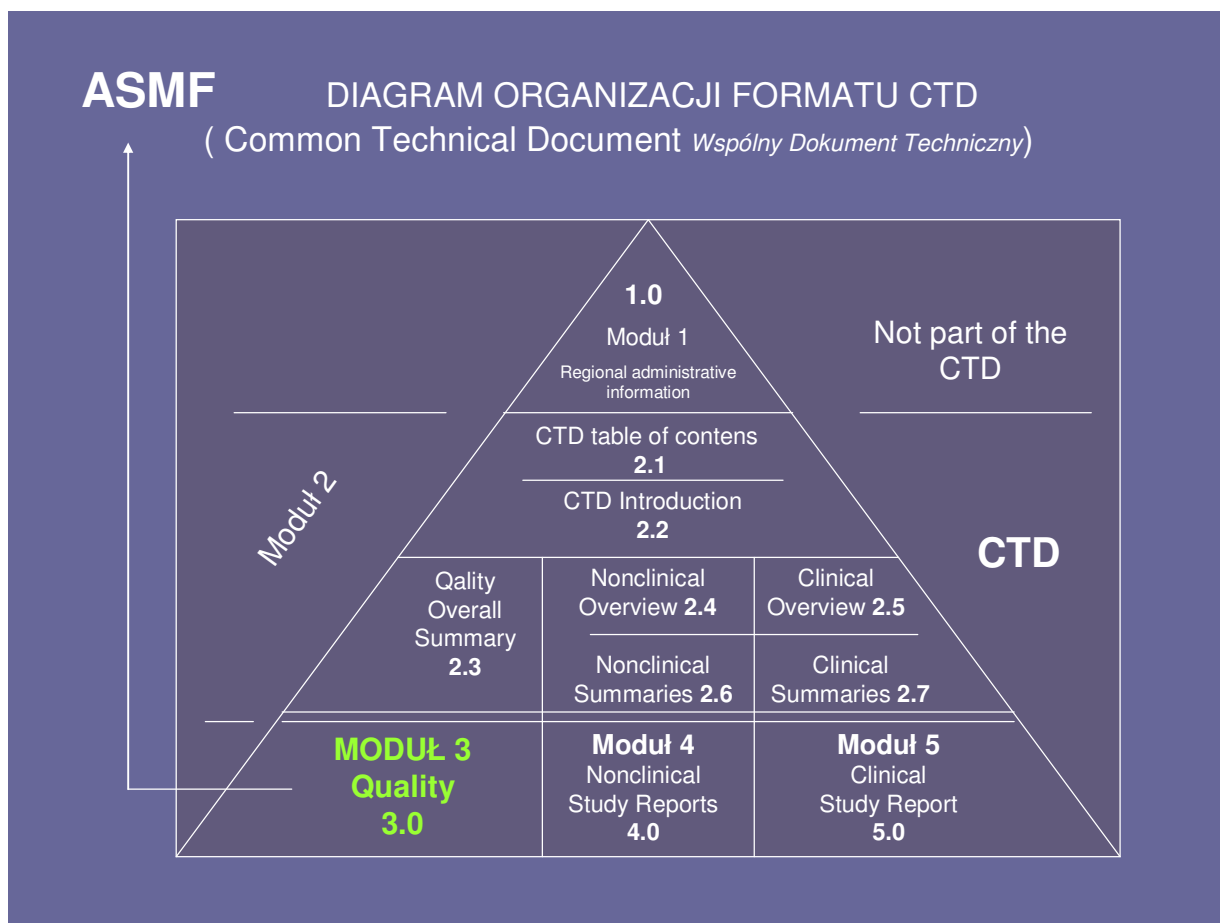


Zasady **GMP** (Dobrej Praktyki Wytwarzania) na przykładzie dokumentu **ASMF** (Active Substance Master File – Dokumentacja Główna Substancji Aktywnej)

- **ASMF** (EDMF) to dokument zawierający informacje wymagane do udowodnienia, że jakość substancji aktywnej (API) jest właściwie kontrolowana na podstawie proponowanej przez wnioskodawcę specyfikacji
- **ASMF** przedkładany jest w procesie rejestracji leku. Ze względu na ochronę informacji w nim zawartych obowiązuje tu określona procedura
- **ASMF** jest częścią Wspólnego Dokumentu Technicznego (**CTD**)

DIAGRAM ORGANIZACJI FORMATU CTD (Common Technical Document -
- *Wspólny Dokument Techniczny*)



Active Substance Master File jest częścią Common Technical Dokument. Lokuje się on w Module 3 „Quality”.



