

Ustawodawstwo farmaceutyczne Unii Europejskiej – nadchodzące zmiany w polskiej perspektywie. Kongres Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2009

Część 2

Witold Wieniawski

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Zmiany porejestracyjne w zezwoleniach

Obowiązujący system rejestracji produktów leczniczych przyjmuje jako zasadę pełną aktualność wymogów zawartych w dokumencie rejestracyjnym, zarówno w odniesieniu do wszystkich elementów procesu wytwarzania produktu leczniczego, jak i do jego prezentacji. Jeżeli w okresie obowiązywania zezwolenia pojawi się konieczność wprowadzenia przez wytwórcę jakichkolwiek zmian, np. z przyczyn technologicznych bądź ekonomicznych, jest on zobowiązany do poinformowania organu rejestracyjnego i uzyskania odpowiedniej akceptacji. Ustawodawstwo farmaceutyczne Unii Europejskiej przewidziało takie sytuacje i od 2003 r. obowiązywały w tym zakresie rozporządzenia Komisji z 3 czerwca 2003 r. nr 1085/2003 (WE), dotyczące zmian w warunkach pozwoleń dla produktów leczniczych wydanych w procedurze centralnej i nr 1085/2003(WE), dotyczące zmian w pozwoleniach wydanych przez organy rejestracyjne państw członkowskich. Rozporządzenia te wprowadziły odpowiednią kategoryzację dla zmian porejestracyjnych, określając jako zmiany typu I zmiany niewielkie, które mogą być zaakceptowane w trybie postępowania administracyjnego, a jako zmiany typu II zmiany istotne, wymagające przeprowadzenia oceny merytorycznej dla ich akceptacji.

Wielorakość systemów rejestracji i różnice w działaniach poszczególnych organów rejestracyjnych, w odniesieniu do zakresu zmian wprowadzanych w zezwoleniach, powodowały jednak pojawianie się rozbieżności decyzyjnych, utrudniając funkcjonowanie wspólnego rynku produktów leczniczych. Z tego powodu od 2006 r. Komisja Europejska rozpoczęła prace nad uproszczeniem obecnego systemu dla uzyskania jego pełnej harmonizacji w krajach Unii, a także dla redukcji pracy administracyjnej.

W referacie mgr Grzegorza Cessaka, Prezesa URPL została omówiona aktualna sytuacja dotycząca prowadzonego w Unii Europejskiej procesu ujednoczenia zasad wprowadzania zmian porejestracyjnych. Celem procesu jest stworzenie wspólnych zasad wprowadzania zmian, niezależnie od drogi rejestracji produktu, i stworzenia wspólnego tekstu obejmującego zmiany do wszystkich pozwoleń dla produktów leczniczych, medycznych oraz weterynaryjnych, zarejestrowanych w procedurze centralnej, w procedurach MRP i DCP oraz w procedurach narodowych. System prawny Unii jest dość skomplikowany, dlatego wprowadzenie wspólnego systemu wymaga zarówno nowelizacji istniejących rozporządzeń dotyczących wprowadzania zmian do zezwoleń, jak i odpowiednich zmian w Dyrektywach określających zasady dopuszczania do obrotu produktów leczniczych. Docelowo wprowadzana nowelizacja powinna doprowadzić do harmonizacji legislacji dla wszystkich typów pozwoleń, zmiany w pozwoleniach będą prowadzone w ten sam sposób we wszystkich krajach Unii, stosowane będą te same wymagania, procedury i sposoby oceny, także zmiany do pozwoleń narodowych będą prowadzone zgodnie z systemem europejskim. Uzyskane uproszczenia będą szczególnie ważne dla firm działających globalnie, ale także dla narodowych organów rejestracyjnych.

Pierwszym krokiem dla udoskonalenia systemu wprowadzania zmian do rejestrów stało się wydanie Rozporządzenia Komisji nr 1234/2008 (WE) z 24 listopada 2008 r. [10], które weszło w życie 1 stycznia 2009, a stosuje się je od 1 stycznia 2010. Zastępuje ono wspomniane wyżej rozporządzenie nr 1084/2003(WE) i 1085/2003(WE) z 3 czerwca 2003 r. Rozporządzenie to stosuje się do zmian do pozwoleń wydanych w procedurze centralnej oraz w procedurach MRP i DCP, nie jest natomiast stosowane

do zmiany podmiotu odpowiedzialnego oraz zmian w pozwoleniach wydanych dla homeopatycznych i tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych, zarejestrowanych w procedurze uproszczonej.

