

# **II. DIO DOKUMENTACIJE O VMP-u**

## **ANALITČKI DIO**

**dr. sc. Ksenija Šandor, dipl. ing. kem.**

# SADRŽAJ DOKUMENTACIJE:

**II.A. SASTAV VETERINARSKOG LIJEKA**

**II.B. PROIZVODNJA**

**II.C. PROIZVODNJA I KONTROLA SIROVINA**

**II.D. POSEBNE MJERE PREVENCIJE PRENOŠENJA GSE/TSE**

**II.E. KONTROLA INTERMEDIJARNOG PROIZVODA**

ili

**KONTROLA TIJEKOM PROCESA PROIZVODNJE**

**II.F. KONTROLA GOTOVOG PROIZVODA**

**II.G. STUDIJE STABILNOSTI**

**II.H. GENETIČKI MODIFICIRANI ORGANIZMI**

## II.A. SASTAV VETERINARSKOG LIJEKA

### II.A.1. SASTAV

#### Sastojak



Djelatna(e) tvar(i)

⋮

Pomoćne tvari

⋮

#### Kvaliteta



Metoda  
proizvođača  
Ph. Eur.  
BP  
USP

⋮

#### Djelovanje



Farmakoterapijska grupa

⋮

Konzervans  
Nosač  
Otapalo

⋮

#### Sadržaj



mg/mL  
IU/mL  
mg/ g  
g/100 g  
⋮

## PITANJA:

- Imena djelatne(ih) tvari i pomoćnih tvari  
nepotpuna imena npr. monohidrat, koncentracija emulzije
- Imena djelatne(ih) tvari i pomoćnih tvari generičkog VMP-a  
nisu u skladu s referentnim VMP-om
- Reference o kvaliteti djelatne(ih) tvari i pomoćnih tvari
- Djelovanja pomoćnih tvari
- Sastav VMP-a  
u postocima, umjesto u deklariranim jedinicama
- Biološki aktivitet  
u IU, ali i jedinicama mase ili volumena

## II.A. SASTAV VETERINARSKOG LIJEKA

### II.A.2. PAKIRANJE

- Opis i veličine primarnog pakiranja
- Način i vrsta zatvaranja primarnog pakiranja
- Opis sekundarnog i/ili tercijarnog pakiranja
- Opis dodataka za doziranje VMP-a  
aplikatori, nastavci, brizgalice i sl.

### PITANJA:

- Podatci o pakiranju gotovog proizvoda
- Veličine pakiranja
- Dodatci za doziranje

## **II.A. SASTAV VETERINARSKOG LIJEKA**

### **II.A.3. SASTAV PROIZVODNIH SERIJA KORIŠTENIH U KLINIČKIM POKUSIMA**

Klinički pokusi s lijekom

## II.A. SASTAV VETERINARSKOG LIJEKA

### II.A.4. ISTRAŽIVANJE I SVRHA PROIZVODNJE

EMA/CMVP/315/98

- Izbor sastava VMP-a
- Opis i djelovanje djelatne(ih) tvari i pomoćnih tvari
- Studije kompatibilnosti sastojaka, uniformnosti sadržaja, učinkovitosti pomoćnih tvari, neškodljivosti i imunogenosti cjepnoga soja i dr.
- Odabir metode proizvodnje
  - vrsta proizvodnje, suvišak, sterilizacija
  - laboratorijska skala, pilot serije, komercijalne serije
- Odabir pakiranja
- Fizikalno-kemijske karakteristike formulacije VMP-a
  - analitičke metode, zahtjevi i specifikacije
  - mikrobiološka kakvoća
  - profil nečistoća



## PITANJA:

- Kategorizacija VMP-a  
referentni, generički i dr.
- Sastav VMP-a  
sastojaka / cjepnog soja, koncentracije djelatne tvari,  
doze cjepiva
- Formulacija VMP-a  
kvalitativni i kvantitativni razvoj predformulacija i formulacija
- Antimikrobno djelovanje konzervansa  
validacija, djelovanje pred kraj roka valjanosti VMP-a
- Antioksidansi  
kvalitativni i kvantitativni odabir, studije



## PITANJA:

- Čvrste formulacije VMP-a i cjepiva  
studije homogenosti, testovi topljivosti, raspadljivosti,  
titra virusa
- Proizvodnja VMP-a  
odabir  
suvišak  
osiguranje sadržaja deklarirane vrijednosti djelatne(ih) tvari  
veličine laboratorijskih / pilot / proizvodnih serija  
studije stabilnosti
- Analitičke metode u istraživanjima formulacije VMP-a  
opisi, parametri, zahtjevi, specifikacije, validacije

