СЕРТИФИКАТ ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ. ASMF - ГЛАВЕН ФАЙЛ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Лора Петрова[1], Емил Христов[1], Калина Андреевска[1], Димана Димитрова[2]

[1]Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“
[2]УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,
Медицински университет – Варна

CERTIFICATE OF SUITABILITY OF A MEDICINAL PRODUCT. ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

Lora Petrova[1], Emil Hristov[1], Kalina Andreevska[1], Dimana Dimitrova[2]

[1]Faculty of Chemistry and Pharmacy, St. Kliment Ohridski University of Sofia, Bulgaria
[2]TS „Assistant Pharmacist“, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: *Да анализираме и представим актуалните регулаторни изисквания към качеството на активните вещества, участващи в състава на лекарствени продукти.*

Материали и методи: *Извършихме документален анализ и анализ на съдържанието на текущите изисквания към лекарственото досие в раздел качество на активните вещества, издадени от EMA, Guideline on Active Substance Master File Procedure (ASMF), FDA и ръководствата за Сертификат за съответствие на лекарствен продукт (CEP) от Европейския директорат по качеството на лекарствата и здравеопазване (EDQM).*

Резултати и обсъждане: *CEP е сертификат, издаден от EDQM, потвърждаващ, че активните вещества се произвеждат в съответствие с монографиите на Европейската фармакопея и че ако монографиите се прилагат стриктно, веществото е подходящо за използване в лекарствени продукти. ASMF е помощен документ за разрешаването за употреба на лекарствен продукт, удостоверяващ чистотата и качеството му. Състои се от пълна информация за активно вещество или готова лекарствена форма. Включва подробни данни за химичните свойства на лекарствения продукт, производствения процес, чистота, примеси, опаковка и стабилност. Информацията в ASMF е конфиденциална и се предоставя единствено на компетентните органи.*

Заключение: *Чрез използването на ASMF и CEP се гарантира достигането до пазара на ка-*

ABSTRACT

Aim: *To analyze and present the current regulatory requirements for the quality of active pharmaceutical ingredients (APIs) in medicinal products.*

Materials and Methods: *We performed a document analysis and content analysis of the current requirements for the medicinal product dossier in the section on the quality of active substances issued by the EMA, the „Guideline on Active Substance Master File Procedure (ASMF),“ the FDA, and the guidance on the Certificate of Suitability of a Medicinal Product (CEP) from the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM).*

Results and Discussion: *The CEP is a certificate issued by the EDQM confirming that active substances are manufactured in accordance with European Pharmacopoeia monographs and that, if the monographs are strictly applied, the substance is suitable for use in medicinal products. The ASMF is an ancillary document for the marketing authorization of a medicinal product certifying its purity and quality. It consists of complete information on the active pharmaceutical ingredient or finished dosage form. It includes details of the chemical properties of the medicinal product, manufacturing process, purity, impurities, packaging, and stability. The information in the ASMF is confidential and shall only be made available to the Competent Authorities.*

Conclusion: *The use of ASMF and CEP ensures that qualitative, safe, and efficacious medicinal products, free from impurities and contaminants, are placed on the market. The preparation of an ASMF is a specialized pharmaceutical skill that requires exten-*

чествени, безопасни и ефикасни лекарствени продукти, лишени от наличието на примеси и замърсявания. Изготвянето на ASMF е специфично фармацевтично познание и изисква широка научна практическа подготовка и компетентност от магистрите по фармация.

Ключови думи: *CEP, ASMF, EMA, EDQM*

sive scientific practical training and competence on the part of the Master of Pharmacy.

Keywords: *CEP, ASMF, EMA, EDQM*

ВЪВЕДЕНИЕ

Европейският директорат за качество на лекарствата и здравеопазване (EDQM) има дългогодишна експертиза и опит в осигуряването на качеството на лекарствата чрез разработване на международни стандарти. От създаването на организацията поетапно се разширява нейната мисия и днес портфолиото й от дейности обхваща публикуването на Европейската фармакопея, борба срещу фалшиви лекарствени продукти, фармацевтични грижи, веществата от човешки произход и здравето на потребителите. EDQM допринася за осигуряване на наличност и достъпност на качествени и безопасни лекарствени продукти за пациентите. Това се постига чрез утвърждаването на обща, хармонизирана, правна и научна рамка от стандарти. По този начин EDQM има значително въздействие върху общественото здраве чрез ефективно сътрудничество със своята глобална мрежа от експерти и заинтересовани страни (1,12).

Процедурата за „Сертифициране на съответствие на монография на Европейската фармакопея“ е създадена през 1994 г. и в началото е ограничена до контрола на химическата чистота на активните вещества. През 1999 г. процедурата е разширена, за да включва продукти с риск от предаване на трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (TSE) (2,4). Процедурата е допълнително преразгледана, за да позволи контрол на растителните вещества. „Сертификат за съответствие на монография на Европейската фармакопея“ е сертификат, издаден от EDQM, удостоверяващ, че посочените в него монографии на Европейската фармакопея са подходящи за контрол на качеството на веществото и че ако тези монографии се прилагат, е възможно да се провери дали веществото е подходящо за използване в лекарствени продукти. По този начин производителят на веществото представя доказателство, че качеството на веществото е контролирано по подходящ начин от съответните монографии на Европейската фармакопея чрез сертификат за съответствие (CEP) (2).