Następnym krokiem do ujednoczenia systemu wprowadzania zmian stała się dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z 18 czerwca 2009 r. [11], która znówelizowała dyrektywy 2001/82/WE i 2001/83/WE w odniesieniu do zasad wprowadzania zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych. Dyrektywa stwarza konieczność jej transpozycji przez państwa członkowskie do prawa narodowego i powinna być stosowana najpóźniej po upływie 18 miesięcy po dacie wejścia jej w życie, czyli od roku 2011.

W stosunku do obecnie obowiązujących przepisów najważniejsze nowości wprowadzone rozporządzeniem nr 1234/2008 (WE) dotyczą rozszerzenia klasyfikacji zmian przez wprowadzenie zmiany typu IA_{IN}, wprowadzenie zmiany typu IB stosowanej z wyboru (*by default*), wprowadzenie nowej procedury pozwalającej na grupowanie kilku zmian, a także procedury współpracy organów rejestracyjnych przy ocenie zmian. W odniesieniu do daty narodowej implementacji zmiany, rozporządzenie wprowadza możliwość wprowadzenia danej zmiany w tym samym czasie we wszystkich państwach członkowskich. W referacie omówiono dość szczegółowo rodzaje zmian, jakie są zakwalifikowane do poszczególnych kategorii, i sposoby postępowania, jakie związane są z poszczególną kategorią zmian, co można tu podać tylko w dużym skrócie.

Do typu IA należą zmiany niewielkie, które mają minimalny wpływ lub w ogóle nie wywierają wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu. Są to m.in. zmiany administracyjne, niewielkie zmiany w zatwierdzonych metodach badania, zmiany dotyczące dostosowania do farmakopei oraz zmiany dotyczące materiałów opakowań zewnętrznych. Zmiany typu IA nie wymagają zatwierdzenia i mogą być zgłaszane do organu rejestracyjnego w ciągu 12 miesięcy po ich dokonaniu, z tym jednak, że rozporządzenie 1234/2008 wprowadziło tu podkategorię IA_{IN} dla zmian, które wymagają zgłoszenia natychmiast po ich dokonaniu.

Do typu IB należą zmiany niewielkie, które muszą być zgłoszone do organu rejestracyjnego przed ich wprowadzeniem. Organ ten może w okresie 30 dni sprzeciwić się wprowadzeniu takiej zmiany. Do kategorii tej należą, m.in.: zmiana w nazwie produktu leczniczego, niewielkie zmiany w procesie wytwarzania substancji aktywnej, niektóre zmiany w metodach badania. Rozporządzenie 1234/2008 (WE) rozszerzyło tę grupę o zmiany nieprzewidziane typu IB w drodze domniemania (z wyboru – *by default*).

Zmiany istotne typu II są to zmiany, które mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność

produktu, ale które nie są uważane jako rozszerzenie pozwolenia. Należą do nich m.in. zmiany dotyczące wskazania oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (SPC), a także znaczące zmiany w procesie wytwarzania substancji czynnej lub produktu leczniczego. Zastosowanie zmian typu II wymaga uzyskania uprzedniej zgody organu rejestracyjnego.

Mgr Cessak podkreślił, że szczegółowe ustalenia dotyczące zaszeregowania zmian do odpowiednich kategorii zostaną opublikowane w wytycznych opracowanych przez Komisję Europejską, które mają zostać wydane na podstawie art. 4 ust. 1 wspomnianego rozporządzenia 1234/2008 (WE). Wytyczne te mają zawierać także opis dokumentacji, która ma zostać przedkładana w zależności od procedury, na podstawie której wydane zostało zezwolenie. Projekt tych wytycznych został opublikowany przez Komisję w 2009 r. i po konsultacjach zewnętrznych powinien zostać opublikowany w początku roku 2010. Także wytyczne grupy CMD(h), dotyczące zmian w zezwoleniach wydanych w ramach procedur MRP i DCP, mają zostać uaktualnione zgodnie z nowym Rozporządzeniem.