## PITANJA:

- Fizikalno-kemijske karakteristike VMP-a  
pH, sadržaj vode, veličina čestica, stereokemija itd.
- Generički VMP  
profil nečistoća
- Pakiranje VMP-a  
studije utjecaja ambalaže na gotovi proizvod  
test samozatvaranja, studija fragmentiranosti čepa
- Mikrobiološka čistoća, sterilnost ili bakterijski endotokisni

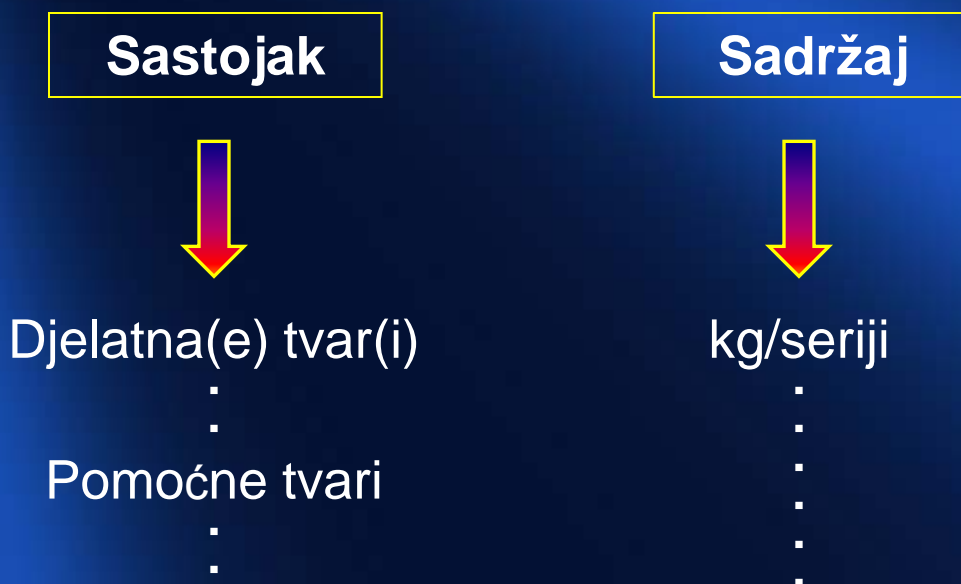
## II.B. PROIZVODNJA

EMEA/CVMP/126/95

- GMP certifikat proizvođača VMP-a
- Mjesta proizvodnje, pakiranja, kontrole i otpuštanja serija u promet

### II.B.1. FORMULA

- Standardna(e) formula(e) proizvodne(ih) serije(a)



## PITANJA:

- Proizvodne serije  
formule svih veličina
- Kvaliteta sirovine  
u odnosu na aktivitet / sadržaj djelatne(ih) tvari  
izračun s obzirom na čistoću sirovine djelatne(ih) tvari
- Suvišak djelatne(ih) tvari  
jednadžba izračuna

## II.B. PROIZVODNJA

### II.B.2. METODA PRIPRAVE

- Standardna / nestandardna proizvodnja
- Uvjeti proizvodnje  
GMP, klasifikacija prostora i dr.
- Opis opreme
- Dijagram tijeka proizvodnje VMP-a
- Opis faza proizvodnje VMP-a
- Sterilizacijski procesi, aseptički postupci za sterilne proizvode
- Kontrole tijekom proizvodnje (“in-procesne kontrole”, IPK)  
pH, gustoća, temperatura, brzina miješanja, sadržaj, volumen, titar virusa, sterilnost i dr.

## PITANJA:

- Priprava formulacije  
opis za određenu veličinu serije, okolišni uvjeti, oprema
- Priprava antigena  
proizvodnja stanične kulture
- Priprava stabilizatora  
sterilizacija
- Dijagram tijeka proizvodnje  
sljedivost, podatci o miješanju, temperaturi, IPK
- Kontrola tijekom proizvodnje  
kriteriji, metode, provedba
- Stabilnost zapremnine serije  
prije sterilizacije, punjenja ili stapanja gotovog proizvoda  
vrijeme i način skladištenja



## II.B. PROIZVODNJA

### II.B.3. VALIDACIJA PROCESA PROIZVODNJE

EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012 Rev. 1

EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012 Rev. 1

- Proizvodne serije gotovog proizvoda (3 konsektivne serije)
- Pilot serije
  - novi VMP poveznica između istraživanja i procesa proizvodnje
  - najmanje 10% veličine proizvodne serije
- Validacija kritičnih faza proizvodnog procesa
  - faze miješanja i/ili zagrijavanja, punjenja, inaktivacije, sterilizacije, liofilizacije itd.
- Shema i protokol validacije proizvodnog procesa
- Opis uzrokovanja
- Rezultati validacije



