

## **II. DIO DOKUMENTACIJE – ANALITIČKI DIO**

**FIZIKALNO-KEMIJSKA, BIOLOŠKA I/ILI  
MIKROBIOLOŠKA  
ISPITIVANJA  
VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Eleonora Perak Junaković, mag.kem.

Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari

(eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF ) -  
prijašnji naziv DMF (Drug Master File)

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske  
farmakopeje

(eng. Certificate of Suitability of the Monograph of the  
European Pharmacopoeia, CEP)

## Opseg i format dokumentacije ZTD (zajednički tehnički dokument)

- Ocjenjuje regulatorno tijelo
- Djelatne tvari: nove, opisane u farmakopeji ili koje nisu opisane u farmakopeji
- Otvoreni i zaštićeni dio

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf)

- Ovjerava EDQM
- Djelatne ili pomoćne tvari opisane u farmakopeji

Područje izdavanja CEP-a: kemijski, TSE, dvostruki ("double")

[https://www.edqm.eu/media/s/fichiers/cep\\_procedure\\_revised\\_version.pdf](https://www.edqm.eu/media/s/fichiers/cep_procedure_revised_version.pdf)

# Sadržaj dokumentacije o djelatnoj tvari

## LIJEKOVI

### II.C.1. Naziv djelatne tvari

II.C.1.1. Karakteristike djelatne tvari

II.C.1.2. Polazne sirovine za proizvodnju djelatne tvari

II.C.1.3. Put sinteze i proizvodnja djelatne tvari

II.C.1.4. Dokaz strukture djelatne tvari

II.C.1.5. Nečistoće, srodne tvari i ostaci otapala

II.C.1.6. Kontrola djelatne tvari

II.C.1.7. Pakiranje djelatne tvari

II.C.1.8. Stabilnost djelatne tvari

## IMUNOLOŠKI VMP

### II.C.1. Sirovine opisane u farmakopeji

### II.C.2. Sirovine koje nisu opisane u farmakopeji

II.C.2.1. Sirovine biološkog podrijetla

II.C.2.1.1. Kontrola sjemenskih sojeva

II.C.2.1.2. Kontrola radnih sojeva

II.C.2.1.3. Kontrola ostalih sirovina biološkog podrijetla

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## LIJEKOVI

### II.C.1. Naziv djelatne tvari

- a) Sastojci opisani u farmakopeji
- b) Sastojci koji nisu opisani u farmakopeji

#### II.C.1.1. Karakteristike djelatne tvari

INN:

Kemijsko ime:

ATCvet kod:

CAS No.:

Fizikalno-kemijska svojstva sastojaka opisanih u farmakopeji:

Fizikalni oblik

Empirijska formula

Relativna molekulska masa

Stereokemija

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.1. Karakteristike djelatne tvari

### Najčešća pitanja:

- nije navedeno potpuno kemijsko nazivlje
- nije navedena stereokemijska konfiguracija (važno znati zbog djelovanja lijeka); potrebno obrazložiti razliku između izomera, ako postoje, i potkrijepiti znanstvenim podacima; polimorfizam
- nedostaju GMP certifikati proizvođača djelatne tvari
- nedostaje izjava stručne osobe (QP) o GMP sukladnosti proizvođača djelatne tvari (EMA/334808/2014)
- nedostaje Letter of Access – dozvola, pisano odobrenje vlasnika ASMF-a o davanju ASMF-a na uvid trećoj strani



## Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

### **II.C.1.1. Karakteristike djelatne tvari**

#### **Najčešća pitanja:**

#### **Tvari opisane u farmakopeji:**

- nedostaju odgovarajuće monografije Europske farmakopeje (ili nacionalne farmakopeje zemlje članice EU ili USP ili farmakopeje neke treće zemlje),

#### **Tvari koje nisu opisane u farmakopeji:**

- nedostaje potpuni naziv tvari (sa svim trgovačkim/komercijalnim imenima i/ili znanstvenim sinonimima),
- nedostaje definicija tvari s molekulskom strukturom, opisom tijeka proizvodnje ili sinteze, sastavom i djelovanjem,
- nedostaju metode identifikacije,
- nedostaje ispitivanje čistoće (ukupna onečišćenja i razgradni produkti).

