

A gyógyszerhatóanyagok minőségét szabályozó hatósági követelmények

MAGYOSZ Továbbképző Konferencia

2016. Június 27.

Cseh Zsoltné Pálos Andrea

OGYÉI-OGYI Gyógyszerminőségi Főosztály

Miről is lesz szó?

- ❖ Általános és specifikus iránymutatások
- ❖ ASMF eljárás
- ❖ Dokumentációs követelmények
- ❖ Kiindulási anyagok kiválasztása
- ❖ Szennyezők
- ❖ Kontroll stratégia
- ❖ API-MIX kérdés

Hatóanyag minősége

A gyógyszerkészítmény **minőségét** és **biztonságosságát** a felhasznált hatóanyag minősége nagymértékben befolyásolja, meghatározza

A végső felelősség a készítménygyártó kezében

De: A hatóanyaggyártók és hatóságok, inspektorok szerepe és felelőssége is fontos

Gyógyszerhatóanyagok

Új hatóanyag

Gyógyszerben még nem használt

Ismert hatóanyag

Gyógyszerkönyvben nem szerepel

Ismert hatóanyag

Gyógyszerkönyvben szerepel

Ph.Eur. vagy bármelyik EU tagállam
nemzeti gyógyszerkönyvében

Szerves anyagok

Szintetikus, fél-szintetikus, mikro-
organizmusból vagy növényi forrásból
izolált

Szerves anyagok

Emberi vagy állati eredetű anyagból
izolált

Szervetlen anyagok

Növényi eredetű

Általános iránymutatások

- Guideline on the chemistry of new active substances CPMP/QWP/130/96, Rev 1
- Chemistry of active substances (3AQ5a).
- Summary of Requirements for active substances in the quality part of the dossier CPMP/QWP/297/97 Rev 1 corr
- Még érvényben, DE...

Frissülő iránymutatás

13 February 2015

EMA/CHMP/QWP/96664/2015

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the chemistry of active substances

Draft

This guideline replaces “Note for guidance on chemistry of new active substances” (CPMP/QWP/130/96, Rev 1) and “Chemistry of active substances” (3AQ5a).

Start of public consultation	24 April 2015
End of consultation (deadline for comments)	24 October 2015



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti és
Élelmezés-egészségügyi Intézet

Frissülő szemlélet ICH guideline Q11

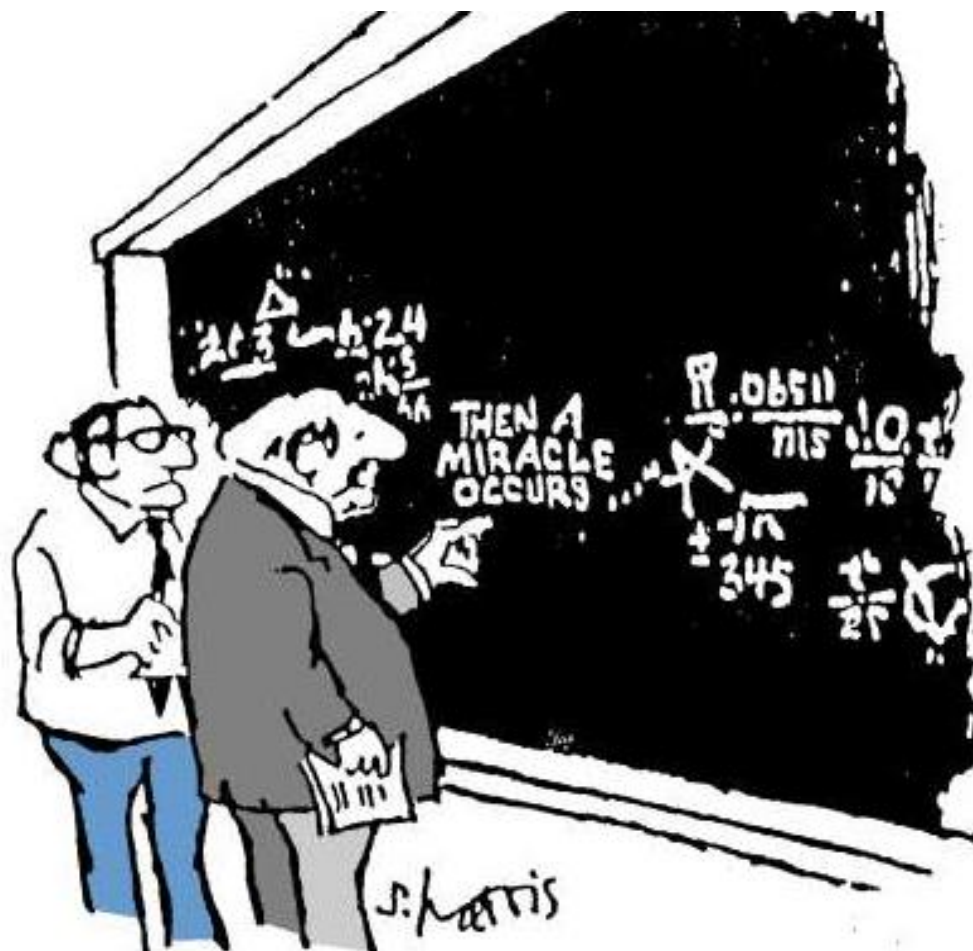
*on development and manufacture of drug substances
(chemical entities and biotechnological/ biological entities)*