Основната цел на процедурата за главен файл на активното вещество (ASMF) е да позволи защита на поверителни данни за интелектуална собственост на производителя на активното вещество, като същевременно се дава възможност на заявителя или на притежателя на разрешението за употреба да поеме пълна отговорност за лекарствения продукт, както и за контрола на качеството на активното вещество. ASMF се изготвя от фармацевтичен производител и се предоставя единствено по негова преценка на съответния регулаторен орган на планирания пазар на лекарства (15,16).

Целта на настоящото проучване е да анализираме и представим актуалните регулаторни изисквания към качеството на активните лекарствени вещества, участващи в състава на лекарствени продукти.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извършихме документален анализ и анализ на съдържанието на текущите изисквания към лекарственото досие в раздел качество на активните вещества, издадени от EMA, „Guideline on Active Substance Master File Procedure (ASMF)“, FDA и ръководствата за сертификат за съответствие (CEP) от Европейския директорат по качеството на лекарствата и здравеопазване (EDQM).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Ролята на сертификата за съответствие (CEP) е да удостовери съответствие с изискванията, определени в съответната монография на Европейската фармакопея. Активните вещества, за които е издаден сертификат за съответствие, са подходящи за употреба в лекарствени продукти. CEP се издава от сертификационния секретариат на EDQM (2,6). Сертификатът за съответствие гарантира, че всички възможни примеси и замърсявания от използвания начин за производство на веществото могат да се контролират чрез изискванията в монографиите на Фармакопеята. Сертификатът за съответствие е предназначен

да се използва за вещества, за които има монография (обща и/или специфична) в Европейската фармакопея (Ph. Eur.), както следва:

- органични или неорганични вещества (активни или помощни);
- продукти с риск от предаване на животински трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (TCE).

Процедурата по сертифициране не е приложима за вещества, които не са включени в Европейската фармакопея, директни генни продукти (протеини), продукти, получени от човешки тъкани, ваксини и кръвни продукти. Сертификатът за съответствие се предоставя с предимство на производителя на веществата, предназначени за лекарствени продукти. (6)

CEP опростява разрешението за употреба на лекарствен продукт в сравнение с главния файл на активното вещество (ASMF). Признат е от държавите - членки на Конвенцията за фармакопеята, както и от редица други страни (Австралия, Южна Африка, Саудитска Арабия и др.). Отворен е за всеки производител, независимо от географския регион. Приложим е за вещества, включени в специфични монографии на Фармакопеята.

CEP не е сертификат за Добра производствена практика (ДПП) въпреки че при подаване на заявление за CEP производителят трябва да потвърди, че веществото, обхванато от CEP, се произвежда в съответствие с изискванията на ДПП.

Съществуват следните видове CEP: сертификат за химическа чистота и микробиологично качество (Chemical CEP); сертификат за растителни продукти (Herbal CEP); TSE CEP - за вещества с риск от предаване на трансмисивни спонгиформни енцефалопатии. Такъв CEP може да има част, указваща производствения процес (например за желатин). TSE CEP потвърждава, че веществото отговаря на монография 1483 на Ph. Eur. относно продукти с риск от предаване на животински спонгиформни енцефалопатии.

Биологичните вещества са изключени от процедурата на сертифициране (2). Могат да се издават и комбинирани CEP, които са: сертификат за химическа чистота/микробиологично качество и стерилно вещество; двоен сертификат (Chemical + TSE); двоен сертификат (Chemical + TSE), който обхваща и стерилно вещество (6).

CEP потвърждава, че активните вещества се произвеждат в съответствие с монографиите на Европейската фармакопея. От 1994 г. са получени повече от 5500 заявления на CEP за 850 различни вещества. В момента има над 3600 валидни CEP. Според Директива 2003/63/EC, когато активното вещество или помощните вещества са предмет на монография на Европейската фармакопея, кандидатът може да кандидатства за сертификат за съответствие, който, когато е предоставен от EDQM, се представя в съответния раздел на модула на досието на лекарствения продукт. Сертификатите за съответствие се смятат, че заместват данни от съответните раздели, описани в модула (2,6).

Извън обхвата на процедурата CEP са вещества, които не са включени в Европейската фармакопея, биологични вещества, смеси на активни с помощни вещества, крайни продукти, директни генни продукти (протеини), продукти, получени от човешки тъкани, ваксини и кръвни продукти (2,6).

Производителят подава искане за издаване на сертификат, като предоставя копие от досието на английски език (за предпочитане) или френски език в CTD (Common Technical Document) формат, включващо съответната част от обобщено резюме на качеството (QOS), попълнен формуляр за кандидатстване, както и мостри на търговски партиди. В заявлението производителят декларира, че производството на въпросното вещество се извършва в съответствие с изискванията на ЕС за Добра производствена практика (ДПП) и в съответствие с представеното досие. За продукти с риск от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии трябва да се използва подходяща система за осигуряване на качеството (като ISO 9000 и HACCP). Освен това производителят следва да декларира готовността си да бъде инспектиран, ако това бъде поискано от съответния компетентен орган (7,10,13).