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.2. Polazne sirovine za proizvodnju djelatne tvari

- osnovni podatci o opisu proizvodnog postupka i procesnoj kontroli (otvoreni dio ASMF-a)
- certifikati analize polaznih sirovina

### Najčešća pitanja:

- u slučaju nejasnih podataka o procesu proizvodnje sirovine djelatne tvari, kontroli kritičnih faza i međuproizvoda, definiranju polaznih sirovina za proizvodnju djelatne tvari, validaciji procesa i razvoju postupka proizvodnje - moguće zatražiti od nositelja ASMF-a zaštićeni dio ASMF-a,
- nedostaju certifikati analize polaznih sirovina za proizvodnju djelatne tvari.



# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.3. Put sinteze i proizvodnja djelatne tvari

- Informacija o putu sinteze (dijagram sinteze) i opisana proizvodnja djelatne tvari (detaljno u zaštićenom dijelu ASMF-a)

### Najčešća pitanja:

- u slučaju nepotpunih informacija i manjakvih podataka (nedostatak koraka u sintezi ili proizvodnji, nedostatak podataka o kontroli sirovina za proizvodnju djelatne tvari) moguće je zatražiti povjerljivi dio od nositelja ASMF-a

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.4. Dokaz strukture djelatne tvari

- postupci (metode dokazivanja):
  - infracrvena spektroskopija,
  - UV/Vis spektrofotometrija,
  - nuklearna magnetska rezonancija,
  - masena spektrometrija,
  - elementna analiza,
  - rentgenska difrakcija i sl.
- rezultati dokazivanja kemijske strukture (priloženi spektri i kromatogrami sa definiranim retencijskim vremenima tj. valnim duljinama vrpci i kemijskim pomacima)
- referentni standardi (EDQM ili proizvođač); potvrda strukture, usporedba spektara

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## • II.C.1.4. Dokaz strukture djelatne tvari

### Najčešća pitanja:

- nedostaju metode (zajedno sa rezultatima/spektrima) kojima se potvrđuje struktura djelatne tvari,
- nedostaje potvrda strukture referentnog standarda,
- nedostaje dokaz o sukladnosti standarda proizvođača sa referentnim standardom (EDQM).

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.5. Nečistoće, srodne tvari i ostaci otapala

- definirati nečistoće,
- potvrditi strukturu nečistoća,
- navesti granice specifikacija sadržaja nečistoća,
- definirati retencijska vremena,
- certifikati analize nečistoća;
  
- definirati otpadna otapala,
- navesti granice specifikacija sadržaja otapala u djelatnoj tvari,
- priložiti protokol metode određivanja ostataka otapala.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.5. Nečistoće, srodne tvari i ostaci otapala

### Najčešća pitanja:

- nisu definirani profili nečistoća i otpadnih otapala,
- nedostaje potvrda strukture nečistoća,
- nisu navedene specifikacije nečistoća i otpadnih otapala,
- nisu definirana retencijska vremena,
- nedostaju certifikati analize nečistoća i otpadnih otapala.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.6. Kontrola djelatne tvari

Kontrolni parametar	Specifikacija	Metoda
srodne tvari	od – do % m/V	HPLC/UV
metanol	Najviše 3000 ppm	GC/FID
sulfatni pepeo	Najviše ...	
...	...	...

- Validacija metoda određivanja sadržaja nečistoća i ostataka otapala
- Podatci o referentnim standardima; certifikati analize; spektrogrami
- Certifikati analize djelatne tvari za više proizvodnih serija od proizvođača djelatne tvari i od proizvođača gotovog proizvoda



# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## • II.C.1.6. Kontrola djelatne tvari

### Najčešća pitanja:

- nije jasno izražavanje i pretvorba IU biološkog aktiviteta u jedinice m ili V,
- sadržaj djelatne/srodnih tvari nije izražen u deklariranim jedinicama (npr.mg/mL),
- nedostaju kopije nacionalnih farmakopeja zemalja članica EU ili USP,
- nedostaju certifikati analize djelatne tvari i referentnih standarda,
- nedostaje validacija metoda.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.7. Pakiranje djelatne tvari