2012. novembertől hatályban

- Kockázat alapú fejlesztés, gyártás, kontroll stratégia
- „Quality by Design szemlélet bevezetése a hatóanyaggyártásban is.



„Azt hiszem, ezt a lépést egy kicsit alaposabban kéne ismernünk”



Benyújtandó dokumentáció 1

Új hatóanyag: teljes, részletes dokumentáció,
vagy ASMF

(CMC: **C**hemistry, **M**anufacturing and quality **C**ontrols)
szerkezetbizonyítás, szennyezők, oldószerek,
analitikai adatok, stabilitás, (TSE)

Ismert hatóanyag: gyógyszerkönyvben nem szerepel
ASMF eljárás vagy teljes dokumentáció
ASMF= DMF: **A**ctive **S**ubstance **M**aster **F**ile
(specifikus azonosítás esetén a szerkezetbizonyítás
elhagyható)

Benyújtandó dokumentáció 2

Ismert hatóanyag: gyógyszerkönyvben szerepel

ASMF vagy CEP eljárás

CEP: Certificate of Suitability of Ph.Eur. Monograph

(Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Bizonylat)

A dokumentációt az EDQM értékeli (hatósági szakértőkkel)

A hatóanyagoknak meg kell felelni az általános (2034) és az egyedi cikkelynek is!

+ oldószerek, szintézis-specifikus szennyezések, polimorfia részecskeméret , analitikai adatok

+ stabilitási adatok (ha a cikkely nem tartalmazza a bomlás-termékeket

ASMF eljárás

31 May 2013

Committee of Human Medicinal Products CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr *

Committee of Veterinary Medicinal Products EMEA/CVMP/134/02 Rev 3/Corr *

Guideline on Active Substance Master File Procedure

Final

Rev. 03 Date for coming into effect	1 October 2012
-------------------------------------	----------------



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti és
Élelmezés-egészségügyi Intézet

Az ASMF eljárás célja

- A „know-how”, szellemi tulajdon védelmének biztosítása (RP), miközben
- a MAH minden olyan lényeges információ birtokába juthat a hatóanyag minőségével és kontrolljával kapcsolatban (AP), ami lehetővé teszi a teljes felelősségvállalását
- meg tudja ítélni a specifikáció megfelelőségét

Az ASMF eljárás alkalmazhatósága

Új hatóanyag (ASM = Applicant)

Ismert hatóanyag

Gyógyszerkönyvben nem szerepel

Gyógyszerkönyvben szerepel (Ph.Eur. vagy bármelyik EU tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében)

Beleértve a növényi hatóanyagokat is

NEM alkalmazható - biológiai eredetű hatóanyagokra

Miből áll egy ASMF?

- Applicant's Part - AP (Nyílt rész)
- Restricted Part - RP (Zárt, bizalmas rész)
- Egyedi és független azonosító/verziószám
- Összefoglaló (Quality Overall Summary) – külön a két részre
- Tartalomjegyzék
- Változási lista

Mikor nyújtható be ASMF?

- Csak engedélyezési illetve módosítási eljárás keretében lehetséges
- Az időzítés fontos
- A hatóanyag minőségének hatását a gyógyszerkészítményre a beadványban indokolni kell (pl. fizikai-kémiai tulajdonságok, polimorfia, részecskeméret...)