Jak omówiono w referacie, rozporządzenie 1234/2008 (WE) wprowadza też jako nową możliwość grupowanie wniosków o zmiany. Ma to na celu redukcję pracy administracyjnej, gdyż dla kilku zmian wymagane będzie jedno pismo przewodnie, jeden wniosek i jedna dokumentacja. Rozporządzenie wprowadza możliwość podziału pracy pomiędzy organami rejestracyjnymi państw członkowskich. Procedura *worksharing* będzie mogła być stosowana dla zmian IB, typu II oraz grupy zmian w kilku pozwoleniach. Procedura może dotyczyć zmian do produktów rejestrowanych w systemie centralnym oraz w systemach MRP i DCP. Organem referencyjnym może być Agencja EMEA, jeżeli w procedurę włączony jest produkt centralny, w pozostałych przypadkach państwo członkowskie powoływane przez grupę CMD(h). Organ referencyjny może zostać zaproponowany przez wytwórcę produktu. Zaletą takiego postępowania jest redukcja nakładu pracy, gdyż ocena tej samej zmiany do kilku pozwoleń dokonywana jest tylko raz, przez jeden organ kompetentny.

W konkluzji referatu mgr Cessak podkreślił, że nowe zasady będą stosowane od 2010 r. do zmian w pozwoleniach wydanych w procedurze centralnej i w procedurach MRP i DCP, rok 2011 będzie okresem przejściowym, zaś pełna harmonizacja jest oczekiwana na koniec 2011/początek 2012 roku.

Równolegle prowadzone będą narodowe przygotowania do wprowadzenia nowych zasad, w tym dostosowanie procedur oraz dostosowanie baz danych.

W materiałach konferencji, dotyczących rozporządzenia 1234/2008 (WE) w sprawie zmian rejestracyjnych, przedstawiono opinię europejskiego

przemysłu leków generycznych, przygotowaną przez dyr. Beatę Stępniewską z Europejskiego Stowarzyszenia Leków Generycznych (EGA). Zgodnie z tą opinią, przemysł leków generycznych (odtwórczych) ocenia projektowane zmiany w przepisach jako wysoce korzystne, zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wprowadzenia zmiany w tym samym czasie we wszystkich krajach, w których dany produkt leczniczy jest zarejestrowany. Dla przemysłu bardzo ważnym będzie respektowanie terminów gwarantowanych w rozporządzeniu.

Stowarzyszenie EGA oczekuje, że szczegółowe wytyczne Komisji Europejskiej (dotyczące rozporządzenia) wyjaśnią też niektóre sprawy, jakie mogą wynikać przy jego stosowaniu. W odniesieniu do zmian typu IA_{IN} ważnym będzie uściślenie określenia “bezwzględne informowanie” oraz ustalenie listy zmian zaliczonych do tej podgrupy. Możliwość zakwalifikowania zmiany do typu IB z wyboru, zamiast dotychczasowego typu II, jest wysoce korzystna, zaś możliwość podwyższenia kategorii z typu IB do typu II przez organ rejestrujący powinna być stosowana tylko w wyjątkowych wypadkach. W odniesieniu do procedury współpracy organów rejestracyjnych przy ocenie opinia przemysłu jest pozytywna, gdyż pozwoli ona na optymalne wykorzystanie zasobów ludzkich w agencjach krajów UE. Jednakże w dotychczasowym projekcie wytycznych CMD(h) brak jest jasnego etapu nominowania organu referencyjnego (RMS) z określeniem perspektywy czasowej. Także w odniesieniu do procedury pozwalającej na grupowanie zmian opinia przemysłu jest pozytywna, gdyż umożliwi to zmniejszenie obciążeń administracyjnych. W rozporządzeniu 1234/2008 (WE) położony został nacisk (w Aneksie III) na grupowanie zmian, które są od siebie bezpośrednio zależne, oczekiwaniem przemysłu jest jednak dopuszczenie większej możliwości grupowania zmian, które są konieczne w tym samym czasie, ale nie są od siebie bezpośrednio zależne.

Dalsza uwaga ze strony przemysłu leków generycznych dotyczyła wprowadzania zmian do zezwoleń dla produktów leczniczych dopuszczonych procedurą narodową, wydanych przed 1 stycznia 1998. Rozporządzenie 1234/2008 (WE) przewiduje możliwość, aby zezwolenia takie mogły być nadal objęte “starymi zasadami”, jeśli decyzję taką podejmie państwo członkowskie. Ze strony przemysłu brak jest poparcia dla wprowadzania takich wyjątków, gdyż zmniejszy to przewidywalność systemu.

Dokumentacja w procedurach rejestracyjnych

Sprawy dokumentacji wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych były omawiane we wspomnianym już referacie mgr Kality, w referacie mgr Krystyny Gryz z Wydziału Oceny Dokumentacji

URPL, a także w wykładzie Adama Szczepaniaka z Wydziału Informatyki URPL.