CTD	EU CTD NtA Volume 2B
3.1	Module 3 TABLE OF CONTENTS
3.2	BODY OF DATA
3.2.S	DRUG SUBSTANCE
3.2.S.1 – 3.2.S.7	
3.2.P	DRUG PRODUCT
3.2.P.1 - 3.2.P.8	
3.2.A	APPENDICES
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

ASMF składa się w zasadzie z dwóch dokumentów:

1. Applicants (Open) Part

Część ta jest jawnym fragmentem dokumentu w formacie CTD składanym w celu rejestracji leku

2. Restricted (Closed) Part

Część ta zawiera szczegóły technologiczne i inne cenne informacje stanowiące tajemnicę wytwarzania. Okazywana jest tylko na żądanie urzędu rejestrującego. Nie dołącza się jej do dokumentacji rejestracyjnej.

Format CTD jest tu również obowiązujący

Poniższy diagram przedstawia schemat organizacji dokumentu ASMF w formacie CTD. Taki format jest niezbędny, aby stworzyć spójną dokumentację w celu rejestracji leku.

ASMF

Organizacja dokumentu

(zgodnie z
EMA NtA
Vol. 2B)

TABLE 1	NtA CTD format	APPLICANTS PART	RESTRICTED PART
3.2.S.1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacture	x	X
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	1)	2)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	3)	4)
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		X
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		X
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	5)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	6)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container Closure System	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

Active Substance Master File
Applicants (Open) Part – część otwarta

W tej części należy podać niezbędne informacje w kolejności określonej w powyższym diagramie. Numeracja rozdziałów musi być zachowana.

3.2.S.1 GENERAL INFORMATION (*Informacje ogólne*)

3.2.S.1.1 Nomenclature (*Nazewnictwo, nomenklatura*)

- międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (INN)
- nazwa farmakopealna
- nazwa(-y) chemiczna(-e)
- kod firmy lub laboratorium
- inne nazwy: nazwa krajowa, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN)
- numer w Chemical Abstracts Service (CAS)

3.2.S.1.2 Chemical structure (*Struktura chemiczna*)

- wzór strukturalny uwzględniający wszystkie rodzaje izomerii
- wzór sumaryczny
- masa cząsteczkowa

Biotech - sekwencja aminokwasów, miejsca glikozylowania lub innych modyfikacji potranslacyjnych, masa cząsteczkowa

3.2.S.1.3 General properties (*Właściwości ogólne*)

- właściwości fizykochemiczne
- inne istotne właściwości
- aktywność biologiczna (szczególnie w przypadku Biotech)

