje proizvođač lijeka interno posjeduje, a proizlaze iz predhodnog iskustva te nisu dio javno dostupne literature. Prije razvojnih ispitivanja radi se procjena rizika s ciljem identifikacije potencijalno rizičnih formulacija i procesnih parametra koji mogu utjecati na kakvoću gotovog proizvoda. Kada su definirane važne značajke koje mogu imati utjecaj na kakvoću njihov se utjecaj dalje istražuje, primjerice kombinacijom eksperimentalnog dizajna, matematičkih modela ili studija koje dovode do razumijevanja mehanizma interakcija, kako bi se postiglo bolje razumijevanje procesa. Za procjenu utjecaja više rangiranih varijabli najčešće se koristi DOE koji je strukturirano organizirana metoda za određivanje odnosa između svojstava koji utječu na proces i rezultata tog procesa. Odnos između

ulaznih čimbenika procesa (CMA i CPP) i CQA može se prikazati područjem dizajna (engl. *Design space*). Područje dizajna se opisuje kao prostor unutar kojeg svojstva kakvoće sastavnica i procesni parametri mogu varirati, a da to ne utječe na kakvoću lijeka. Konačno, PAT omogućuje kontinuirano praćenje kritičnih procesnih parametara, kritičnih svojstava materijala ili proizvoda kako bi se utvrdilo odvija li se proces unutar prostora dizajna i kako bi se donijela odluka o nastavku ili zaustavljanju procesa proizvodnje <sup>[29]</sup>.

Pomoćne tvari su važan dio QbD-a posebno u farmaceutskom razvoju, dizajnu eksperimenata (DoE) i strategiji kontrole. Glavni cilj u farmaceutskom razvoju je dizajnirati robustan lijek koji može osiguravati QTPP tijekom cijelog roka valjanosti <sup>[29]</sup>. Robustna formulacija je ona koja dozvoljava očekivane varijabilnosti u djelatnoj ili pomoćnim tvarima i proizvodnom procesu bez da to ima učinak na proizvodnju, stabilnost ili učinak lijeka <sup>[30]</sup>. Nužno je identificirati i odabrati vrstu i stupanj pomoćne tvari i razumjeti utjecaj mogućih varijabilnosti materijala na kakvoću gotovog proizvoda. Budući da pomoćne tvari dolaze iz različitih izvora, proizvođača, proizvodnih postupaka, a neke su pomoćne tvari dostupne u različitim stupnjevima, važno je identificirati kritična svojstva materijala koja treba kontrolirati kako bi se osiguralo da pomoćna tvar ostvaruje namijenjenu ulogu. Primjerice, kritična svojstva magnezij stearata su površina, veličina čestica, morfologija, sastav i stupanj hidracije. Ti parametri pomoćnih tvari se uključuju u DOE kako bi se odredio utjecaj na kakvoću gotovog proizvoda. Dodatno, razvija se strategija kontrole uzimajući u obzir moguće rizike povezane sa sigurnošću, pouzdanošću lanca opskrbe i proizvodnjom pomoćne tvari <sup>[29]</sup>.

### **3.5.2 Funkcionalnost pomoćnih tvari**

Funkcionalnost pomoćnih tvari (eng. *excipient functionality*) definira se kao način i mjera u kojoj će pomoćna tvar ostvariti svoju ulogu u konačnoj formulaciji. Funkcionalnost ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima pomoćne tvari, ali s obzirom na složeni sastav pomoćnih tvari na nju mogu utjecati i prisustvo aditiva i pratećih komponenti, kao i interakcije s drugim sastojcima u konačnoj formulaciji.

Dodatno, stresovi vezani za proizvodni postupak mogu utjecati na funkcionalnost. Zbog toga se funkcionalnost može ocijeniti jedino u kontekstu specifičnog gotovog proizvoda, pojedinačne formulacije i proizvodnog postupka<sup>[11][13]</sup>.

Funkcionalnost se može dovesti u vezu s određenim svojstvima pomoćnih tvari koje se određuju, a koje su poznate kao *osobine povezane s posebnom namjenom* ili *funkcionalna svojstva pomoćnih tvari* (eng. *functionality-related characteristics of excipients, FRC*). Na osnovu određivanja tih osobina, moguće je procijeniti hoće li pomoćna tvar biti pogodna za primjenu u specifičnom slučaju i mogu li osigurati konzistentnu kvalitetu gotovog proizvoda<sup>[11]</sup>.

U Ph.Eur. je u pojedinim monografijama pomoćnih tvari uveden odjeljak *osobine povezane s posebnom namjenom* koji je neobavezujuć za proizvođača lijeka no treba ga razmotriti u kontekstu farmaceutskog razvoja jer donosi informacije o nekim karakteristikama pomoćnih tvari koje su prepoznate kao parametri koji mogu imati utjecaj na jednu ili više uloga koju supstancija može imati kada se koristi kao pomoćna tvar. Određene pomoćne tvari mogu imati različite uloge u različitim formulacijama i njihove koncentracije se mogu razlikovati ovisno o namjeni. Primjerice, hipromeloza se može koristiti kao vezivno sredstvo, sredstvo za povećanje viskoznosti i sredstvo za oblaganje. Pri tome su za različite uloge hipromeloze prepoznate drugačije osobine povezane s posebnom namjenom koje treba pratiti za potvrdu funkcionalnosti<sup>[13]</sup>. Kada se za pomoćnu tvar utvrdi postojanje jedne ili više osobina povezanih s posebnom namjenom, onda se za tu pomoćnu tvar smatraju kritičnim svojstvima kakvoće (CMA) i trebaju se u skladu s time kontrolirati.

U Američkoj farmakopeji (USP-NF) u monografiji <1059> i USP-NF listi pomoćne tvari jednake funkcionalnosti su grupirane u funkcionalne kategorije<sup>[13]</sup>. Poglavlje sadrži pregled osnovnih funkcionalnih kategorija pomoćnih tvari, klasificiranih prema farmaceutskim oblicima u čiji sastav obično ulaze. Također, objašnjen je mehanizam kojim pomoćna tvar iz pojedine funkcionalne kategorije ostvaruje svoju namijenjenu ulogu, kao i zajednička fizikalna i kemijska svojstva koja su od

značaja za tu ulogu. U **Tablica 3** su navedene uloge odnosno funkcionalne kategorije pomoćnih tvari u suhim oralnim oblicima prema USP-NF.

### 3.5.3 Kompatibilnost

Osim funkcionalnosti, na odabir pomoćnih tvari utječe i kompatibilnost između pomoćnih i djelatnih tvari. Inkompatibilnost se definira kao neželjena reakcija između sastojaka formulacije koja dovodi do promjene fizikalnih, kemijskih, mikrobioloških ili terapijskih svojstava lijeka. Kemijske interakcije mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari i na taj način smanjiti količinu potrebnu za terapijsko djelovanje (smanjena bioraspoloživost), a reakcijski produkti mogu utjecati na sigurnost i dozvoljenu dozu. Fizikalne interakcije mogu utjecati na brzinu oslobađanja djelatne tvari, ujednačenost doze ili jednostavnost primjene. Djelatna tvar u takvim interakcijama može reagirati direktno s pomoćnim tvarima ili s onečišćenjima iz pomoćnih tvari. Kod interakcija djelatne tvari s onečišćenjima, radi se pretežno o reakcijama s peroksidima, aldehydima, kiselinama i metalima. Primjerice, primarni i sekundarni amini mogu reagirati s reducirajućim šećerima (laktoza, glukoza ili maltoza) stvarajući glukozamine. Alternativni izbor reducirajućim šećerima su nereducirajući ugljikohidrati poput manitola ili saharoze. Pregledom literature i ispitivanjem kompatibilnosti moguće je predvidjeti takve reakcije, opravdati izbor pomoćnih tvari u formulaciji, njihovu količinu i potrebne fizičke i/ili kemijske stupnjeve. Također, testovi kompatibilnosti pomažu u identifikaciji CMA djelatne i pomoćnih tvari što je korisno u procjeni utjecaja njihove varijabilnosti i razvoju robusnog proizvoda <sup>[25]</sup>. Uobičajeni postupci ispitivanja kompatibilnosti uključuju brojne tehnike poput diferencijalne pretražne kalorimetrije (eng. *Differential scanning calorimetry*, DSC) i kromatografskih analiza. DSC detektira interakcije kod kojih dolazi do promjene topline. Takve interakcije uključuju kemijsku degradaciju, taljenje i miješanje <sup>[31]</sup>. Kromatografska analiza smjese djelatne i pomoćne tvari nakon izlaganja uvjetima ubrzane razgradnje također daje kvantitativne i kvalitativne informacije o mogućim razgradnim produktima i kompatibilnosti.

### 3.5.4 Varijabilnost

Mnoge pomoćne tvari se dobivaju ekstrakcijom iz prirodnih materijala ili daljnom obradom ekstrakta. Pročišćeni ekstrakti često sadrže komponente sličnih kemijskih struktura ili funkcionalnih skupina. Osim toga, količina svake od komponenti često varira ovisno o čimbenicima poput vrste, regije, klime, vremena ili načina obrade. Zbog toga neka svojstva pomoćnih tvari, posebno kod onih prirodnog, biljnog ili mineralnog podrijetla, mogu jako varirati, a najčešće zbog razlika u sastavu sirovina koje se koriste u postupku njihove proizvodnje (eng. *source-to-source variability*). Čak i u slučaju jednakih polaznih sirovina, moguće su razlike između različitih serija pomoćnih tvari istog proizvođača (eng. *lot-to-lot variability*) ili među različitim proizvođačima, a sličnim fizičkim ili kemijskim stupnjevima pomoćnih tvari (eng. *supplier-to-supplier variability*) na molekularnoj (npr. sastavu onečišćenja) ili makroskopskoj razini (npr. veličina čestica). Varijabilnost pomoćne tvari jedan je od tri glavna elementa, uz varijabilnost djelatne tvari i proizvodnog procesa, koji mogu utjecati na promjenu svojstava gotovog lijeka. Varijabilnost može utjecati na fizikalno-kemijska svojstva i funkcionalnost pomoćnih tvari u ljekovitom pripravku, a time i na CQA <sup>[32]</sup>. Zbog toga je razumijevanje varijabilnosti pomoćnih tvari jedan od esencijalnih elemenata u dizajnu i proizvodnji robusnog lijeka i glavni zadatak u primjeni QbD <sup>[33]</sup>. Također, nužno je uspostaviti prikladne kriterije prihvatljivosti koji se temelje na razumijevanju mjere do koje varijabilnost kritičnih svojstava povezanih s posebnom namjenom može utjecati na kakvoću lijeka. Prihvatljiv raspon svojstava povezanih s posebnom namjenom može se uspostaviti unutar granica područja dizajna <sup>[11]</sup>.

Uzimajući u obzir posebnost pomoćnih tvari, kompatibilnost i varijabilnosti, tijekom farmaceutskog razvoja ključno je:

- (1) Identificirati kritične pomoćne tvari u gotovom proizvodu, ovisno o njihovoj ulozi, dozi, dozirnom obliku, putu primjene i proizvodnom postupku.
- (2) Prepoznati funkcionalnost pomoćnih tvari tj. način na koji ostvaruje ulogu u formulaciji.
- (3) Identificirati osobine povezane s posebnom namjenom tj. ona fizikalna i kemijska svojstva pomoćne tvari koji mogu utjecati na njihov učinak (CMA).

(4) Definirati prihvatljiv raspon svojstava.

(5) Razviti područja dizajna koji uzima u obzir moguće razlike u svojstvima pomoćnih tvari <sup>[25]</sup>.



Funkcionalna kategorija	Opis uloge	Primjeri
<b>Sredstva za dopunjavanje (eng. <i>diluent</i>)</b> -punila -razrjeđivači -konstituensi	Omogućuju izradu tableta praktične veličine kako za komprimiranje (utjecajem na protočnost prašaka, čvrstoću komprimiranja, formiranje granula suhom ili vlažnom granulacijom, homogenost), tako i za primjenu (omogućuju uniformnost sadržaja, lomljivost, fizičku i kemijsku stabilnost, oslobađanje) [34]. Čine do 90% ukupne mase ljekovitog primjerka.	Laktoza hidrat, laktoza bezvodna, saharoza, sorbitol, manitol, škrob (kukuruzni, pšenični, krumpirov, rižin), celuloza, mikrokristalinična celuloza, dikalcijev fosfat dihidrat, natrijev klorid
<b>Vezivna sredstva (eng. <i>binder</i>)</b> -veziva -adhezivi	Povezuju fine čestice u veće aglomerate, što znači bolju koheziju, protjecanje i kompresibilnost. Topljivi su ili djelomično topljivi u otapalu za granuliranje, mogu modificirati svojstva na površini, viskoznost, a tijekom sušenja mogu se proizvesti čvrsti mostovi koji daju značajnu čvrstoću suhih granula.	Šećeri (saharoza, glukoza, laktoza, dekstroza), želatina, celuloza, metliceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, etilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, akacija, tragakant, polivinilpirolidon
<b>Sredstva za raspadanje (eng. <i>disintegrant</i>)</b> -dezintegratori	Dodaju se formulacijama lijeka za olakšavanje raspadanja ili dezintegracije u dodiru s vodom	Različite vrste škroba (5%), Na-karboksimetil škrob (4%), alginska kiselina (5-10%), mikrokristalinična celuloza (>25%), Na-karboksimetilceluloza (10%), polivinilpirolidon, polisaharidi (2%), enzimi (amilaza, proteaza, invertaza, celulaza), gline (bentonit)
<b>Sredstva za povećanje skliskosti (eng. <i>lubricant</i>)</b> -lubrikanti -glidanti	Poboljšavaju protjecanja, tj. ujednačenost sadržaja. Djeluju prianjanjem na čvrste površine te smanjuju trenje čestica međusobno ili sa dijelovima stroja.	Magnezij stearat, <1%, stearinska kiselina, talk ( 1-3%), hidrirana biljna ulja (2-5%), natrijev klorid, natrijev benzoat, natrijev acetat, propilen glikol 4000 i 6000
<b>Sredstvo za bojanje (eng. <i>coloring agent</i>)</b>	Poboljšavaju prihvatljivost za pacijente, olakšavaju prepoznavanje. Povećavaju stabilnost za lijekove osjetljive na svjetlost	Titanijev dioksid, željezov oksid, prirodne boje (npr. betakaroten)

<b>Ovojnica kapsule (eng. <i>capsule shell</i>)</b>	Koristi se za oblikovanje ovojnice, formiranje kapsule, tvrde ovojnice kapsule, meke ovojnice kapsule ili kapsula s prilagođenim oslobađanjem	Želatina
<b>Sredstvo za oblaganje (eng. <i>coating agent</i>)</b>	Koristi se za prevlačenje čvrstih farmaceutskih oblika kako bi se povećala stabilnost, maskirao neugodan okus i miris, poboljšao izgled i primjena lijeka (lakše gutanje), te za kontroliranje oslobađanja djelatne tvari iz lijeka	Hidroksiopropilceluloza, želatina, škrob, saharoza
<b>Plastifikator (eng. <i>plasticizer</i>)</b>	Tvari male molekulske mase koje se koriste za omekšavanje drugih materijala, najčešće polimera, pri čemu tvar postaje fleksibilnija, elastičnija i jednostavnija za rukovanje. Djeluju tako da ometaju inter i intra molekularne mehanizme vezivanja. Najčešće se dodaju sredstvima za oblaganje ili ovojnici kapsule. Učinkoviti su pri niskim koncentracijama manjim od 5%.	Polietilenglikol

**Tablica 3** Pregled funkcionalnih kategorija pomoćnih tvari u suhim oralnim oblicima (tablete i kapsule) prema poglavlju <1059> Američke farmakopeje s primjerima

### 3.6 Smjernice Dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari (GMP)

Koncept dobre proizvođačke prakse (eng. *Good Manufacturing Practice*, GMP) je neophodan u farmaceutskoj industriji, a namijenjen je osiguravanju proizvodnje lijekova koji će biti sigurni, učinkoviti i kvalitetni za pacijenta. Načela GMP-a se moraju poštivati u svim fazama proizvodnje, od proizvodnje djelatnih tvari do gotovog proizvoda <sup>[35]</sup>.

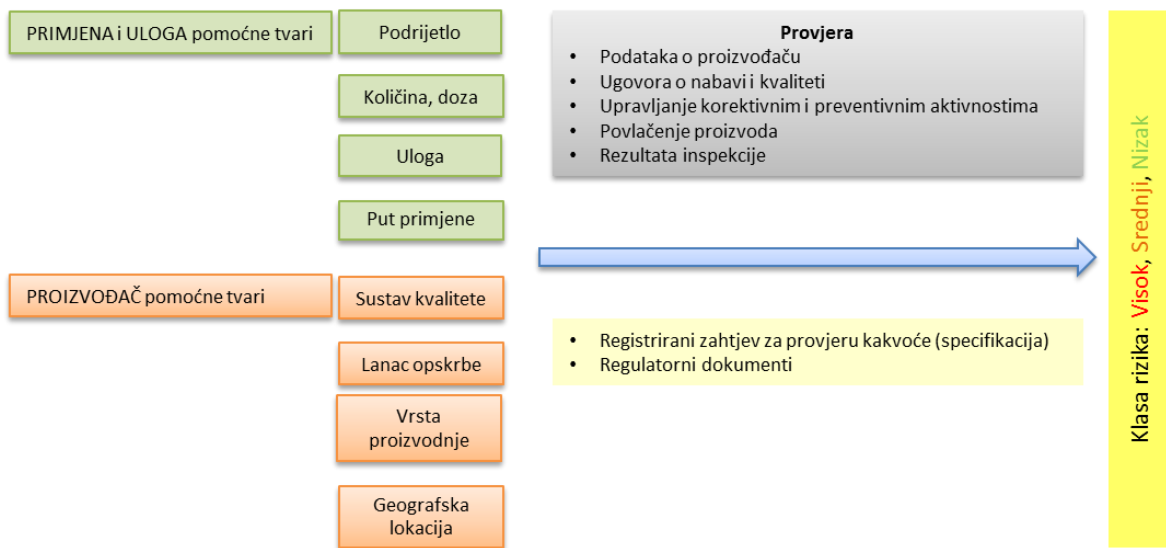
Iako su dobro utemeljeni i prihvaćeni standardi GMP-a za pomoćne tvari obuhvaćeni smjericama svjetske zdravstvene organizacije <sup>[36]</sup>, IPEC-a <sup>[37]</sup> i ISO standardima, Europska je komisija tek nedavno, u ožujku 2015. godine objavila osnove dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari pod nazivom *Smjernice za formaliziranu ocjenu rizika radi utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari u lijekovima za humanu primjenu* (2015/C 95/01). Prema toj smjernici, odgovornost je nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da utvrdi odgovarajuću dobru proizvođačku praksu za sve pomoćne tvari koje uključuje u gotov lijek. Iako je nabava sirovina od isključivo odobrenih dobavljača sastavni dio dobre proizvođačke prakse za lijekove, GMP smjernice za pomoćne tvari dodatno uvode zahtjev proizvođačima lijekova za formaliziranom procjenom rizika. Općenito se procjenom rizika razmatra vjerojatnost pojavljivanja štete i procjene njezine ozbiljnosti. Drugim riječima, formaliziranom procjenom rizika se utvrđuje dobra proizvođačka praksa za pomoćne tvari, a pri tome treba uzeti u obzir zahtjeve u okviru drugih odgovarajućih sustava kvalitete (ICH Q9), primjenu i ulogu pomoćne tvari, sve relevantne informacije o proizvodnji i proizvođaču kao i prethodne slučajeve nedostataka u pogledu kvalitete (**Slika 2**) <sup>[38]</sup>.

Ocjena rizika pomoćnih tvari mora biti sastavni dio upravljanja kvalitetom, a temelji se na načelima opisanim smjericom ICHQ9 *Smjernica o upravljanju rizicima u kakvoći*. Proces ocjene rizika sastoji se od četiri koraka:

- (1) Procjena rizika (prepoznavanje, analiza i evaluacija rizika).
- (2) Kontrola rizika (smanjivanje i prihvaćanje/izbjegavanje rizika).

(3) Komunikacija rizika (komunikacija rizika i mjera za sprječavanje rizika sa relevantnim osobama/odjelima).

(4) Periodički pregledi (redovito preispitivanje procjene rizika o tome jesu li temeljne pretpostavke i načela za donošenje odluke još uvijek valjani, mjere prikladne, a preostali rizik prihvatljiv) <sup>[39]</sup>.



**Slika 2** Shematski prikaz čimbenika koji se uzimaju u obzir pri procjeni rizika pomoćne tvari

U prvom koraku proizvođač lijeka prepoznaje moguće rizike u pogledu kvalitete, sigurnosti i funkcije svake pomoćne tvari. Pri tome treba uzeti u obzir: transmisivnu spongioformnu encefalopatiju, mogućnost virusnog onečišćenja, mogućnost mikrobiološkog ili endotoksinskog/pirogenskog onečišćenja, općenito mogućnost onečišćenja koja proizlaze iz sirovina (npr. aflatoksini, pesticidi) ili koji nastaju tijekom postupka (npr. otapala i katalizatori), jamstvo sterilnosti (za pomoćne tvari za koje se navode da su sterilne), mogućnost prisutnosti drugih nečistoća prenesenih iz drugih postupaka, kontrolu okoliša i uvjete skladištenja, složenost lanca opskrbe, stabilnost pomoćne tvari i dokaze o cjelovitosti pakiranja <sup>[38]</sup>.

Pri procjeni prisutnosti onečišćenja, potrebno je razlikovati prateće tvari koje doprinose funkciji pomoćnih tvari od neželjenih onečišćenja. Zbog toga, IPEC predlaže da proizvođači pomoćnih tvari istraže i prikažu njihov cjelokupni sastav što bi pomoglo u procjeni mogućih interakcija sa sastojcima formulacije kao i u procjeni utjecaja bilo kakvih promjena u procesu proizvodnje<sup>[17]</sup>.