След като провери дали представеното досие е пълно, секретариатът по сертифициране изпраща потвърждение в рамките на осем дни. След получаване на досието секретариатът има четири месеца, за да назначи двама оценители и да направи проверка на досието, и един месец, за да приложи заключенията, и когато е уместно, да издаде сертификат за съответствие.

За всяко досие секретариатът по сертифициране назначава двама оценители, които се избират в зависимост от техните експертни познания и досието, което трябва да бъде разгледано.

Оценителите разглеждат представеното досие и изготвят доклад в три части:

- Доклад А, или „Поверителен доклад“. Този доклад включва изчерпателна критична оценка на предоставените данни и се съх-

ранява в поверителното досие на сертификата за съответствие. Доклад А може да бъде предоставен при поискване на всеки компетентен орган, издаващ разрешение за употреба за съответното вещество, като производителят също ще бъде информиран своевременно.

- Доклад В, или „Искане за преразглеждане на монографията“, когато се иска актуализиране на монографията. Този доклад съдържа информацията, която съответната експертна група на Европейската фармакопея трябва да актуализира по отношение на монографията. Тази част от доклада се изпраща на производителя преди предаването му на съответната експертна група.
- Доклад С, или „Коментари за инспекторите“. Този доклад съдържа всякаква полезна информация за инспекция и/или всяко конкретно искане за инспекция и посочва кои ДПП ръководства/система за осигуряване на качеството са посочени в досието.

Оценителите представят накрая едно от следните четири заключения:

- Монографията е в състояние да контролира качеството на веществото. Следователно се издава сертификат за съответствие;
- Монографията не е в състояние да контролира напълно качеството на веществото, но информацията, която е предоставена (нов, валидиран, аналитичен метод и/или допълнителни изпитвания), все пак гарантира, че качеството на веществото е добре контролирано (не е приложимо в случаите на оценка на риска от TSE). Следователно сертификатът за съответствие се издава. Със съгласието на производителя Секретариатът по сертифициране отправя искане към съответната експертна група на Европейската фармакопея да започне процес на преразглеждане, за да включи адаптирано изпитване, така че да бъде напълно подходящо за контрол на качеството на веществото от този производител;
- Предоставената информация е непълна и не позволява да се направи заключение. Секретариатът изисква липсващата информация за производствения процес, допълнителни методи за изпитване. Допълнителната информация се оценява в рамките на дванадесет седмици. Сертификатът за съответствие не се издава, докато информацията е непълна;
- Монографията не е подходяща за контрол на качеството на веществото и не е постигнато споразумение относно методите за изпитване на даден(и) примес(и), за оценка на риска от TSE или предоставената информация (дори след няколко искания) не демонстрира съответствие с настоящите изисквания (2,6).

Всяка промяна (административна или техническа), която може да повлияе или не на качеството, безопасността или ефикасността на веществото, трябва да бъде съобщена на Секретариата по сертифициране на EDQM, така че досието да бъде оценено и актуализирано. Тези промени се класифицират като уведомителни, незначителни и големи в зависимост от въздействието върху качеството, безопасността или ефикасността на веществото. Специални съображения се прилагат за продукти с риск от предаване на животински спонгиформни енцефалопатии (2,5).

Досието, свързано със сертификата, се актуализира след пет години поне с декларация, че няма промени, които могат да повлияят на качеството, безопасността или ефикасността на веществото. След това подновяване сертификатът обикновено трябва да бъде с неограничена валидност. Притежателят на сертификат за съответствие е необходимо да поиска подновяването му шест месеца преди датата на изтичане на валидността (2,9,5).

В случай че монографията, за която се отнася сертификатът за съответствие, е преразгледана, производителят трябва да докаже съответствие с новите изисквания. Секретариатът по сертифициране гарантира, че качеството на веществото все още отговаря на критериите на преразгледаната монография. След това Секретариатът изпраща или ревизиран сертификат на притежателя, или иска от него да актуализира досието си в съответствие с изискванията на ревизираната монография.

В случай на неспазване на горепосочените условия или при наличие на критични несъответствия, забелязани по време на инспекциите, EDQM може да отнеме сертификата за съответствие. Притежателят ще бъде незабавно уведомен с официално писмо, в което се посочват причините за решението и условията за възстановяване на CEP.

За да се контролира използването на CEP, притежателят му трябва да разреши на своите клиенти да използват CEP в подкрепа на кандидатстване за разрешение за употреба за конкретен(и) продукт(и). За тази цел притежателят на

Табл. 1. Пример за Chemical CEP от базата данни за сертифициране на EDQM в раздел „Сертификат на съответствие“ (3)