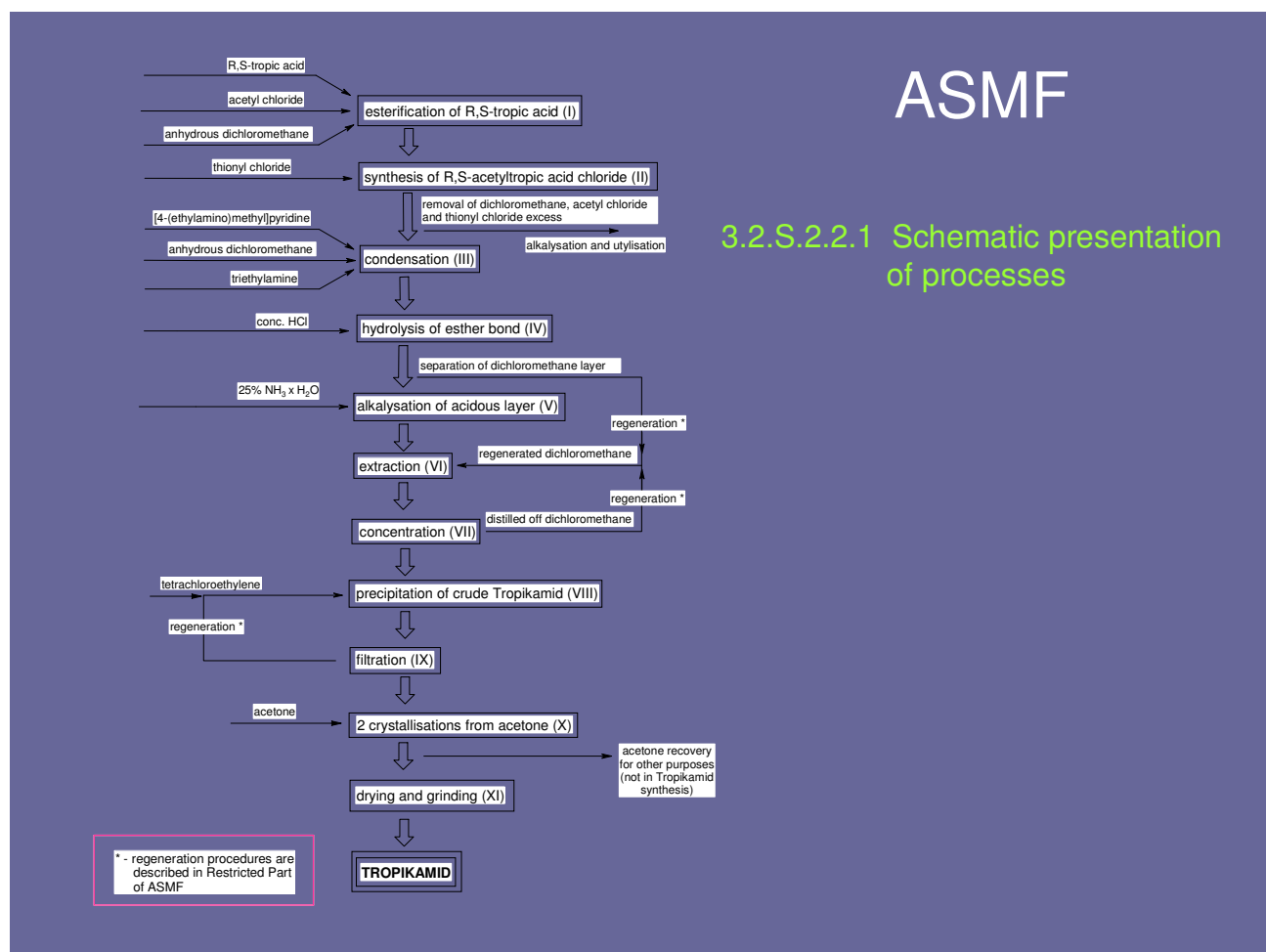
3.2.S.2 MANUFACTURE (*Wytwarzanie*)

3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
(*Nazwa i adres wytwórców*)

Nazwa, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz proponowane miejsce produkcji. Dotyczy to również placówek zajmujących się kontrolą. Również kontrolą jakości.

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Methods and Process controls
(*Opis procesu wytwarzania i jego kontroli*)
(*Szczegółowy opis powinien być zawarty w Restricted Part of ASMF*)

3.2.S.2.2.1 Schematic presentation of process (Schematyczna, blokowa prezentacja procesu)



3.2.S.2.2.2 A short description of the processes (Krótki opis procesu)

3.2.S.3 CHARACTERISATION

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics (Wyjaśnienie struktury i inna charakterystyka)

Nie jest konieczne udowodnienie struktury gdy substancja jest farmakopealna lub znana. Należy wtedy przedstawić:

- specyficzne testy tożsamości w porównaniu do substancji wzorcowej (np. CRS) opisanej dokładnie w ASMF
- lub/i testy tożsamości wykonane wg. farmakopei kraju trzeciego jeśli substancja nie jest opisana w Ph. Eur. ani w narodowej

Najczęściej wykonywane badania w celu udowodnienia struktury (wzoru) substancji aktywnej:

- 3.2.S.3.1.1 Elemental analysis
- 3.2.S.3.1.2 Analysis of ¹H-NMR spectrum
- 3.2.S.3.1.3 Analysis of ¹³C-NMR spectrum
- 3.2.S.3.1.4 Analysis of IR spectrum
- 3.2.S.3.1.5 Mass spectrometry

- 3.2.S.3.1.6 Isomerism
 - 3.2.S.3.1.6.1 Cis-trans isomerism
 - 3.2.S.3.1.6.2 Optical isomerism

- 3.2.S.3.1.7 Physico-chemical characteristics
 - 3.2.S.3.1.7.1 Polymorphism (*biodostępność*)
 - 3.2.S.3.1.7.2 Solubility (*preferowane są dane liczbowe*)
 - 3.2.S.3.1.7.3 Physical characteristics (np. t.topn., t. wrzenia.)