Osim toga, GMP za pomoćne tvari donosi da u procjeni rizika ovisno o upotrebi i funkciji svake pomoćne tvari treba uzeti u obzir: farmaceutski oblik i upotrebu lijeka koji sadržava pomoćnu tvar, funkciju pomoćne tvari u formulaciji, udio pomoćne tvari u sastavu lijeka, dnevni unos pomoćne tvari od strane pacijenta, moguće poznate nedostatke u pogledu kvalitete pomoćne tvari/krivotvorine pomoćne tvari, složenost sastava, poznati ili mogući učinak na kritična kvalitativna obilježja lijeka i druge čimbenike za koje je utvrđeno ili poznato da su bitni za osiguranje sigurnosti pacijenata. Tijekom procjena rizika uzima se u obzir rizik koji je izravno povezani sa samom pomoćnom tvari i rizik koji proizlazi iz namjeravane uporabe pomoćne tvari. Primjerice, rizik za pacijente je niži kod pomoćnih tvari koje su dio lijekova za lokalnu primjenu nego u parenteralnim lijekovima. Također, rizik je viši što je veća količina pomoćne tvari u lijeku<sup>[38]</sup>.

Nakon utvrđivanja i dokumentiranja rizika povezanog s pomoćnom tvari, proizvođač lijeka bi u sljedećem koraku (kontrola rizika) trebao definirati one elemente GMP-a koje smatra potrebnima za kontrolu identificiranih rizika i održavanje kvalitete pomoćne tvari.

Nakon što je proizvođač lijeka utvrdio odgovarajuću dobru proizvođačku praksu, potrebno je provesti analizu aktivnosti i procijeniti sposobnost proizvođača pomoćne tvari za utvrđivanje nedostataka u odnosu na propisanu dobru proizvođačku praksu. Prema smjernici, tražene informacije mogu se dobiti putem revizije ili putem informacija koje inače osigurava proizvođač pomoćne tvari. Pri tome je potrebno uzeti u obzir sve postojeće certifikate sustava kvalitete proizvođača pomoćnih tvari i njihove standarde, budući da su oni možda već ispunili GMP zahtjeve. Svi nedostaci utvrđeni u analizi moraju se dokumentirati. Nakon toga, potrebno je provesti daljnju analizu rizika kako bi se odredio profil rizičnosti proizvođača pomoćnih tvari (smjernica predlaže razvrstavanje u visok, srednji ili mali rizik).

Na temelju dokumentiranih nedostataka i profila rizičnosti, proizvođač lijeka treba definirati svoju strategiju minimizacije rizika, uključujući povezane mjere kontrole. Njihov se raspon proteže od prihvaćanja proizvođača pomoćne tvari na temelju prikladne kontrole do odbacivanja proizvođača zbog neprihvatljivih nedostataka <sup>[38]</sup>.

Bitna komponenta svih procesa upravljanja rizicima je komunikacija rizika. Iako smjernica ne sadrži posebne zahtjeve glede komunikacije, budući da je procjena rizika pomoćnih tvari sastavni dio sustava farmaceutske kvalitete proizvođača lijeka, pretpostavlja se da će se koristiti tamo definirani komunikacijski kanali. Za uspjeh odabrane strategije minimizacije rizika i pripadajućih mjera za kontrolu rizika, neophodno je da se identificirani rizici i mjere poduzete za kontrolu nedostataka koji su identificirani u sustavu upravljanja kvalitetom proizvođača pomoćne tvari, dostavljaju u potpunosti i na pravo mjesto. Ako su, na primjer, predviđene određene analize dolaznih pomoćnih tvari, to se mora priopćiti odjelu za kontrolu kakvoće u ranoj fazi. Time se osigurava da je relevantna dokumentacija (zahtjev kakvoće, plan uzorkovanja itd.) dostupna na vrijeme, da su metode validirane ako je potrebno i da je sva potrebna oprema kvalificirana, reagensi raspoloživi te zaposlenici odgovarajuće kvalificirani. Dodatno, potrebno se obratiti samom proizvođaču pomoćnih tvari i zatražiti primjenu odgovarajućih korektivnih mjera za uklanjanje utvrđenih nedostataka <sup>[39]</sup>.

U posljednjem koraku, proizvođač lijeka kontinuirano provjerava procjenu rizika. U tu svrhu smjernica predlaže mehanizme kao što su broj nedostataka povezanih s primljenim serijama pomoćne tvari, ozbiljnost tih nedostataka, praćenje i analizu kretanja kvalitete pomoćne tvari, gubitak certifikata relevantnog sustava kvalitete ili dobre proizvođačke prakse od strane proizvođača pomoćnih tvari, praćenje kretanja u području kvalitativnih obilježja lijekova, uočene organizacijske ili tehničke promjene kod proizvođača pomoćne tvari <sup>[38]</sup>.

### 3.7 Regulatorni status pomoćnih tvari

Pomoćne tvari se ocjenjuju jedino u okviru postupka za davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Pri tome su dodatni podaci o sigurnosti potrebni za pomoćne tvari koje nisu općenito prepoznate kao sigurne (GRAS), ne nalaze se u jednoj od baza podataka o pomoćnim tvarima u lijekovima, primjerice FDA baza inaktivnih sastojaka (eng. *Inactive Ingredients Database*, IID), kanadska baza prihvatljivih sastojaka (eng. *Natural Health Products Ingredients Database*, NHPID) ili japanska baza pomoćnih tvari (eng. *Japanese Pharmaceutical Excipients Directory*, JPED), nemaju status prehrambenih aditiva ili nisu korištene u odobrenim lijekovima, već se po prvi puta primjenjuju kod ljudi.

S obzirom na dostupnost sigurnosnih podataka, pomoćne se tvari mogu podijeliti na <sup>[4]</sup>:

- Poznate pomoćne tvari, koje obuhvaćaju:
  - Pomoćne tvari s poznatom primjenom u lijekovima;
  - Smjese poznatih pomoćnih tvari.
- Nove pomoćne tvari, koje obuhvaćaju:
  - Pomoćne tvar korištena u lijekovima, no u nižoj dozi ili drugom putu primjene;
  - Pomoćne tvari koje nisu korištene u lijekovima, hrani i kozmetici;
  - Pomoćne tvari korištene u kozmetici, no ne u lijekovima;
  - Pomoćne tvari korištene samo u lijekovima za životinje;
  - Nove kemijske entitete (eng. *New Chemical Entity*).

#### 3.7.1 Poznate pomoćne tvari

Postojeće pomoćne tvari se uobičajeno koriste u odobrenim lijekovima i za njih nisu potrebne dodatne sigurnosne informacije. Fizikalnom modifikacijom poznate pomoćne tvari ne nastaje nova tvar. No u slučaju kada se poznata pomoćna tvar primjenjuje u novom putu primjene, odnosno kada u odobrenim lijekovima sa željenim putem postojeća pomoćna tvar nije odobrena ili kada se primjenjuje u većoj dozi od odobrene, potrebno je dostaviti dodatne rezultate ispitivanja o sigurnoj primjeni. Također, bilo

kakvom kemijskom modifikacijom postojeće pomoćne tvari potrebno je dokazati sigurnosni aspekt primjene <sup>[1]</sup>.

### 3.7.2 Nove pomoćne tvari

Nove pomoćne tvari obuhvaćaju tvari koje se prvi put koriste u lijeku ili određenom putu primjene. To može biti novi kemijski entitet ili poznata pomoćna tvar koja se još nije primjenjivala u lijekovima za humanu uporabu i/ili za određeni put primjene. Primarni zahtjev za nove pomoćne tvari je utvrditi njihovu sigurnost <sup>[40]</sup>. Glavne smjernice za procjenu sigurnosti sadržane su u poglavlju <1074> USP-NF *Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines* <sup>[41]</sup> i dokumentu za procjenu sigurnosti pomoćnih tvari koji je izdao IPEC <sup>[4]</sup>. Proizvođač nove pomoćne tvari treba osigurati podatke o njihovoj sigurnosti u skladu s navedenim smjernicama, a koji odgovaraju namjeni pomoćnih tvari i duljini liječenja. Ti podaci su osnova za daljnje utvrđivanje prikladnosti materijala za upotrebu kao pomoćne tvari u određenom ljekovitom obliku. Svaka promjena u kemijskom sastavu pomoćnih tvari daje novu pomoćnu tvar, bez obzira koliko je mala izmjena kemijskog sastava. Smjese pomoćnih tvari se smatraju novim pomoćnim tvarima u slučaju kada pojedinačne sastavnice smjese nisu ranije korištene u predviđenom putu primjene. Fizikalne modifikacije pomoćnih tvari, poput mikronizacije, ne daju novu pomoćnu tvar. Međutim, suobrađivanjem se može proizvesti sinergističko djelovanje dvije ili više pomoćnih tvari i time stvoriti jedinstvena svojstva koja nije moguće postići jednostavnim miješanjem. Za takve je suobrađene pomoćne tvari sastavljene od uobičajeno korištenih pomoćnih tvari, potrebna procjena sigurnosti koja je manje opsežna nego za potpuno novu pomoćnu tvar <sup>[3]</sup>. Ipak, ukoliko se dokaže da su-obrađivanjem ne dolazi do stvaranja novih kovalentnih veza, moguće je stvoriti poveznicu sigurnosti su-obrađenih tvari i pojedinačnih komponenti <sup>[42]</sup>. Grafički prikaz odnosa između vrste pomoćne tvari s obzirom na poznatu uporabu kod ljudi i količine podataka o sigurnosti primjene koje je potrebno osigurati prilikom ocjene lijeka prikazana je na **Slici 3**.





**Slika 3** Odnosi između vrste pomoćne tvari s obzirom na poznatu uporabu kod ljudi i količine podataka o sigurnosti

U **Tablici 4** naveden je popis toksikoloških ispitivanja koje je potrebno provesti za nove pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima prema USP <1074>. Iako je razvijen velik broj novih pomoćnih tvari, samo se mali broj nalazi u odobrenim lijekovima. Razlog tome je što nova pomoćna tvar koja je novi kemijski entitet čini postupak ocijene lijeka znatno opsežnijim zbog čega može doći do kašnjenja u postupku odobravanja. Zbog toga su formulatori skloniji odabiru poznatih pomoćnih tvari koje imaju farmakopejsku monografiju. Različite vrste pomoćnih tvari poredane prema prioritetu u odabiru prikazan je u **Tablici 5**. Glavni cilj je izbjeći dodatne rizike i kašnjenja u odobravanju novog lijeka kao i održavanje niskih troškova razvoja <sup>[42]</sup>. IPEC je predložio i razvio postupak neovisnog pregleda novih pomoćnih tvari kojim je predviđeno smanjivanje troškova i nesigurnosti u regulatornom postupku povezanih s njihovom uporabom. Ideja je da neovisna skupina stručnjaka s iskustvom iz područja toksikologije, regulative i industrije provjerava usklađenost podataka o novoj pomoćnoj tvari s USP <1074> smjernicama o sigurnosti uporabe te daje upute proizvođaču pomoćne tvari. Pri tome IPEC nema niti jednu drugu ulogu u procesu osim praćenja broja pregleda <sup>[40]</sup>.

Test	Put primjene					
	Peroralno	Preko sluznice	Topikalno/Transdermalno	Parenteralno	Inhalacija	Okularno
<b>Osnovni podaci o toksičnosti</b>						
Akutna oralna toksičnost	R	R	R	R	R	R
Akutna dermalna toksičnost	R	R	R	R	R	R
Akutna inhalacijska toksičnost	C	C	C	C	R	C
Iritacija očiju	R	R	R	R	R	R
Iritacija kože	R	R	R	R	R	R
Osjetljivost kože	R	R	R	R	R	R
Akutna parenteralna toksičnost	-	-	R	R	-	-
Evaluacija mjesta primjene	-	-	R	R	-	-
Plućna osjetljivost	-	-	-	-	C	-
Fototoksičnost/Fotoalergija	R	-	R	R	R	R
Ispitivanje genotoksičnosti	R	R	R	R	R	R
ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje)	R	R	R	R	R	R
28-dnevna toksičnost (2 vrste) za namijenjeni put primjene	R	R	R	R	R	R
<b>Dodatni podaci: kratkotrajna upotreba i upotreba srednje duljine trajanja</b>						
90-dnevna toksičnost (najprikladnija vrsta)	R	R	R	R	R	R
Embrio-fetalna toksičnost	R	R	R	R	R	R
Dodatna ispitivanja	C	C	C	C	C	C
Ispitivanje genotoksičnosti	R	R	R	R	R	R
Ispitivanje imunosupresije	R	C	C	R	C	C
<b>Dodatni podatci: dugotrajna i kronična upotreba</b>						
Kronična toksičnost (animalni model glodavca, ne-glodavca)	C	C	C	C	C	C
Reproduktivna toksičnost	R	R	R	R	R	R
Fotokarcinogenost	C	-	C	C	C	-
Karcinogenost	C	C	C	C	C	C

R – potrebno provesti ispitivanje; C – provođenje ispitivanja ovisi o rezultatima drugih ispitivanja \*opseg ispitivanja ovisi o uvjetima i trajanju izlaganja (osnovno – manje od 2 tjedna; kratkotrajno i srednje duljine trajanja – 2 do 6 tjedana; dugotrajno – više od 6 tjedana)

**Tablica 4** Popis ispitivanja za nove pomoćne tvari

Prioritet	Vrsta pomoćne tvari	Razlog
1	Pomoćna tvar koja je prethodno korištena u odobrenim lijekovima za isti put primjene u istoj ili višoj koncentraciji od one u novom lijeku	Pomoćna tvar se može koristiti bez dodatne toksikološke procjene
2	Pomoćna tvar prethodno korištena za isti put primjene no u nižoj koncentraciji od one u novom lijeku	Potrebna je samo ograničena dodatna pretklinička procjena
3	Pomoćna tvar prethodno korištena u lijeku no za drugi put primjene	Sigurnosni profil pomoćnih tvari je dobro poznat i samo se neki dodatni pretklinički moraju dostaviti kako bi se pokazala njegova sigurnost kada se primjenjuje drugim putem primjene
4	Pomoćna tvar koja se koristi u kozmetičkim ili prehrambenim proizvodima na tržištu	Dostupni su podaci o sigurnosti koji smanjuju potrebu za opsežnim pretkliničkim procjenama. Pretklinička procjena je potrebna, iako manje opsežna nego za novu kemijsku tvar
5	Nova pomoćna tvar koja nije ranije korištena u lijekovima, hrani ili kozmetici	Potrebno je provesti opsežne pretkliničke procjene kako bi se dokazala sigurnost. Potrebno je odrediti farmakokinetiku nove pomoćne tvari

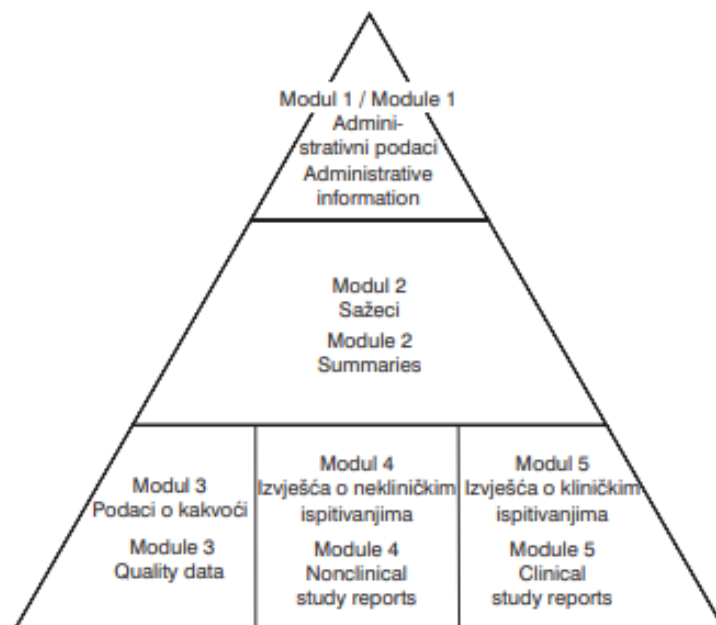
**Tablica 5** Određivanje prioriteta farmaceutskih pomoćnih tvari na temelju njihove prethodne uporabe u lijekovima, hrani i kozmetičkim proizvodima (prilagođeno i preuzeto [7]).

## **4 RASPRAVA**

## 4.1 Regulatorne informacije o pomoćnim tvarima

### Zajednički tehnički dokument (eng. *Common Technical Document, CTD*)

Zajednički tehnički dokument (CTD) je standardni format za prezentaciju podataka o lijeku koji se predaje nadležnom tijelu uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Oblik i sadržaj CTD-a je definirala Međunarodna konferencija o harmonizaciji (*International Conference on Harmonisation, ICH*) u kojoj sudjeluju EU, SAD i Japan, a opisan je ICH smjernicom M4<sup>[43]</sup>. CTD je organiziran u pet modula (**Slika 4**), a detalji pojedinih modula dani su u **Tablica 6**.



**Slika 4** Zajednički tehnički dokument

Prema smjernici ICH M4 u Europi je izdan dokument *Notice to Applicants, Volume 2B – Presentation and content of the dossier – CTD Edition 2001* koji se primjenjuje od 2001. godine, a donosi detaljnu uputu za izradu dosjea o lijeku koja je primjenjiva na sve vrste postupaka za davanje odobrenja (CP, DCP, MRP i nacionalne postupke)<sup>[44]</sup>. Dodatno, u Hrvatskoj *Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN83/13) utvrđuje način, uvjete, oblik i sadržaj potrebne dokumentacije za davanje odobrenja kao i sadržaj sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja lijeka<sup>[45]</sup>.

<b>Modul</b>	<b>Opis</b>	<b>Sadržaj</b>
<b>Modul 1</b>	Administrativni podaci i informacije o lijeku (Modul 1 nije dio harmoniziranog CTD-a)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sadržaj dokumentacije o lijeku (Modul 1-5)</li> <li>2. Obrazac prijave</li> <li>3. Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označavanje lijeka</li> <li>4. Podaci o stručnjacima</li> <li>5. Obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva</li> <li>6. Podaci o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš</li> <li>7. Podaci koji se odnose na lijek za liječenje rijetkih i teških bolesti</li> </ol>
<b>Modul 2</b>	Sadrži preglede i sažetke modula 3 (kakvoća lijeka), 4 (neklinička dokumentacija) i 5 (klinički podaci)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sadržaj Zajedničkog tehničkog dokumenta (Modul 2-5)</li> <li>2. Uvod</li> <li>3. Izvješće stručnjaka o kakvoći lijeka</li> <li>4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji</li> <li>5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji</li> <li>6. Sažetak nekliničke dokumentacije</li> <li>7. Sažetak kliničke dokumentacije</li> </ol>
<b>Modul 3</b>	Sadrži podatke o kakvoći lijeka (o djelatnoj tvari, pomoćnim tvarima i lijeku)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sadržaj Modula 3</li> <li>2. Podaci o lijeku</li> <li>3.2.S Djelatna tvar</li> <li>3.2.P Lijek</li> <li>3. Literaturni podaci</li> </ol>
<b>Modul 4</b>	Podaci o nekliničkim ispitivanjima lijeka kojima se dokazuje sigurnost	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sadržaj Modula 4</li> <li>2. Izvješća o ispitivanjima</li> <li>3. Literaturni podaci</li> </ol>
<b>Modul 5</b>	Podaci o kliničkim ispitivanjima kojima se dokazuje učinkovitost	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sadržaj Modula 5</li> <li>2. Tablični prikaz svih kliničkih ispitivanja</li> <li>3. Izvješća o kliničkim ispitivanjima</li> <li>4. Literaturni podaci</li> </ol>

**Tablica 6** Sadržaj Zajedničkog tehničkog dokumenta

## **MODUL 3.2.P LIJEK**

### **3.2.P.1 Opis i sastav lijeka**

### **3.2.P.2 Farmaceutski razvoj**

#### 3.2.P.2.1 Sastav lijeka

##### 3.2.P.2.1.1 Djelatna tvar

##### 3.2.P.2.1.2 Pomoćne tvari

#### 3.2.P.2.2 Lijek

##### 3.2.P.2.2.1 Razvoj formulacije

##### 3.2.P.2.2.2 Predoziranje

##### 3.2.P.2.2.3 Fizičko-kemijska i biološka svojstva

##### 3.2.P.2.2.3 Razvoj proizvodnog postupka

#### 3.2.P.2.4 Unutarnje pakiranje

#### 3.2.P.2.5 Mikrobiološka svojstva

#### 3.2.P.2.6 Podaci o kompatibilnosti

### **3.2.P.3 Proizvodni postupak**

#### 3.2.P.3.1 Proizvođač(i)

#### 3.2.P.3.2 Proizvodna receptura

#### 3.2.P.3.3 Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

#### 3.2.P.3.4 Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

#### 3.2.P.3.5 Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

### **3.2.P.4 Provjera kakvoće pomoćnih tvari**

#### 3.2.P.4.1 Zahtjevi kakvoće

#### 3.2.P.4.2 Analitički postupci/metode

#### 3.2.P.4.3 Validacija analitičkih postupaka/metoda

#### 3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće

#### 3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla

#### 3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari

### **3.2.P.5 Provjera kakvoće lijeka (Specification)**

#### 3.2.P.5.1 Zahtjevi kakvoće

#### 3.2.P.5.2 Analitički postupci/metode

#### 3.2.P.5.3 Validacija analitičkih postupaka/metoda

#### 3.2.P.5.4 Rezultati analize proizvodnih serija

#### 3.2.P.5.5 Karakterizacija onečišćenja

#### 3.2.P.5.6 Obrazloženje postavljenih zahtjeva kakvoće

### **3.2.P.6 Referentni standardi ili tvari**

### **3.2.P.7 Unutarnje pakiranje**

### **3.2.P.8 Stabilnost**

#### 3.2.P.8.1 Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti

#### 3.2.P.8.2 Protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

#### 3.2.P.8.3 Rezultati ispitivanja stabilnosti

### **3.2.A Dodaci**

#### 3.2.A.1 Prostori i oprema

#### 3.2.A.2 Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima

#### 3.2.A.3 Pomoćne tvari

### **3.2.R Regionalni podaci**

#### Shema validacije proizvodnog postupka

#### Medicinski proizvodi za primjenu lijeka

#### Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje

#### Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog ili ljudskog porijekla (TSE/BSE rizičnost)

