

Warszawa, dnia 26 listopada 2015 r.

Poz. 1975

**ROZPORZĄDZENIE  
MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 9 listopada 2015 r.

**w sprawie oceny producenta substancji pomocniczych oraz substancji pomocniczych**

Na podstawie art. 51b ust. 13 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.<sup>2)</sup>) zarządza się, co następuje:

**§ 1.** Rozporządzenie określa wymagania dotyczące przeprowadzanej przez wytwórcę produktów leczniczych oceny producenta substancji pomocniczych oraz substancji pomocniczych wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi w celu ustalenia ich ryzyka i zastosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania odpowiednich do stwierdzonego ryzyka.

**§ 2.** Wymagania, o których mowa w § 1, są określone w załączniku do rozporządzenia.

**§ 3.** Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem 21 marca 2016 r.

Minister Zdrowia: *M. Zembala*

---

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 22 września 2014 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1268).

<sup>2)</sup> Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i 1544, z 2013 r. poz. 1245, z 2014 r. poz. 822 i 1491 oraz z 2015 r. poz. 28, 277, 788, 875, 1771, 1830, 1918 i 1926.

Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia  
z dnia 9 listopada 2015 r. (poz. 1975)

**WYMAGANIA DOTYCZĄCE PRZEPROWADZANEJ PRZEZ WYTWÓRCĘ PRODUKTÓW LECZNICZYCH  
OCENY PRODUCENTA SUBSTANCJI POMOCNICZYCH WYKORZYSTYWANYCH DO WYTWARZANIA  
PRODUKTÓW LECZNICZYCH PRZEZNACZONYCH DLA LUDZI W CELU USTALENIA RYZYKA  
I ZASTOSOWANIA WYMAGAŃ DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA ODPOWIEDNICH  
DO STWIERDZONEGO RYZYKA**

**WPROWADZENIE**

Wytwórca produktu leczniczego zapewnia, aby substancje pomocnicze nadawały się do wykorzystania w produktach leczniczych, poprzez ustalenie, które wymagania określone w przepisach wydanych na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanych dalej „GMP”, są odpowiednie. Odpowiednie wymagania GMP dla substancji pomocniczych wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ustala się na podstawie formalnej oceny ryzyka. Ocena ryzyka uwzględnia wymagania obowiązujące w ramach innych systemów jakości mających zastosowanie u wytwórcy produktu leczniczego, a także pochodzenie, rodzaj i planowane wykorzystanie substancji pomocniczych oraz wcześniejsze przypadki wad jakościowych. Wytwórca produktu leczniczego stosuje ustalone w ten sposób odpowiednie wymagania GMP. Wytwórca produktu leczniczego dokumentuje zastosowane wymagania.

Procedura oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem w odniesieniu do substancji pomocniczych stanowi element Farmaceutycznego Systemu Jakości wytwórcy produktu leczniczego.

Dokumentacja dotycząca oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem dla substancji pomocniczych, w tym procedura oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem, jest udostępniana podczas inspekcji. Istotne informacje zawarte w ocenie ryzyka są przekazywane, w miarę potrzeb, producentowi substancji pomocniczej, aby ułatwić mu wprowadzenie ulepszeń.

**ROZDZIAŁ 1**

**ZAKRES**

Wymagań nie stosuje się do substancji pomocniczych dodawanych w celu zapewnienia stabilności do substancji czynnych, które nie mogą istnieć samodzielnie.

**ROZDZIAŁ 2**

**OKREŚLENIE ODPOWIEDNICH WYMAGAŃ GMP NA PODSTAWIE RODZAJU I ZASTOSOWANIA  
SUBSTANCJI POMOCNICZEJ**

2.1. W GMP oraz w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 Zarządzania Ryzykiem Jakości (ICH Q9) są określone zasady i przykłady narzędzi Zarządzania Ryzykiem Jakości, które można stosować w odniesieniu do substancji pomocniczych.

2.2. Zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości są stosowane do oceny ryzyka dotyczącego jakości, bezpieczeństwa oraz zastosowania substancji pomocniczej i do sklasyfikowania danej substancji pomocniczej, na przykład jako niskiego, średniego albo wysokiego ryzyka. Do tego celu stosuje się narzędzia Zarządzania Ryzykiem Jakości, na przykład Analizę Zagrożeń i Krytycznych Punktów Kontroli (HACCP).