ZANIECZYSZCZENIA (3.2.S.3.2)

Zanieczyszczenia w API (*Active Pharmaceutical Ingredient- substancja aktywna*) są rozpatrywane z dwóch punktów widzenia

➤ Właściwości chemiczne

- *Klasyfikacja i identyfikacja zanieczyszczeń*
- *Uzasadnienie dla zgłoszenia i kontroli zanieczyszczeń*
- *Lista zanieczyszczeń w specyfikacji i kryteria akceptacji*
- *Omówienie metod analitycznych*
- *Sporządzenie raportu*

➤ Bezpieczeństwo

- *właściwości biologiczne*
- *toksykologia*

RODZAJE ZANIECZYSZCZEŃ

➤ Organiczne – powstające podczas procesu wytwarzania lub/i przechowywania

- materiały wyjściowe
- produkty uboczne
- półprodukty
- produkty degradacji
- katalizatory

- Nieorganiczne
 - reagenty, katalizatory
 - metale ciężkie
 - sole nieorganiczne
 - inne (węgiel aktywny, ziemia krzemkowa itp.)
- Pozostałości rozpuszczalników
 - organiczne lub nieorganiczne, używane w procesie

WARTOŚCI GRANICZNE ZANIECZYSZCZEŃ (THRESHOLD)

Reporting Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być oznaczane ilościowo

Identification Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być zidentyfikowane (ustalona budowa)

Qualification Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być kwalifikowane (ocenione działanie i bezpieczeństwo biologiczne)

- Maksymalna dzienna dawka API poniżej 2g/dzień
 - *Reporting Threshold* – 0,05%
 - *Identification Threshold* - 0,10% lub 1,0 mg/dzień (w zależności co mniejsze)
 - *Qualification Threshold* - 0,15% lub 1,0 mg/dzień (w zależności co mniejsze)
- Maksymalna dzienna dawka API powyżej 2g/dzień
 - *Reporting Threshold* – 0,03%
 - *Identification Threshold* - 0,05%
 - *Qualification Threshold* - 0,05%
- Wyższy Reporting Threshold powinien być naukowo uzasadniony

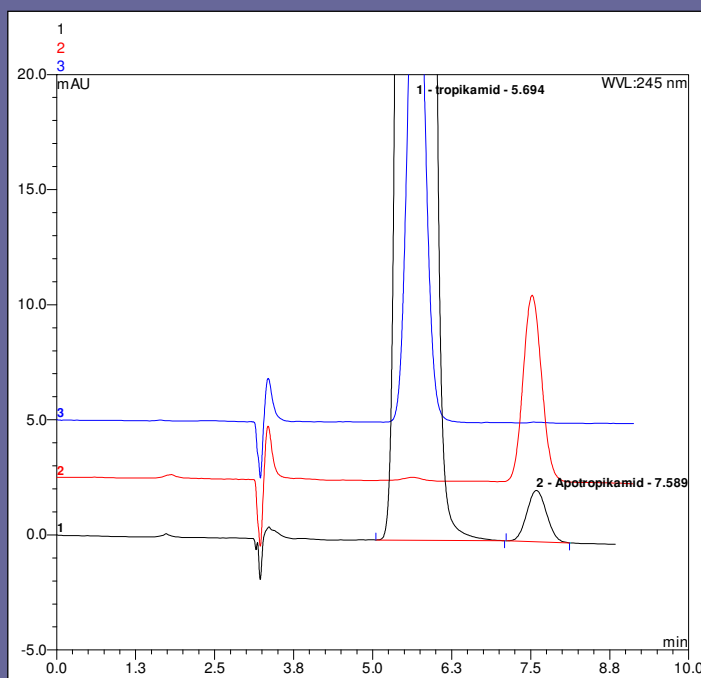
Identyfikacja Zanieczyszczenia metodą HPLC-FTIR

HPLC chromatogram

najwyżej – Tropikamid
CRS

w środku –
Wzorzec
zanieczyszczenia

najniżej –
Tropikamid szarża
2/06



Na podstawie powyższego badania stwierdzono, że jedynym zanieczyszczeniem substancji aktywnej Tropikami jest produkt jego dehydratacji – Apotropikamid.