New Search

Monograph Number	Substance	Type CEP	Certificate (CEP) Holder	Holder SPOR ORG-ID SPOR LOC-ID	Certificate (CEP) Number	Issue Date CEP	Status CEP	Renewal due	End date CEP	Closure Date of last Procedure
721	Ibuprofen	Chemical	Doctors Organic Chemicals Ltd Tanuku (Po) IN		R0-CEP 2003-244 - Rev 00	19/05/2005	Expired		19/05/2010	19/05/2005
721	Ibuprofen	Chemical	DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED Hyderabad IN		R1-CEP 1997-082 - Rev 01	17/07/2008	Withdrawn by Holder		10/08/2011	25/07/2008
721	Ibuprofen	Chemical	ARCH PHARMALABS LIMITED Mumbai IN		R1-CEP 2000-114 - Rev 03	15/04/2014	Valid			15/04/2014
721	Ibuprofen	Chemical	BASF SE Ludwigshafen DE		R1-CEP 2000-087 - Rev 03	07/12/2018	Valid			26/05/2021
721	Ibuprofen	Chemical	HUBEI BIOCAUSE HEILEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. Jingmen City CN		R1-CEP 2002-099 - Rev 07	07/12/2020	Valid			04/05/2023
721	Ibuprofen	Chemical	PIRAMAL PHARMA LIMITED Digwal Village IN		R1-CEP 1998-012 - Rev 10	07/01/2022	Valid			07/01/2022
721	Ibuprofen, Hexanes route	Chemical	SMS PHARMACEUTICALS LIMITED Hyderabad IN		R0-CEP 2021-056 - Rev 00	21/07/2022	Valid	21/07/2027		15/05/2023
721	Ibuprofen	Chemical	IOL CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LTD Ludhiana IN		R1-CEP 2008-316 - Rev 05	27/07/2022	Valid			29/08/2024
721	Ibuprofen	Chemical	SI GROUP, INC. The Woodlands US		R1-CEP 1996-058 - Rev 06	22/08/2022	Valid			22/08/2022
721	Ibuprofen, "S250"; "S380"; "S500"; "SN"; "SHD"	Chemical	SOLARA ACTIVE PHARMA SCIENCES LIMITED Chennai IN		R1-CEP 1996-061 - Rev 15	28/10/2022	Valid			28/10/2022
721	Ibuprofen	Chemical	SHANDONG XINHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Zibo CN		R1-CEP 2004-023 - Rev 06	05/12/2022	Valid			23/08/2024
721	Ibuprofen, Process II	Chemical	IOL CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LTD Ludhiana IN		R0-CEP 2021-506 - Rev 01	26/01/2023	Valid	24/05/2027		26/01/2023
721	Ibuprofen	Chemical	ZHEJIANG NHU COMPANY LTD. Shaoxing City CN	100047413 100085979	CEP 2022-354 - Rev 00	07/02/2024	Valid	07/02/2029		07/02/2024
721	Ibuprofen, IPA route	Chemical	SMS PHARMACEUTICALS LIMITED Hyderabad IN	100011780 100061058	CEP 2020-414 - Rev 01	25/03/2024	Valid	21/07/2027		25/03/2024

CEP трябва да направи копие на оригиналния сертификат за съответствие и да попълни декларация за достъп, като включи името на фармацевтичната компания, името на лекарствения(-те) продукт(и) и номера на разрешението за употреба (в случай, че има такъв). Когато CEP е преразгледан/подновен, притежателят му е длъжен да предостави копие на своите клиенти (6,11). Сертификатът за съответствие се предоставя преимуществено на производителя на активни вещества. EDQM не притежава оригиналния CEP (9,14). Статусът на валидност на CEP може да бъде проверен по всяко време в базата данни за сертифициране на EDQM, в раздел „Сертификат на съответствие“ (3).

Химически CEP включва: информация за притежател на CEP, място на производство на веществото, производител на активното вещество, стерилизация, микронизация, смилане и пресяване, лиофилизация. Максималната дневна доза и начинът на приложение на вече разрешени за употреба лекарствени продукти, в които е включено активното вещество, се използват като основа за определяне на приемливите граници за примеси. Включва се информация относно минималното качество на водата, използвана при производството на активно вещество за перорална употреба. Качеството на водата се посочва в CEP само когато се претендира за определено качество на активното вещество (напр. стерилно). Информацията за опаковката (първична и вторична) се оценява систематично и се описва в CEP (2,6). Микробиологичното качество се оценява само ако монографията съдържа специфични изисквания към нея. Рискът от TSE се оценява за компоненти от животински произход и се издава допълнителен TSE - CEP (тогава веществото има двоен CEP). Допустимите граници на допълнителни примеси (които не са включени във Фармакопеята) се изброяват в CEP. Притежателят на CEP трябва да декларира дали при производството на веществото, което ще бъде обхванато от CEP, се използват вещества от животински произход.

Като допълнителна дейност за оценка на досиетата процедурата на CEP включва обхвата за извършване на инспекции за Добра производствена практика на обекти, участващи в производството на съответното вещество. Изборът на обекти за инспектиране се основава на оценка на риска, което означава, че няма рутинни проверки на всички обекти.

Сертификатите за съответствие заместват данните в съответните раздели на модул 3 от досието на лекарствения продукт. Когато за активно вещество или помощно вещество има актуален сертификат за съответствие, заявителят трябва да го представи в съответния раздел на този модул на досието. В случай, че сертификатът за съответствие съдържа твърде малко информация (напр. за стабилността), може да е необходимо в досието да бъде представена допълнителна информация. Когато се използва сертификат за съответствие за стерилно вещество, в досието трябва да бъдат включени данни за процеса за стерилизация, използван при производството му.