## PITANJA:

- Validacija  
laboratorijske / pilot / proizvodne serije
- Validacijski protokol
- Plan uzorkovanja
- Kontrola tijekom validacije  
kriteriji, metode, provedba
- Certifikati analize  
proizvodnih serija u validacijskim eksperimentima

## II.C. PROIZVODNJA I KONTROLA SIROVINA

**II.C.1. DJELATNE TVARI**

**LIJEKOVI**

**II.C.1. SIROVINE OPISANE  
U FARMAKOPEJI**

**IMUNOLOŠKI VMP**

## II.C. PROIZVODNJA I KONTROLA SIROVINA



EMA/CMVP/004/98  
CPMP/CMVP/QWP/115/95  
EMA/CMVP/115/01

### II.C.2. OSTALI SASTOJCI

- Sastojci opisani u farmakopeji
- Sastojci koji nisu opisani u farmakopeji
  - 
  - 
  -
- Kontrola kvalitete
- Certifikati analize
- Smjese, antioksidansi, konzervansi, voda

## II.C. PROIZVODNJA I KONTROLA SIROVINA

EMA/CMVP/004/98  
CPMP/CMVP/QWP/115/95  
EMA/CMVP/115/01



### II.C.2.1. SIROVINE NEBIOLOŠKOG PODRIJETLA

- Sastojci (ne)opisani u farmakopeji
- Interne monografije:  
djelovanje, identifikacija, čistoća,  
uvjeti skladištenja, kontrola kvalitete, certifikati

### II.C.2.2. PRIPRAVA I KONTROLA MEDIJA

- Interne monografije:  
sastav, priprava, uvjeti skladištenja,  
kontrola kvalitete, certifikati

## LIJEKOVI



## IMUNOLOŠKI VMP



### PITANJA:

- Monografije
- Metode, kriteriji, specifikacije nefarmakopejskih tvari
- Certifikati analize
  - kontrola dobavljača
  - kontrola proizvođača VMP

## II.C. PROIZVODNJA I KONTROLA SIROVINA

### II.C.3. PAKIRANJE

EMEA/CVMP/205/04

- Detaljan opis primarnog, sekundarnog i/ili tercijarnog pakiranja
- Kvalitativni sastav pakiranja
- Zatvaranje pakiranja
- Dodatci za doziranje i/ili primjenu
- Tehnički crteži
- Studije ekstrakcija i interakcija plastičnih materijala
- Kontrola i certifikati  
dobavljača  
proizvođača VMP-a

## PITANJA:

- Dimenzije pakiranja
- Podatci o plastičnoj / aluminijskoj kapici
- Kvaliteta plastičnog materijala
  - dokazi
  - izjave o kvaliteti
  - Direktiva br. 2002/72/EC, tj. nova Uredba 10/2011
- Tehnički crteži svih veličina pakiranja
- Certifikati analize
  - dobavljača
  - proizvođača VMP-a



## II.D. POSEBNE MJERE PREVENCIJE PRENOŠENJA GSE/TSE

EMEA/410/01 Rev. 3

- Izjava proizvođača o opasnosti od prijenosa goveđe / transmisivne spongiformne encefalopatije

### **PITANJA:**

- Izjave za
  - djelatnu(e) tvar(i)
  - pomoćne tvari
  - sirovine podrijetla od preživača
  - staničnu kulturu

## II.E.



### **II.E. KONTROLA INTERMEDIJARNOG PROIZVODA**

### **II.E. KONTROLA TIJEKOM PROCESA PROIZVODNJE**

- Metode, zahtjevi, specifikacije
- Validacije
- Učestalost kontrola
- Rezultati (najmanje 3 serije)

## PITANJA:

- Izjave o (ne)primjeni za VMP-e
- Validacija  
osjetljivost, ponovljivost, obnovljivost
- Kontrola inaktivacije
- Rezultati s protokolom proizvodnje

## **II.F. KONTROLA GOTOVOG PROIZVODA**

VICH GL 01; GL 02; GL 10; GL 11; GL 18; GL 25; GL 26; GL 34; GL 39; GL 40  
EMA/CVMP/961/01  
3AQ11a Volume IIIA, 1992

### **II.F.1. ZAHTJEVI, SPECIFIKACIJE I RUTINSKE METODE KONTROLE GOTOVOG PROIZVODA**

- Zahtjevi kontrole pri otpuštanju serije VMP-a u promet
- Zahtjevi kontrole u tijeku roka valjanosti VMP-a