ASMF eljárás esetén az ASMF tulajdonosnak kötelessége

Hatóságok felé (nemzeti, EMA)

- Letter of Access – hozzáférési nyilatkozat a konkrét kérelemmel kapcsolatban (engedélyezés, módosítás)
- A teljes ASMF – Minőségi összefoglaló (QOS) + AP + RP

A forgalomba hozatali engedély tulajdonosának

- Az ASMF legfrissebb verziójának AP részét (kérdésekre adott válaszokat frissítéseket) és a hozzátartozó QOS-t.
- Letter of Access – hozzáférési nyilatkozat (amennyiben korábban ez még nem történt meg).

benyújtása



Az ASMF tulajdonosnak

- Kötelessége minden változásról értesíteni a hatóság(ka)t és a MAH-ot
- Minden párhuzamosan futó eljárásban ugyanazt a verziót kell benyújtania minden hatósághoz.



Az egyik eljárásban történt kiegészítés, változás
érvényes mindegyikre

Mi legyen a dokumentációban?

3.2.S.1. Általános információk

- **Név** (INN, gyógyszerkönyvi, IUPAC, egyéb CAS (Chemical Abstracts Service) szám
- **Szerkezet** (szerkezeti képlet – sztereokémia is, sztöhiometriai képlet, relatív molekulatömeg...)
- **Általános fizikai-kémiai tulajdonságok** (küllem, oldhatóság, pKa, polimorfia, izoméria, logP, higroszkopikusitás, permeabilitás....

Gyártóhelyek 3.2.S.2.1.

- A kiindulási anyagtól a köztitermékeken át a végtermékig **MINDEN GYÁRTÓHELYET**, szerződéses gyártóhelyet, vizsgálóhelyet, mikronizáló ill. sterilizáló fel kell tüntetni.
- A teljes hatóanyaggyártásra a GMP előírásai kötelezőek!
- AP + RP-ben is!

Gyártási folyamat 3.2.S.2.2 (RP)

A gyártási folyamat leírása egyfajta kötelezettség vállalás

- Szintézisút, folyamatábra – kritikus lépések, oldószerek, katalizátorok feltüntetésével
- **Valamennyi szintézislépés, amely kritikus a hatásosság (a hatásért felelős szerkezeti részek) és a biztonság (szennyezők) szempontjából.**
- Részletes leírás – reakciókörülmények, mennyiségek, folyamatellenőrzések, izolált köztitermékek,
- Tipikus (maximális) gyártási tétel es az egyes lépések kitermelésének megadása
- „re-processing”, oldószerek visszanyerése, keverés
- Alternatív lépések – CSAK ha a végtermék minősége nem változik (részletes leírás, indoklás, gyártási tétel analízis adatok)

Gyártási folyamat

Mennyi információ legyen az AP-ben?

- Szintézisút a megjelölt kiindulási anyag(ok)tól
- Folyamatábra – kritikus lépések
- Oldószerek, reagensek, katalizátorok
- Utolsó (tisztítási) lépés részletesen
- Tipikus (maximális) gyártási tétel