### **Tablica 7** Sadržaj modula 3.2.P

	Tema ICH smjernice	Komentar
Q	Smjernice o kakvoći	Smjernice se odnose na kemiju, proizvodnju i kontrolu lijekova (eng. <i>chemistry, manufacturing, control, CMC</i> ), a time obuhvaćaju i pomoćne tvari
Q1	Stabilnost	Ova skupina smjernica utvrđuje zahtjeve stabilnosti za djelatne tvari i gotove lijekove. Očekuje se da farmaceutske pomoćne tvari imaju odgovarajuću stabilnost. Međutim, mogu postojati alternativni načini za uspostavljanje stabilnosti za pomoćne tvari.
Q2	Validacija analitičkih metoda	Smjernice opisuju validaciju za četiri osnovna analitička postupka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifikacija</li> <li>- Određivanje onečišćenja</li> <li>- Ispitivanje graničnih vrijednosti za kontrolu onečišćenja</li> <li>- Određivanje sadržaja u djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu</li> </ul> Iako se izričito ne odnose na pomoćne tvari, smjernice donose korisne informacije o validaciji metoda u ispitivanju pomoćnih tvari.
Q3	Onečišćenja	<u>Q3A</u> se odnosi na onečišćenja u djelatnim tvarima. Iako definirani pragovi nisu relevantni za pomoćne tvari, znanstveni princip je primjenjiv. <u>Q3B</u> se odnosi na onečišćenja i razgradne produkte u gotovim lijekovima i stoga se djelomično odnosi na pomoćne tvari, budući da se onečišćenja iz pomoćnih tvari mogu pojaviti u gotovim lijekovima. <u>Q3C</u> se odnosi na ostatna otapala i odnosi se na pomoćne tvari <u>Q3D</u> se odnosi na metalna onečišćenja i odnosi se na pomoćne tvari
Q4	Farmakopeja	Smjernice o usklađivanju i razvoju zamjenjivih farmakopejskih metoda. Q4B radna skupina je raspuštena.
Q5	Kakvoća biotehnoloških proizvoda	Smjernice Q5A-Q5E su relevantne za pomoćne tvari u biotehnološkim metodama, uključujući ljudske i animalne kulture stanica i rekombinantnu tehnologiju.
Q6	Zahtjev kakvoće	Q6A se odnosi na zahtjeve za male molekule lijeka i djelatne tvari. Q6B se odnosi na biotehnološke i biološke proizvode. Iako se ne odnose direktno na pomoćne tvari, korisne su kao smjernica za postavljanje zahtjeva kakvoće za pomoćne tvari.
Q7	Dobra proizvođačka praksa	Smjernica se odnosi na GMP zahtjeve za proizvodnju djelatnih tvari i nije relevantna za pomoćne tvari.
Q8	Farmaceutski razvoj	Smjernica uvodi QbD koncept u razvoju lijeka. Relevantna je za pomoćne tvari budući da su sastavni dio lijekova
Q9	Procjena rizika kakvoće	Smjernica sadrži načela i primjere alata za procjenu rizika kakvoće koji se mogu primijeniti na sve aspekte farmaceutske kvalitete, uključujući razvoj, proizvodnju, distribuciju i procese inspekcije i podnošenja / pregleda tijekom životnog ciklusa djelatnih tvari i gotovih lijekova,



		uključujući uporabu sirovina, otapala, pomoćnih tvari, materijala za pakiranje i označavanje
Q10	Farmaceutski sustav kakvoće	Smjernica se odnosi na gotove proizvode i djelatne tvari, a sadrži mnogo istih elemenata kao ISO 9000
Q11	Razvoj i proizvodnja djelatnih tvari	Smjernice se primjenjuju na djelatne tvari kemijskog ili biotehnološkog podrijetla. Uvodi dio koncepta QbD za gotove lijekove, prilagođene djelatnim tvarima
S	Sigurnost	Smjernice su primjenjive za djelatne tvari i gotove lijekove. Za pomoćne tvari postoje druge smjernice
E	Učinkovitost	Nije relevantno za pomoćne tvari
M	Multidisciplinarnе smjernice	Dio smjernica je primjenjivo na pomoćne tvari i navedene su u nastavku
M4	Zajednički tehnički dokument (CTD)	CTD je predložak za prezentaciju podataka o lijeku koji se odnosi i na pomoćne tvari
M7	Genotoksična onečišćenja	Primjenjuje se i na pomoćne tvari
M8	Elektronički zajednički tehnički dokument (eCTD)	Novi ICH projekt koji donosi nacrt s uputama o implementaciji eCTD, kada će smjernica biti izdana odnosit će se i na pomoćne tvari

**Tablica 8** ICH smjernice relevantne za pomoćne tvari (preuzeto i prilagođeno <sup>[20]</sup>)

Pregled ICH smjernica koje su relevantne za pomoćne tvari prikazan je u **Tablici 8**. Podaci o svim korištenim pomoćnim tvarima trebaju se navesti u dokumentaciji o lijeku koja se dostavlja regulatornim tijelima u postupku davanja odobrenja za lijekove ili u postupku izmjena u dokumentaciji o lijeku nakon davanja odobrenja. S obzirom na područje teme ovog rada, u **Tablici 7** je naveden cjelokupni sadržaj modula 3.2.P koji opisuje kakvoću lijeka što uključuje i podatke o pomoćnim tvarima. Dio 3.2.P.4 *Provjera kakvoće pomoćnih tvari* namijenjen je podacima o kakvoći korištenih pomoćnih tvari, a relevantne smjernice pri izradi tih sekcija navedene su u **Tablici 9**. Dodatno, u nastavku su opisani dijelovi dosijea bitni za ocjenu pomoćnih tvari prema smjernici *Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product* (EMA/CHMP/QWP/396951/2006).

Dio Zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD)	Relevantne smjernice
3.2.P.4.1 Zahtjev kakvoće	ICH Q6A ICH Q6B
3.2.P.4.2 Analitički postupci/metode	ICH Q2A , ICH Q6B
3.2.P.4.3 Validacija analitičkih postupaka/metoda	ICH Q2A, ICH Q2B, ICH Q6B
3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće	ICH Q3C, ICH Q6B
3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla	ICH Q5A, ICH Q5D, ICH Q6B
3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari	IPEC Safety Guidelines, USP-NF <1074>

**Tablica 9** P.4.1 dio CTD-a s relevantnim smjernicama

### **3.2.P.1 Opis i sastav lijeka (*Description and Composition of the Drug Product*)**

Poglavlje sadrži cjeloviti sastav lijeka što uključuje popis svih djelatnih i pomoćnih tvari koje čine lijek. Za svaku od navedenih pomoćnih tvari se navodi količina, uloga i odgovarajući standard kojim se ispituje kakvoća <sup>[8]</sup>. Funkcionalni aspekti pomoćnih tvari mogu se razmatrati kroz četiri osnovne kategorije koje mogu utjecati na stabilnost lijekovite tvari, fizikalna svojstva lijeka, *in vivo* apsorpciju i proizvodnju. Pomoćne tvari mogu imati nekoliko uloga u formulaciji pa će i njihova karakterizacija ovisiti o potpunom objašnjenju njihove uloge. Na primjer, hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) se uobičajeno koristi kao vezivo u tabletama, ali se također navodi da se ponaša kao inhibitor stvaranja hidrata lijekovite tvari. Ako se HPMC u formulaciju uklapa s ciljem poboljšanja stabilnosti, stupanj karakterizacije i kontrola će biti uvjetovana onim fizikalno-kemijskim aspektima HPMC koji inhibiraju stvaranje hidrata <sup>[46]</sup>. Pomoćne tvari koje su smjesa komponenti navode se u potpunom kvantitativnom i kvalitativnom sastavu svake od komponenti smjese. Izuzetak su bojila kojima se navodi samo kvalitativni sastav <sup>[8]</sup>. U proizvodnji lijekova je dopušteno korištenje prehrambenih aditiva pri čemu kod navođenja sastava lijeka treba navesti E broj koji je potvrda evaluacije, identifikacije i klasifikacije pojedinog aditiva <sup>[47]</sup>.

### 3.2.P.2 Farmaceutski razvoj (*Pharmaceutical Development*)

Poglavlje sadrži podatke razvojnih studija koji opravdavaju odabrani farmaceutski oblik, kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka, proizvodni postupak, kritične svojstva kakvoće sastavnica lijeka i kritične procesne parametre u skladu s važećom smjernicom ICH Q8 *Smjernica o farmaceutskom razvoju*. Kakvoća utemeljena kroz dizajn opisana u smjernici ICH Q8 zahtijeva sveobuhvatno razumijevanje kemijske i fizičke prirode pojedinačnih djelatnih i pomoćnih tvari te načina na koji njihovi atributi interferiraju u formulaciji i s proizvodnim postupkom. Farmaceutski razvoj obuhvaća prepoznavanje kritičnih svojstava pomoćne tvari <sup>[11]</sup>. Primjeri kritičnih svojstava pomoćnih tvari su sadržaj vlage, kristaliničnost (polimorfizam), kompresibilnost, kompatibilnost, veličina čestica, površina čestica, protočnost, morfologija (oblik čestica), profil onečišćenja, ostatna otapala. Razina karakterizacije i kontrole različitih fizikalno-kemijskih aspekata pomoćnih tvari ovisi o ishodu pretformulacijskih ispitivanja i opisanoj ulozi pomoćne tvari. U literaturi je naveden učinak veličine čestica magnezijevog stearata koji se koristi kao sredstvo za povećanje skliskosti. Pokazano je da serije s manjim česticama i većom površinom više pridonose skliskosti u usporedbi sa serijom s velikim česticama i manjom površinom. Drugi primjer utjecaja kritičnih svojstava pomoćne tvari su ostatna otapala koja mogu djelovati na izvedbu lijeka posebno u ljekovitim oblicima koje u sastavu imaju kopolimere. Ostatna otapala mogu povećati permeabilnost sloja za oblaganje i dovesti do nepoželjnih promjena u profilu oslobađanja djelatne tvari <sup>[46]</sup>.

Za pomoćne tvari je prema smjernici *Notes for Guidance on Pharmaceutical Development* (CHMP/ICH/167068/04, izdan prema ICH Q8) potrebno uključiti objašnjenje o njihovom izboru (i izboru pojedinih fizičkih ili kemijskih stupnjeva), posebno u odnosu na predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka. Dodatno, potrebno je utvrditi kompatibilnost pomoćnih tvari s djelatnom tvari ili drugim pomoćnim tvarima. Sva dodatna ispitivanja izvan monografije pomoćne tvari, koja su se pokazala potrebna tijekom farmaceutskog razvoja, treba uključiti u dijelove 3.2.P.4.2 Analitički postupci/metode i 3.2.P.4.3. Validacija analitičkih postupaka/metoda.

### **3.2.P.4.1 Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar (*Specification*)**

Zahtjev kakvoće sadrži popis parametara ispitivanja s određenim prihvatljivim granicama za pojedini parametar te specificiranim analitičkim postupcima. U lijekovima je dozvoljena primjena bojila i prehrambenih aditiva pri čemu zahtjeve kakvoće treba uskladiti s Uredbom komisije 231/2012 o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive <sup>[47]</sup>. Podaci koji se odnose na ostatna otapala u pomoćnim tvarima se trebaju biti usklađeni s ICH Q3C (R7).

S obzirom da postoje pomoćne tvari koje su opisane u farmakopeji i za koje postoji definirani zahtjevi kakvoće, ali i one koje nemaju monografiju, tri su moguća slučaja zahtjeva kakvoće za pomoćne tvari:

- (1) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar koja ima monografiju u Ph.Eur ili nekoj drugoj monografiji u EU
- (2) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar koja su opisane u farmakopejama trećih zemalja
- (3) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar koja nije opisana ni u kojoj farmakopeji

#### **(1) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvari koja ima monografiju u Ph.Eur ili nekoj drugoj monografiji u EU**

Kod pomoćnih tvari koje su opisane u Ph.Eur. u dijelu 3.2.P.4.1 navodi se referenca na važeće izdanje farmakopeje. Uz suglasnost nadležnog tijela, u svrhu provjere kakvoće dopušteno je primjenjivati i alternativne metode analize, pod uvjetom da se primjenom ovih metoda može nedvojbeno zaključiti o udovoljavanju zahtjevima monografije, na isti način kao kad je ispitivanje provedeno službenim farmakopejskim metodama. Osim farmakopejskih zahtjeva, zahtjev kakvoće za pomoćne tvari može uključivati dodatne parametre poput osobina povezanih s posebnom namjenom. Za sva ispitivanja izvan Ph.Eur. monografije potrebno je u dio 3.2.P.4.2 priložiti odgovarajuću metodu, a u dio 3.2.P.4.3 validaciju metode.

## **(2) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar koja su opisane u farmakopejama trećih zemalja**

Ako pomoćna tvar nema monografiju u Ph.Eur. ili nekoj od nacionalnih farmakopeja zemalja EU, prihvaća se usklađivanje s monografijom iz neke of farmakopeja trećih zemalja poput USP/NF ili Japanske farmakopeje. Podnositelj zahtjeva treba obrazložiti usklađivanje s odabranom farmakopejom i priložiti obrazloženje zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar.

## **(3) Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar koja nije opisana ni u kojoj farmakopeji**

Za pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopejama navode se zahtjevi kakvoće koji se temelje na fizikalnim karakteristikama, identifikaciji, ispitivanju čistoće (mikrobiološke i kemijske čistoće), sadržaja, pakiranja, označivanja, skladištenja.

Prilikom definiranja zahtjeva kakvoće za pomoćne tvar potrebno je uzeti u obzir smjernicu ICH Q6A<sup>[48]</sup> koja se, iako se direktno ne odnosi na pomoćne tvari, može primijeniti na iste, osobito za parametar mikrobiološka čistoća, te na smjernicu ICH Q3C<sup>[10]</sup> u skladu s kojom trebaju biti podaci i zahtjevi za ostatna otapala u pomoćnim tvarima. Opis metoda koje se koriste u ispitivanju treba priložiti u dio 3.2.P.4.2., a validacije metoda u dio 3.2.P.4.3.

### **3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar (*Justification of Specification*)**

U obrazloženju zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar potrebno je uzeti u obzir izbor i specifičnu primjenu pomoćnih tvari<sup>[48]</sup>. Obrazloženje zahtjeva kakvoće nije potrebno za pomoćne tvari koje imaju monografiju u Ph.Eur. ili drugoj farmakopeji zemlja članica. Ipak, potrebno je objasniti svaki dodatni parametar izvan monografije koji opisuje karakteristike pomoćnih tvari kao i kriterij prihvatljivosti. Dodatno, obrazloženje zahtjeva kakvoće nije potrebno za dobro poznate pomoćne tvari. Primjerice, nije potrebno za pomoćne tvari kojima se nisu mijenjale karakteristike i svojstva te koje se dugo vremena koriste u sličnim lijekovima<sup>[49]</sup>.

### **3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog i životinjskog podrijetla (*Excipients of Human and Animal Origin*)**

Proizvodi s rizikom od prijenosnog uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije su izvedeni iz tkiva ili izlučevina životinja koje su podložne prijenosnim spongiformnim encefalopatijama izvan laboratorijskih uvjeta. Za takve pomoćne tvari podnositelj zahtjeva mora dokazati sukladnost s važećom smjernicom o minimalizaciji rizika prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova<sup>[50]</sup>. Najprikladniji način za potvrdu nerizičnosti, odnosno sukladnosti s navedenom smjernicom je dostavljanje odgovarajuće Ovjernice o usklađenosti s Europskom farmakopejom, izdane od EDQM-a ili dostavljanje znanstvenih podataka koji služe kao dokaz sukladnosti. Virusna sigurnost i TSE rizik se dokumentiraju u skladu sa općim poglavljima iz Ph.Eur.: 5.1.7 *Odsutnost kontaminacije virusima* i 5.2.8 *Smanjenje rizika od prijenosnog uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije lijekovima za humanu i veterinarsku primjenu*.

Detaljnije informacije o virusnoj sigurnosti i riziku od TSE-a navode su u dijelu 3.2.A.2. Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima (eng. *Adventitious Agents Safety Evaluations*).

### **3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari (*Novel Excipients*)**

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema formatu za djelatnu tvar.

Pri tome treba uzeti u obzir zahtjeve navedene u smjernici *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal product* i *Guideline on the Chemistry of New Active Substances* prema kojima je potrebno:

- Detaljno opisati novu pomoćnu tvar, uključujući ime i adresu proizvođača, strukturu, proizvodni postupak i način pročišćavanja, njezinu funkciju i uvjete uporabe. Ako je pomoćna tvar složena ili se sastoji od smjese spojeva, sastav treba odrediti kvalitativno i kvantitativno.

- Uzeti u obzir bibliografske podatke o kemiji, toksikologiji i području u kojem je nova pomoćna tvar korištena;
- Razmotriti odredbe koje se odnose na aditive u prehrambenim proizvodima, međunarodne zahtjeve kakvoće i drugu dostupnu literaturu i smjernice (npr. *Food Chemical Codex*);
- Dodatne podatke o toksikološkim ispitivanjima novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4, a podatke o kliničkim ispitivanjima u Modulu 5;
- Priložiti stabilitetne podatke na jednaki način kao i za djelatnu tvar prema smjernici za ispitivanje stabilnosti novih lijekova i proizvoda <sup>[23]</sup>.

### **3.2.P.5 Provjera kakvoće lijeka (*Control of Drug Product*)**

Provjera kakvoće lijeka provodi se na proizvodnoj seriji lijeka koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu <sup>[45]</sup>.

Prema smjernici *ICH Q6A* u zahtjev kakvoće za lijek nije potrebno uvrštavati parametre identifikacije ili određivanje sadržaja pomoćnih tvari osim u slučaju korištenja specifičnih pomoćnih tvari poput antioksidansa ili konzervansa koje je u tekućim farmaceutskim pripravcima nužno kontrolirati radi osiguravanja antimikrobne zaštite tijekom korištenja i cijelog roka valjanosti lijeka.

### **3.2.P.8 Stabilnost (*Stability*)**

Poglavlje stabilnosti gotovog lijeka sadrži sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja, zatim detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti i podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

Održavanje fizikalno-kemijskih svojstava lijeka djelomično ovisi o svojstvima i stabilnosti pomoćnih tvari. Stabilitetne podatke je potrebno osigurati u skladu sa važećim CHMP/ICH smjernicama za ispitivanje stabilnosti pri čemu je kod lijekova koji u sastavu formulacije imaju antimikrobne konzervanse potrebno periodično ispitati njihovu količinu kako bi se osigurala da je njihova razina unutar postavljenog zahtjeva i učinkovita za antimikrobnu zaštitu tijekom cijelog roka valjanosti .

**Sažetak opisa svojstava lijek (eng. *Summary of Product Characteristics, SmPC*), Označavanje (eng. *Labelling, Lab*) i Uputa o lijeku (eng. *Package Leaflet, PIL*)**

U registracijskom postupku nadležno tijelo odobrava sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku koji su sastavni dio Modula 1.3.1. Detaljne upute o ispravnom navođenju informacija u SmPC - u, Lab i PIL-u predviđene su pravilnicima i regulatornim smjernicama:

- Zakon o lijekovima NN 76/13, 90/14; članci 92. – 105.
- Smjernica o sažetku opisa svojstava proizvoda <sup>[51]</sup>.
- Smjernici o informacijama na pakiranju lijekova za humanu primjenu <sup>[52]</sup>;
- Smjernici o čitljivosti označivanja i upute o lijeku za lijekove za humanu primjenu.
- Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku (QRD).

Za sve pomoćne tvari uključene u sastav lijeka i njihovo ispravno navođenje u SmPC-u, PIL-u i Lab vrijede relevantne smjernice:

- Pomoćne tvari u uputi o lijeku i pakiranju lijekova za humanu uporabu <sup>[49]</sup>
- Dodatak smjernici koji uključuje navode za pomoćne tvari i podatke koje treba navesti u uputi o lijeku <sup>[53]</sup>.

Prema Direktivi 2001/83/EZ, a ista su načela ugrađena i u naše zakone u području lijekova, uputa o lijeku mora sadržavati sve podatke s kojima bolesnik mora biti upoznat prije uzimanja lijeka. Dakle, i svi podaci o pomoćnim tvarima koji mogu utjecati na sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka, moraju biti



navedeni u uputi. Dodatak smjernici o pomoćnim tvarima u uputi o lijeku i pakiranju lijekova donosi za nekolicinu pomoćnih tvari podatke koje treba navesti u uputi o lijeku <sup>[53]</sup>. Gotovi lijek za ljudsku primjenu mora, na vanjskom i unutrašnjem pakiranju, uz naziv gotovog lijeka, djelatne tvari, farmaceutskog oblika, sadržaja (veličine) pakiranja i druge obavezne podatke, sadržavati i popis onih pomoćnih tvari koje imaju poznato djelovanje. Na vanjskom pakiranju moraju biti navedene sve pomoćne tvari u svim parenteralnim lijekovima, oftalmološkim lijekovima i pripravcima za lokalnu primjenu, koje uključuju i lijekove za inhaliranje. Za ostale lijekove, na vanjskom pakiranju i uputi trebaju biti navedene one pomoćne tvari za koje se zna da imaju poznato djelovanje. Pomoćne tvari trebaju biti navedene samo pod određenim uvjetima, ovisno o dozi i/ili količini (npr. količina natrija u najvećoj dozi premašuje 200 mg) <sup>[49]</sup>.

## 4.2 Kontrola kakvoće pomoćnih tvari

Nositelj proizvodne dozvole za proizvodnju lijekova mora proizvoditi lijekove tako da osigura njihovu prikladnost za namjeravanu uporabu te da udovoljavaju zahtjevima iz odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i da ne izlažu pacijente riziku zbog neodgovarajuće sigurnosti, kakvoće ili učinkovitosti. Da bi se pouzdano ostvario cilj kvalitete mora postojati opsežno izrađen i točno proveden sustav upravljanja kvalitetom koji obuhvaća dobru proizvođačku praksu, kontrolu kakvoće i osiguranje kvalitete. Sukladno zahtjevima dobre proizvođačke prakse koje se svi proizvođači lijekova moraju pridržavati, osnovni elementi upravljanja kvalitetom su: osiguranje kvalitete, osoblje, prostori i oprema, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kakvoće, ugovorna proizvodnja i analiza, reklamacije i povlačenje proizvoda te samoinspekcija <sup>[54]</sup>.