Poziom zanieczyszczenia w czterech losowo wybranych szarżach produkcyjnych:

Numer szarży	Zawartość zanieczyszczenia [%]	Limit [%]
3/01	0.05	0,5
8/01	0.04	
2/02	0,03	
3/03	0,06	

3.2.S.3.2.2 Solvents residues (*pozostałości rozpuszczalników*)

3.2.S.3.2.2.1 Level of solvents residues

(*poziom pozostałości rozpuszczalników*)

Dla każdego rozpuszczalnika jest inny (zgodnie z wytycznymi EMEA)

- **Klasa 1** – rozpuszczalniki, których należy unikać (np. benzen, CCl₄) należy bezwzględnie uzasadnić ich stosowanie (np. jako reagent), nigdy na końcu procesu
- **Klasa 2** – rozpuszczalniki, które należy ograniczać (np. CHCl₃, CH₂Cl₂, toluen, metanol)

Poziom pozostałości rozpuszczalników **klasy 1 i 2** musi być oznaczony zwalidowanymi metodami

- **Klasa 3** – rozpuszczalniki z niską toksycznością (np. aceton, etanol, octan etylu)
Jeśli tylko tej klasy rozpuszczalniki są obecne to można stosować niespecyficzną metodę oznaczania – np:” straty po suszeniu”.
- **Rozpuszczalniki nieklasyfikowane**
(nie ma danych o ich toksyczności). Należy oznaczyć zwalidowaną metodą i uzasadnić dopuszczalny poziom.

WYMAGANIA DLA ROZPUSZCZALNIKÓW 1 KLASY

- ☐ Limit ustalony dla takiego rozpuszczalnika musi być zgodny z wymaganiami podanymi w *guideline EMEA*
- ☐ Rozpuszczalnik używany jako materiał wyjściowy
 - Musi być rutynowo sprawdzany na obecność w API
- ☐ Rozpuszczalnik występujący jako zanieczyszczenie
 - Wymagane są rutynowe testy na obecność rozpuszczalnika, chyba że
 - Wykaże się zwalidowaną metodą, że jest go nie więcej niż 30% specyfikowanego limitu
 - Dane powinny być przedstawione dla sześciu kolejnych serii pilotażowych lub trzech produkcyjnych

WYMAGANIA DLA ROZPUSZCZALNIKÓW 2 KLASY

- ☐ Limit ustalony dla takiego rozpuszczalnika musi być zgodny z wymaganiami podanymi w *guideline EMEA*
- ☐ Rozpuszczalniki używane do ostatniego etapu syntezy należy rutynowo kontrolować w końcowym API
- ☐ Rozpuszczalniki używane przed ostatnim etapem syntezy
 - Mogą być zwolnione z rutynowej kontroli, jeśli zostanie wykazane, że zawartość rozpuszczalnika w API jest nie większa niż 10% akceptowanego limitu
 - Powinny być przedstawione dane z sześciu kolejnych serii pilotażowych lub trzech produkcyjnych

WYMAGANIA DLA ROZPUSZCZALNIKÓW 3 KLASY

- ☐ Pozostałości rozpuszczalników o niskiej toksyczności może być oznaczana badaniem „Loss on drying” z limitem nie większym niż 0,5%

- ❑ Jeżeli wynik badania „Loss on drying” jest wyższy niż 0,5%, badanie nie może być stosowane. Musi być wprowadzony test specyficzny dla pozostałości rozpuszczalników
- ❑ Badanie pozostałości rozpuszczalników klasy 3 może być pominięte, jeżeli są one stosowane w początkowych etapach wytwarzania API

3.2.S.3.2.3. Inorganic impurities (*Zanieczyszczenia nieorganiczne*)

3.2.S.3.2.3.1. Level of inorganic impurities

3.2.S.3.2.3.2. Analytical methods

3.2.S.4.2.8 Chlorides

3.2.S.4.2.10 Sulphated ash

W przypadku gdy teoretycznie i praktycznie możliwe są inne zanieczyszczenia należy opracować, zwalidować i zastosować dodatkowe metody analityczne.