2.3. Dla stosowanej substancji pomocniczej pochodzącej od każdego producenta substancji pomocniczej wytwórca produktu leczniczego zidentyfikuje ryzyko dla jakości, bezpieczeństwa oraz jej zastosowania, zaczynając od źródła jej pochodzenia, na przykład zwierzęcego, mineralnego, roślinnego, syntetycznego, a kończąc na jej wykorzystaniu w gotowej postaci farmaceutycznej. Wytwórca produktu leczniczego uwzględni co najmniej:

- 1) możliwość skażenia przenośną gąbczastą encefalopatią (TSE);
- 2) możliwość zanieczyszczenia wirusowego;
- 3) możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub endotoksynami, pirogenami;
- 4) możliwość wystąpienia zanieczyszczeń pochodzących z materiałów wyjściowych (na przykład aflatoksyn lub pestycydów) bądź zanieczyszczeń powstających na danym etapie wytwarzania i przeniesionych na kolejny etap (na przykład pozostałości rozpuszczalników i katalizatorów);
- 5) zapewnienie sterylności w przypadku substancji pomocniczych deklarowanych jako sterylne;

- 6) możliwość wystąpienia zanieczyszczeń przeniesionych z innych procesów w przypadku braku dedykowanych urządzeń lub obszarów;
- 7) kontrolę środowiska wytwarzania, warunki przechowywania i transportu, w tym, jeżeli dotyczy, zarządzanie warunkami transportu i przechowywania substancji pomocniczej wrażliwej na temperaturę, szczególnie jeżeli wymagana jest temperatura +2 do +8°C, tzw. „zimny łańcuch”;
- 8) złożoność łańcucha dostaw;
- 9) stabilność substancji pomocniczej;
- 10) dowody integralności opakowań.

2.4. Wytwórca produktu leczniczego, w zależności od sposobu wykorzystania i funkcji danej substancji pomocniczej, uwzględni:

- 1) postać farmaceutyczną i zastosowanie produktu leczniczego zawierającego daną substancję pomocniczą;
- 2) funkcję substancji pomocniczej w postaci farmaceutycznej, na przykład jako substancji poślizgowej w tabletkach lub środka konserwującego w postaci ciekłej;
- 3) względną zawartość substancji pomocniczej w składzie produktu leczniczego;
- 4) spożycie substancji pomocniczej przez pacjenta w dziennej dawce produktu leczniczego;
- 5) wady jakościowe oraz sfałszowania związane z substancją pomocniczą, wykryte na poziomie międzynarodowym, krajowym oraz w danym miejscu wytwarzania;
- 6) złożoność substancji pomocniczej;
- 7) znany lub potencjalny wpływ na krytyczne parametry jakościowe produktu leczniczego;
- 8) inne zidentyfikowane lub znane czynniki istotne dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów.

2.5. Wytwórca produktu leczniczego po określeniu i udokumentowaniu profilu ryzyka substancji pomocniczej określi i udokumentuje wymagania GMP, które w jego ocenie mają zastosowanie w celu kontrolowania i utrzymania jakości substancji pomocniczej.

2.6. Wymagania będą się różnić w zależności od rodzaju i pochodzenia substancji pomocniczej, łańcucha dostaw i dalszego zastosowania substancji pomocniczej. Wytwórca produktu leczniczego uwzględni co najmniej następujące wymagania GMP:

- 1) ustanowienie i skuteczne wdrożenie odpowiedniego Farmaceutycznego Systemu Jakości;
- 2) wystarczającą liczbę kompetentnego i odpowiednio wykwalifikowanego personelu, w zależności od skali i zakresu działalności;
- 3) precyzyjne opisy stanowisk pracowników odpowiedzialnych za zarządzanie i nadzór nad produkcją i kontrolą jakości;
- 4) programy szkoleń dla wszystkich pracowników zaangażowanych w produkcję i kontrolę jakości;
- 5) programy szkoleń dotyczące zdrowia, higieny i odzieży ochronnej, niezbędne w odniesieniu do prowadzonych działań;
- 6) zapewnienie i utrzymanie pomieszczeń oraz wyposażenia, odpowiednich do prowadzonych działań;
- 7) dokumentację obejmującą wszystkie procesy i specyfikacje dla różnych działań z zakresu produkcji i kontroli jakości;
- 8) systemy kodowania i identyfikacji materiałów wyjściowych, produktów pośrednich i substancji pomocniczych, umożliwiające ich pełną identyfikowalność;
- 9) program kwalifikacji dostawców;
- 10) system kontroli jakości substancji pomocniczej oraz niezależna od produkcji osoba odpowiedzialna za dopuszczenie serii do obrotu;
- 11) przechowywanie zapisów dotyczących materiałów wyjściowych i substancji pomocniczych oraz przechowywanie prób archiwalnych substancji pomocniczych przez okres określony w GMP, w części dotyczącej substancji czynnych;
- 12) systemy zapewniające, że wszystkie działania zlecane podwykonawcom są przedmiotem pisemnej umowy;