Nositelj proizvodne dozvole mora imati odjel kontrole kakvoće (eng. *Quality Control Department*). Odjel kontrole kakvoće mora biti neovisan od drugih odjela, a resursi odjela trebaju osigurati da se poslovi kontrole kakvoće provode efikasno i pouzdano. Kontrola kakvoće nije ograničena samo na laboratorijsko ispitivanje, već treba sudjelovati u donošenju svih odluka koje se odnose na kvalitetu proizvoda <sup>[54]</sup>. Kontrola kakvoće uključuje uzorkovanje, zahtjeve kakvoće (specifikacije) i analize, koji osiguravaju da se provode sva potrebna i odgovarajuća ispitivanja te da polazni materijali nisu odobreni za upotrebu, niti proizvodi stavljeni u promet, sve dok njihova kakvoća nije provjerena <sup>[54]</sup>.

Nakon zaprimanja, pomoćne tvari su kao polazni materijali u proizvodnji lijekova podvrgnute opsežnoj kontroli kakvoće od strane proizvođača lijeka <sup>[55]</sup>. Odjel kontrole kakvoće ima odgovornost i ovlast odobriti ili odbaciti pomoćne tvari kao i pregledati proizvodne zapise te odobriti ili odbaciti sve postupke, zahtjeve kakvoće ili izmjene u procesu koji mogu imati utjecaj na kakvoću pomoćnih tvari. Također je odgovoran za odobravanje ili odbacivanje pomoćnih tvari koje su proizvedene, prerađene, pakirane ili skladištene kod drugog ugovornog proizvođača <sup>[36]</sup>.

Sve pomoćne tvari ispituju se prema zahtjevu kakvoće (specifikaciji) koji odobrava nadležno tijelo. Farmakopejske tvari testiraju se prema zahtjevima navedenim u monografiji. Pri tome trebaju

udovoljiti zahtjevima odgovarajućih općih monografija (primjerice *Tvari za farmaceutsku uporabu, Proizvodi s rizikom od prijenosnog uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije*) i pojedinačnih monografijama, kada postoji. Glavna poglavlja pojedinačnih monografije navedena su u **Tablica 10**. Ako određena monografija još nije usklađena s trima glavnim farmakopejama (Ph. Eur., USP-NF, japanska farmakopeja [JP]), mora se dokazati ekvivalentnost za serije dobivene od tog određenog dobavljača. Prema zahtjevima GMP-a, proizvođač lijeka je dužan provesti barem jedan test za identifikaciju pomoćne tvari, dok se rezultati ispitivanja drugih parametara mogu preuzeti iz potvrde o analizi dobavljača pomoćne tvari. Ako se koriste provjereni dobavljači pomoćnih tvari, proizvođač lijeka može ograničiti neka ispitivanja na godišnje provjere. Kad ne postoji pojedinačna monografija, zahtijevana kakvoća mora se definirati, uzimajući u obzir predviđenu namjenu i povezane rizike <sup>[55]</sup>.

Dijelovi monografije	Objašnjenje/primjer
<b>Naslov monografije</b>	Naslov monografije na engleskom ili francuskom, a podnaslov na latinskom jeziku.  Naziv kemijske tvari definiran je kao međunarodno nezaštićeno ime ( <i>International Nonproprietary Name, INN</i> )
<b>Relativne atomska i molekulska masa</b>	Relativna atomska ( $A_r$ ) i molekulska masa ( $M_r$ ) nalaze se na početku svake monografije. Kemijska struktura je opisana empirijskim i strukturnim formulama
<b>Opis (Definicija)</b>	Navodi se kemijsko ime farmaceutske sirovine prema IUPAC-u. Propisan je raspon koncentracija unutar kojeg se mora kretati sadržaj tvari čije su granice utvrđene metodama navedenim u <i>Određivanju sadržaja (Assay)</i>
<b>Proizvodnja</b>	Navode se podaci o proizvodnji ljekovitih tvari prirodnog podrijetla (izvor materijala, proces proizvodnje, validacija i kontrola i sl.)
<b>Osobine</b>	Definira se izgled, miris, topljivost, stabilnost na zraku, svjetlu i vlazi, higroskopnost, kristaliničnost i polimorfizam
<b>Identifikacija</b>	Ispitivanja s kojim se potvrđuje identitet pomoćne tvari
<b>Ispitivanja</b>	Ispitivanja kojima se potvrđuje sastav drugih komponenti prisutnih u pomoćnoj tvari, npr. organska i anorganska onečišćenja, ostatna otapala
<b>Određivanje sadržaja</b>	Ispitivanje kojim se kvantificira sadržaj pomoćne tvari

<b>Čuvanje</b>	Navodi se kada su preporučeni posebni uvjeti čuvanja
<b>Označivanje</b>	Navedeni samo nužni zahtjevi na spremniku, pakiranju, popratnoj uputi uz pakiranje ili u popratnom analitičkom nalazu uz proizvod, kako je to odlučilo nadležno tijelo
<b>Upozorenja</b>	Navedena upozorenja za tvari koje mogu štetiti zdravlju ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere predostrožnosti
<b>Onečišćenja</b>	Naveden popis svih poznatih i mogućih onečišćenja, označavaju se slovima abecede
<b>Osobine povezane s posebnom namjenom</b>	Ovaj ulomak donosi obavijesti o osobinama koje su prepoznate kao bitni kontrolni parametri jedne ili više namjena tvari, kad se ona koristi kao pomoćna tvar

**Tablica 10** Sastav monografije za pomoćne tvari

Zahtjevi monografije su minimalni zahtjevi za kakvoću, identifikaciju i čistoću pomoćnih tvari. Kakvoća, identitet i čistoća svake pomoćne tvari odnose se na sigurnost uporabe. Zahtjev kakvoće treba osigurati da je sastav pomoćne tvari odgovarajući, tvari koje se smatraju onečišćenjima prihvatljivo ograničene, a pomoćna tvar nedvosmisleno identificirana kako bi se spriječila upotreba pogrešno označene pomoćne tvari. Pomoćne tvari koji su prikladno identificirane, odgovarajuće čistoće i koje se koriste unutar odgovarajućeg konteksta (npr. količina i put primjene) općenito se smatraju sigurnim za korištenje. Norme kakvoće predstavljene monografijama valjane su samo kada su dotični proizvodi izrađeni u okviru odgovarajućeg sustava kakvoće. Sustav kakvoće mora osigurati da proizvodi dosljedno udovoljavaju farmakopejskim zahtjevima<sup>[11]</sup>.

Svaka monografija pomoćne tvari može predstavljati nekoliko fizikalnih ili kemijskih stupnjeva materijala (npr. molekularna masa polimera, stupanj supstitucije, raspodjela veličine čestica, morfologija) i primjenjivati se za kontrolu kakvoće pomoćne tvari od više proizvođača. Alternativni proizvođači često koriste različite puteve sinteze ili tehnike pročišćavanja koje mogu dovesti do razlika u fizikalnim svojstvima (npr. temperatura taljenja, kristaliničnost, gubitak sušenjem, veličina čestica) ili kemijskom profilu (npr. tagovi onečišćenja). Obzirom da je način proizvodnje pomoćne tvari najčešće poslovna tajna, a monografije pružaju samo temeljne zahtjeve za rutinsku provjeru kakvoće, veliki se naponi ulažu u dodatna ispitivanja tijekom razvoja lijeka za identifikaciju kritičnih svojstava materijala

ključnih pomoćnih tvari <sup>[20]</sup>. U nastavku je naveden pregled čestih farmakopejskih metoda u kontroli kakvoće pomoćnih tvari namijenjeni za identifikaciju, ispitivanje čistoće, određivanje sadržaja i utvrđivanje osobina povezanih s posebnom namjenom.

#### **IDENTIFIKACIJA**

- 2.2.7 Optička skretnja
- 2.2.12 Vrelište
- 2.2.14 Talište – kapilarna metoda
- 2.2.15 Talište – metoda otvorene kapilare
- 2.2.16 Talište – trenutačna metoda
- 2.2.18 Krutište
- 2.2.24. Spektrometrija apsorpcije infracrvenog zračenja
- 2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja
- 2.2.27. Tankoslojna kromatografija
- 2.2.43. Spektrometrija masa
- 2.2.40. Spektroskopija apsorpcije bliskog infracrvenog zračenja
- 2.2.43 Spektroskopija masa
- 2.2.32. Gubitak sušenjem
- 2.3.1 Reakcija identifikacije iona i funkcionalnih skupina
- 2.4.22 Određivanje sastava masnih kiselina plinskom kromatografijom
- 2.5.1 Kiselinski broj
- 2.5.2 Esterski broj
- 2.5.3 Hidroksilni broj
- 2.5.4 Jodni broj
- 2.5.5 Peroksidni broj
- 2.5.6 Saponifikacijski broj
- 2.5.12 Voda:poulumikro određivanje

#### **ISPITIVANJA**

- 2.2. Fizičke i fizikalno-kemijske metode**
- 2.2.1. Bistrina i stupanj opalescencije tekućina
- 2.2.2. Stupanj obojenosti tekućina
- 2.2.3. Potenciometrijsko određivanje pH
- 2.2.4. Približan pH otopina
- 2.2.7. Optička skretnja
- 2.2.22 Spektrometrija atomske emisije
- 2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije
- 2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja
- 2.2.28 Plinska kromatografija
- 2.2.29 Tekućinska kromatografija
- 2.2.32. Gubitak sušenjem
- 2.2.38 Provodnost
- 2.4. Utvrđivanje graničnih vrijednosti**
- 2.4.1. Amonijak
- 2.4.2. Arsen
- 2.4.3. Kalcij
- 2.4.4. Kloridi
- 2.4.5. Fluoridi
- 2.4.6. Magnezij
- 2.4.7. Magnezij i zemnoalkalijski metali

- 2.4.8. Teški metali
- 2.4.9. Željezo
- 2.4.10. Olovo u šećerima
- 2.4.11. Fosfati
- 2.4.12. Kalij
- 2.4.13. Sulfati
- 2.4.14. Sulfatni ostatak
- 2.4.15. Nikal u poliolima
- 2.4.16. Ukupan pepeo
- 2.4.17. Aluminij
- 2.4.18. Slobodan formaldehid
- 2.4.20. Određivanje elementarnih onečišćenja
- 2.4.24 Identifikacija i kontrola ostatnih otapala

#### **2.5 Određivanja**

- 2.5.1 Kiselinski broj
- 2.5.2 Esterski broj
- 2.5.3 Hidroksilni broj
- 2.5.4 Jodni broj
- 2.5.5 Peroksidni broj
- 2.5.6 Saponifikacijski broj
- 2.5.29 Sumporov dioksid
- 2.5.30 Oksidirajuće tvari
- 2.5.32 Voda:mikro određivanje
- 2.6.12 Mikrobiološki pregled nesterilnih proizvoda: ispitivanja brojanjem mikroorganizama
- 2.6.14 Bakterijski endotoksini (BET)

#### **ODREĐIVANJE SADRŽAJA**

- 2.2.19. Amperometrijska titracija
- 2.2.20. Potenciometrijska titracija
- 2.2.27. Tankoslojna kromatografija
- 2.2.28. Plinska kromatografija
- 2.2.29. Tekućinska kromatografija
- 2.5.6 Saponifikacijski broj
- 2.5.9 Određivanje dušika metodom razgradnje u sulfatnoj kiselini

#### **OSOBINE POVEZANE S POSEBNOM NAMJENOM**

- 2.2.9 Određivanje viskoziteta metodom kapilarnog viskozimetra
- 2.2.9 Određivanje viskoziteta metoda s rotirajućim viskozimetrom
- 2.9.26 Određivanje specifične površine adsorpcijom plinova
- 2.9.31 Analiza veličine čestica laserskom svjetlosnom difrakcijom
- 2.9.34 Nasipna i protresna gustoća prašaka
- 2.9.36 Protočnost praškova
- 2.9.38 Procjena distribucije veličine čestica primjenom analitičkog prosijavanja

#### 4.2.1 Opis, proizvodnja i osobine

Iskazima pod naslovom *Opis* službeno se opisuje tvar, dok *Osobine* donose informacije o izgledu i topljivosti i nisu obvezujući zahtjevi. Poglavlje *Proizvodnja*, ukoliko je navedeno, skreće pažnju na pojedine vidove proizvodnog postupka koji nisu nužno sveobuhvatni, no za proizvođača su obvezujući<sup>[11]</sup>. Navedena poglavlja monografije pomažu ograničiti pomoćnu tvar na određenu kemijsku strukturu, izvornu tvar ili proizvodni proces<sup>[20]</sup>. Primjerice u monografiji kalcijevog hidrogenfosfat dihidrata se pod naslovom *Opis* navodi da bi sadržaj  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  trebao biti od 98,0 posto do 105,0 posto. Mikrokrystalinična celuloza je opisana kao pročišćena, djelomično depolimerizirana celuloza koja se proizvodi obradom  $\alpha$ -celuloze, dobivene kao pulpa od vlaknastog biljnog materijala, mineralnim kiselinama. Time je ograničen proizvodni proces i izvorna tvar iz kojeg se mikrokrystalinična celuloza može pripravljeti. U monografiji povidona opisano je da se sastoji od linearno povezanih polimera 1-etilenpirolidin-2-ona. Dodatno, navedeno je da se različite vrste povidona razlikuju u viskoznosti otopine što se iskazuje kao K-vrijednost i time se upućuje na postojanje različitih kemijskih stupnjeva povidona.

#### 4.2.2 Identifikacija

Identifikacija je prvi korak u farmaceutskoj kontroli kakvoće djelatnih i pomoćnih tvari. Za farmakopejske pomoćne tvari, u monografijama je poglavlje *identifikacije* podijeljeno na prvorednu (prvu) i drugorednu (druga) identifikaciju. Potvrda identiteta može se provesti izborom postupaka prve ili druge identifikacije. Na taj se način daje mogućnost odabira između zahtjevnijih instrumentalnih metoda u kombinaciji s jednostavnijim metodama. Stoga, izbor postupka identifikacije ovisi o opremljenosti laboratorija. Analitički postupci identifikacije obuhvaćaju:

- Spektrometriju apsorpcije infracrvenog zračenja
- Identifikacija iona i funkcionalnih skupina (npr. identifikacija natrija, klorida, silikata)

- Određivanje fizičkih konstanti (npr. tališta, vrelišta, krutišta, optičke skretanje, relativne gustoće, indeksa loma i viskoznosti)
- Određivanje kemijskih veličina (npr. kiselinski broj, jodni broj, peroksidni broj)
- Tankoslojnu kromatografiju
- Spektrometriju apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja (UV-Vis spektrofotometrija)

Kao prvoredna identifikacija najčešće se koristi infracrvena spektrofotometrija (IR) kojom se identitet ispituje pomoću spektralnih apsorpcijskih vrpca. Tom se tehnikom uzorak može nedvojbeno analizirati jer svaka molekula ima jedinstven IR spektar. Dobiveni spektar se uspoređuje sa spektrom standarda i time se dobiva najkvalitetniji dokaz identiteta tvari <sup>[56]</sup>. Osim IR spektrofotometrije, dovoljno je provesti jednu kemijsku reakciju opisanu u poglavlju identifikacija iona i funkcionalnih skupina u farmakopejskim općim metodama analize ili odrediti pojedinu fizičku konstantu ispitivane tvari. Metode određivanja fizičkih konstanti opisane su u Ph.Eur. poglavlju 2.2 *Fizičke i fizikalno-kemijske metode*. U drugorazrednoj identifikaciji, osim potvrde identiteta specifičnim ili selektivnim kemijskim reakcijama, često se koriste tankoslojna kromatografija, UV-Vis spektrofotometrija i metode određivanja karakterističnih fizikalnih svojstava. U usporedbi s IR spektrofotometrijom, UV-Vis nema visoki stupanj specifičnosti no usklađenost s IR i UV-Vis spektrofotometrijom, što je zahtjev u velikom broju monografija, ne ostavlja sumnju u pogledu potvrde identiteta ispitivanog uzorka <sup>[56]</sup>. Kod pomoćnih tvari koje u sastavu imaju slobodne kiseline poput kalijevog stearata, identifikacija je moguća određivanjem kemijskih veličina poput kiselinskog broja. Metode određivanja kemijskih veličina opisane su u Ph.Eur. poglavlju 2.5 *Određivanja*.

Određivanje fizičkih konstanti (poput tališta, krutišta, vrelišta, specifičnog optičkog zakretanja), kemijske reakcije stvaranja karakteristično obojenih produkata ili taloga, određivanje kemijskih veličina (hidroksilni, saponifikacijski, esterski i jodni broj) te ispitivanje pomoću tankoslojne kromatografije pripadaju jednostavnijim metodama identifikacije. Metode identifikacije iz monografija pomoćnih tvari koje se često nalaze u sastavu suhih oralnih oblika prikazane su u **Tablica 11**. Pored metode identifikacija, u zagradi je naznačeno poglavlje iz Ph.Eur. u kojem je metoda opisana.

<b>POMOĆNA TVAR</b>	<b>IDENTIFIKACIJA / METODA</b>
<b>ANORGANSKE KRUTE TVARI</b>	
Natrijev klorid, NaCl	Reakcija identifikacije iona i funkcionalnih skupina, natrij i kloridi (2.3.1)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, SiO <sub>2</sub>	Reakcija identifikacije iona i funkcionalnih skupina, silikati (2.3.1)
Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, CaHPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O	Kemijska reakcija stvaranja taloga i karakterističnog obojenja Odgovara zahtjevu za sadržaj
Titanijev dioksid, TiO <sub>2</sub>	Kemijska reakcija promjene boje tijekom zagrijavanja i stvaranje karakterističnog obojenja
<b>ORGANSKE KRUTINE</b>	
Laktoza hidrat	Spektrofotometrija apsorpcije infracrvenog zračenja (2.2.24) Tankoslojna kromatografija (2.2.27) Kemijska reakcija stvaranja karakterističnog obojenja Voda
Celuloza, mikrokristalinična	Kemijska reakcija stvaranja karakterističnog obojenja Određivanje stupanja polimerizacije (2.2.9.)
Saharoza	Spektrofotometrija apsorpcije infracrvenog zračenja (2.2.24) Tankoslojna kromatografija (2.2.27)
Sorbitol	Pregled kromatograma dobivenih u određivanju sadržaja Određivanje tališta – kapilarna metoda (2.2.14) Tankoslojna kromatografija (2.2.27). Specifična optička skretnja (2.2.7)
Škrob, prethodno geliran	Mikroskopska identifikacija Kemijska reakcija stvaranja karakterističnog obojenja
<b>ANORGANSKO – ORGANSKE KRUTINE</b>	
Kalcijev stearat	Krutište (2.2.18) Kiselinski broj (2.5.1) Usporedba kromatograma dobivenog u određivanju masnih kiselina Reakcija identifikacije iona i funkcionalnih skupina, kalcij (2.3.1)
Kopovidon	Spektrofotometrija apsorpcije infracrvenog zračenja (2.2.24) Kemijska reakcija stvaranja karakterističnog obojenja
Krospovidon	Spektrofotometrija apsorpcije infracrvenog zračenja (2.2.24) Kemijska reakcija stvaranja karakterističnog obojenja Gubitak sušenjem za razlikovanje tipa A i tipa B
Magnezijev stearat	Krutište (2.2.18) Kiselinski broj (2.5.1) Usporedba kromatograma dobivenog u određivanju masnih kiselina Kemijska reakcija stvaranja taloga
Talk	Spektrofotometrija apsorpcije infracrvenog zračenja (2.2.24) Kemijska reakcija stvaranja taloga Ostatak dobiven u identifikacijskom ispitivanju B daje reakciju silikata

**Tablica 11** Pregled metoda identifikacije odabranih farmakopejskih pomoćnih tvari



#### 4.2.2.1 Infracrvena spektroskopija u bliskom infracrvenom području (NIR)

Za ispitivanje identiteta sve veći broj proizvođača lijeka rutinski primjenjuje infracrvenu spektroskopiju u bliskom infracrvenom području (eng. *Near InfraRed Spectroscopy*, NIRS). Jedna od glavnih prednosti NIR-a je minimalna potreba za pripremom uzorka. Mjerenje se može provesti izravno kroz staklo ili otvoreni spremnik. Metoda uključuje mjerenje nepoznatog uzorka i usporedba njegovog spektra s referentnim spektrom u spektralnoj biblioteci poznatih i dobro karakteriziranih pomoćnih tvari. Pokazalo se da je NIR dobra alternativa klasičnim testovima identiteta, na primjer onima opisanim u Ph. Eur. NIR daje otisak kemijske i fizičke kvalitete sirovine i osjetljiva je tehnika za detekciju razlika među serijama <sup>[55]</sup>. Osnovno načelo NIR-a i primjeri primjene u kontroli kakvoće pomoćnih tvari opisani su u nastavku.