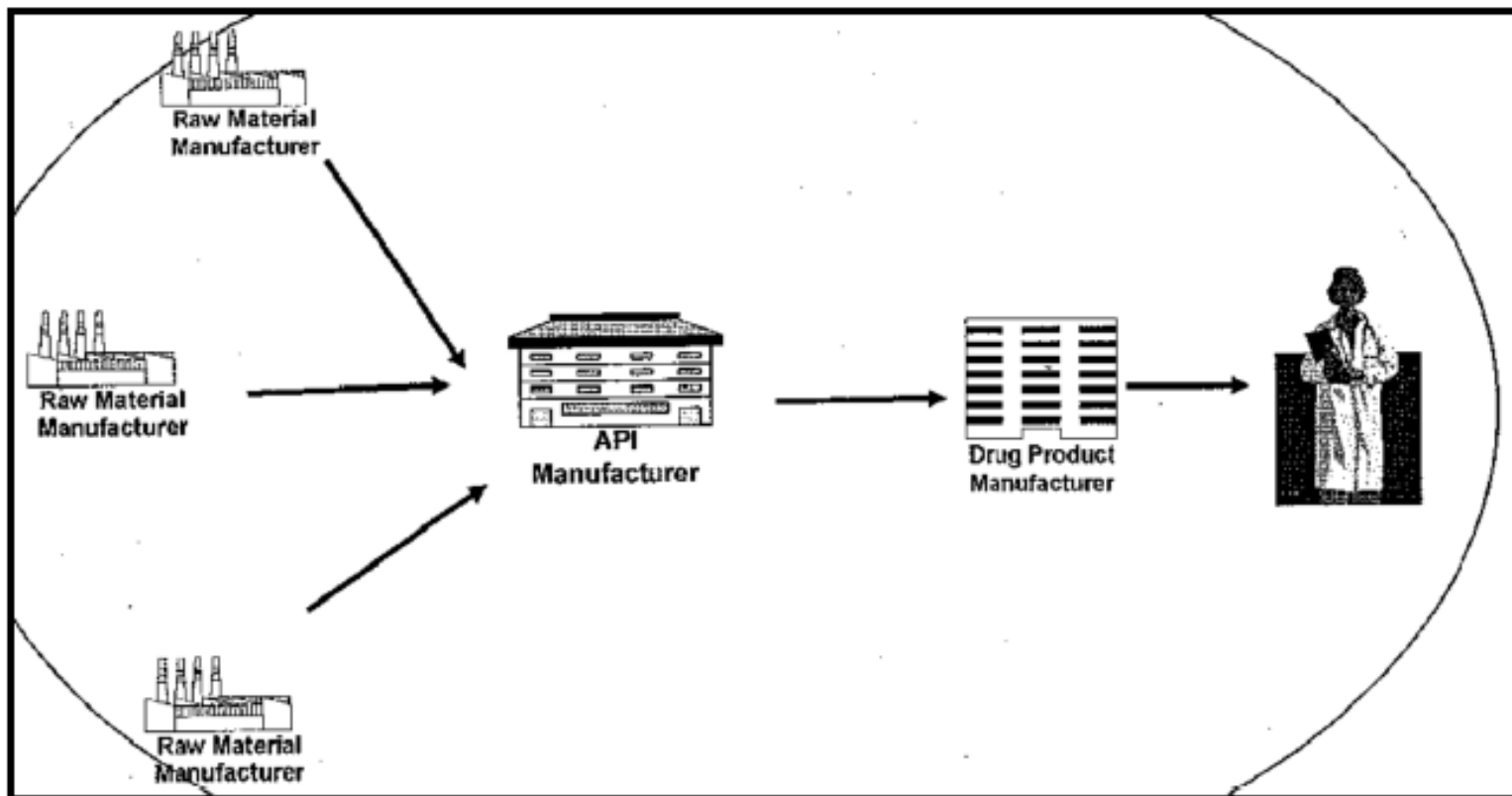
Kiindulási anyagok

3.2.S.2.3 - RP

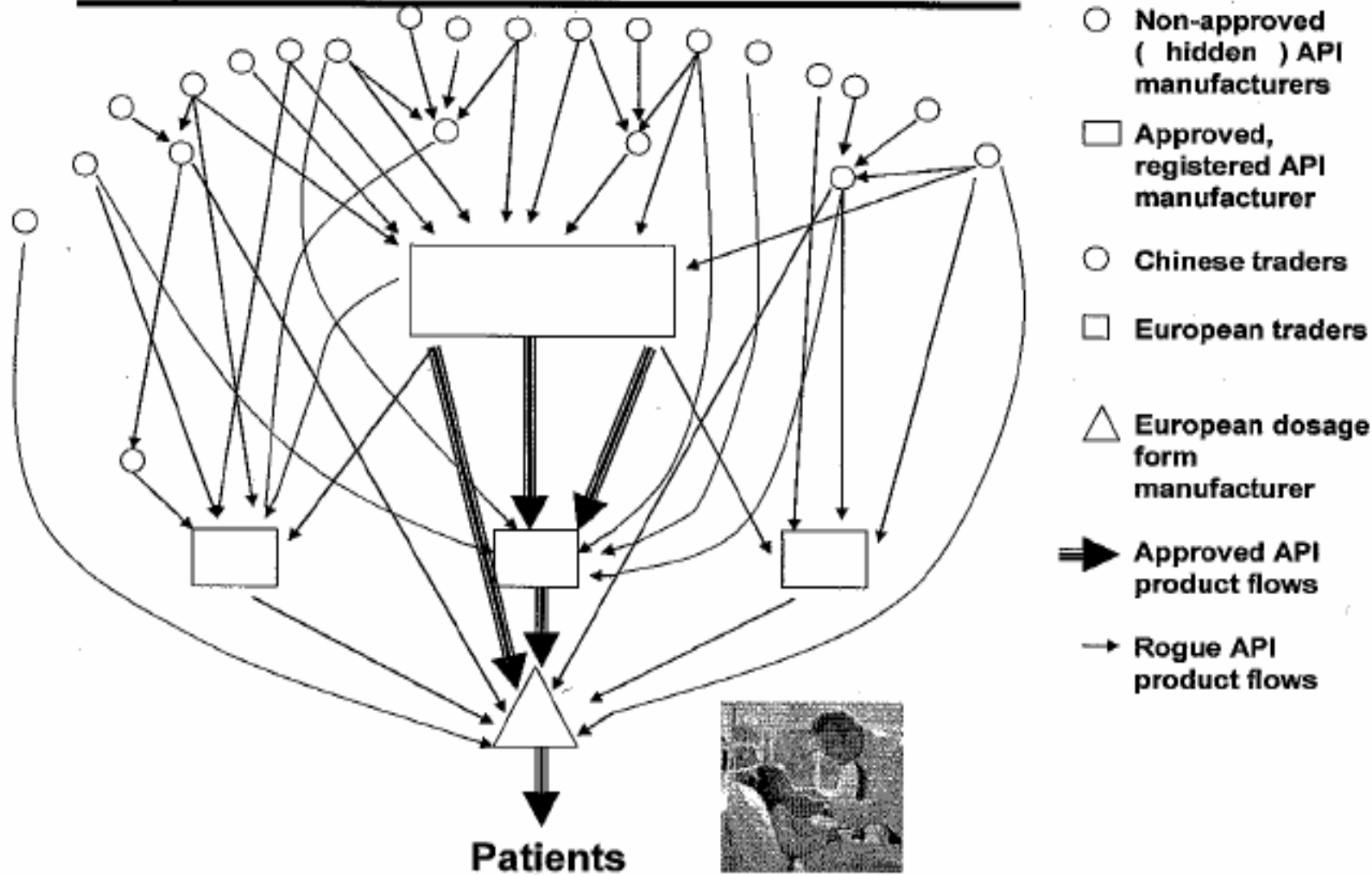
Kiindulási anyagok

- Innen indul a szintézis részletes leírása (és a GMP is!)
- A hatóanyag szerkezetét felépítő **egyszerű** molekula(k)
- Gyártó, beszállító megnevezése
- Rövid szintézisút (folyamatábra), hogy a
- Részletes specifikáció megfelelőségét igazolja (egyedi ismert, ismeretlen és összes szennyezők, oldószerek, katalizátorok stb.)
- Analitikai módszerek – izomerek, szennyezők kimutatására
- A szennyezők sorsának tárgyalása („carry-over study”)
- Ha fermentációból származik: TSE mentesség

„A régi szép idők”



Façade Constructions in China



Note: Similar constructions in India but with less involvement of traders/brokers

Kiindulási anyagok kiválasztása

Kritikus – innen kötelező a GMP

Új, erősödő tendencia: centrális, nemzeti és MRP/DCP törzskönyvezésekben, CEP értékelésben, módosításokban, EMA tudományos tanácsadásban:

- Egyre későbbi intermedierek kijelölése a hatóanyag kiindulási anyagaként
- Egyre több lépés (kiindulási anyagok, intermedierek) gyártása harmadik országban (főleg Kína, India)
- Egyre több beszállító megjelenése
- Okai: kevesebb módosítás? kevesebb lépés GMP alatt?