- 13) utrzymanie skutecznego systemu rozpatrywania reklamacji i wycofywania substancji pomocniczych;
- 14) system kontroli zmian i system zarządzania odchyleniami;
- 15) program inspekcji wewnętrznych;
- 16) kontrolę środowiska wytwarzania i warunków przechowywania.

### **ROZDZIAŁ 3**

#### **OKREŚLENIE PROFILU RYZYKA PRODUCENTA SUBSTANCJI POMOCNICZEJ**

3.1. Wytwórca produktu leczniczego po określeniu odpowiednich wymagań GMP przeprowadzi analizę różnic pomiędzy stanem faktycznym i możliwościami producenta substancji pomocniczej a tymi wymaganiami.

3.2. Na podstawie audytu lub informacji otrzymanych od producenta substancji pomocniczej uzyskuje się dane lub dowody stanowiące podstawę analizy różnic.

3.3. Przy określaniu profilu ryzyka wytwórca produktu leczniczego uwzględni certyfikaty systemów jakości albo zaświadczenia stanowiące certyfikat potwierdzający spełnianie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz kryteria, według których zostały one przyznane.

3.4. Wytwórca produktu leczniczego udokumentuje zidentyfikowane różnice pomiędzy odpowiednimi wymaganiami GMP a stanem faktycznym i możliwościami producenta substancji pomocniczej. Wytwórca produktu leczniczego przeprowadzi ocenę ryzyka w celu określenia profilu ryzyka producenta substancji pomocniczej, na przykład: niskiego, średniego albo wysokiego ryzyka. Do tego celu stosuje się wytyczne ICH Q9 i wymienione tam narzędzia Zarządzania Ryzykiem Jakości, na przykład HACCP.

3.5. Wytwórca produktu leczniczego w zależności od profilu ryzyka producenta substancji pomocniczej posiada kilka schematów postępowania: od zaakceptowania przez kontrolowanie do odrzucenia producenta substancji pomocniczej oraz bazującą na tym strategię kontroli producenta substancji pomocniczej, na przykład: audyt, pozyskiwanie dokumentacji i badania.

### **ROZDZIAŁ 4**

#### **POTWIERDZENIE STOSOWANIA ODPOWIEDNICH WYMAGAŃ GMP**

4.1. Wytwórca produktu leczniczego po określeniu odpowiednich wymagań GMP dla substancji pomocniczej i profilu ryzyka producenta substancji pomocniczej przeprowadza stałą ocenę ryzyka przez:

- 1) określanie liczby wad w stosunku do ilości otrzymanych serii substancji pomocniczej;
- 2) określanie rodzaju i krytyczności wad;
- 3) monitorowanie i analizę trendów dla parametrów jakościowych substancji pomocniczej;
- 4) monitorowanie i analizę informacji o braku utrzymywania przez producenta substancji pomocniczej systemu jakości lub certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 5) analizę trendów parametrów jakościowych produktu leczniczego, na które mają wpływ właściwości i funkcja danej substancji pomocniczej;
- 6) obserwowanie zmian organizacyjnych, systemowych lub technicznych oraz zmian w procesie wytwarzania u producenta substancji pomocniczej;
- 7) audyt lub ponowny audyt producenta substancji pomocniczej;
- 8) ankiety.

4.2. Wytwórca produktu leczniczego na podstawie wyników oceny ryzyka wykona przeglądu i, w razie potrzeby, skoryguje ustaloną strategię kontroli.