- definirati primarno i sekundarno (tercijarno) pakiranje; zahtjevi kontrole,
- specifikacije i opis metoda kontrole svake vrste pakiranja (izgled, masa, IR-identifikacija, dimenzije, teški metali, prodiranje vode ili antistatičnost),
- certifikati analize primarne/sekundarne ambalaže,
- izjava o sukladnosti ambalaže prema zahtjevima o odgovarajućim materijalima koji se dolaze u doticaj s namirnicama, lijekovima i pitkom vodom,
- dobavljači ambalažnog materijala.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## • II.C.1.7. Pakiranje djelatne tvari

### Najčešća pitanja:

- nedostaju certifikati analize dobavljača ambalaže,
- nedostaju dokazi i izjave o kvaliteti plastičnog materijala,
- nedostaje izjava o sukladnosti ambalaže prema zahtjevima za pojedine materijale koji dolaze u doticaj sa namirnicama, lijekovima i pitkom vodom.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## II.C.1.8. Stabilnost djelatne tvari

Testirane serije: studije stabilnosti djelatne tvari (realna i ubrzana).

Fizikalne karakteristike: izgled, pH.

Kemijske karakteristike: sadržaj djelatne tvari, sadržaj nečistoća.

Mikrobiološke karakteristike: mikrobiološka čistoća.

### Rezultati:

- zadovoljavaju / ne zadovoljavaju u potpunosti (odstupanja od specifikacija),
- rok ponovnog testiranja djelatne tvari; uvjeti skladištenja.

# Temeljna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. Active Substance Manufacturing File, ASMF)

## • II.C.1.8. Stabilnost djelatne tvari

### Najčešća pitanja:

- rok valjanosti predložen i potvrđen studijama stabilnosti djelatne tvari ne odgovara roku valjanosti u certifikatu analize djelatne tvari,
- studija stabilnosti u stresnim uvjetima (izloženost vlazi, svjetlu, oksidaciji, kiselini/bazi),
- u studijama stabilnosti djelatne tvari nedostaje profil nečistoća.



# Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (eng. Certificate of Suitability, CEP)

- dokaz da je odgovarajuća monografija Europske farmakopeje prikladna za provjeru kakvoće razmatrane djelatne tvari
- pravna osnova za njeno izdavanje jest Rezolucija Vijeća Europe AP-CSP (99) 4, a za izdavanje Ovjernice nadležno je Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova (European Directorate for the Quality of Medicines; EDQM)
- **CEP mora biti potpisan i sa žigom**

## Najčešća pitanja:

- u certifikatu analize proizvođača djelatne tvari nedostaju parametri navedeni u CEP-u,
- u CEP-u nedostaju Annex-i, ako proizvođač navodi kontrolu dodatnih parametara (osim opisanih u farmakopeji).



## Provjera valjanosti CEP-ova:

[https://extranet.edqm.eu/publications/recherches\\_CE\\_P.shtml](https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CE_P.shtml)

New Search						
Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	Type
<a href="#">718</a>	Glibenclamide	Aurobindo Pharma Limited IN 500 038 Hyderabad	R0-CEP 2004-192-Rev 00	16/12/2005	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide	LUSOCHIMICA S.P.A IT 56122 Pisa	R0-CEP 2005-195-Rev 00	17/06/2009	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide micronised	Merck Santé S.A.S. FR 69008 Lyon	R0-CEP 2006-134-Rev 00	02/08/2007	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide	Calao s.r.l. IT 20157 Milano	R0-CEP 2001-361-Rev 02	05/10/2006	WITHDRAWN BY HOLDER	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide	F. Hoffmann - La Roche Ltd CH 4070 Basel	R1-CEP 1999-003-Rev 01	19/11/2009	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide non-micronised, micronised	USV Limited IN 400 088 Mumbai	R1-CEP 2000-090-Rev 01	01/08/2008	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide	Sri Krishna Drugs Limited IN 500 039 Hyderabad	R1-CEP 2000-289-Rev 01	18/03/2008	VALID	Chemistry
<a href="#">718</a>	Glibenclamide Milled	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH DE 65926 Frankfurt Am Main	R0-CEP 2003-223-Rev 01	02/08/2006	VALID	Chemistry
New Search						