Mgr Kalita podkreśliła, że od szeregu już lat dokumentacja wymagana przez URPL była zgodna z wymaganiami obowiązującymi w Unii Europejskiej, które oparte są na tzw. Wspólnym Dokumentcie Technicznym (CTD). Dokumentacja ta była opisana w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 30 maja 2003 r. [12], przygotowanym w oparciu o obowiązujący wówczas w Unii dokument *Notice to Applicants (NTA)*, tom 2B (*CTD – 2001 edition*). Ponieważ rozporządzenie to straciło obecnie ważność, jest w przygotowaniu jego następna wersja, która uwzględni aktualny tekst dokumentu NTA tom 2B (wersja z maja 2008 r.). Mgr Kalita zaakcentowała, że celem ostatecznym dla organów rejestracyjnych Unii jest zastąpienie wersji papierowej wniosków elektroniczną wersją e-CTD. O trudnościach dla przemysłu farmaceutycznego, jakie powodują występujące w tym zakresie opóźnienia legislacyjne wspomniała w swym wystąpieniu dyr. Ścieszko-Fic.

Sprawy dokumentacji dotyczącej jakości substancji czynnej i produktu leczniczego omówiła szczegółowo mgr Krystyna Gryz. W referacie podkreślono, że prawidłowo złożona dokumentacja powinna być zgodna z wymaganiami prawa farmaceutycznego, zastosowane metody badań analitycznych powinny być zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej, dokumentacja powinna być prawidłowo przygotowana od strony technicznej, zwłaszcza chromatogramy oraz certyfikaty analityczne powinny być czytelne. Przy omawianiu elementów dotyczących jakości zawartych w CTD wskazano na niektóre zagadnienia, które mogą w praktyce sprawiać trudność dla wnioskodawców.

W Module 2.3 – Ogólne podsumowanie jakości – niezbędne jest omówienie kluczowych zagadnień, łączących informacje dotyczące jakości zawarte w innych modułach, z podaniem odnośników do tomów i stron złożonej dokumentacji. Zawarte tu podsumowanie jakości powinno zawierać taki zakres informacji z poszczególnych części Modułu 3, aby osoba oceniająca dokumentację mogła uzyskać przegląd zawartości tego Modułu 3 oraz powinno uwzględniać wszystkie krytyczne (kluczowe) parametry produktu. W przypadku produktów generycznych należy podawać w szczególności odniesienie do badań rozwojowych (punkt 2.3.P.2), mających na celu uzyskanie porównywalnego profilu uwalniania substancji czynnej oraz porównywalnego profilu zanieczyszczeń w stosunku do produktu referencyjnego.

Omawiając niektóre elementy modułu 3, który dotyczy szczegółów problematyki jakości, w wykładzie zwrócono szczególną uwagę na część 3.2.S, dotyczącą jakości substancji czynnej, sprawy dotyczące tzw. Głównego Dokumentu Substancji Czynnej (*Active Substance Master File – ASMF*) oraz sprawy

dotyczące Certyfikatu Zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP), jeżeli taki certyfikat jest stosowany.

Dokumentacja określana jako ASMF ma na celu stwierdzenie, że substancja czynna zakupywana od określonego wytwórcy jest należytej jakości. Dokumentacja ta składa się z kilku elementów. Jednym z nich jest pismo producenta substancji adresowane do Urzędu Rejestracji, wyrażające zgodę na ocenę danych ze wskazaniem produktu leczniczego, do którego substancja ma być używana. Główna część dokumentacji składa się z dwu części: części otwartej dostępnej dla wytwórcy produktu leczniczego i części zamkniętej, przekazywanej przez wytwórcę substancji czynnej bezpośrednio do Urzędu Rejestracji. W wykładzie podkreślono, że dokumentacja ASMF nie może obejmować jedynie końcowego (bądź końcowych) etapu procesu wytwarzania substancji czynnej.

Certyfikaty CEP wydaje Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (EDQM), na podstawie dokumentacji ASMF zgłoszonej przez określonego wytwórcę substancji czynnej. Certyfikat określa miejsce wytwarzania tej substancji.

Wnioskodawca dołączający certyfikat CEP do Modułu 3.2.S dokumentacji powinien dołączyć także oświadczenie wytwórcy substancji czynnej, że od daty wydania CEP w procesie wytwarzania nie nastąpiły żadne zmiany oraz jego oświadczenie, że będzie on informował o wszelkich zmianach dotyczących tej substancji. Ponadto powinny być dołączane informacje od wytwórcy substancji czynnej dotyczące trwałości tej substancji, jeśli nie podano tego w CEP, jak również opis opakowania substancji oraz wyniki badania serii.