##### 4.2.2.1.1 Osnovno načelo NIR-a

Spektroskopija je znanstvena disciplina koja proučava interakciju svjetlosti i čestica. Kada svjetlost reagira s česticama, svjetlosni fotoni mogu biti apsorbirani, raspršeni ili uopće ne reagirati s materijom već samo proći kroz nju. Svijetlo može biti različitih valnih duljina, ovisno o dijelu elektromagnetnog spektra. Infracrvena svjetlost pokriva dio spektra elektromagnetnog zračenja koje obuhvaća valne duljine od 780 – 500 000 nm, a može se podijeliti na blisko infracrveno (NIR – *near infrared*), srednje infracrveno (MIR- *middle infrared*) i daleko infracrveno (FIR-*far infrared*). U području bliskog infracrvenog zračenja događaju se elektronski prijelazi nižih energija kao i neke promjene u vibracijskim, odnosno rotacijskim razinama molekula. Srednje područje infracrvenog zračenja je ono u kojem se uglavnom nalaze vibracijsko-rotacijske promjene većine molekula, pa je to područje od posebne važnosti u identifikaciji. U području dalekog infracrvenog zračenja opažaju se mnoge čiste promjene u rotacijskim razinama u molekuli. Apsorpcije u infracrvenom području općenito odgovaraju promjenama u vibracijskim i rotacijskim razinama u molekuli, a do nje dolazi kada frekvencija promjenjivog električnog polja postigne moguću promjenu frekvencije vibracije ili rotacije molekule. U pravilu, molekula može apsorbirati zračenje ako u trenutku apsorpcije postoji promjena dipolnog

momenta. Ako pak ta promjena u raspodjeli naboja ne postoji, u molekuli ne dolazi do interakcije s električnom komponentom zračenja, pa se energija ne može prenijeti na molekulu. Molekulske vibracije obuhvaćaju istezanja kod kojih dolazi do oscilacija uzduž međunuklearne osi i deformacije kod kojih dolazi do promjene kuta između dviju veza koje vibriraju. Energija NIR zračenja može prijeći na molekulu pri čemu ona prelazi iz osnovnog u više energetske stanje. Prijelaz između osnovnog stanja i prvog energetskog nivoa naziva se osnovna (fundamentalna) vibracija, dok se prijelazi koji se događaju između osnovnog stanja i drugog, trećeg ili viših energetskih nivoa nazivaju vrpce viših tonova. NIR regiju karakteriziraju vrpce viših tonova (harmonika) i kombinacijske vrpce funkcionalnih skupina -CH, -NH, -OH i -SH koje su slabijeg intenziteta od osnovnih vibracija. Vrpce viših tonova opažaju se kao vrpce opadajućeg intenziteta pri čemu je prva vrpca 2-10 puta slabija od osnovne vrpce. U višeatomskim molekulama, dvije ili više vibracija mogu uzajamno djelovati tako da izazovu istovremene energetske promjene koje dovode do apsorpcijskih vrpce koje se nazivaju kombinacijske vrpce čija je frekvencija zbroj međusobnih frekvencija <sup>[57]</sup>.

Spektralna vrpca je definirana sa tri parametra: položaj, visina ili intenzitet i širina. Položaj trake je određen valnom dužinom, dok visina i širina spektralne vrpce ovisi o intenzitetu rasipanja zračenja zbog razlika u veličini čestica ispitivanog materijala, intenziteta refleksije sa površine i položaja osnovne spektralne linije. Formirane vrpce na pojedinim valnim duljinama trebaju pokazati razliku li se pojedini spektri po svom izgledu, položaju i širini spektralnih vrpce, te ima li razlika u formiranim vrpce u smislu prisutnosti pojedinih kemijskih skupina ili spojeva. Određivanjem položaja vrpce može se odrediti kojim funkcionalnim skupinama odgovaraju, dok je analiza visina i širina vrlo složena zbog preklapanja apsorpcijskih vrpce. Zbog toga je nužna odgovarajuća matematička obrada podataka kako bi se došlo do informacija o fizikalnim i kemijskim karakteristikama uzorka.

Interakcija između atoma u različitim molekulama mijenjaju vibracijska energetska stanja i izazivaju pomicanje postojećih apsorpcijskih vrpce i stvaranje novih uslijed promjena u kristalnoj strukturi. Time je omogućeno da se razlikuju kristalne forme i određuju svojstva materijala poput gustoće, čvrstoće ili elastičnosti <sup>[57]</sup>.

Različiti sastojci ispitivanog uzorka apsorbiraju elektromagnetno zračenje na različitim frekvencijama i različitim intenzitetom, stoga se određivanje sadržaja temelji na mjerenju energije zračenja koje ispitivani uzorak propušta ili reflektira. Slabljenje intenziteta upadnog zračenja je opisano Lambert – Beerovim zakonom prema kojem je koncentracija uzorka koji apsorbira direktno proporcionalna mjerenoj apsorbanciji <sup>[58]</sup>.

$$A = \epsilon lc = -\log \frac{I}{I_0} = \log \frac{1}{T}$$

gdje je:

$I_0$  –intenzitet svjetla kroz praznu kivetu

$I$  – intenzitet svjetla kroz uzorak

$A$  –apsorpcija

$\epsilon$  –molarna apsorptivnost

$l$  – duljina puta

$c$  – koncentracija analita

#### **4.2.2.1.2 Kemometrija**

Budući da NIR spektar sadrži velik broj vrpca koje se preklapaju i sadrže informacije o fizikalnim i kemijskim svojstvima svih sastojaka uzorka, kvantitativna i kvalitativna analiza moguća je jedino uz kemometrijske metode kojima se dobivaju relevantne informacije, a uklanjaju interferirajući parametri. Kemometrija se definira kao kemijska disciplina koja koristi matematičke i statističke metode za dizajniranje ili odabir optimalnih postupaka mjerenja i dobivanja maksimalnog broja informacija analizom dobivenih podataka. Kemometrija se u farmaceutskoj tehnologiji najčešće povezuje s vibracijskim spektroskopskim tehnikama poput infracrvene spektroskopije, spektroskopije u bliskom infracrvenom području i Raman spektroskopije. Kemometrijske tehnike obuhvaćaju multivarijatne metode analize kojima se istovremeno analiziraju podaci koji pripadaju različitim

varijablama. Multivarijatna metoda analize podataka može biti kvalitativna ili kvantitativna. Za utvrđivanje točnog kvantitativnog odnosa između količine sastojka i mjerenih varijabli potrebna je izrada umjernog modela. Umjerni model može biti linearan ili nelinearan. Najčešći nelinearni modeli su: analiza glavnih komponentata (eng. *principal component analysis*, PCA), višestruka linearna regresija (eng. *multiple linear regression*, MLR), faktorska analiza (eng. *factor analysis*, FA) i analiza najmanjih kvadrata (eng. *partial least square*, PLS). Umjerni model daje nam matematički odnos između NIR signala i svojstva koji se prate <sup>[59]</sup>.

Opsežno i sveobuhvatno stvaranje knjižnica je ključno za točnu interpretaciju NIR spektara. Općenito, NIR knjižnica se može proizvesti obukom sustava da prepozna ono što je reprezentativno za uzorak. Međutim, budući da na NIR spektre utječe sadržaj vlage, veličina i gustoća čestica, sve metode koje se koriste pri stvaranju knjižnice zahtijevaju posebnu pažnju kako bi se osiguralo da se koriste reprezentativni materijali. Trošak pripreme i održavanja knjižnice često se prepoznaje kao jedan od najznačajnijih troškova poslovanja <sup>[59]</sup>.

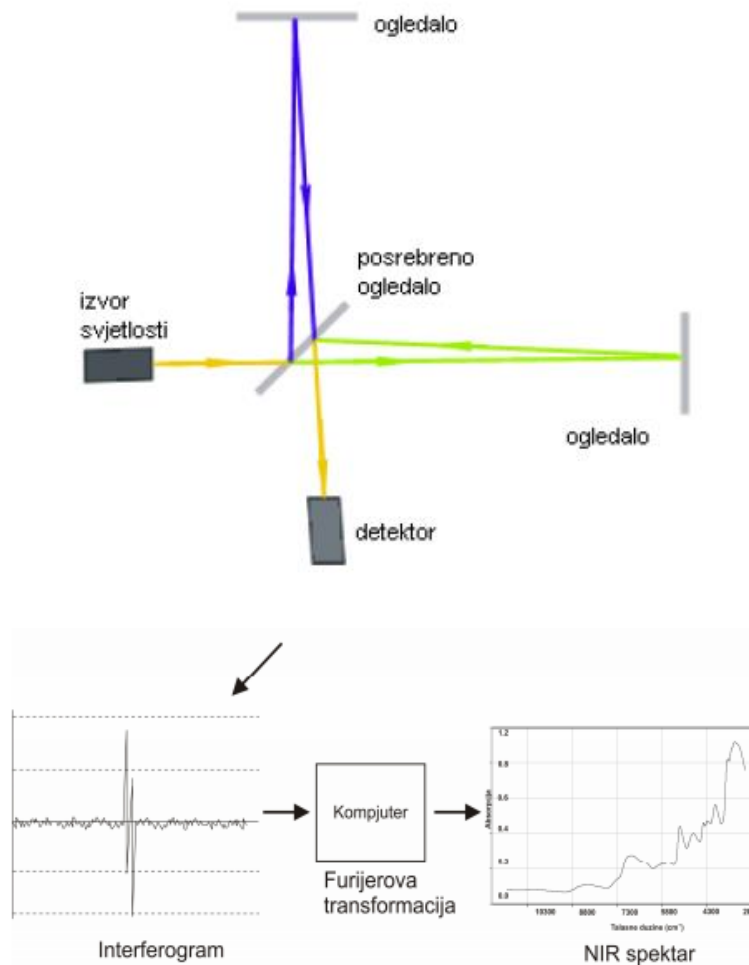
#### **4.2.2.1.3 NIR instrument**

Instrument za NIR spektroskopiju se sastoji od sljedećih dijelova: izvor svjetlosti, monokromator koji omogućuje izbor valne duljine (frekvencije) mjerenja, držač uzorka i detektor koji dopušta mjerenje transmisije ili refleksije (**Slika 5**). Detektori mogu biti izrađeni od silicija, olovnog sulfida (PbS) ili indij galij arsenida (InGaAs). Uobičajeni izvor svjetlosti je halogena volfram lampa. Monokromator može biti filter, prizma ili difrakcijska rešetka (disperzijski NIR spektrofotometar) ili interferometar (spektrometar s Furijerovom transformacijom – FT). Izvor emitira *near infrared* zračenje tj. svjetlost. Svjetlost nakon toga dolazi do *beam splitter*, što je zapravo polupropusno posrebrano ogledalo koje jedan dio svjetlosti propušta, a drugi dio reflektira. Reflektirana svjetlost dolazi do fiksnog ogledala sa kojeg se opet reflektira na *beam splitter*. Isti put prolazi dio svjetlosti koje *beam splitter* propušta, ono dolazi do pomičnog ogledala sa kojega sa opet reflektira na *beam splitter*. Kako je ogledalo do kojega dolazi propuštena svjetlost pomično, ono se pomiče do pozicije u kojoj oba dijela svjetlosti prelaze isti

put od *beam splitter*a i natrag, tj. interferiraju. Takva zraka koja je nastala interferencijom dva dijela svjetlosti, tada dolazi na uzorak, te s njega na detektor. Signal koji detektor prima, interferogram, predstavlja intenzitet NIR zračenja koji ovisi o poziciji pomičnog ogledala. Matematička obrada interferograma – Fourierova transformacija – rezultira tzv. *single channel* spektrom. Odnos *single channel* spektra i referentnog spektra (*background spektar*) daje spektar koji je jednak spektru snimljenom na uobičajen način. NIR spektar nastaje kao proizvod srednje vrijednosti većeg broja skeniranja uzorka kako bi se što je moguće više povećao odnos između signala i šuma. Sam spektar je jako širok i nema specifičnosti i sadrži srednju informaciju unutar analizirane regije. Kako bi se došlo do željenih informacija potrebno je uraditi kvalitativnu i kvantitativnu analizu spektra primjenom kemometrijskih metoda<sup>[60]</sup>.

#### **4.2.2.1.4 Regulatorni aspekt NIR analize**

NIR spektroskopija ima veliki broj prednosti u odnosu na druge analitičke tehnike, te stoga nudi mnoge zanimljive perspektive u farmaceutskoj analizi. Znanstvena utemeljenost ove tehnologije uspostavljena je za različite primjene i opravdana je velikim brojem objavljenih znanstvenih članaka. Međutim, za rutinsku analizu moguće ju je primjenjivati tek nakon odobrenja nadležnog regulatornog tijela. Glavne farmakopeje su općenito usvojile NIR tehnike pa tako Ph.Eur. i USP/NF sadržavaju opće poglavlje o infracrvenoj spektroskopiji u bliskom infracrvenom području u kojima su navedene samo ograničene smjernice u smislu razvoja i potvrđivanja zahtjeva. Mnogi proizvođači lijekova su uspješno implementirali NIR spektrometre u laboratorije za kontrolu kakvoće za rutinsku upotrebu u identifikaciji i kvalifikaciji sirovina. To je moguće jer farmakopeje dopuštaju proizvođačima korištenje nemonografskih metoda uz uvjet da su validirane kako je propisano ICH smjernicama Q2A i Q2B<sup>[57]</sup>.



Slika 5 Načelo rada uređaja za FT NIR spektroskopiju

#### 4.2.2.1.5 Primjena NIR spektroskopije

NIR spektroskopija ima širok raspon primjena za kemijsku, fizikalnu i procesnu analizu, na primjer <sup>[59]</sup>:

Kemijska analiza:

- Identifikacija djelatnih tvari, pomoćnih tvari, ljekovitih oblika, međuproizvoda, materijala za pakiranje.
- Kvalifikacija djelatnih tvari, pomoćnih tvari, ljekovitih oblika, međuproizvoda i materijala za pakiranje, uključujući usporedbu spektara različitih serija i procjenu promjene dobavljača.

- Kvantitativna analiza djelatnih tvari u matrici uzorka, određivanje kemijskih vrijednosti poput hidroksilnog broja, određivanje apsolutnog sadržaja vode, određivanje stupnja hidroksilacije i kontrola sadržaja otapala.

Fizikalna analiza:

- Kristalni oblik i kristaliničnost, polimorfizam, otapala, veličina čestica, sadržaj vlage.
- Raspadljivost, tvrdoća;
- Svojstva filma.

Procesna analiza:

- Praćenje i kontrola fizikalnih i kemijskih svojstava međuproizvoda i proizvoda tijekom proizvodnih procesa poput kristalizacije, miješanja, granulacije, vlažne granulacije, oblaganja i tabletiranja;
- *In-line* (analiza se odvija u realnom vremenu, omogućava mjerenje *in situ*, bez uzorkovanja), *on-line* (analiza uključuje uzorkovanje, analizu i vraćanje uzoraka u proces proizvodnje), *at-line* (analiza se provodi u laboratoriju u mjestu proizvodnje) analiza;
- Brza kvalitativna i kvantitativna analiza spojeva koji sudjeluju u procesu;
- Kontrola i otkrivanje završne točke procesa.

#### 4.2.2.1.6 Primjeri primjene NIR-a iz literature u analizi pomoćnih tvari

Objavljen je velik broj znanstvenih članaka o razvijenim NIR metodama koje se primjenjuje u različite svrhe i u mnogim djelatnostima, od farmaceutske industrije do prehrambene, šumarske, grafičke ili agronomske djelatnosti. Najveći dio njih bavi se primjenom NIR-a u identifikaciji, procesnoj analitičkoj tehnologiji (PAT) i utvrđivanju varijabilnosti polaznih materijala. NIR je prepoznata kao nezamjenjiva metoda u analizi polaznih sirovina koje ulaze u proces proizvodnje lijekova<sup>[57]</sup>. Spektar određene serije pomoćne tvari se uspoređuje sa spektralnim potpisom iz opsežne knjižnice materijala od interesa. Ako se ispitivana serija podudara sa spektralnim svojstvima standarda knjižnice, potvrđuje se identitet

ispitivane serije. Ebube i sur. opisali su primjenu NIR-a u razlikovanju tri Avicel® proizvoda (mikrokristalinična celuloza [MCC] PH-101, PH-102, and PH-200) u obliku prašaka i u komprimiranim tabletama s i bez lubrikanta (magnezijevog stearata). U istom istraživanju određen je sadržaj magnezijevog stearata u tabletama i tvrdoća tableta koje su proizvedene komprimiranjem pri različitim silama kompresije<sup>[61]</sup>. U literaturi je opisana brza, nedestruktivna identifikacija i razlikovanje bezvodne laktoze od laktoze hidrata<sup>[62]</sup>. Kreft i sur. opisali su primjenu NIR-a u kombinaciji s kemometrijskim metodama (engl. *principal components analysis*, PCA i engl. *soft independent modelling of class analogies*, SIMCA) u analizi polivinilpirolidona (PVP). Razvijena metoda se pokazala uspješnom u određivanju stupnja PVP-a, identifikaciji i detekciji vlage te je omogućila prepoznavanje serija polaznih sirovina koje su imale viši sadržaj vode od postavljenih granica u zahtjevu kakvoće<sup>[63]</sup>. Yoon i sur. su razvili NIR metodu za identifikaciju 15 organskih otapala. Dodatno, pokazano je da se stvorena spektralna knjižnica organskih otapala može direktno prenositi između različitih instrumenata<sup>[64]</sup>.

Veličina čestica ima velik utjecaj na protjecanje i svojstva kompresibilnosti, a može mijenjati svojstva gotovog lijeka poput oslobađanja i integriteta tableta. Velik broj objavljenih znanstvenih članaka opisuje primjenu NIR-a u određivanju veličine čestica različitih uzoraka laktoze hidrata. NIR se pokazala uspješnom u kvantitavnom određivanju malih količina kristalinične laktoze u smjesi kristalinične i amorfne laktoze<sup>[65]</sup>. Varijabilnost u veličini čestica može utjecati na vrijeme miješanja potrebno za postizanje homogenosti. Lee i sur. su opisali kontrolu postupka miješanja pomoću NIR *in-line* praćenja varijabilnosti u veličini čestica laktoze<sup>[66]</sup>. Kauffman i sur. pokazali su da je NIR metoda za magnezijev stearat monohidrat i dihidrat (razvijena pomoću uzoraka magnezijevog stearata s poznatom količinom monohidrata i dihidrata) bila osjetljivija i točnija od tradicionalne termogravimetrijske analize gubitka mase pri sušenju (eng. *loss on drying*, LOD) koji se često koristi kao referentna metoda<sup>[67]</sup>.

Sadržaj vode u pomoćnoj tvari može biti kritično svojstvo materijala. Prisutnost vlage u djelatnoj tvari i pomoćnim tvarima može utjecati na pojedine operacije u proizvodnji poput granulacije ili sušenja. Vlaga značajno utječe na mehanička svojstva punila poput mikrokristalinične celuloze ili laktoze. Voda



u porama mikrokristalinine celuloze djeluje kao unutarnje sredstvo za povećanje skliskosti i tako smanjuje varijacije gustoće tableta jer dolazi do boljeg prijenosa sile kompresije. Bezvodna laktoza se u prisutnosti vlage pretvara u  $\alpha$ -laktoza hidrat. NIR spektroskopija je pogodna za mjerenje vlage jer voda pokazuje jake NIR apsorpcijske vrpce. *In-line* NIR se koristi za određivanje sadržaja vode i drugih kvalitativnih svojstava tijekom sušenja poput određivanje krajnje točke sušenja, ostatnih otapala i veličine čestica granula <sup>[68-69]</sup>.

#### 4.2.2.2 Ramanova spektroskopija

Raman spektroskopija je oblik vibracijske spektroskopije. Slično IR apsorpcijskim tehnikama, Ramanova spektroskopija mjeri frekvencije vibracija različitih dijelova molekule. Te frekvencije ovise o jačini veze i masi vezanih atoma kao i o drugim faktorima poput intramolekularnih interakcija. Za razliku od FTIR i NIR-a, koji su apsorpcijske tehnike, Raman je tehnika raspršenja. Uzorak se osvjetljuje intenzivnom svjetlošću jedne valne duljine (monokromatsko svjetlo). Uslijed interakcije elektromagnetnog zračenja s molekulama tvari dolazi do raspršenja svjetlosti. Pri tome je najveći dio raspršenog zračenja iste energije kao i ulazno zračenje (Rayleigh raspršenje) i naziva se elastično raspršenje. Dio raspršenog zračenja je neelastično odnosno ima manju energiju od ulaznog zračenja (Stokesovo raspršenje) ili veću energiju od ulaznog zračenja (anti-Stokesovo raspršenje). Energija raspršenog zračenja promijenjena je za iznos koji odgovara energiji pojedinog rotacijskog i vibracijskog prijelaza. Stokesovo i anti-Stokesovo raspršenje ovise o promjeni polarizabilnosti molekula u vremenu, pa Ramanov spektar pokazuje samo one vibracije i rotacije molekula koje mijenjaju polarizabilnost molekule. FTIR i NIR zahtijevaju promjenu dipola u vibracijskoj vezi prilikom apsorpcije, dok kod Ramanovog raspršenja treba doći do promjene polarizabilnosti molekule. Molekula kod koje dolazi do promjene polarizabilnosti i daje Ramanov spektar, ne znači nužno da će pokazati aktivnost u FTIR i NIR području. Mnoge apsorpcije koje su slabe u FTIR su jake u Ramanu, stoga su srednji IR i Raman komplementarne

tehnike. Simetrične vibracije uzrokuju intenzivne Ramanove linije, za razliku od nesimetričnih vibracija koje su često slabe ili nevidljive<sup>[70]</sup>.

Jedna od najvećih prednosti Ramana pred drugim tehnikama je jednostavnost uzorkovanja. Staklo, plastične folije i voda slabo raspršuju Ramanovo zračenje, stoga je snimanje moguće preko ambalaže. Ramansko uzorkovanje je beskontaktno i nedestruktivno. Moguće je ispitivanje analita u vodenim otopinama. Glavna prednost Ramana u usporedbi s NIR-om je neosjetljivost na fizikalnu formu uzorka. Zbog toga je interpretacija spektra puno jednostavnija. Ramanova mjerenja mogu biti ograničena fluorescencijom koja zasjenjuje Stockesovo raspršenje, a do koje dolazi kada molekula pri povratku u osnovno elektronsko stanje, osim gubitka energije otpuštanjem topline, emitira zračenje<sup>[70]</sup>.

#### 4.2.2.2.1 Primjena Raman spektroskopije

Primjena Raman spektroskopije opisana je u identifikaciji polaznih sirovina za što je potrebno izgraditi opsežnu knjižnicu Raman spektara, kvantitativnom određivanju aktivnih tvari u različitim formulacijama, analizi polimorfnih formi i procesnoj analizi (PAT)<sup>[70]</sup>. Ramanova spektroskopija je u manjoj mjeri korištena u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi pomoćnih tvari uglavnom zato što slabo raspršuju Ramanovo zračenje (nearomatski, nekristalni materijali) u usporedbi s djelatnim tvarima koji su često aromatske heterociklične molekule<sup>[71][20]</sup>.