Kiindulási anyagok kiválasztása

Következmények:

- A kiindulási anyag kiválasztására növekvő számban elfogadhatatlan indoklás (irányelv félremagyarázása)
- A kijelölt kiindulási anyag előtt kevés információ
- A kiindulási anyag specifikációja hiányos, a nem megfelelő információ miatt nem értékelhető
- A lehetséges szennyezők tárgyalása hiányos, szegényes
- Egyre több lépés GMP kötelezettség nélkül
- Beszállító-váltás esetén nincs elegendő információ

Kiindulási anyag újradefiniálása

Válasz a hatóságok részéről

„Major objection” az első kérdéssorban

- Kiindulási anyag visszadefiniálása
- A teljes ASMF (S. rész) átdolgozása ennek megfelelően
- Új, érvényes QP nyilatkozat az új kiindulási anyagtól, az esetleges intermedier-gyártók felsorolásával

Kiindulási anyagok kiválasztása

16 September 2014

EMA/448443/2014

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances

Agreed by CHMP/ CVMP Quality working party	11 July 2014
Adoption by CHMP	September 2014
Adoption by CVMP	September 2014



**INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE**

Draft Questions and Answers (Q&A) Document

**Implementation Working Group for -
ICH Q11 Questions and Answers (Q&A) Document
Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances**