W zakresie części 3.2.P dotyczącej jakości produktu leczniczego w wykładzie zwrócono uwagę w szczególności na punkt 3.2.P.2. – Ogólne badania rozwojowe. Wytwórca powinien przedstawić tu wyniki badań dotyczących zgodności substancji czynnej z substancjami pomocniczymi, uzasadnić dobór substancji pomocniczych, ich ilości, właściwości oraz potencjalny wpływ na działanie, przedstawić parametry istotne dla produktu, np. uwalnianie, opisać dobór i skuteczność środków konserwujących, jeżeli są stosowane, uzasadnić stosowane systemy zamknięcia pojemników. W przypadku produktów złożonych należy wykazać wzajemną zgodność substancji czynnych. W odniesieniu do metod wytwarzania należy przedstawić badania nad optymalizacją procesu wytwarzania, uzasadnienie nadmiarów, a w przypadku produktów sterylnych uzasadnienie stosowanej metody wyjaławiania.

Szersze omówienie tematyki zastąpienia wersji papierowej wniosków rejestracyjnych przez wersję elektroniczną e-CTD przedstawił Adam Szczepaniak z Wydziału Informatyki URPL. Format e-CTD został opracowany w roku 2002 przez Międzynarodową

Konferencję Harmonizacji (ICH), jako elektroniczna wersja Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD) i jest on od roku 2005 stopniowo wprowadzany w krajach Unii Europejskiej. Celem wprowadzenia eCTD jest usprawnienie i przyspieszenie procesu weryfikacji dokumentacji, i umożliwienie śledzenia zmian w tej dokumentacji, co powinno prowadzić do łatwiejszego zarządzania procesem rejestracji. Wprowadzenie e-CTD redukuje szereg problemów praktycznych w odniesieniu do obiegu dokumentów papierowych i szybszy dostęp do danych archiwalnych. Wdrożenie systemu powinno doprowadzić do ujednoczenia standardu dokumentów rejestracyjnych w krajach Unii, ale złożoność projektu związana jest z istniejącymi nadal różnicami w procedurach rejestracyjnych w poszczególnych krajach. Wykładowca opisał szczegółowo aspekty techniczne związane ze składaniem wniosków rejestracyjnych w formacie e-CTD.

Harmonogram wdrożenia formatu e-CTD jest dość złożony. W ramach procedury centralnej EMEA od stycznia 2009 r. dokumentacja wniosków rejestracyjnych jest akceptowana wyłącznie w formie elektronicznej, z preferencją dla jednolitego formatu e-CTD. Konferencja Kierowników Agencji Rejestracji (HMA) zaleciła, aby od stycznia 2010 agencje państw Unii nie odmawiały przyjęcia od podmiotu odpowiedzialnego dokumentacji składanej wyłącznie w formacie e-CTD, ale aby wnioskodawcy mogli nadal składać tę dokumentację w wersji papierowej, jeżeli nie dysponują wersją e-CTD. Organy rejestracyjne niektórych krajów Unii nie dostosowały jeszcze procedur wewnętrznych do przyjmowania wniosków wyłącznie w formie e-CTD. W Polsce URPL prowadzi prace potrzebne do pełnego wdrożenia systemu. w tym instalację systemu do weryfikacji dokumentacji składanej w formie e-CTD, prace nad dostosowaniem procedur wewnętrznych w Urzędzie, a także nad przygotowaniem instrukcji dla wnioskodawców.

Rola farmakopei w procesie rejestracji

Farmakopea jest zbiorem przepisów określających wymagania jakościowe oraz metody badań produktów leczniczych. W dokumentacji dotyczącej dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych, w jej punktach nt. procedur analitycznych, opis tych procedur może zostać zastąpiony odniesieniem do właściwej monografii szczegółowej lub ogólnej, zawartej w farmakopei. Polskie Prawo farmaceutyczne ustala obecnie, że podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badań określa Farmakopea Europejska lub jej tłumaczenie na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej, z tym, że jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiedniej monografii, wymagania te określa Farmakopea Polska.

W wykładzie dr Ewy Leciejewicz-Ziemeckiej przedstawiona została informacja na temat aktualnej

sytuacji dotyczącej publikacji Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), a także zakresu tematycznego aktualnych wydań Farmakopei Polskiej (FP).