Raman spektroskopija se koristi za otkrivanje polimorfizma jer svaki polimorfni oblik ima jedinstveni Raman spektar. Osim razlika između različitih kristalnih oblika, moguće je razlikovati kristalne od amorfne oblika. Amorfne krutine mogu dovesti do određenih problema u gotovom lijeku poput niske topljivosti što mijenja bioraspoloživost lijeka. Dodatno, tijekom obrade kristalnih materijala postupcima poput mljevenja, kompresije ili miješanja može doći do prijelaza u amorfni oblik koji ima utjecaj na konačni učinak farmaceutskog proizvoda. Zbog toga je kvantitativna analiza niskih razina amornog materijala važan dio farmaceutskog razvoja. Primjena Ramana je opisana u kvantitativnoj analizi male količine amorfne laktoze u mljevenom prahu laktoze primjenom kemometrijskih metoda

[72]. Na primjeru bezvodne laktoze, izložene tijekom 24 h relativnoj vlažnosti od 95%, pokazana je primjena Ramana u praćenju prijelaza bezvodne laktoze u laktozu hidrat [73].

Clarke i sur. opisali su uporabu Ramana i NIR-a u analizi heterogenih smjesa suhih oralnih oblika. Raman spektroskopija se pokazala korisnijom u identificiranju različitih polimorfnih oblika, djelatnih tvari i anorganskih supstancija, dok je NIR pokazao prednost u otkrivanju sličnih vrsta ugljikohidrata, sadržaja vlage i različitih stanja hidratacije [74]. Općenito, prednosti i nedostaci NIR i Raman spektroskopije prikaza su u **Tablici 12**.

Modifikacije Ramanove spektroskopije poput spektroskopije površinski pojačanog Ramanovog raspršenja (eng. *surface-enhanced Raman scattering*, SERS) se koristi u identifikaciji kontaminanta i provjeri učinkovitosti čišćenja [75]. Raman mikroskopsko mapiranje je uspješno primjenjeno za karakterizaciju raspodjele sredstva za kliženje u tableti. Lakio i sur. su odredili raspodjelu magnezijevog stearata u tabletama unatoč njegovoj niskoj koncentraciji [76].

Analitička tehnika	Informacija	Prednosti	Nedostaci
<b>Raman spektroskopija</b>	Analizira se raspršeno zračenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gotovo svi materijali pokazuju Ramanovo raspršenje, jedina iznimka su metali koji samo reflektiraju svjetlost</li> <li>- Visoka selektivnost</li> <li>- Brza i jednostavna analiza</li> <li>- Potrebna je mala količina uzorka kojeg nije potrebno pripremati</li> <li>- Nedestruktivna metoda, moguće mjerenje preko staklene i plastične ambalaže te blistera</li> <li>- Moguće je mjerenje u vodenom okruženju</li> <li>- Može se primjeniti za <i>on-line</i> monitoring na proizvodnoj liniji</li> <li>- Moguće korištenje optičkih vlakana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Flouescencija do koje dolazi pri povratku molekule u osnovno elektronsko stanje zasjenjuje Stokesovo raspršenje</li> <li>- Niska osjetljivost metode</li> <li>- Cijena potrebne opreme je glavna zapreka usvajanju Ramana za rutinsku analizu</li> <li>- Ako su intenzitet pobude previsoki, može doći do toplinske razgradnje uzorka</li> </ul>
<b>Infracrvena spektroskopija u bliskom infracrvenom području (NIR)</b>	Vrpce viših tonova (harmonika) i kombinacijske vrpce funkcionalnih skupina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ekološki prihvatljiva tehnika jer se mjerenje provodi izravno, bez pripreme uzorka, stoga nisu potrebni reagensi i otapala za pripremu uzorka</li> <li>- Većina organskih molekula ima signal u NIR području.</li> <li>- Analiza je brza i moguće je snimanje 100 spektara u 1 sekundi</li> <li>- Svjetlosna energija u bliskom infracrvenom području je dovoljno niska da ne uzrokuje promjene u materijalu (nedestruktivna metoda)</li> <li>- Modeliranjem se može izraziti koncentracija pojedinih sastojaka smjese (kvantitativna analiza)</li> <li>- NIR instrumenti su jednostavni za rukovanje i prijenosni zbog čega izvođenje analize nije ograničeno na jedno mjesto</li> <li>- NIR zračenje omogućuje primjenu optičkih vlakana, što je korisno u praćenju proizvodnih procesa poput miješanja jer se podaci s NIR instrumenta bežično prenose na računalo</li> <li>- NIR zračenje jednostavno prolazi kroz staklo ili plastiku, stoga je moguća analiza preko ambalaže</li> <li>- Iz NIR spektara moguće je detektirati male promjene u kvaliteti ulaznih materijala, kao što su veličina čestica, polimorfizam i sadržaj vlage. Klasičnim metodama analize su takva određivanja dugotrajnija <sup>[57]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Velik utjecaj fizikalnih svojstava (kristalni oblik, nečistoće, razlika u raspodjeli veličine čestica) na spektralne razlike</li> <li>-Preklapanje spektralnih linija djelatne tvari i drugih sastojaka smjese sa spektrom pomoćne tvari od interesa, što utječe na selektivnost i točnost. Može se izbjeći odabirom valnih duljina kod kojih većina pomoćnih tvari ima apsorpcijske linije s minimalnim preklapanjima</li> <li>- Potrebni složeni kemometrijski modeli za analizu NIR spektra</li> <li>- Ovisi o točnosti referentne metode</li> <li>- Ne mogu se odrediti spojevi u manjim koncentracijama (&lt;1%)</li> </ul>

**Tablica 12** Prednosti i nedostaci NIR i Raman spektroskopije.

### 4.2.3 Određivanje sadržaja pomoćnih tvari

Da bi ljekovita tvar udovoljila zahtjevima farmaceutske kakvoće i bila djelotvorna, njezin sadržaj mora biti unutar propisanih granica. Budući da pomoćne tvari ne ostvaruju farmakološki učinak uz iznimku nekih, poput visokih doza sorbitola ili poliola koji utječu na pokretljivost gastrointestinalnog trakta, za pomoćne tvari nije potrebno dokazivati djelotvornost. Određivanjem sadržaja pomoćnih tvari utvrđuje se količina pojedine komponente iz njihovog sastava<sup>[20]</sup>. Od odabranih pomoćnih tvari koje su poslužile za primjer, samo nekoliko njih u monografiji ima zahtjev za određivanje sadržaja. Uobičajeno je da se za velik broj pomoćnih tvari ne određuje sadržaj, dok je određivanje, za one pomoćne tvari gdje je ipak propisano, često nespecifično poput određivanja dušika kod kopovidona.

Analitički postupci koji se najčešće koriste za određivanje sadržaja pomoćnih tvari su:

- Titrimetrijske metode
- Tekućinska kromatografija
- Plinska kromatografija

Kad god je to moguće, za određivanje sadržaja treba koristiti stabilitetno indikativnu metodu. Općenito, kromatografski postupci su stabilitetno indikativni, dok titracija nije. Kromatografskom analizom moguće je dobiti informaciju o sastavu pomoćne tvari i promjeni tog sastava<sup>[77]</sup>. U **Tablici 13** naveden su zahtjevi i metode za određivanje sadržaja iz Ph.Eur. za pomoćne tvari koje se često koriste u suhim oralnim oblicima.

POMOĆNA TVAR	ODREĐIVANJE SADRŽAJA
<b>ANORGANSKE KRUTE TVARI</b>	
Natrijev klorid	Potencimetrijska titracija (2.2.20)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni	Gubitak sušenjem
Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat	Titracija
Titanijev dioksid	Titracija
<b>ORGANSKE KRUTINE</b>	
Laktoza	/
Celuloza, mikrokristalinična	/

Saharoza	/
Sorbitol	Tekućinska kromatografija (2.2.29)
Škrob, prethodno geliran	/
<b>ANORGANSKO – ORGANSKE KRUTINE</b>	
Kalcijev stearat	Kalcij: titracija Masne kiseline: plinska kromatografija (2.2.28)
Kopovidon	Etenil acetat: saponifikacijski broj (2.5.6) Dušik: Određivanje dušika metodom razgradnje u sulfatnoj kiselini (2.5.9)
Krospovidon	Titracija
Magnezijev stearat	Magnezij: titracija Stearinska ili palmitinska kiselina: plinska kromatografija (2.2.28)
Talk	/

**Tablica 13** Pregled metoda određivanja sadržaja odabranih farmakopejskih pomoćnih tvari

#### 4.2.4 Ispitivanje čistoće pomoćnih tvari

Pojam onečišćenja se definira kao bilo koja tvar koja utječe na čistoću tvari od interesa <sup>[78]</sup>. Prema smjernici ICH Q3A *Onečišćenja u novim ljekovitim supstancijama* onečišćenje se definira kao bilo koji sastojak nove ljekovite supstancije koji nije kemijski entitet definiran kao nova ljekovita supstancija <sup>[79]</sup>. Prema smjernici ICH Q3B *Onečišćenja u novim gotovim lijekovima* onečišćenje se definira kao bilo koji sastojak novog lijeka koji nije ljekovita supstancija ili pomoćne tvar u lijeku <sup>[80]</sup>. Pojam onečišćenja kod pomoćnih tvari se ne može jednoznačno odrediti kao kod djelatnih tvari ili gotovih lijekova zbog vrlo složenog sastava pomoćnih tvari koji ovisi o brojnim faktorima poput uvjeta uzgoja prirodnih sirovina iz kojih se dobivaju (npr. vrste tla, klimatskih uvjeta, temperature), proizvodnom postupku, promjeni lokacije, uvjetima čuvanja ili distribuciji. Pomoćne tvari uz glavnu komponentu sadrže prateće komponente, pomoćna sredstva za proizvodni postupak, aditive, ostatna otapala, ostatne katalizatore, neizreagirale polazne materijale i razgradne produkte <sup>[17]</sup>. Često nije poznato kako i u kolikoj mjeri pojedina sastavnica doprinosi posebnim osobinama (funkcionalnosti) pomoćnih tvari. Zbog toga neki autori predlažu da se sastavnice pomoćnih tvari razvrstaju u poželjne komponente i nepoželjne komponente <sup>[81-83]</sup>. U IPEC-ovom riječniku pojmova može se naći definicija da je onečišćenje nepoželjna

sastavnica u pomoćnim tvarima koja potječe iz polazne sirovine, proizvodnog procesa ili razgradnje pomoćne tvari<sup>[84]</sup>. Nepoželjnim komponentama se posvećuje posebna pozornost pri ispitivanju čistoće jer obuhvaćaju onečišćenjima koja mogu imati toksična svojstva, mijenjati aktivnost i stabilnost ljekovite tvari, bioraspoloživost i učinkovitost lijeka ili utjecati na rezultate analitičkih ispitivanja<sup>[85]</sup><sup>[81]</sup>. Primjerice, neka onečišćenja u pomoćnim tvarima, kao što je prisutnost reaktivnih peroksida ili visokog sadržaja vode u povidonu ili polietilen glikolima (PEG), antioksidansi u magnezijevom stearatu, aldehidi u laktozi, benzaldehid u benzil alkoholu, formaldehid u škrobu, ligninu i hemiceluloza u mikrokristaliničnoj celulozi pokazuju inkompatibilnost s djelatnom tvari. Određene funkcionalne skupine u strukturi djelatne tvari mogu biti podložne mehanizmima razgradnje, tj. hidrolizi, oksidaciji, polimerizaciji i slično<sup>[86]</sup>. Iako se reaktivna onečišćenja ispituju ili kontroliraju u skladu sa zahtjevom kakvoće prilikom puštanja serije pomoćne tvari, granice u zahtjevu kakvoće se obično postavljaju na temelju dnevnih toksikoloških procjena i ne temelje se na razini koja bi mogla uzrokovati neprihvatljivu reakciju razgradnje. Zbog reaktivne prirode onečišćenja, količina onečišćenja se može mijenjati prilikom transporta, skladištenja ili tijekom proizvodnog procesa. Zbog toga je poznavanje reaktivnih onečišćenja u pomoćnim tvarima i njihov mogući utjecaj na formulaciju lijeka važno evaluirati prilikom razvoja proizvoda kroz studije kompatibilnosti pomoćnih tvari i dizajn eksperimenta (DOE)<sup>[87]</sup>. U pomoćnim tvarima mogu biti prisutna i onečišćenja koja ne proizlaze izravno iz proizvodnog procesa već kao posljedica vanjskih čimbenika poput okoliša (npr. osoblje, oprema, pakiranje, drugi proizvodi). Takva onečišćenja nisu dio sastava pomoćnih tvari i trebaju se eliminirati dobrom proizvođačkom praksom<sup>[17]</sup>.

Ispitivanjem čistoće farmaceutskih tvari utvrđuje se odgovara li ispitivani uzorak po količini onečišćenja farmakopejskim zahtjevima. Zahtjevi koji se tiču onečišćenja u pomoćnim tvarima navedeni su u specifičnim monografijama te općoj monografiji *Tvari za farmaceutsku uporabu*. Specifične monografije, kao i opća monografija, međusobno se nadopunjuju: specifične monografije propisuju kriterije prihvatljivosti za onečišćenja, dok se opća monografija bavi dodatnim pojašnjenjem elementarnih onečišćenja, ostatnih otapala, mikrobiološke kakvoće, sterilnosti, bakterijskim

endotoksinima, pirogenima i provjerom dodatnih svojstva. Dodatno, opća monografija propisuje pragove kvalifikacije, identifikacije i izvještavanja o svakom organskom onečišćenju koje se pojavi u djelatnim tvarima. Iako se taj dio opće monografije ne primjenjuje na pomoćne tvari, opći znanstveni princip o ograničavanju onečišćenja primjenjiv je na pomoćne tvari <sup>[11]</sup>.

S obzirom na vrstu onečišćenja, u pomoćnim tvarima su moguća:

- *Organska onečišćenja* koja mogu nastati tijekom proizvodnog procesa ili pri skladištenju. Mogu biti identificirana ili neidentificirana, hlapljiva ili nehlapljiva, a uključuju početne sirovine i međuprodukte, nusprodukte, procesne i razgradne produkte te reagense i katalizatore. Organska onečišćenja često obuhvaćaju reaktivne spojeve: perokside, reducirajuće šećere i aldehide. Primjerice, peroksidi se koriste pri kemijskoj sintezi povidona za pokretanje reakcije polimerizacije i stoga zaostaju kao onečišćenje. Mikrokristalinična celuloza se proizvodi kontroliranim hidrolizom  $\alpha$ -celuloze s razrijeđenim mineralnim kiselinama, pri čemu mogu zaostati tragovi glukoze, dok aldehidi poput formaldehida mogu nastati lomljenjem polimernog lanca polietilenglikola ili polisorbata <sup>[20]</sup>.

Velik broj monografija ne sadrži zahtjev za organska onečišćenja (**Tablica 14**) poput monografije dibazičnog kalcijevog fosfat dihidrata. To je posljedica proizvodnog procesa jer se dibazični kalcijev fosfat dihidrat priprema od kalciniranog vapnenca i fosforne kiseline, a organska onečišćenja vjerojatno ne bi preživjele visoku temperaturu pri pretvorbi vapnenca u vapno. Monografija mikrokristalinične celuloze također ne sadrži ispitivanja koja se izravno odnose na organska onečišćenja. Međutim, ova monografija sadrži dva testa za ispitivanje graničnih vrijednosti: tvari topljive u vodi (ne više od 0,25%) i tvari topljive u eteru (ne više od 0,05%), koje obuhvaćaju sve ostatke kiselinske hidrolize drvene celuloze i smole. Monografija sadrži i zahtjev za vodljivost koji se odnosi na ionske komponente topljive u vodi, a ukazuje na učinkovitost procesa ispiranja nakon hidrolize <sup>[88]</sup> <sup>[20]</sup>.

- *Anorganska onečišćenja* koja najčešće zaostaju iz proizvodnog procesa, a obuhvaćaju anorganske katalizatore, reagense, ligande i teške metale. Tradicionalno su anorganska



onečišćenja kontrolirana pomoću dva ispitivanja: sulfatni ostatak i određivanje granične vrijednosti za teške metale. Sulfatni ostatak označava količinu ostatka koji zaostaje žarenjem ispitivanog uzorka kojemu je dodana sumporna kiselina i time daje procjenu o ukupnim nehlapljivim anorganskim sastavnicama pomoćnih tvari. Teški metali su toksični zbog čega se trebaju kontrolirati. Ispitivanje granične vrijednosti za teške metale uključivalo je još u 8. izdanju Ph. Eur. izdvajanje metala iz pomoćne tvari digestijom ili oksidacijom pri visokoj temperaturi i taloženje u obliku sulfida. Zbog nedovoljne osjetljivosti ispitivanja, poteškoća pri izdvajanju teških metala iz uzorka i njihovog određivanja, određivanje teških metala je zamijenjeno upotrebom instrumentalnih tehnika u rutinskoj analizi. Primjenjivost smjernica o metalnim (elementarnih) onečišćenjima opisana je u nastavku.

- *Ostatna otapala* koja su hlapljive organske kemijske tvari koja zaostaju pri postupku proizvodnje i pročišćavanja pomoćne tvari. Kada uslijed razgradnje pomoćne tvari nastaju hlapljiva organska otapala, takvi razgradni produkti se također smatraju ostatnim otapalima i kontroliraju se u skladu s ICH Q3C opisanim u nastavku.

Smjernice o onečišćenjima koje treba razmotriti u kontekstu pomoćnih tvari su:

- *ICH Q3C, Impurities: Guideline for Residual Solvents* propisuju zahtjeve za ostatna otapala. Smjernica definira klase ostatnih otapala, ovisno o potencijalnom riziku za ljudsko zdravlje: otapala koja se moraju izbjegavati zbog dokazane kancerogenosti, otapala koja treba ograničiti zbog moguće toksičnosti i otapala sa niskim toksičnim potencijalom. Svaki od navedenih razreda ima specifične limite i najviše vrijednosti koje se smiju koristiti i detektirati u gotovom lijeku <sup>[89]</sup>.
- *ICH Q3D za elementarna onečišćenja* primjenjuje se na lijekove i propisuje dozvoljeno dnevno izlaganje (eng. *permitted daily exposure*, PDE) potencijalno toksičnim elementima koji mogu biti prisutni u lijeku. Vodič također opisuje neke prihvatljive pristupe definiranju koncentracija elementarnih onečišćenja u lijekovima ili njihovim sastavnicama, čime se osigurava da koncentracije tih onečišćenja ne premaše PDE-ove. Iako se ICH Q3D ne odnosi direktno na

pomoćne tvari, smjernice su implementirane u Ph.Eur. i pritom su revidirana opća poglavlja 2.4.20 *Određivanje elementarnih onečišćenja*, koje se odnosi i na pomoćne tvari i 5.20 *Elementarna onečišćenja*, koje se odnosi na gotove lijekove, dok su u USP objavljena tri nova opća poglavlja <232>, <233> and <2232> o elementarnim onečišćenjima. Iz pojedinačnih monografija je uklonjeno ispitivanje *teških metala*, a umjesto toga se elementarna onečišćenja razmatraju u okviru procjene rizika. Granice PDE navedene u ICH Q3D primjenjuju se samo na gotove lijekove, a ne na pomoćne tvari. Zapravo, ne postoji zahtjev da pomoćne tvari budu unutar specifičnog limita za svaki pojedini metal osim ako u pojedinačnim monografijama nije drugačije propisano. To je prihvatljivo budući da se pomoćne tvari u različitim količinama koriste u lijekovima tj. nemaju dnevnu dozu. Stoga je pacijent izložen onome što je uključeno u lijek u navedenom režimu doziranja. Mnoge pomoćne tvari sadrže određenu razinu metalnih onečišćenja, ali zbog male količine pomoćnih tvari u lijekovima, te razine ne utječu na potencijal lijeka da dostigne razinu PDE. Ipak, neke pomoćne tvari (tvari dobivene iz prirodnih izvora) sadrže količine elementarnih nečistoća koje mogu uzrokovati da neki lijekovi prelaze predložene granice. Budući da bi neke lijekove možda trebalo preformulirati, ključno je da proizvođači lijeka istraže, što je prije moguće tijekom farmaceutskog razvoja, mogu li njihovi lijekovi dostignuti PDE elementarnim onečišćenjima. Zato je preporučljivo da proizvođači pomoćnih tvari provedu barem ograničen skup analitičkih ispitivanja, budući da su poznate ICH Q3D granice, tako da se te informacije mogu dijeliti s farmaceutskim korisnicima u budućnosti. Tako će farmaceutski korisnici moći upotrijebiti informacije koje mogu dobiti od svojih dobavljača zajedno s bilo kojim vlastitim ispitivanjem ili drugim srodnim literaturnim informacijama za odgovarajuće izračune i procjenu rizika povezanu s razinama elementarnih onečišćenja koje mogu postojati u gotovom lijeku <sup>[90]</sup> [20].

- *ICH-M7* Procjena i kontrola DNK-reaktivnih (mutagenih) onečišćenja u farmaceutskim pripravcima je smjernica o kontroli genotoksičnih onečišćenja odnosno spojeve za koje je dokazano da potiču genetske mutacije, pucanje kromosoma i/ili kromosomska pregrađivanja

zbog čega mogu izazvati pojavu raka kod ljudi. Općenito prihvaćen pristup ograničavanja genotoksičnih onečišćenja definiran je granicom toksikološke zabrinutosti (eng. *Threshold of Toxicological Concern, TCC*). TTC vrijednost od 1,5 mcg/dan unosa genotoksičnog onečišćenja smatra se prihvatljivim rizikom (manje od 1:100.000 mogućnosti obolijevanja od raka) za većinu lijekova <sup>[91]</sup>. Nove pomoćne tvari su podvrgnute opsežnim nekliničkim ispitivanjima, uključujući nizu toksikoloških testova, dok se za postojeće pomoćne tvari smatra da je njihova dugotrajna primjena dovoljna ocjena sigurnosti <sup>[92]</sup>.