## Kontrolni parametar



Izgled  
Volumen/masa  
pH  
Identifikacija  
Sadržaj  
Srodne tvari / nečistoće  
Ostaci otapala  
Mikrobiološka kakvoća  
:  
:  
:

## Specifikacija



Bezbojna otopina  
Najmanje 100 mL/100 g  
:  
:  
Mora odgovarati standardu  
95,0 – 105,0 mg/mL  
 $\leq 1,0 \%$   
:  
:  
:  
:  
:

## Metode



Metode proizvođača i/ili  
farmakopejske metode  
:  
:  
Organoleptičke metode  
TLC  
IR  
HPLC  
GC  
Titracijske metode  
:  
:

## PITANJA:

- Obrazloženja specifikacija  
nečistoće, ostatci otapala
- Metode kontrole gotovog proizvoda

## II.F. KONTROLA GOTOVOG PROIZVODA

### II.F.2. ANALITIČKI PODATCI

- Opis analitičkih i bioloških metoda
- Validacije analitičkih metoda
- Certifikati analize komercijalnih serija VMP-a



### II.F.3. UJEDNAČENOST KVALITETE PROIZVODNIH SERIJA

- *In vivo* i *in vitro* metode
- Ujednačenost titra virusa
- Homogenost

## PITANJA:

- Opisi modificiranih farmakopejskih i nefarmakopejskih metoda
- Ostatak vlage kod liofiliziranih proizvoda
- Validacije  
vrste, protokoli, validacijski parametri, sirovi podatci
- Certifikati  
primarnih i/ili sekundarni referentnih standarda  
analize VMP-a



## II.G. STUDIJE STABILNOSTI

VICH GL03; GL04; GL05; GL08; GL17; GL45; GL51  
EMA/CHMP/CVMP/QWP/846/99 Rev. 1  
EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011 Rev 2  
EMA/CHMP/CVMP/424/01  
EMA/CHMP/CVMP/189/99

### II.G.1. STABILNOST GOTOVOG PROIZVODA

- Uvjeti i serije VMP-a (najmanje 2 serije)
- Serije djelatne(ih) tvari u proizvodnji VMP-a
- Fizikalne, kemijske i mikrobiološke karakteristike
- Rezultati

## PITANJA:

- Komercijalne serije VMP-a svih veličina
- Serije proizvedene od različitih proizvodnih serija djelatne(ih) tvari
- Profil nečistoća
- Neažurirani podatci o studijama u tijeku
- Nedosljednost podatka o roku valjanosti VMP-a u dokumentaciji i SPC-u

## **II.G.2. STABILNOST REKONSTITUIRANOG PROIZVODA ILI OTVORENOG PRIPRAVKA**

- Serije VMP-a  
na početku i pred kraj roka valjanosti
- Uvjeti i analitičke metode kontrole
- Faze rekonstituiranog proizvoda

## PITANJA:

- Studije stabilnosti otvorenog VMP-a  
nisu priložene ili su provedene samo na jednoj seriji  
studije na početku i pred kraj roka valjanosti VMP-a  
podatci o serijama VMP-a  
opis uvjeta  
protokol o izuzimanju uzorka VMP  
aliquoti propisanih doza
- Studije rekonstituiranog proizvoda VMP-a  
nisu priložene ili su provedene samo na jednoj seriji  
opis uvjeta  
studije stabilnosti otapala / diluenta  
analitičke metode ovisno o matrici  
tvrda/mecka voda, mlijeko, stočna hrana i sl.

## II.G. STUDIJE STABILNOSTI

### II.G.3. ROK VALJANOSTI I PREPORUKE ZA ČUVANJE VMP-a

- uvjeti i preporuke koje moraju biti navedeni u SPC / Uputi / označavanju

⋮

“Preporučeni rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran: 3 godine.”

“Preporučeni rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda poslije prvog otvaranja: 28 dana.”

“Nemojte čuvati pri temperaturu iznad 25 °C.”

### **PITANJA:**

- Neujednačenost s prijedlogom SPC / Upute / označavanja

## II.H. GENETIČKI MODOFICIRANI ORGANIZMI

- Izjava proizvođača o primjeni GMO sastojaka u proizvodnji VMP-a

### **PITANJA:**

- Izjave o (ne)primjeni

# Hvala na pažnji !