Już od szeregu lat wydanie podstawowe Ph. Eur. jest publikowane w odstępach trzyletnich i uzupełniane przez trzy doroczne suplementy. Należy zauważyć, że każde wydanie podstawowe Ph. Eur., podobnie jak i w innych farmakopeach, jest wydaniem kumulatywnym, czyli w stosunku do wydania poprzedniego zawiera zarówno teksty nowe i znowelizowane, jak i teksty przeniesione z wydań poprzednich, do których nie wprowadzono zmian merytorycznych. Obecnie, szóste wydanie Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur. 6.0), obowiązuje od stycznia 2008 r. i zostało uzupełnione przez 3 suplementy wydane w tym samym roku (suplementy 6.1, 6.2 i 6.3) oraz dwa suplementy wydane w roku 2009 (suplementy 6.4 i 6.5). Ph. Eur. ukazuje się w dwu wersjach językowych: angielskiej i francuskiej. Szóste wydanie Ph. Eur. zawiera obecnie 324 teksty ogólne, w tym monografie ogólne, monografie ogólne postaci leku oraz metody badania, 2090 monografii szczegółowych, opisujących substancje chemiczne i surowce roślinne, ale także produkty specjalistyczne, do których należą szczepionki, surowice odpornościowe, preparaty radiofarmaceutyczne, preparaty homeopatyczne oraz nici chirurgiczne. Ponadto szóste wydanie Ph. Eur. opisuje 2440 odczynników oraz zawiera odnośniki do 1920 wzorców porównawczych.

Aktualnym wydaniem Farmakopei Polskiej jest wydanie ósme (FPVIII), ale ze względu na objętość wydawnictwa obowiązuje nadal wiele tekstów zamieszczonych w poprzednich wydaniach FP. Część podstawowa FPVIII 2008, która została opublikowana w styczniu 2009 r., zawiera teksty i monografie ogólne oraz monografie szczegółowe, oparte ściśle na wymaganiach szóstego wydania Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur. 6.0) wraz z jej suplementami 6.1 i 6.2. FPVIII 2008 nie jest wydawnictwem kumulatywnym, gdyż w przypadku tekstów i monografii ogólnych oraz monografii szczegółowych produktów specjalistycznych, których aktualna wersja została już opublikowana w tomie I FPVII lub w Suplemencie 2007 FPVII, pod tytułem tekstu lub monografii znajduje się jedynie odpowiednie odwołanie do tomu I FPVII lub Suplementu 2007 FPVII, z podaniem dodatkowo odpowiedniego numeru strony. Dalsze uzupełnienie FPVIII stanowi Suplement 2009 FPVIII, zawierający nowe i znowelizowane teksty monografii Ph. Eur., zawarte w jej suplementach 6.3, 6.4 i 6.5. Suplement 2009 został opublikowany w grudniu 2009 r. Przewiduje się, że teksty publikowane w następnych suplementach do szóstego wydania Ph. Eur. będą zamieszczone w kolejnym suplemencie FPVIII.

W wykładzie podkreślono, że użytkownicy FPVIII muszą nadal korzystać z tekstów opublikowanych w tomie I FPVII oraz w Suplemencie 2007 FPVII.

Dotyczy to w szczególności wielu tekstów podstawowych, monografii ogólnych, monografii ogólnych postaci leku, a także monografii szczegółowych produktów specjalistycznych. W odniesieniu do monografii narodowych (monografii, dla których brak jest odpowiedników w Ph. Eur.), znaczna liczba tych monografii, zwłaszcza dla preparatów galenowych oraz produktów roślinnych, znajduje się w FPVI 2002. Komisja Farmakopei, która działa w ramach URPL, rozpoczęła obecnie proces aktualizacji tych monografii, aby dostosować wymagania ogólne i metody badania do stosowanych aktualnie w Ph. Eur. Należy zauważyć, że pierwsza zaktualizowana monografia narodowa dla wody do receptury aptecznej została opublikowana w Suplemencie 2009 FPVIII.