- *Uredba komisije o utvrđivanju specifikacije za prehrambene aditive* (br. 231/2012) koja sadrži zahtjeve čistoće za bojila koja se koriste u lijekovima <sup>[47]</sup>.

Farmaceutski zahtjevi i analitički postupci ispitivanja pojedinih onečišćenja koja je potrebno kontrolirati opisani su u monografijama Europske farmakopeja u poglavlju *Ispitivanja* (eng. *Tests*) i *Onečišćenja* (eng. *Impurities*) <sup>[11]</sup>. Onečišćenja koja nisu kontrolirana farmakopejskom monografijom, a koja zaostaju prilikom pripreme pomoćnih tvari novim ili izmijenjenim proizvodnim postupkom, moraju se definirati, njihove dozvoljene granice propisati, a rezultat određivanja priložiti u dokumentaciju u svrhu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

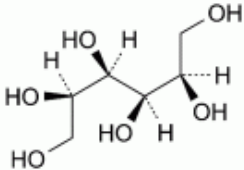
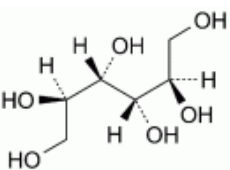
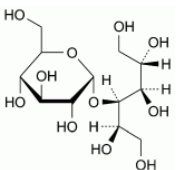
Postupci ispitivanja čistoće najčešće obuhvaćaju:

- Provjeru izgleda otopine: obojenost, bistrinu ili замуćenje kojom se dokazuju obojena onečišćenja i onečišćenja netopljiva u otapalu upotrijebljenom za pripremu otopine. Postupak ispitivanja je opisan u 2.2.1. *Bistrina i stupanj opalescencije tekućina* i 2.2.2. *Stupanj obojenosti tekućina*.
- Provjeru kiselosti/lužnatosti otopine ili mjerenje pH vrijednosti kojim se ograničavaju kisela ili lužnata onečišćenja koja potječu iz proizvodnje ili razgradnje pomoćne tvari. Ispitivanje se može provesti metodom Ph.Eur. 2.2.3 *Potenciometrijsko određivanje pH* ili titracijom uz odgovarajući indikator.

- Određivanje optičkog zakretanja koje ograničava prisutnost drugih enantiomera te optički aktivnih onečišćenja u optički neaktivnoj tvari prema metodi opisanoj u Ph.Eur. 2.2.7 *Optička skretanja*.
- Utvrđivanje graničnih vrijednosti onečišćenja stranim anionima ili kationima (eng. *limit tests*) primjerice utvrđivanje klorida ili sulfata otapanjem određene količine uzorka u određenom otapalu i usporedbom intenziteta zamućenja s poredbenom otopinom.
- Određivanje elementarnih onečišćenja sljedećim metodama:
  - Metode „vlažne“ kemije (2.4.2. *Arsen*, 2.4.9. *Željezo*), titracija (2.4.7 *Magnezij i zemnoalkalijski metali*) i instrumentalne metode: 2.2.22. *Spektrometrija atomske emisije (AES)*, 2.2.23. *Spektrometrija atomske apsorpcije (AAS)*, 2.2.57. *Induktivno spregnuta plazma-spektrometrija atomske emisije (ICP-AES)*, 2.2.58. *Induktivno spregnuta plazma-spektrometrija masa (ICP-MS)*.
- Kvantitativnu analizu onečišćenja srodnim tvarima primjenom kromatografskih ili spektroskopska metoda
- Određivanje ostatnih otapala plinskom kromatografijom
- Određivanje sadržaja vode metodom Ph. Eur. 2.5.12 *Voda: polumikro određivanje* koje se temelji na titraciji.
- Gravimetrijsko ispitivanje čistoće koje obuhvaća sulfatni ostatak, gubitak sušenjem i gubitak žarenjem.

Pregled zahtjeva za ispitivanje čistoće iz Ph. Eur. odabranih farmakopejskih pomoćnih tvari prikazan je u **Tablica 14**.

ANORGANSKE KRUTE TVARI	
<p style="text-align: center;"><b>NATRIJEV KLORID</b></p> <p><b>Izgled otopine i obojenost</b> [2.2.1 <i>Bistrina i stupanj opalescencije tekućina</i>, 2.2.2 <i>Stupanj obojenosti tekućine</i>]</p> <p><b>Kiselost/lužnatost otopine</b></p> <p><b>Bromidi</b> [2.2.25 <i>Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja</i>]</p> <p><b>Ferocijanidi</b> [opisan postupak utvrđivanja koji uključuje kemijsku reakciju pri kojoj ne dolazi do stvaranja obojenja]</p> <p><b>Jodidi</b> [opisan postupak utvrđivanja koji uključuje kemijsku reakciju pri kojoj ne dolazi do stvaranja obojenja]</p> <p><b>Nitriti</b> [2.2.25 <i>Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja</i>]</p> <p><b>Fosfati</b> [2.4.11 <i>Fosfati</i>]</p> <p><b>Sulfati</b> [2.4.13 <i>Sulfati</i>]</p> <p><b>Aluminij</b> [2.4.17 <i>Aluminij</i>]</p> <p><b>Arsen</b> [2.4.20 <i>Određivanje elementarnih onečišćenja, Metoda I</i>]</p> <p><b>Barij</b> [opisan postupak utvrđivanja koji uključuje promatranje zamućenosti]</p> <p><b>Željezo</b> [2.4.9 <i>Željezo</i>]</p> <p><b>Magnezij i zemnoalkalijski metali</b> [2.4.7 <i>Magnezij i zemnoalkalijski metali</i>]</p> <p><b>Kalij</b> [2.2.22 <i>Spektrometrija atomske emisije</i>]</p> <p><b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32. <i>Gubitak sušenjem</i> ]</p> <p><b>Bakterijski endotoksini</b> [2.6.14 <i>Bakterijski endotoksini</i>]</p>	<p style="text-align: center;"><b>SILICIJEV DIOKSID, KOLOIDNI, BEZVODNI</b></p> <p><b>pH</b> [2.2.3 <i>Potenciometrijsko određivanje pH</i>]</p> <p><b>Kapacitet apsorpcije vode</b> [opisan postupak dodavanja vode i zahtjev]</p> <p><b>Tvari topljive u klorovodičnoj kiselini</b> [opisan postupak sušenja s uvjetima i zatjevom]</p> <p><b>Kloridi</b> [2.4.4 <i>Kloridi</i>]</p> <p><b>Sulfati</b> [2.4.13 <i>Sulfati</i>]</p> <p><b>Željezo</b> [2.4.9 <i>Željezo</i>]</p> <p><b>Gubitak sušenjem</b> [opisan postupak sušenja s uvjetima i zatjevom]</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>KALCIJEV HIDROGENFOSFAT DIHIDRAT</b></p> <p><b>U kiselini netopljive tvari</b> [opisan postupak koji uključuje sušenje ostataka na filter papiru nakon otapanja u vodi i klorovodičnoj kiselini i filtriranja]</p> <p><b>Karbonati</b> [opisan postupak koji uključuje sušenje ostataka na filter papiru nakon otapanja u vodi i klorovodičnoj kiselini i filtriranja]</p> <p><b>Kloridi</b> [opisan postupak koji uključuje usporedbu opalescencije ispitivane i poredbene otopine]</p> <p><b>Flouridi</b> [2.2.36 <i>Potenciometrijsko određivanje koncentracije iona uporabom ion-selektivnih elektroda</i>]</p> <p><b>Sulfati</b> [opisan postupak koji uključuje usporedbu opalescencije ispitivane i poredbene otopine]</p> <p><b>Arsen</b> [2.4.20 <i>Određivanje elementarnih onečišćenja, Metoda I</i>]</p> <p><b>Barij</b> [opisan postupak koji uključuje stvaranje zamućenosti]</p> <p><b>Željezo</b> [2.4.9 <i>Željezo</i>]</p> <p><b>Gubitak sušenjem</b> [opisan postupak i uvjeti sušenja]</p>
ORGANSKE KRUTINE	
<p style="text-align: center;"><b>LAKTOZA HIDRAT</b></p> <p><b>Izgled otopine</b> [2.2.1 <i>Bistrina i stupanj opalescencije tekućina</i>, 2.2.2 <i>Stupanj obojenosti tekućine, Metoda II</i>]</p> <p><b>Kiselost ili lužnatost</b> [opisan postupak ispitivanja pH promjenom boje indikatora]</p> <p><b>Specifična optička skretnja</b> [2.2.7 <i>Optička skretnja</i>]</p> <p><b>Apsorbancija</b> [2.2.25 <i>Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja</i>]</p> <p><b>Voda</b> [2.5.12 <i>Voda: polumikro određivanje</i>]</p> <p><b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 <i>Sulfatni ostatak</i>]</p> <p><b>Mikrobiološka kontaminacija:</b></p> <p>TAMC [2.6.12 <i>Mikrobiološki pregled nesterilnih proizvoda: ispitivanja brojanjem mikroorganizama</i>]</p> <p>Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> [2.6.12 <i>Mikrobiološki pregled nesterilnih proizvoda: ispitivanje specficiranih mikroorganizama</i>]</p>	<p style="text-align: center;"><b>CELULOZA, MIKROKRISTALINIČNA</b></p> <p><b>Topljivost</b> [opisan postupak potpunog otapanja u amonijačnoj otopine bakrenog tetrammina R]</p> <p><b>pH</b> [2.2.3 <i>Potenciometrijsko određivanje pH</i>]</p> <p><b>Specifična optička skretnja</b> [2.2.7 <i>Optička skretnja</i>]</p> <p><b>Vodljivost</b> [2.2.38 <i>Provodnost</i>]</p> <p><b>Supstance topljive u eteru</b> [opisan postupak koji uključuje ispiranje eterom na kromatografskoj koloni i usporedbu s mase eluata ispitivanog i slijepog uzorka]</p> <p><b>Supstance topljive u vodi</b> [opisan postupak koji uključuje otapanje uzorka u vodi, filtraciju kroz filter papir, sušenje i usporedbu mase ostatka i mase dobivene slijepim određivanjem]</p> <p><b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 <i>Gubitak sušenjem</i>]</p> <p><b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 <i>Sulfatni ostatak</i>]</p> <p><b>Mikrobiološka kontaminacija</b></p> <p>TAMC [2.6.12], TYMC [2.6.12]</p> <p>Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> (2.6.13), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2.6.13), <i>Staphylococcus aureus</i> (2.6.13), <i>salmonelle</i> (2.6.13).</p>

<p style="text-align: center;"><b>SORBITOL</b></p> <p><b>Izgled otopine</b> [2.2.1 Bistrina i stupanj opalescencije tekućina, 2.2.2 Stupanj obojenosti tekućine]  <b>Vodljivost</b> [2.2.38 Provodnost]  <b>Reducirajući šećeri [obojenje otopine]</b>  <b>Srodne tvari</b> [2.2.29 Tekućinska kromatografija]  <b>Olovo</b> [2.4.10 Olovo]  <b>Nikal</b> [2.4.15 Nikal u poliolima]  <b>Voda</b> [2.5.12 Voda: polumikro određivanje]  <b>Mikrobiološka kontaminacija</b>  TAMC (2.6.12); TYMC (2.6.12); Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> (2.6.13), <i>Salmonella</i> (2.6.13).  <b>Bakterijski endotoksini</b> [2.6.14 Bakterijski endotoksini (BET)]</p> <p><b>ONEČIŠĆENJA</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>A. D-manitol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>B. D-iditol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>C. 4-O-<math>\alpha</math>-D-glukopiranozil-D-glucitol (D-maltitol)</p> </div> </div>	<p style="text-align: center;"><b>ŠKROB, PRETHODNO GELIRAN</b></p> <p><b>pH</b> [2.2.3 Potenciometrijsko određivanje pH]  <b>Oksidirajuće tvari</b> [2.5.30 Oksidirajuće tvari]  <b>Sumporov dioksid</b> [2.5.29 Sumporov dioksid]  <b>Željezo</b> [2.4.9 Željezo]  <b>Strane čestice</b> [ispituju se pod mikroskopom koristeći smjesu jednakih volumena glicerola i vode]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 Sulfatni ostatak]  <b>Mikrobiološka kontaminacija</b> TAMC (2.6.12), TYMC (2.6.12), Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> (2.6.13), <i>Salmonella</i> (2.6.13).</p> <p style="text-align: center;"><b>SAHAROZA</b></p> <p><b>Izgled otopine</b> [2.2.1 Bistrina i stupanj opalescencije tekućine]  <b>Vodljivost</b> [2.2.38 Provodnost]  <b>Specifična optička skretanja</b> [2.2.7 Optička skretanja]  <b>Boja</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Dekstrini</b> [obojenje otopine]  <b>Reducirajući šećeri</b> [obojenje otopine]  <b>Sulfiti</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Bakterijski endotoksini</b> [2.6.14 Bakterijski endotoksini (BET)]</p>
<b>ANORGANSKO – ORGANSKE KRUTINE</b>	
<p style="text-align: center;"><b>KALCIJEV STEARAT</b></p> <p><b>Kiselost ili lužnatost [promjena boje indikatora]</b>  <b>Kloridi</b> [2.4.4 Kloridi]  <b>Sulfati</b> [2.4.13 Sulafati]  <b>Kadmij</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Olovo</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Nikal</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Mikrobiološka kontaminacija</b> TAMC (2.6.12), TYMC (2.6.12), Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> (2.6.13), <i>Salmonella</i> (2.6.13).</p>	<p style="text-align: center;"><b>KOPOVIDON</b></p> <p><b>Izgled otopine</b> [2.2.1 Bistrina i stupanj opalescencije tekućina, 2.2.2 Stupanj obojenosti tekućine]  <b>Alhidi</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Peroksidi</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Hidrazin</b> [2.2.27 Tankoslojna kromatografija]  <b>Monomeri</b> [opisan postupak titracije natrijavim tiosulfatom]  <b>Onečišćenja A</b> [2.2.29 Tekućinska kromatografija]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 Sulfatni ostatak]  <b>Viskoznost</b> [2.2.9 Određivanje viskoziteta]</p>
<p style="text-align: center;"><b>POVIDON</b></p> <p><b>Izgled otopine</b> [2.2.1 Bistrina i stupanj opalescencije tekućina, 2.2.2 Stupanj obojenosti tekućine]  <b>pH</b> [2.2.3 Potenciometrijsko određivanje pH]  <b>Viskoznost</b> [2.2.9 Određivanje viskoziteta]</p>	<p style="text-align: center;"><b>MAGNEZIJEV STEARAT</b></p> <p><b>Kiselost ili lužnatost</b> [promjena boje indikatora]  <b>Kloridi</b> [2.4.4 Kloridi]  <b>Sulfati</b> [2.4.13 Sulafati]  <b>Kadmij</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]</p>

<p><b>Aldehidi</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Peroksidi</b> [2.2.25 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Mravlja kiselina</b> [2.2.27 Tankoslojna kromatografija]  <b>Hidrazin</b> [2.2.27 Tankoslojna kromatografija]  <b>Onečišćenja A</b> [2.2.29 Tekućinska kromatografija]  <b>Onečišćenja B</b> [2.2.29 Tekućinska kromatografija]  <b>Voda</b> [2.5.12 Voda: polumikro određivanje]  <b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 Sulfatni ostatak]</p>	<p><b>Olovo</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Nikal</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Mikrobiološka kontaminacija</b> TAMC (2.6.12), TYMC (2.6.12), Odsutnost mikroorganizma <i>Escherichia coli</i> (2.6.13), <i>Salmonella</i> (2.6.13).</p>
<p style="text-align: center;"><b>KROSPROVIDON</b></p> <p><b>Peroksidi</b> [2.2.5 Spektrometrija apsorpcije ultraljubičastog i vidljivog zračenja]  <b>Vodotopljive tvari</b> [opisan postupak koji uključuje otapanje u vodi, mješanje, razrijeđivanje, filtriranje, uparivanje filtrata do suha, sušenje i vaganje]  <b>Onečišćenje A</b> [2.2.29 Tekućinska kromatografija]  <b>Gubitak sušenjem</b> [2.2.32 Gubitak sušenjem]  <b>Sulfatni ostatak</b> [2.4.14 Sulfatni ostatak]</p>	<p style="text-align: center;"><b>TALK</b></p> <p><b>Kiselost ili lužnatost</b> [promjena boje indikatora]  <b>Vodotopljive tvari</b> [opisan postupak koji uključuje otapanje u vodi bez ugljikovog dioksida, zagrijavanje, kuhanje, hlađenje, filtriranje, razrijeđivanje, uparivanje filtrata do suha i vaganje]  <b>Aluminij</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Kalcij</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Željezo</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Olovo</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Magnezij</b> [2.2.23 Spektrometrija atomske apsorpcije]  <b>Gubitak žarenjem</b> [opisani uvjeti žarenja i zahtjev]  <b>Mikrobiološka čistoća</b> TAMC (2.6.12), TYMC (2.6.12)</p>

**Tablica 14** Pregled zahtjeva za ispitivanje čistoće odabranih farmakopejskih pomoćnih tvari

#### 4.2.5 Osobine povezane s posebnom namjenom

U pojedinim monografijama Ph.Eur. uveden je odjeljak *osobine povezane s posebnom namjenom* ili *funkcionalna svojstva pomoćnih tvari* koji donosi informacije o nekim karakteristikama pomoćnih tvari koje su prepoznate kao parametri koji mogu imati utjecaj na jednu ili više uloga koju supstancija može imati kada se koristi kao pomoćna tvar. Primjerice, polivinilpirolidon (PVP) se može koristiti kao vezivo tijekom vlažne granulacije ili se koristi za stabilizaciju amorfne aktivne tvari kod čvrstih disperzija. Fizikalna, kemijska i mehanička svojstva polivinilpirolidona (PVP) koja doprinose funkcionalnosti su različiti za te dvije primjene. Hidrofilnost može biti kontraproduktivna kada se PVP koristi u stabilizaciji amorfne djelatne tvari u čvrstim disperzijama slabo topljivih lijekova, dok isto svojstvo pomaže u adheziji čestica kada se PVP koristi kao vezivo tijekom vlažne granulacije. Slično tome, svojstva koja su bitna za funkcionalnost hipromeloze (hidroksipropilmetilceluloza, HPMC) se razlikuju ovisno o upotrebi. Ph.Eur. predlaže osobine povezane s posebnom namjenom za dvije uporabe HPMC-a: (1) viskoznost, stupanj supstitucije, razdioba mase, razdioba veličine čestica i protočnost praška kada se primjenjuje kao polimerni matriks za oblikovanje tableta s produženim oslobađanjem i (2) samo viskoznost i stupanj supstitucije kada se koristi kao vezivo, sredstvo za povećanje viskoznosti ili sredstvo za stvaranje filma.

Osim osobine povezane s posebnom namjenom, u ovom odjeljku mogu biti navedene metode koje su prikladne za njihovo ispitivanje, a u nekim slučajevima i uobičajene vrijednosti za pojedine osobine povezane s posebnom namjenom. Osobine, sva ispitivanja za određivanje i sve granice nisu obvezujući zahtjevi, ali su unatoč tome važne za uporabu pomoćnih tvari te su dane kao obavijest. S druge strane, u USP/NF opće poglavlje <1059> *Učinak pomoćnih tvari* sadrži pregled osnovnih funkcionalnih kategorija pomoćnih tvari (**Tablica 3**) s objašnjenjem mehanizma kojim pojedina skupina ostvaruje ulogu te metodama za procjenu očekivanog utjecaja. Za razliku od Ph.Eur., svi parametri iz USP monografija su obavezujući uključujući i osobine povezane s posebnom namjenom. Neke pomoćne tvari opisane farmakopejskim monografijama mogu postojati u različitim fizičkim ili kemijskim stupnjevima kakvoće prikladnim za različite namjene.



## FIZIČKI STUPNJEVI

Pomoćne tvari u obliku krutih čestica mogu biti dostupne u različitim fizičkim stupnjevima, primjerice s obzirom na razdiobu veličine čestica koju obično kontrolira dobavljač pomoćne tvari. Međutim, svojstva povezana s posebnom namjenom za ove pomoćne tvari mogu se odnositi na široki raspon svojstava, a potječu od svojstava krutog stanja te svojstava krute čestice, koje dobavljač pomoćne tvari možda ne kontrolira. Svojstva krutina u obliku čestica uključuju primjerice razdiobu čestica po veličini, specifičnu površinu, nasipnu gustoću, sposobnost tečenja, sposobnost ovlaživanja i navlačenje vode. Ovisno o veličini raspona, razdioba čestica po veličini može se odrediti analizom sijanjem (2.9.38. *Procjena razdiobe veličine čestica analitičkim sijanjem*), ili instrumentalnim metodama (2.9.31. *Analiza veličine čestica laserskom svjetlosnom difrakcijom*). Metoda opisana u općem poglavlju 2.9.26. *Određivanje specifične površine adsorpcijom plinova* utemeljena je na Brunauer-Emmett-Tellerovoj (BET) tehnici. Metode za karakterizaciju svojstva tečenja/sipkosti i nasipne gustoće prašaka opisane su u općim poglavljima 2.9.36. *Sipkost* i 2.9.34. *Nasipna i protresna gustoća prašaka*. Svojstva krutog stanja mogu imati učinak na sposobnost ovlaživanja (2.9.45. *Sposobnost ovlaživanja poroznih krutina, uključujući praške*) te interakcije voda-krutina (2.9.39. *Interakcije voda-krutina: određivanje izotermske sorpcije i desorpcije i vodene aktivnosti*) pojedinih krutih čestica.