За активно вещество подробното описание на производствения процес, описанието на контрола на качеството по време на производство и валидирането на процесите могат да бъдат представени на компетентния орган директно от производителя на активното вещество в отделен

документ (Главен файл на активното вещество, ASMF) (2,6).

Програмата за извършване на инспекция на EDQM е част от процедурата за сертифициране и може да се извърши преди или след издаване на CEP. Целта е да се провери съответствие с подадено досие и спазването на правилата за Добра производствена практика. Инспекцията се извършва от екип, обикновено съставен от инспектор на EDQM и инспектор, избран от националния компетентен орган на ЕС.

Заявител, на когото е издаден CEP, може да пожелае да подаде заявление за втори CEP за същото вещество или защото не е възможно да подаде заявление за преразглеждане на CEP, или защото желае да има отделни CEP поради различни условия на производство (например различен производствен процес или място на производство). Процедурата за т. нар. sister files има за цел да улесни подаването на подобни досиета и да позволи на заявителите да се възползват от ускорена процедура за оценка. CEP за стерилно вещество и TSE CEP са извън обхвата на тази процедура. Вследствие на това двойните CEP (Chemical и TSE CEP) също са изключени от обхвата на процедурата (11).

EDQM може да реши да спре действието на CEP в следните случаи: при инспекция, показала несъответствие с ДПП на ЕС; когато досието за CEP не е в съответствие с изискванията на сертификационната процедура. Спирането на действието на СЕП може да бъде поискано и от притежателя на CEP. Типични примери за това са временно спиране на производството или временна невъзможност да се изпълнят изискванията на ревизираната монография на Ph. Eur.

Спирането на действието на CEP обикновено е ограничено за период от 2 години. Ако не бъдат изпълнени условията възстановяване на действието на CEP, се стига до отнемане на CEP.

Главният файл на активното вещество (Active substance master file, ASMF) е изготвено от производителя на небиологично активно вещество досие, съдържащо подробна информация по всички раздели на част 3.2.S от модул 3 на досието на лекарствен продукт. Изискванията към съдържанието, оформлението и начина на представяне и използване на ASMF са описани в ръководството за процедурата за ASMF на Европейската агенция по лекарствата (EMA). Документът предоставя на регулаторния орган поверителна, подробна информация за съоръжения и процеси, използвани при производството, опаковането и съхранението на лекарствения продукт. Главният файл на активното вещество (ASMF) съдържа пълна информация за активно вещество или готова лекарствена форма. Основната му цел е да поддържа регулаторните изисквания на лекарствения продукт, за да се докаже неговото качество, безопасност и ефикасност. ASMF може да се предостави само в подкрепа на кандидатстване/промяна на разрешение за употреба. Съдържа информация, която е конфиденциална и се предоставя само на компетентните органи, като данни за химичния състав на лекарствения продукт, производствен процес, стабилност, чистота, примеси, опаковка, Добра производствена практика на всеки лекарствен продукт.

Научната информация в ASMF трябва да бъде физически разделена на две отделни части, а именно част на заявителя - отворена част (AP), и ограничената - затворена част (RP). И двете части на ASMF се предоставят на компетентните органи. Частта на заявителя съдържа информация, която притежателят на ASMF смята за неконфиденциална за кандидата, докато затворената част съдържа информация, която е конфиденциална (15,16).

Частта на заявителя съдържа достатъчно информация, която да му позволи да има пълната отговорност за оценка на съответствието на спецификациите на активните вещества да контролират качеството на активните вещества, използвани за производството на лекарствен продукт. Тя се предоставя от производителя на активното вещество директно на заявителя и става част от кандидатстването за разрешение за употреба. Отворената част съдържа информация за метода на производство, потенциални примеси, произхождащи от метода на производство и където е приложимо, информация за потенциална токсичност на специфичните примеси. Валидирането на стерилизационния процес може да бъде нужно в частта на заявителя, когато няма последващ стерилизационен процес на крайния продукт.

Затворена част не е достъпна за заявителя и съдържа детайлна информация за индивидуалните стъпки на производствения процес: производство; детайлно описание на производствения процес (реакционни условия, температура); контрол на материалите; контрол и оценка на критичните стъпки на производствения процес; валидиране на процесите; контрол на качеството по време на производството на активното вещество; примеси.

Табл. 2. Представяне на научната информация в модул 3.2.S на ASMF в част на заявителя (AP) и затворена част (RP) (16)

	CTD format	**AP**	**RP**
3.2.S.1	Основна информация	x	
3.2.S.1.1	Номенклатура	x	
3.2.S.1.2	Структура	x	
3.2.S.1.3	Общи характеристики	x	
3.2.S.2	Производство	x	X
3.2.S.2.1	Производител	x	
3.2.S.2.2	Описание на производствения процес	а)*	б)*
3.2.S.2.3	Контрол на материалите		X
3.2.S.2.4	Контрол на критичните стъпки	в)*	г)*
3.2.S.2.5	Валидиране на процеса		X
3.2.S.2.6	Развитие на производствения процес		x
3.2.S.3	Охарактеризиране	x	
3.2.S.3.1	Изясняване на структурата и други характеристики	x	
3.2.S.3.2	Примеси	x	д)*
3.2.S.4	Контрол на лекарственото вещество	x	
3.2.S.4.1	Спецификация	x	
3.2.S.4.2	Аналитични процедури	x	
3.2.S.4.3	Валидиране на аналитичните процедури	x	
3.2.S.4.4	Анализ на партиди	x	
3.2.S.4.5	Обосновка на спецификацията	x	е)*
3.2.S.5	Референтни стандарти или материали	x	
3.2.S.6	Система за затваряне на опаковката	x	
3.2.S.7	Стабилност	x	
3.2.S.7.1	Обобщение на стабилността и заключение	x	
3.2.S.7.2	Протокол за стабилност след разрешение за употреба	x	
3.2.S.7.3	Данни за стабилност	x	