Zasady dobrej praktyki wytwórczej (GMP)

Osobna sesja konferencji została poświęcona problemom kontroli wytwarzania produktów leczniczych. Na sesji tej inspektorzy ds. wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego omówili zmiany do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), jakie wynikają z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 17 sierpnia 2009 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania [13]. W rozporządzeniu tym dokonano nowelizacji niektórych przepisów omawiających wymagania GMP. Referat insp. Małgorzaty Korzeń był poświęcony zmianom w Aneksie 1 dotyczącym wytwarzania sterylnych produktów leczniczych, referat insp. Elwiry Haak omawiał zmiany w Aneksie 7 dotyczącym wytwarzania produktów leczniczych roślinnych, a referat insp. Leszka Maliszewskiego zmiany w Aneksie 3 dotyczącym produktów radiofarmaceutycznych.

Zmiany w Aneksie 1, omawiającym zasady wytwarzania i kontroli sterylnych produktów leczniczych, dotyczą spraw związanych z wymaganiami dotyczącymi pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym w zakresie badania zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi, spraw związanych z kryteriami akceptacji dla symulowanego procesu napętniania sterylnego procesu za pomocą podłoża mikrobiologicznego, spraw dotyczących dopuszczalnego obciążenia mikrobiologicznego produktu przed jego sterylizacją, a także wymagań dotyczących pomieszczeń, w których prowadzony jest proces kapslowania produktów sterylnych.

W odniesieniu do poszczególnych klas czystości pomieszczeń i urządzeń, w Aneksie 1 uściślone zostały wymagania dotyczące maksymalnej ilości zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi, zostały oddzielone wyraźnie procesy klasyfikacji i monitorowania pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym. Wskazano, że zasady klasyfikacji pomieszczeń i urządzeń powinny być zgodne z normą ISO 14664-1, opisano też zasady monitoringu pomieszczeń i urządzeń

oraz interpretację wyników. W wykładzie zwrócono uwagę, że w przypadku, gdy podczas monitoringu zostaje stwierdzone przekroczenie normy, prowadzący pracę operator powinien być natychmiast świadomy zaistniałej sytuacji krytycznej. Także pojawienie się cząstek $\geq 5 \mu\text{m}$ jest ważnym narzędziem diagnostycznym, gdyż ich wykrycie jest informacją o możliwości zanieczyszczenia i powinno być wyjaśnione, gdyż cząstki $\geq 5 \mu\text{m}$ mogą być związane z mikroorganizmami.

W odniesieniu do kryteriów akceptacji dla symulowanego procesu napełniania sterylnej procedury za pomocą podłoża mikrobiologicznego, zmiany w Aneksie 1 dotyczą ilości pojemników, jakie muszą być użyte w tym teście dla przeprowadzenia wiarogodnej oceny, w zależności od ilości jednostek napełnianych w jednej serii produktu, a także częstotliwości wykonywania tego testu. W odniesieniu do dopuszczalnego obciążenia mikrobiologicznego produktu przed jego sterylizacją, w Aneksie 1 wprowadzono wymaganie, aby test obciążenia mikrobiologicznego był wykonywany również dla produktów sterylizowanych końcowo. W odniesieniu do produktów sterylizowanych końcowo, dla których parametry sterylizacji są na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie mikroorganizmów, dopuszczono aby monitorowanie odbywało się w wyznaczonych odstępach czasu. W odniesieniu do wymagań dotyczących pomieszczeń, w których prowadzony jest proces kapslowania produktów sterylnych, Aneks 1 ustala, że częściowo zakorkowane fiołki z produktem poddany liofilizacji powinny znajdować się w warunkach klasy A, aż do momentu pełnego zakorkowania. Kapslowanie fiolek może mieć miejsce jako proces aseptyczny lub jako proces czysty, prowadzony na zewnątrz strefy aseptycznej. W tym ostatnim przypadku zakorkowane fiołki powinny być chronione nawiewem powietrza klasy A, do momentu założenia kapsli.

Wymagania zawarte w Aneksie 7, dotyczącym wytwarzania produktów leczniczych roślinnych, wyraźnie rozszerzają wymagania opublikowane w poprzedniej wersji tego aneksu, zawartej w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 1 października 2008 r. [14]. Zmiany dotyczą w szczególności zapewnienia jakości substancji roślinnych stosowanych jako materiał wyjściowy do wytwarzania produktów leczniczych, właściwego prowadzenia procesów przetwarzania tych substancji, a także należytego udokumentowania jakości użytych materiałów i prawidłowości procesu przetwarzania. Wymagania te powinny być zostać stosowane przez wytwórców już od 1 września 2009 r.