- Q6. What considerations should an applicant apply in the selection of the proposed starting material(s) to assure that enough of the drug substance manufacturing process will be provided in 3.2.S.2.2 of the application?***
- Q12. What is the difference between a commercially available chemical and a custom synthesised chemical?***



Kiindulási anyag kiválasztása

Szemponatok a kiindulási anyag kiválasztásához, elfogadásához

- Ettől a ponttól kötelező a GMP - ellenőrizhet az inspektor
- Felépítő szerkezeti elemek, a váz kialakulásának építőkövei (királis centrum kiépülése)
- Jelentős szerkezeti egység, “*significant structural fragment*” \neq az egész molekula (inkább csak megkülönböztetés a reagensektől, oldószerektől...)
- Kereskedelmi forgalomban kapható \neq szerződés alapján célirányosan gyártott anyag
- ICH Q11: “*a commercially available chemical is usually one that is sold as a **commodity** in a pre-existing, non-pharmaceutical market in addition to its proposed use as starting material*”

Kiindulási anyag kiválasztása

- ICH Q11: “*manufacturing steps that **impact the impurity profile** of the drug substance should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2 of the application.*”
- “*multiple chemical transformation steps*”

Valamennyi szintézislépés, mely kritikus a

- hatás (a hatásért felelős szerkezeti részek, királis centrumok beépítése, kialakulása) és a biztonság (szennyezők) szempontjából **≠ egy lépés!**
- Több egymást követő szintézislépés a hatóanyagig (nem lehet pontos számot mondani)

Szintézislépések száma?

- Kockázat elemzés
- A folyamatismeret mélysége
- Alkalmazott kontroll stratégia

- Mi nem számít szintézislépésnek?
 - védőcsoport kialakítása és eltávolítása
 - sóképzés, sócsere
 - tisztítás, oszlopkromatográfia,
 - szárítás, őrlés, keverés stb

Kiindulási anyag jellemzése

- Teljes szerkezeti jellemzés (nem izolált intermedier nem lehet!)
- Rögzített gyártó, gyártók (lehetőleg nem csak beszállító!)
- Részletes specifikáció
 - azonosítás
 - Szennyezők limitálása (egyedi ismert és ismeretlen, összes, oldószerek, katalizátorok)
 - A követelmények indoklása a szennyezők sorsának alapos tárgyalásával („carry-over study”)
 - Az alkalmazott analitikai módszerek megfelelőségének bemutatása

Egyéb felhasznált anyagok

3.2.S.2.3 - RP

*Reagensek, nyersanyagok, oldószeresek,
katalizátorok stb....*

- Megfelelő specifikáció (azonosítás, tartalom, tisztaság....)
- Analitikai módszerek leírása
- Minél később lép be a szintézisbe, annál kritikusabb a specifikáció

Kritikus lépések, közti termékek

3.2.S.2.4 - RP

- Kritikus lépés: reakciókörülmények és/ vagy más kritikus paraméterek ellenőrzése a hatóanyag megfelelő, állandó minőségének biztosításáért.
- Az utolsó tisztítási lépés mindig
- Fontos: szilárd gyógyszerformák esetén a fizikai-kémiai paraméterek a kioldódást és biohasznosulást befolyásolhatják.
- Kulcs-köztitermékek: amelyek befolyásolják a hatóanyag minőségét
- Megfelelő specifikáció, validált analitikai módszerek
- Validálás aszeptikus folyamatnál/sterilizálásnál kell.

Jellemzés, szerkezetbizonyítás

3.2.S.3.1 - AP

- szintézisút, elem-analízis
- spektroszkópiás módszerek (IR, UV, NMR, MS, X-ray)
- konfiguráció, konformáció, izomerizáció
- fizikai-kémiai tulajdonságok (polimorfia, oldékonyság, pKa, pH)
- Fizikai jellemzők (részecskeméret eloszlás)
- Egyéb (pl. olaj/víz megoszlási hányados stb.)