Primjeri svojstava krutog stanja koje treba razmotriti u razvoju čvrstih farmaceutskih oblika uključuju polimorfnost, pseudopolimorfnost, kristaličnost i gustoću <sup>[11]</sup>. Ta svojstva mogu utjecati na proizvodni postupak i učinak ljekovitog oblika. Primjerice, promjena kristaliničnosti punila utječe na svojstva poput adsorpcije vlage, raspadljivosti, oslobađanja ljekovite tvari i stabilnost ljekovitog oblika <sup>[93-94]</sup>. U slučaju laktoze, porastom amornog udjela laktoze koja se proizvodi sušenjem raspršivanjem, raste sila potrebna za lomljenje tablete i vrijeme raspada tablete <sup>[95]</sup>. Tehnike za proučavanje svojstava krutog stanja dane su u općim poglavljima 5.9. *Polimorfnost*, 5.16. *Kristaličnost* i 2.2.42. *Gustoća krutina* <sup>[11]</sup>. Za ispitivanje polimorfizma, Ph.Eur preporuča rendgensku difrakciju prašaka, difrakciju x-zraka na monokristalu, termalnu analizu (diferencijalna pretražna kalorimetrija, termogravimetrija, termalna

mikroskopija), optičku i elektronsku mikroskopiju, IR i Raman spektroskopiju. Kristaliničnost se ispituje mjerenjem gustoće krutina, kalorimetrijom, IR i NMR-om.

## KEMIJSKI STUPNJEVI

Pomoćne tvari dostupne u različitim kemijskim stupnjevima čistoće prirodnog su, polusintetičkog ili sintetičkog podrijetla. Specifičnim se monografijama obično kontrolira kemijski sastav pomoćnih tvari koje su sastavljene od smjese srodnih spojeva, primjerice sastav masnih kiselina u biljnim uljima ili površinski aktivnim tvarima. Postoje u Farmakopeji, međutim, specifične monografije, gdje svaka opisuje skupinu polimernih materijala koji mogu varirati u svom sastavu glede strukture homopolimera, bloka polimera i kopolimera te stupnja polimerizacije, stoga i molekulske mase i razdiobe masa, stupnja supstitucije te u nekim slučajevima čak različitih supstituenata na polimernoj osnovi. Varijacija, međutim, može značajno utjecati na funkcionalnost pomoćne tvari te ju treba istražiti tijekom farmaceutskog razvoja. U najboljem slučaju, na taj bi se način utvrdio prihvatljiv raspon svakog atributa kritičnog za proizvodni postupak i za kakvoću lijeka <sup>[11]</sup>.

Trenutni stav Ph.Eur. prema osobinama povezanim s posebnom namjenom pomoćnih tvari iznesen je u *Općoj monografiji* i temelji se na:

- FRC su navedeni na kraju monografije u neobavezujućem dijelu i daju izjavu o svojstvima za koje se zna da se odnose na određene uporabe pomoćnih tvari. Navedena je uporaba na koju se svojstvo odnosi, a za druge uporabe svojstvo ne mora biti važno.
- Odgovornost je proizvođača lijeka da odluči kako će informaciju o svojstvima povezanim s posebnom namjenom primijeniti u proizvodnom postupku u svjetlu uporabe pomoćne tvari i podataka iz farmaceutskog razvoja.
- Informacija o svojstvima povezanim s posebnom namjenom može se dati na različite načine:
  - naziv svojstva povezanog s posebnom namjenom;
  - naziv svojstva povezanog s posebnom namjenom i preporučena metoda određivanja, vezujući se, kad god je moguće, na opće poglavlje Farmakopeje;

- naziv svojstva povezanog s posebnom namjenom s preporučenom metodom određivanja i tipičnim vrijednostima, koje mogu biti u obliku dopuštenih odstupanja od nazivne vrijednosti.
- Dano svojstvo može biti predmet obaveznog zahtjeva u monografiji. Ako je to slučaj za određene uporabe, također je navedeno u ulomku svojstava povezanih s posebnom namjenom, kao mjerodavno svojstvo koje proizvođač lijeka može odabrati da specificira stupanj čistoće korišten u određenom farmaceutskom pripravku. Primjerice, maltodekstrin je pomoćna tvar koja se koristi kao punilo i vezivo u tabletama i kapsulama. Dobiva se djelomičnom hidrolizom škroba. Ekstrakt dekstroze ovog spoja je važna karakteristika koja identificira proizvod. U odjeljku FRC upućuje se na obvezni dio ispitivanja.
  - Kada se navode metode provjere, to znači da su prepoznate kao prikladne za tu namjenu, iako se mogu koristiti i druge metode.
  - Namjena je ulomka svojstava povezanih s posebnom namjenom prikazati trenutno znanje povezano s glavnom uporabom pomoćne tvari. S gledišta višestrukih uporaba nekih pomoćnih tvari te kontinuiranog razvoja novih uporaba, ulomak možda nije potpun <sup>[11]</sup>.

Kada je za ispitivanje osobina povezanih s posebnom namjenom predložena metoda, opisana je u općim poglavljima Ph.Eur. U nekim su slučajevima propisane metode specifične za određene pomoćne tvari poput određivanja molekularne mase koja može značajno utjecati na viskoznost supstancija koje se koriste kao veziva (npr. povidon) <sup>[11]</sup>. Za ispitivanje osobina povezanih s posebnom namjenom najčešće se primjenjuju sljedeće metode:

- Određivanje viskoziteta metodom kapilarnog viskozimetra (2.2.9 *Capillary viscometer method*)
- Određivanje viskoziteta metodom s rotirajućim viskozimetrom (2.2.9 *Viscosity-Rotating viscometer method*)
- Određivanje specifične površine adsorpcijom plinova ( 2.9.26 *Specific surface area by gas adsorption*)

- Analiza veličine čestica laserskom svjetlosnom difrakcijom (2.9.31 *Particle size analysis by laser light diffraction*)
- Nasipna i protresna gustoća prašaka (2.9.34 *Bulk density and tapped density of powders*)
- Protočnost praškova (2.9.36 *Powder flow*)
- Procjena distribucije veličine čestica primjenom analitičkog prosijavanja (2.9.28 *Particle size distribution estimation by analytical sieving*).

Primjeri odabranih pomoćnih tvari, njihovih funkcionalnih uloga i osobina koje potencijalno mogu utjecati na funkcionalnost prema Ph.Eur., dane su u **Tablica 15**.

Funkcionaln(e) uloge	POMOĆNA TVAR	Funkcionalne karakteristike
<b>Sredstvo za dopunjavanje</b>	Laktoza, bezvodna	Razdioba veličine čestica Nasipna i protresna gustoća $\alpha$ – laktoza i $\beta$ - laktoza Gubitak sušenjem
	Laktoza hidrat	Razdioba veličine čestica Nasipna i protresna gustoća
	Celuloza, mikrokristalinična	Razdioba veličine čestica Protočnost praška
<b>Vezivno sredstvo</b>	Povidon	Molekularna masa (viskoznost, izražena kao K-vrijednost)
	Hidroksipropilceluloza (HPC)	Viskozitet Stupanj supstitucije Protočnost praška Veličina čestica
	Škrob, prethodno geliran	Topljivost u hladnoj vodi Razdioba veličine čestica Protočnost praška
<b>Sredstva za povećanje skliskosti</b>	Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni	Specifična površina
	Kalcijev stearat	Razdioba veličine čestica Specifična površina
<b>Sredstvo za raspadanje</b>	Kopovidon	Viskozitet Razdioba veličine čestica Nasipna i protresna gustoća Viskozitet
	Celuloza, mikrokristalinična	Razdioba veličine čestica Protočnost praška
	Krospovidon	Kapacitet hidratacije Razdioba veličine čestica Protočnost praška

**Tablica 15** Pomoćne tvari, njihove funkcionalne uloge i osobine koje potencijalno mogu utjecati na funkcionalnost, prema Ph.Eur.

## **5 ZAKLJUČAK**

Ovim je radom obuhvaćen samo dio aktualnih razmatranja o pomoćnim tvarima i pritom su istaknuti neki od glavnih izazova s regulatornog i analitičkog aspekta. Iako su se pomoćne tvari oduvijek koristile za oblikovanje ljekovitih pripravaka, dugo vremena je naglasak farmaceutske industrije bio na djelatnim tvarima jer su pomoćne tvari smatrane inertnima.

Pomoćne tvari su supstancije složenog sastava. Unatoč dostupnim analitičkim tehnikama ostaje izazov razviti validiranu metodu kojom se identificira i određuje svaka komponenta pomoćne tvari. Osim toga, još je veći problem neizvjesnost o tome kako klasificirati detektirane komponente u pomoćnoj tvari, kao onečišćenje ili prateću komponentu koja pridonosi ulozi pomoćne tvari. Regulatorne i analitičke aspekte pomoćnih tvari moguće je objasniti jedino uzimajući u obzir specifičnu pomoćnu tvar i specifičnu formulaciju u čijem je sastavu.

QbD je koristan pristup razvoju lijeka jer zahtijeva identifikaciju kritičnih svojstava ključnih pomoćnih tvari u formulaciji i razumijevanje utjecaja njihove varijabilnosti na gotov lijek što je za pomoćne tvari kao visoko varijabilne supstancije od posebne važnosti. Također, procjena rizika za pomoćnu tvar koja je nedavno postala obaveza proizvođača lijeka uzima u obzir rizik povezan sa samom pomoćnom tvari i rizik povezan s njezinim proizvođačem. Tu je nužno istaknuti važnost dobre komunikacije između proizvođača lijeka i pomoćne tvari jer proizvođači pomoćnih tvari mnogo bolje poznaju pomoćnu tvar, što nadilazi razinu informacija koju uobičajeno dijele s korisnicima i koja je potrebna u dokumentaciji o lijeku.

Regulatorni zahtjevi za etablirane pomoćne tvari uglavnom su dobro poznati, za razliku od novih pomoćnih tvari za koje nema dostupnih jasnih smjernica niti literaturnih podataka o očekivanjima nadležnih tijela u smislu potvrde sigurnosti i odobravanja lijeka u čiji sastav ulaze. U tom području ima puno prostora za napredak jer jednostavnije odobravanje novih pomoćnih tvari može donijeti koristi za pacijente.

Također, u kontroli kakvoće postoji prostor za uvođenje naprednih analitičkih tehnika poput spektroskopije u bliskom infracrvenom području ili Raman spektroskopije, koje nisu propisane

pojedinačnim monografijama, no donose brojne prednosti pred klasičnim tehnikama vlažne kemije. Konačno, valja naglasiti da u fokusu regulatornih zahtjeva, kontrole kakvoće te svih aktualnih i budućih inicijativa treba biti sigurnost pacijenta.

## **6 LITERATURA**



- 1) D.P.Elder, M.Kuentz, R.Holm. Pharmaceutical excipients - quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 87: 88-99.
- 2) A.Abdellah i sur. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. *Saudi Pharm J.* 2015;23 (1):9-13.
- 3) International Pharmaceutical Excipient Council. Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals. 2008.
- 4) IPEC Europe Safety Committee. The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients. *European Pharmaceutical Review.*1997.
- 5) European Commission, Notice to applicant, Volume 2B: Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD). 2008
- 6) M.I.Robertson. Regulatory issues with excipients. *Int J Pharm.* 1999;187:273–6.
- 7) P. Kozarewicz, T. Loftsson. Novel excipients – Regulatory challenges and perspectives – The EU insight. *Int J Pharm.* 2018;546(1–2):176–9.
- 8) Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product. 2007.
- 9) International Conference on Harmonization (ICH). Guideline for elemental impurities Q3D. 2014.
- 10) International conference of harmonization (ICH), Harmonised Tripartite Guideline, Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R6), 20. listopad 2016.
- 11) Council of Europe. The European Pharmacopeia 9th Edition. 2018.
- 12) T. Strother. NIR and Raman: Complementary Techniques for Raw Material Identification. *Thermo Sci.* 2009: 4.
- 13) M. Šalković-Petrišić. Pomoćne tvari u lijekovima. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
- 14) Van Riet-Nales DA i sur.. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child.* 2016;101:662–669.

- 15) A. Haywood. Pharmaceutical excipients – where do we begin?. *Aust Presc.* 2011; 34 (4): 112-114.
- 16) P. G.Pifferi. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco.* 2003; 58: 541-550.
- 17) International Pharmaceutical Excipient Council. The IPEC Excipient Composition Guide. 2009.
- 18) G.Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani. Quality and Functionality of Excipients. *Farm.*1999; 54: 1-14.
- 19) B. Carlin i sur. The Real Complexity of Excipient Composition. *Pharm Technology.* 2017; 41(10):54–63.
- 20) O. M.Y.Koo. Pharmaceutical excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
- 21) H. D.Kumar. Pharmaceutical excipients: global regulatory issues. *Indonesian J.Pharm.* 2013; 24(2); 215 – 221.
- 22) SK. Nachaegari. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm Technology.* 2004; 28(1):52-62.
- 23) L.K.Bin i sur. A review on co-processed excipients: current and future trend of excipient technology. *Int J Pharm Pharm Sci.*2019; 11(1):1-9.
- 24) United States Pharmacopeial Convention, U.S. Pharmacopoeia 2019 Pharmacopoeia-National Formulary (USP 39 - NF 34).
- 25) Y.Qiu i sur. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2nd edition. London:Elsevier Inc.;.2017.
- 26) Lawrence X. Yu i sur. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal.* 2014; 16(4):771-783.
- 27) International conference of harmonization (ICH), Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Q8(R2), kolovoz, 2009.
- 28) S. M. L. Zhang. Application of quality by design in the current drug development. *Asian J. Pharm.* 2017; 12(1):1-8.

- 29) B. Carlin. The Role of Excipients in Quality by Design (QbD). In *Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach*. London, W.S. Schlindwein, M. Gibson, John Wiley & Sons Ltd., 2018.
- 30) P.T.Editors. Functionality and performance of excipients. *Pharm Tech*. 2006; 5(1): 5-9.
- 31) D. Giron. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals—part 1. *Pharm Sci Technolo Today*. 1998; 1(6):262-268.
- 32) Vivek S.Dave i sur. Excipient Variability and Its Impact on Dosage Form Functionality. *J.Pharm. Sci*. 2014; 104(3): 906–915.
- 33) B.Carlin. Flexible approaches to accommodate excipient variability using the principles of QbD. *Pharm Tech*. 2010; 34: 36-39.
- 34) G. E. Amidon i sur. Proposed New USP General Information Chapter Excipient Performance <1059>. *Pharmacopeial Forum*. 2007; 33(6):1311-23.
- 35) KT. Patel, NP Chotai. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. *Pharmazie*. 2008; 63(4):251-255.
- 36) WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. Geneva: 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series 885).
- 37) International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC). The Joint Good Manufacturing Practices Guide. 2017.
- 38) Europska komisija. Smjernice od 19.ožujka 2015. za formaliziranu ocjenu rizika radi utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari u lijekovima za humanu primjenu (2015/C 95 02). Bruxelles: Službeni list Europske unije, 2015.
- 39) International Conference on Harmonization (ICH). Quality risk management Q9. 2005.
- 40) V. Budhwar, S.Bajaj. Review of regulations for novel pharmaceutical excipients. *Int J Pharm Sci Res*. 2011;3(1):15-20.

- 41) General Chapter <1074> Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42-NF 37). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2019.
- 42) P. Kozarewicz, T. Loftsson. Novel excipients –Regulatory challenges and perspectives –The EU insight. *Int J Pharm.* 2018; 546(1-2):176-179.
- 43) International conference of harmonization (ICH), Harmonised Tripartite Guideline, The common Technical Document (CTD): Quality, M4Q(R1), 12. rujna 2002.
- 44) European Commission. Notice to applicant, Volume 2B: Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD). 2008.
- 45) Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet NN 83/2013-1802. Zagreb: Narodne novine; 2013.
- 46) T.J. DiFeo. Drug product development: a technical review of chemistry, manufacturing, and controls information for the support of pharmaceutical compound licensing activities. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29(9):939-958.
- 47) Europska Komisija. Uredba Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012.o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilogima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća. Bruxellesu: Službeni list europske unije; 2012.
- 48) International Conference on Harmonization (ICH). Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. 1999.
- 49) European Commission. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. 2018.
- 50) European Commission. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3). 2011.
- 51) European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). 2009.

- 52) European Commission. Guideline on the packaging information of the medicinal products for human use authorised by the Union. 2018.
- 53) European Commission. Annex to the European Commission guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. 2017.
- 54) Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove. Zagreb: Narodne novine; 2005.
- 55) T. Sam. Regulatory Implications of Excipient Changes in Medicinal Products. *Drug Inf J.* 2000; 34:875-894.
- 56) General Chapter <197>. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42-NF 37). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2019.
- 57) G. Reich. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57(8):1109-43.
- 58) DI. Givens. The principles, practices and some future applications of near infrared spectroscopy for predicting the nutritive value of foods for animals and humans. *Nut Res Rev.* 1997; 10(1); 83-114.
- 59) J. Djuris. Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology. Cambridge: Woodhead Publishing; 2013.
- 60) M.Kumar, R.Bhatia, R.K.Rawal. Application of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients. *J Pharmaceut Biomed.* 2018; 157:122-136.
- 61) NK. Ebube i sur. Application of Near-Infrared Spectroscopy for Nondestructive Analysis of Avicel® Powders and Tablets. *Pharm Dev and Technol.* 1999; 4(1):19-26.
- 62) H.R.H. Ali, H.G.M.Edwards, J.Scowena. Noninvasive in situ identification and band assignments of some pharmaceutical excipients inside USP vials with FT-near-infrared spectroscopy. *Spectrochim acta a.* 2009; 72(4): 890-896.
- 63) K. Kreft, B. Kozamernik, U.Urleb. Qualitative determination of polyvinylpyrrolidone type by near-infrared spectrometry. *Int J Pharm.* 1999; 177 (1):1-6.

- 64) W.L.Yoon i sur. Construction and transferability of a spectral library for the identification of common solvents by near-infrared transreflectance spectroscopy. *Analyst*. 1999; 124: 1197-1203.
- 65) A.Gombas, I. Antal, P Szabó-Révész, S Marton, I Erős. Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by Near Infrared Spectroscopy (NIRS). *Int J Pharm*. 2003; 256(1-2):25-32.
- 66) W.B. Lee, E.Widjaja, P.W.S.Heng, L.W.Chan. Near infrared spectroscopy for rapid and in-line detection of particle size distribution variability in lactose during mixing. *Int J Pharm*. 2019; 566: 454-462.
- 67) JF. Kauffman I sur. Near infrared spectroscopy of magnesium stearate hydrates and multivariate calibration of pseudopolymorph composition. *Int J Pharm*. 2008; 97(7):2757-2767.
- 68) C.C. Corredor, D.Bu, D. Both. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets. *Anal. Chim. Acta*. 2011; 696:84-93.
- 69) C.C. Corredor, D.Bu, D. Both. Monitoring of Blending Uniformity Form Conversion and Fluid Bed Drying by Near Infrared and Raman Spectroscopy. *Am. Pharm. Rev*. 2010; 13(1).
- 70) T. Vankeirsbilck I sur. Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *Trends Anal. Chem*. 2002; 21(12):869-877.
- 71) A. Sparen, J.Johansson, O.Svensson, S.Folestad. Transmission Raman Spectroscopy for Quantitative Analysis of Pharmaceutical Solids. *Am. Pharm. Rev*. 2009; 12 (1):62-70.
- 72) S. Pazesh, L. Lazorova, J. Berggren, G. Alderborn, j. Gråsjö. Considerations on the quantitative analysis of apparent amorphicity of milled lactose by Raman spectroscopy. *Int J Pharm*. 2016; 511(1):488-504.
- 73) V. Larat, C. Feltham. Raman Spectroscopy of Pharmaceutical Ingredients in a Humidity-Controlled Atmosphere. *Spectroscopy*. 2015; 30(6), 1-3.

- 74) F. C. Clarke i sur. Chemical image fusion. The synergy of FT-NIR and Raman mapping microscopy to enable a more complete visualization of pharmaceutical formulations. *Anal Chem.* 2001;73(10):2213-20.
- 75) DK. Corrigan, M. Cauchi, S. Piletsky, S. McCrossen. Application of surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) for cleaning verification in pharmaceutical manufacture. *PDA journal of pharmaceutical science and technology.* 2013; 63(6): 568-74.
- 76) S. Lakio, B. Vajna, I. Farkas, H. Salokangas, G. Marosi, J. Zliruusi. Challenges in detecting magnesium stearate distribution in tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2013; 14(1): 435-444.
- 77) USP, USP Guideline for submitting request for revision to USP-NF, 2016.
- 78) O. D. Sherikar, P. J. Mehta, D. M. Khatri. Various approaches for impurity profiling of pharmaceuticals - An overview. *J. Pharm. Res.* 2011; 4(6): 1937-42.
- 79) International conference of harmonization (ICH), Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in New Drug Substances Q3A (R2), 25. listopada 2006.
- 80) International conference of harmonization (ICH), Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in New Drug Products Q3B (R2), 25. lipnja 2006.
- 81) The International Pharmaceutical Excipients Council. Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients. 2009.
- 82) I. Silverstein. Excipient Quality and Selection. *Pharm. Technol. Eur.* 2016; 28 (2): 16-20.
- 83) B. Carlin i sur. The Real Complexity of Excipient Composition. *Pharm Technol.* 2017; 41 (10): 54-63.
- 84) The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). General Glossary of Terms and Acronyms. 2014.
- 85) B. Nigović, M. Sertić. Onečišćenja u lijekovima. *Farmaceutski glasnik.* 2011;68(2):77-88.
- 86) P. Crowley, L. G. Martini. Drug-excipient interactions. *Pharm Technol.* 2001; 13:26-34.
- 87) K. Zhang i sur. Reactive impurities in large and small molecule pharmaceutical excipients - A review. *Trends Analyt Chem.* 2018; 101:34-42.

- 88) RC. Rowe,PJ Sheskey, ME Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press; 2009, str.129-133.
- 89) CG.Abrantes, D. Duarte, CP Reis. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe?. J Pharm Sci. 2016; 105(7): 1-8.
- 90) G. Li i sur. Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*. 2015; 104(4):4197–4206.
- 91) International Conference on Harmonization (ICH). Guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk .2015.
- 92) D. J. Brusick. A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 55(2):200-204.
- 93) Kothari, S.H., Kumar, V., and Banker, G.S. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int J Pharm..* 2002; 232 (1): 69–80.
- 94) 25. Suzuki, T. and Nakagami, H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 1999; 47 (3): 225–230.
- 95) Vromans,H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., andKussendrager,K.D. Studies on tableting properties of lactose. VIII. The effect of variations in primary particle size, percentage of amorphous lactose and addition of a disintegrant on the disintegration of spray-dried lactose tablets. *Int J Pharm*. 1987; 39 (3), 201–206.