W odniesieniu do uprawy i zbioru ze stanu naturalnego Aneks 7 wymaga zastosowania w odniesieniu do etapów początkowych, które przeprowadzane są jeszcze na polu, standardów Dobrej Praktyki Upraw i Zbioru (GACP), a w odniesieniu do etapów

późniejszych, takich jak cięcie i suszenie, zasad GMP. Wytwórcy produktów leczniczych roślinnych powinni zapewnić użycie tylko roślinnych materiałów wyjściowych wytworzonych zgodnie z tymi wymaganiami. Powinno to potwierdzać dokumentacja audytów przeprowadzanych u dostawców przez wytwórcę lub w jego imieniu. Używane do produkcji materiały roślinne powinny być składowane zgodnie z zasadami GMP, osobno dla materiału podlegającego kwarantannie, a oddzielnie dla substancji zwolnionych. Producent powinien zwracać specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.

Dokumentacja użytych substancji roślinnych powinna zawierać główne informacje dotyczące tożsamości i obecności składników o znanej aktywności terapeutycznej, ale także informacje dodatkowe mogące wpływać na jakość surowca, takie jak pochodzenie rośliny (w tym kraj bądź region pochodzenia, czas zbioru, procedury zbierania), sposób suszenia, a także badania określające obecność zanieczyszczeń. Specyficzne badania tożsamości są wymagane tam, gdzie substancja roślinna może być zafalszowana lub zastąpiona inną substancją. Należy także udokumentować każde działanie zastosowane w celu zredukowania skażenia grzybami, bakteriami lub szkodnikami, jeżeli było ono stosowane.

Postanowienia zawarte w Aneksie 7 nakładają na wytwórcę obowiązek opracowania odpowiednich instrukcji przetwarzania surowca roślinnego, które zapewniają, że zawartość każdego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafalszowania lub zamiany, lub obecność substancji obcych, takich jak: kawałki metalu lub szkła, kamienie, piasek, oznaki gnicia lub rozkładu. Instrukcje takie powinny także opisywać prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych, a także właściwe procedury czyszczenia lub sortowania materiału roślinnego.

Otrzymano: 2010.01.24 · Zaakceptowano: 2010.02.01

Piśmiennictwo

1. Wieniawski W.: Kongres Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2009, Farmacja Polska, 2009, 65(12): 866–867.
2. Wieniawski W.: Innowacyjność farmaceutyczna i ustawodawstwo – III Forum Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2007, Cz. 1 – Ustawodawstwo farmaceutyczne i jego harmonizacja. Farmacja Polska, 2008, 64(3): 118–124.
3. Wieniawski W.: Innowacyjność farmaceutyczna i ustawodawstwo – III Forum Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2007, Cz. 2 – Innowacyjność farmaceutyczna i własność przemysłowa. Farmacja Polska, 2008, 64(7): 325–332.
4. Wieniawski W.: Problemy kontroli nad produktami „pogranicza” (suplementy diety, dermokosmetyki, antyseptyki) – IV Forum Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2008. Farmacja Polska, 2009, 65(4): 259–268.
5. Wieniawski W.: Kontrola leków w Unii Europejskiej – zmiany w ustawodawstwie i pierwsze rezultaty. Cz. I. Systemy rejestracji i nadzoru. Farmacja Polska, 2007, 63(12): 519–532.

6. Wieniawski W.: Kontrola leków w Unii Europejskiej – zmiany w ustawodawstwie i pierwsze rezultaty. Cz. II. Instytucje kontrolne i doradcze. *Farmacja Polska*, 2007, 63(16): 725–736.
7. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2004/27/WE z 31 marca 2004 r. zmieniająca Dyrektywę 2001/83/EC. OJ. L.134/34 z 30 kwietnia 2004.
8. Decyzja Komisji Europejskiej z 21 listopada 2008 r. nr 2008/911/WE. Dz. Urz. UE, L. 328/43 z 6 grudnia 2008.
9. Decyzja Komisji Europejskiej z 28 lipca 2009 r. nr 2010/28/WE. Dz. Urz. UE, L. 11/12 z 16 stycznia 2010.
10. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych. OJ. L.334/7 z 12 grudnia 2008.
11. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2009/53/WE z 18 czerwca 2009 r. Dz. Urz. UE, L. 168/33 z 30 czerwca 2009.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 30 maja 2003 r. w sprawie dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. DzU nr 154 z 3 września 2003 r., poz. 1506.
13. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 17 sierpnia 2009 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. DzU nr 135 z 25 sierpnia 2009 r., poz. 1114.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. DzU nr 184 z 5 czerwca 2008 r., poz. 1143.