а) Блок-схема и кратко описание се смятат за достатъчни, ако подробна информация е представена в ограничената (затворена) част. Въпреки това пълните данни за валидиране на процеса на стерилизация могат да бъдат поискани в частта на заявителя (в случаите, когато няма допълнителна стерилизация на крайния продукт);*
б) Подробна информация;*
в) Доколкото информацията е от значение и за заявителя/притежателя на разрешение за употреба;*
г) Доколкото информацията е свързана с подробното описание на производствения процес и доколкото тази информация не е от значение за заявителя/притежателя на разрешение за употреба;*
д) Дотолкова, доколкото информацията е свързана с подробното описание на производствения процес и притежателят на ASMF обосновава в достатъчна степен, че не е необходимо да контролира тези примеси в крайното активно вещество;*
е) Доколкото информацията е свързана с подробното описание на производствения процес, контрола на материалите и валидирането на процеса.*

В допълнение към AP и RP, ASMF трябва да съдържа и отделни резюмета както на частта на заявителя, така и на затворената част. В случаите, когато ASMF се предоставя във формат CTD, двете резюмета следва да бъдат представени като цялостно обобщение на качеството (QOS). ASMF може да се подаде само в подкрепа на заявление за разрешение за употреба или промяна на разрешение за употреба. Връзката между качеството на активното вещество и употребата му в лекарствения продукт трябва да бъде обоснована (16).

ASMF представлява помощен документ за разрешаването за употреба на лекарствен продукт, като документира идентичността, чистотата и качеството му. Процедурата ASMF може да се използва за следните активни вещества, включително растителни вещества: нови активни вещества; активни вещества, които не са включени в Европейската фармакопея или фармакопеята на държава - членка на ЕС; фармакопейни актив-

ни вещества, включени в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава - членка на ЕС. Процедурата на ASMF не може да се използва за биологични активни вещества.

Притежателят на ASMF трябва да даде разрешение на националните компетентни органи да оценят данните в ASMF във връзка с конкретно кандидатстване за разрешение за употреба (РУ) или промяна, под формата на т. нар. писмо за достъп (Letter of access). Писмото за достъп (LoA) е важен документ, тъй като упълномощава ЕМА да преглежда ASMF в подкрепа на заявление за разрешение за употреба. Писмото също така уведомява ЕМА, че притежателят на ASMF е информиран и приема, че докладите за оценка на ASMF могат да бъдат споделяни между ЕМА (включително CHMP/CVMP) и Отдела по сертифициране на EDQM. То също потвърждава, че притежателят на ASMF се ангажира да информира притежателя на РУ за всички промени в ASMF. Притежателят на ASMF трябва да изпрати копие от LoA на упълномощената страна. Писмото за достъп трябва да съдържа номера на ASMF, както и информация за наименование на активното вещество; притежател на ASMF, име на продукта и на кандидата/притежателя на разрешение за употреба (15,16).

Притежателят на ASMF трябва да представи на заявителя/притежателя на разрешение за употреба: копие от последната версия на частта на кандидата (AP); копие от QOS или подробно и критично резюме на последната версия на AP; копие от писмото за достъп, когато това писмо не е било представено по-рано.

Представянето на съответната документация от притежателя на ASMF до националния компетентен орган/ЕМА трябва да бъде синхронизирано да бъде приблизително по едно и също време с кандидатстването за РУ или промяна, т.е. не повече от един месец преди и не след предвидената дата. Всяка версия на AP и RP трябва да има свои уникални номера (15,16).

Когато едно и също активно вещество се използва в няколко заявления за различни продукти в една или повече държави членки, притежателят на ASMF трябва да подаде идентична документация до всеки национален компетентен орган. Отговорност на притежателя на ASMF е да уведоми притежателите на разрешение за употреба и съответните национални компетентни органи за всички промени както в AP, така и в RP.