**Nositelj  
CEP-a**

**Broj CEP-a**

**Datum izdavanja trenutno  
odobrenog CEP-a**

**Valjanost:  
5 godina**

European Directorate for the  
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



### Certificate of suitability No. R1-CEP 2003-172-Rev 00

1 **Name of the substance:**  
2 **GELATIN**  
3 Alkaline Hide Gelatin Lots: LFN8904 08 LFN8905 08  
4 LFN8906 08 LFN8907 08  
5 **Name of holder:**  
6 **GELITA GROUP**  
7 Uferstrasse 7  
8 Germany-69412 Eberbach

9 **Site(s) of production:**  
10 **GELITA DO BRASIL — MARINGÁ PLANT**  
11 Rod. Maringá — Iguaraçu-Pr 317  
12 Km 09 Gleba Ribeirão  
13 Brazil-87001-970 Maringá, PR  
14 **GELITA DO BRASIL — ESTANCIA VELHA PLANT**  
15 2070, R. Campo Grande  
16 Brazil-93600-000 Estancia Velha, RS  
17 **GELITA DO BRASIL - MOCOCA PLANT**  
18 Av. Tiradentes s/no.  
19 Brazil-13733-400 Mococa, SP  
20 **GELITA DO BRASIL-COTIA PLANT**  
21 Rua Phillip Leiner 200  
22 Km 28.3 Rodovia Raposo Tavares  
23 Brazil-06714-285 Cotia, SP

24 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**  
**R0-CEP 2003-172-REV 03**

25 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of  
26 tissue(s) used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of  
27 production mentioned above, we certify that the substance **GELATIN** meets the criteria  
28 described in the current version of the monograph Products with risk of transmitting  
29 agents of animal spongiform encephalopathies no.1483 of the European  
30 Pharmacopoeia, current edition including supplements.

31 – countries of origin of source materials: Argentina, Brazil and Uruguay  
32 – nature of animal tissues used in manufacture: Bovine hides  
33 – manufacturing process: Alkaline process

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet : <http://www.edqm.eu>

34 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the  
35 quality, safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting  
36 animal spongiform encephalopathy agents.

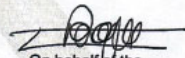
37 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality  
38 assurance system such as ISO 9001 and HACCP, and in accordance with the dossier  
39 submitted.

40 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

41 The certificate is valid provided there has been no deterioration in the TSE status of the  
42 country(ies) of origin of the source material.

43 This certificate is renewed from 25 July 2008 according to the provisions of Resolution  
44 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC  
45 and any subsequent amendment, and the related guidelines.

46 This certificate has:  
47 lines.

  
On behalf of the  
Director of EDQM & HealthCare



Strasbourg, 15 July 2008

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

GELITA Group, as holder of the certificate of suitability	
R1-CEP 2003-172-Rev 00 for GELATIN	
hereby authorises	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> (name of the pharmaceutical company)
to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)	
The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.	
Date and Signature (of the CEP holder):	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>
May 29th, 2008	

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet : <http://www.edqm.eu>

# Imunološki VMP

## **II.C.1. Sirovine opisane u farmakopeji**

## **II.C.2. Sirovine koje nisu opisane u farmakopeji**

II.C.2.1. Sirovine biološkog podrijetla

II.C.2.1.1. Kontrola sjemenskih sojeva

II.C.2.1.2. Kontrola radnih sojeva

II.C.2.1.3. Kontrola ostalih sirovina biološkog podrijetla

# Imunološki VMP

## Najčešća pitanja:

- certifikati analize sjemenskog i radnog soja,
- podatci o povijesti, skladištenju, kontroli sjemenskog i radnog soja
  - prema Ph.Eur.
  - prema metodama proizvođača (potrebna validacija metode)
- validacija metoda proizvodnje,
- podatci o ostalim sastojcima medijima na kojima se umnaža antigen (kulture stanica, hranjive podloge).