Szennyezők

3.2.S.3.2 - AP

Szennyezők eredete

Szerves szennyezők

- Kiindulási anyagok és szennyezői
- Közttermékek, melléktermékek
- Bomlástermékek (tárolás)
- Reagensek, maradék oldószerek
- Szerves katalizátorok

Szervetlen szennyezők

- Reagensek, katalizátorok, nehézfémek, fémmaradékok
- Szervetlen sók, egyéb (pl. aktív szén)

Követelmények, iránymutatások

Szennyezők ellenőrzése

- ICH Q3A = Substances for Pharmaceutical Use
(General Monograph of Ph.Eur - 2034)
 - Ph.Eur. 5.10. Általános fejezet
 - ICH Q3C oldószerek (= Ph.Eur. 5.4)
 - ICH Q3D elemiszennyezők (= Ph.Eur. 5.20)
 - ICH M7 Genotoxikus szennyezők
- (+ EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 (Jan. 2007) + Q and A)

Szennyezők

Specifikált: a specifikációban megjelenített, egyedi határértékhez kötött

lehet azonosított és nem azonosított

Azonosított: szerkezete ismert

Azonosítatlan: szerkezete nem ismert, csak analitikai tulajdonsággal jellemzett (pl. retenciós idő)

Nem specifikált: a specifikációban egyedileg nem felsorolt, szintje az általános követelményeknek felel meg

Tipikus szennyezésprofil táblázatosan a javasolt határértékekkel.

Követelmények: ICH Q3A, GM 2034 és GCh 5.10

Szennyezők

Maximális napi dózis	Jelentési küszöb	Azonosítási küszöb	Minősítési küszöb
≤ 2 g/nap	0.05 %	0.10% vagy 1.0 mg/nap	0.15% vagy 1.0 mg/nap
> 2 g/nap	0.03 %	0.05 %	0.05 %

Szennyezők minősítése

Annak igazolása, hogy az adott szennyező a specifikált szinten **biztonságosnak** tekinthető.

Új hatóanyag esetén:

- Toxikológiai és klinikai vizsgálatok adatai
- Metabolitok

Ismert hatóanyag esetén:

- Ph. Eur. cikkelyben specifikált
- Összehasonlítás az innovátor szennyezésprofiljával.
- „Qualified by use”. Ezzel a szintézisúttal és gyártóval már az EU piacán van. (> 2-3 év!)

Speciális, nyomnyi szennyezők

Oldószermaradékok: ICH Q3C vagy Ph.Eur 5.4.

- 1. osztály: kerülendő (pl. benzol, diklóretán...)
- 2. osztály: specifikus teszt (GC), validálva, határértékkel
- 3. osztály: < 5000 ppm, szárítási veszteség (< 0.5%)
- 4. osztály: javasolt határérték - toxikológiai alátámasztás

Katalizátormaradványok: ICH Q3D

Specifikus teszt validálva (LOD, LOQ, specificitás)

Genotoxikus szennyezők: ICH M7

Guideline on the limits of genotoxic impurities

A rutin analitikai vizsgálatból csak megfelelő feltételekkel hagyhatók ki.

Specifikáció 3.2.S.4.1.

- Kritikus paraméterek és vizsgálati követelmények, melyeknek megfelelően a hatóanyag alkalmazható a kitűzött célra
- Hatóanyagnál csak egyféle (nincs külön felszabadítási és lejárat)
- In-process és periódikus teszt lehetséges
- Ha van gyógyszerkönyvi cikkely – annak meg kell felelni
 - + egyedi követelmények (oldószer, fizikai-kémiai sajátságok)
- Ha nincs egyedi cikkelye: általános cikkelyek, fejezetek és irányelvek szerint
- Indoklás és a specifikáció módosítása több tapasztalat birtokában lehetséges és szükséges.

ICH Q6A (Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, May 2000)

Specifikáció

- Küllem, leírás
- Azonosítás (specifikus – IR, kromatográfiás – kétféle elv)
- Hatóanyagtartalom, „potency” – specifikus, stabilitásjelző módszer
- Szennyezések ellenőrzése lásd korábban
- (szerves, szervetlen, oldószer, genotoxikus szennyezők, stb.)
- Specifikus tesztek
 - Fizikai-kémiai paraméterek (pH, oldhatóság, olvadáspont....)
 - Részecskeméret
 - Polimorfia
 - Királis tisztaság (sztereo-specifikus, enantio-szelektív módszer)
 - Víztartalom
 - Mikrobiológiai tisztaság

Készítménygyártó hatóanyagra vonatkozó specifikációja

Egy hatóanyaggyártó esetén:

- ASMF vagy CEP: a specifikációnak alapvetően egyezni kell,
- de! túl tág vagy túl szűk specifikációt, korszerűtlen módszert nem köteles elfogadni a MAH
- Termék szempontjából releváns paraméterekre követelmény kell
- Ha más módszer a MAH-nál, mint a ASMF Holdernél → validálás

Több hatóanyaggyártó esetén:

- Egy közös specifikáció, amely mindegyikre érvényes

Specifikáció indoklása

- Fejlesztési adatok
- Gyógyszerkönyvi standardok
- Stabilitási vizsgálatok (hosszúlejáratú és gyorsított)
- Pre-klinikai, klinikai és gyártási tételek eredménye alapján

Analitikai módszerek, validálás

- A módszerek megfelelően ellenőrizték a hatóanyagot
- Ha Ph.Eur. általános módszer: teljes validálás nem kell
 - de adaptálás, igazolás kell, hogy az adott anyagra használható
- A leírás alapján reprodukálható módszer (OMCL)
- Ph.Eur. cikkely: minden szennyező kimutatható – nem kell validálás
nem minden szennyező → saját módszer → keresztvalidálás kell
- Stabilitásjelző tulajdonság bizonyítása
- Specifikus módszerek: pl. GC, AAS – validálás kell (limit teszt)

Validation of Analytical Procedures ICH Q2 (R2)

Analitikai adatok – „Batch Analyses”

- Pre-klinikai és klinikai vizsgálatokban szerepelt gyártási tételek
- Három egymást követő reprezentatív gyártási tétel (>10% a maximális tétel nagyságnak)
- Állandó és megfelelő minőség „Batch-to-batch consistency” igazolása
 - A gyártás ideje
 - A gyártási tétel száma és mérete
 - Gyártóhely (valamennyi gyártóhelyről kell adat!)
 - A gyártási tétel célja (klinika, toxikológia, stabilitás, validálási)
 - Analitikai eredmények (számszerűen, nem csak „megfelelt”)

Csomagolóanyag 3.2.S.6.

- Elsődleges, másodlagos (és ömlesztett termék) csomagolásának leírása
- Specifikáció (azonosítás, összetevők)
- Megfelelő védelem a fény /nedvesség ellen
- Stabilitási adatokkal alátámasztva
- Megfelelő minőség (Ph.Eur. vagy EU-Reg 10/2011 as amended, 1282/2011, 1183/2012 és 202/2014)

**Guideline on plastic immediate packaging materials
CPMP/QWP/4359/03**



Stabilitás vizsgálat

ICH Q1 (A, B, E),
CPMP/QWP/122/02 Rev 1

Stabilitás 3.2.S.7

- Új hatóanyag esetén, vagy ha nincs európai gyógyszerkönyvi cikkelye:

Stabilitásvizsgálat, bomlási utak feltárása mindig szükséges

- Ha van cikkelye és a bomlástermékek specifikáltak, ill. CEP „re-test period” nélkül:

Nem kell stabilitásvizsgálat, de! közvetlen a felhasználás előtt teljes analízis - meg kell felelni a specifikációnak

Újra vizsgálási idő megállapítása – stabilitási adatokkal

Stabilitás 3.2.S.7

- **Körülmények: ICH szerint (ha nem, indokolni)**
25°C/60% RH, 30°C/65% RH és 40°C/75% RH, terheléses, fény
- **Ismert hatóanyag: 2 kereskedelmi vagy 3 kísérleti tétel, legalább 6 hónap adat**
- **Új hatóanyag esetén legalább 12 hónap hosszúlejáratú**
- **Paraméterek – küllem, tisztaság, tartalom....**
- **Analitikai módszerek – stabilitásjelző**
- **Csomagolás – ugyanaz, mint a rutintárolásnál, szállításnál**

API-MIX

Hatóanyag-segédanyag keverékek

12 April 2016

EMA/CHMP/CVMP/QWP/152772/2016

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)

Quality Working Party questions and answers on API mix



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti és
Élelmezés-egészségügyi Intézet

API-MIX

Hatóanyag + egy-vagy több segédanyag

pl: API + antioxidáns, API mátrixban, API-oldat
„*workability*”, könnyebb kezelhetőség

- ✓ A készítmény gyártás első lépése
- ✓ GMP Part I alkalmazása kötelező
- ✓ Dokumentálni a 3.2.P. részben szükséges

Mikor fogadható el és ASMF/CEP/3.2.S. EU GMP Part II szerinti gyártás?

CSAK stabilitási és biztonsági okokból

- Ha van Ph.Eur. cikkely a keverékre
- A cikkelyben van utalás. „ *A suitable antioxidant may be added*”
- Ilyenkor az antioxidáns kiválasztását és mennyiségét indokolni kell
- Az antioxidánst a keverékben kontrollálni kell.
- Ha nincs Ph.Eur. cikkely: megfelelő indoklás, stabilitási adatok alapján eseti elbírálás





Köszönöm a figyelmet!