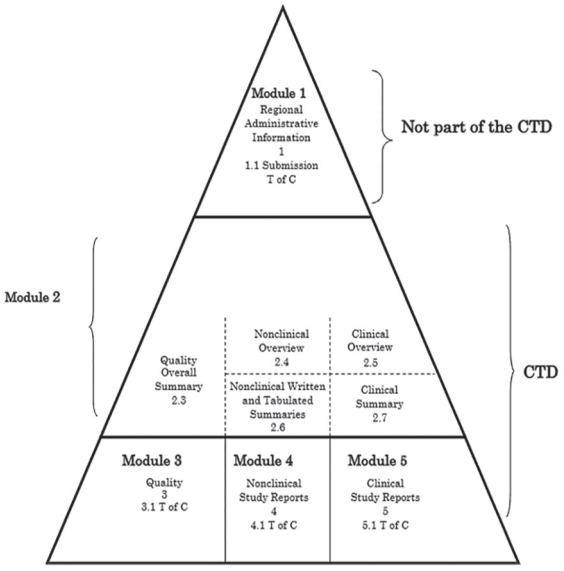
ASMF, свързан с лекарствени продукти за хуманна употреба, трябва да бъде представен във формата на общия технически документ (CTD): Модул 1: Съдържа административна информация (такава се изисква само за ASMF); Модул 2: Съдържа обобщение на частта на кандидата и на затворената част (обобщение е на информацията в модул 3); Модул 3: Съдържа цялата информация за качеството, частта на кандидата и затворена част. Частта на кандидата съдържа информация, необходима за получаване на разрешение за употреба. Когато ASMF се предоставя във формат CTD, AP и RP трябва да бъдат представени като цялостно обобщение на качеството (QOS). За ветеринарномедицински продукти се използва NtA формат (17,18).

Кандидатът/притежателят на разрешението за употреба е отговорен за осигуряването на достъп до цялата необходима информация относно производство на активното вещество, за да се гарантира, че е в състояние да поеме пълна отговорност за качеството на активното вещество в лекарствения продукт.

Спецификацията, използвана от заявителя/притежателя на разрешение за употреба за контрол на качество на активното вещество следва да бъде недвусмислено определена в досието (формат CTD, раздели 3.2.S.4.1 и 3.2.S.4.2).

Допълнителни тестове може да се наложи да бъдат включени в спецификацията, за да се осигури подходящо качество на активното вещество за употреба в конкретен лекарствен продукт, като например размер на частиците, стерилност, бактериални ендотоксини. Въпреки това, тъй като такива тестове може да не са от значение за притежателя на ASMF, те не е необходимо да бъдат включени в спецификацията на ASMF.

В случаите, когато заявителят/притежателят на разрешение за употреба използва същия ана-



Фиг. 1. Организация на CTD в пет модула (18)

литичен метод, описан в ASMF, трябва да бъде включена ясна препратка към раздели 3.2.S.4.2 и 3.2.S.4.3 от ASMF.

Когато заявителят/притежателят на разрешение за употреба използва различни аналитични методи от тези, описани в ASMF, тези методи следва да бъдат валидирани.

И в двата случая данните от анализ на партиди, предоставени от заявителя/притежателя на разрешението за употреба в подкрепа на предложената спецификацията на веществото, трябва да бъдат предоставени в раздел 3.2.S.4.4. Информация относно референтните стандарти, използвани от заявителя/притежателя на разрешението за употреба, се изисква в раздел 3.2.S.5. Кандидатът/притежателят на РУ трябва да включи копие от АР в досието (формат CTD, раздел 3.2.S или NtA формат, раздел 2.C.1).

Както споменахме, в Европа разрешението за достъп до ASMF се нарича Letter of Access. Необходимо е оттегляне на Letter of Access, за да се информира EMA, когато ASMF вече не се използва от притежателя на РУ или е заменен от сертификат за съответствие (CEP). Важно е референтният номер на ASMF да бъде ясно посочен заедно с наименованието на лекарствения продукт. Притежателят на ASMF трябва да потвърди, като отбележи причината, причината, поради която достъпът до ASMF се отнема (15,16).

По случай 5-годишното подновяване на разрешението за употреба на лекарствен продукт притежателите на РУ са длъжни да декларират, че качеството на продукта по отношение на методите за производство и контрол е редовно актуализирано, за да се докаже, че продуктът съответства на текущите изисквания за качество. Необходимо е да се декларира, че не са направени никакви промени в продукта, различни от одобрените от компетентния орган/EMA. Всяко добавяне, промяна или изтриване на информация в Главния файл на активното вещество се изисква да се представи в две копия и да се опише с име, референтен номер, както и номериране на страниците с променена информация в ASMF. Ръководството за главния файл на активното вещество от 1989 г. препоръчва притежателите на ASMF да актуализират своите ASMF годишно. Тъй като ASMF е физически разделен на две части, а именно част на заявителя и ограничена част, всяка от тях може да бъде независимо актуализирана и следователно трябва да има индивидуален и уникален контролен номер. Когато притежателят на ASMF промени името си, той трябва да уведоми компетентният орган. Когато ASMF се прехвърли от един притежател на друг, първоначалният притежател трябва да внесе административно изменение, в което се посочва, че предава ASMF на нов притежател. За активни и помощни вещества трябва да се представят всички раздели на 3.2.S в Модул 3 (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрез използването на ASMF и CEP се гарантира достигането до пазара на качествени, безопасни и ефикасни лекарствени продукти, лишени от наличието на примеси и замърсявания. Изготвянето на ASMF е специфично фармацевтично познание и изисква широка научна практическа подготовка и компетентност от магистрите по фармация. CEP не е задължителен за получаване на разрешение за употреба на даден лекарствен продукт, но чрез предоставянето му кандидатът получава различни ползи, свързани с оценяването и одобрението на съдържанието на лекарственото досие, тъй като CEP замества информация в раздели от Модул 3 (частта за лекарствени вещества). CEP гарантира, че качеството на лекарственото вещество се контролира от разписаните стандарти в Европейската фармакопея, които играят основна роля при получаване на разрешение за употреба и имат широко международно признание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouin AS, Wierer M. Quality standards of the European Pharmacopoeia. Journal of ethnopharmacology. 2014 (December) 2; 158:454-7). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874114005248
2. Council of Europe. Public Health Committee. Resolution AP-CSP (07) 1: Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (revised version). Adopted on 21 February 2007. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/156629/Resolution+AP-CSP+%2807%29+1+on+the+%27Certification+of+Suitability+to+the+Monographs+of+the+European+Pharmacopoeia+%28Revised+Version%2C+adopted-+on+February+2007%29%27.pdf/5f25a798-3335-4adb-1be2-2ce70eca7676?t=1639133318172
3. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Certification of suitability (CEP). [cited 2024 Sept 1]. Available from: https://www.edqm.eu/en/certification, https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Query_CEP?vSelectName=1&Case_TSE=none&vContains=1&vContainsDate=1&vtsubName=ibuprofen&vtsubDateBegin=&vtsubDateBtwBegin=&vtsubDateBtwEnd=&SWTP=1&OK=Search

4. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Mission and Organisation [Internet]. Strasbourg: EDQM; 2024 [cited 2024 Sep 3]. Available from: https://www.edqm.eu/en/mission-and-organisation.
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Notifications, revisions, renewals and sister files [Internet]. Strasbourg: EDQM; 2024 [cited 2024 Sept 2]. Available from: https://www.edqm.eu/en/notifications-revisions-renewals-and-sister-files
6. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia - How to read a CEP [Internet]. Strasbourg: EDQM; 2018 [cited 2024 Sep 1]. Available from: https://www.edqm.eu/en/certification-policy-documents-guidelines.
7. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia: management of applications for new Certificates of Suitability, requests for revision or renewal of Certificates of Suitability, and applications using the 'sister files' procedure. 2021. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/156629/Management+of+applications+for+new+Certificates+of+Suitability%2C+Requests+for+Revision+or+Renewal+of+Certificates+of+Suitability+and+applications+using+the+sister+files+procedure.pdf/50d682b1-8175-ab12-1148-9c990e81f852?t=1639643817067
8. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia: suspension or withdrawal of a certificate of suitability, closure of an application. PA/PH/CEP (08) 17, R4, June 2014. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/66253/EDQM+Policy+%E2%80%98Suspension+or+Cancellation+of+a+Certificate+of+Suitability%27+%28PA_PH_CEP+%2808%29+17%2C+R4%2C+June+2014%29.pdf/d788f56b-9058-3806-ece6-fd1d12a143b7?t=1639141367329
9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guideline on Requirements for Revision/Renewal of Certificates of Suitability to the European Pharmacopoeia Monographs (PA/PH/CEP (04) 2 7R corr, September 2018). Available from: https://www.edqm.eu/en/d/157736
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guidance for electronic submissions for Certificates of Suitability (CEP) applications. PA/PH/CEP (09) 108, 6R. 2021. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/169835/Guidance+for+electronic+submissions+for+Certificates+of+Suitability+%28CEP%29+applications+-+PA_PH_CEP+%2809%29+108%2C+6R.pdf/d6350a7d-e328-9afb-102e-5db15e24283f?t=1648221056625
11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guidance on applications for "sister files." 2018. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/157201/Guidance+on+applications+for+%C2%ABsister+files%C2%BB.pdf/ffe6c27e-878a-6d8b-6263-634ef3a7c900?t=1639667578860
12. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. History of the EDQM. [cited 2024 Sep 2]. Available from: https://www.edqm.eu/en/edqm/about/history
13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. New applications [Internet]. Strasbourg: EDQM; [cited 2024 Sep 2]. Available from: https://www.edqm.eu/en/new-applications
14. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Technical advice to applicants and holders of Certificates of Suitability (CEP), PA/PH/Exp. CEP_T (04) 27, 5R, April 2009. Available from: https://www.edqm.eu/documents/52006/157207/Technical+Advice+to+Applicants+and+Holders+of+Certificates+of+Suitability+%28CEP%29%2C+PA_PH_Exp.+CEP_T+%2804%29+27%2C+5R%2C+April+2009%29.pdf/cef62b06-f040-553c-376f-9121fc984830?t=1639668140284
15. European Medicines Agency. Active substance master file procedure: scientific guideline. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/active-substance-master-file-procedure-scientific-guideline
16. European Medicines Agency. 2019. Final guideline on the active substance master file procedure (revision 4). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-guideline-active-substance-master-file-procedure-revision-4_en.pdf
17. European Medicines Agency. Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU, Version 4.0 April 2016. Available from: https://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20v4%200-20160422-final.pdf
18. European Medicines Agency. ICH guideline M4(R4): common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd-step-5_en.pdf

Лора Петрова
Факултет по химия и фармация
бул. „Джеймс Баучер" 1
София, 1164
e-mail: loranaskova@gmail.com