3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE (*Kontrola substancji leczniczej*)

3.2.S.4.1 Specification (*lista wymagań jakościowych*)

Specyfikację ustala sam producent i zawiera w niej następujące badania:

- Opis substancji aktywnej (API)
- Tożsamość
- Zanieczyszczenia
- Zawartość
- Ewentualne dodatkowe badania w zależności od charakteru API

W przypadku subst. farmakopealnej specyfikacja może być tożsama z tą, która występuje w monografii (plus pozostałości rozpuszczalników)

3.2.S.4.2 Analytical procedures (*Procedury analityczne*)

Procedury analityczne, jeśli nie są farmakopealne, muszą być zwalidowane.
Metody farmakopealne muszą być poddane „transferowi”

- 3.2.S.4.2.1 General characteristics
- 3.2.S.4.2.2 Solubility
- 3.2.S.4.2.3 Identification
- 3.2.S.4.2.4 Physicochemical characteristics of 1% solution in ethanol 96% v/v
- 3.2.S.4.2.5 Optical rotation
- 3.2.S.4.2.6 Chromatographic purity
- 3.2.S.4.2.7 The content of impurity
- 3.2.S.4.2.8 Chlorides
- 3.2.S.4.2.9 Loss on drying.
- 3.2.S.4.2.10 Sulphated ash

- 3.2.S.4.2.11 API content as calculated with reference to the dried substance

Additional test

- 3.2.S.4.2.12 Microbiological purity (dla API używanej w lekach ocznych)

3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures

3.2.S.4.3.1 Validation of determination of organic impurities level by HPLC method
(*Walidacja oznaczenia zanieczyszczeń organicznych met. HPLC*)

3.2.S.4.3.2 Validation of solvents determination method in API
(*Walidacja metody oznaczania acetonu w API subst.*)

3.2.S.4.4 Batch analysis (*analiza szarży produkcyjnej*)

Co najmniej trzy szarże produkcyjne muszą być poddane badaniom

3.2.S.4.5 Justification of specification

(uzasadnienie specyfikacji)

Może być umieszczone w Restricted Part of ASMF

3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS

(*materiały referencyjne*)

3.2.S.5.1 Description of standards (*opis materiałów referencyjnych*)

3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM

(*System pakowania*)

Specyfikacja materiałów opakowaniowych

	Name of material	Dimensions	Manufacturer
1	Polyethylene sacks with certificate PZH HŻ/13776/97	700 x 500 x 0.03 mm	ZPH „KIC-PAK”
2	External packaging (container made of white polyethylene with a cover twisted on with a thread)	vol.15 dm ³	Curtec, Holland (manufacturer's symbol – 7015 1HZ/X22/S/24)
3	Polyethylene clamp for closing the sack from row 1	250 x 4 mm	
4	Seal with a wire		
5	Label of product (conforming to the requirements of WZF “Polfa”)	210 x 50 mm	

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE I JEGO ZAMKNIĘCIE

- ❑ Opis opakowania i jego zamknięcia
 - Specyfikacja materiału, z którego wykonano opakowanie
 - Opakowanie bezpośrednie (np. worek polietylenowy) ma posiadać atest dla środków żywnościowych (PZH)
 - Wymiary krytyczne z rysunkami – jeśli to uzasadnione
 - Uzasadnienie przydatności opakowania do celu, który ma pełnić (ochrona przed wilgocią, światłem, brak interakcji z API)
 - Wzór etykiety

PRODUCENT:	TROPIKAMID	PKWiU 24.41.20-60.90
Warszawski Uniwersytet Medyczny		
Katedra i Zakład Technologii	WAGA	
Środków Leczniczych	Brutto: 5999 g	Nr Serii: 7/08
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1	Tara: 999 g	Data produkcji: 2008.12.17
	Netto: 5000 g	Data ważności: 2010.12.17

STABILNOŚĆ API (3.2.S.7)

- ❑ Cel badań stabilności
 - Dostarczenie dowodów na temat zmiany jakości API w czasie, pod wpływem różnych czynników środowiskowych (światło, wilgotność, temperatura)
 - Ustalenie terminu ważności (**Expiry date**) lub,
 - Ustalenie terminu powtórnego badania substancji aktywnej (**Re-test date**)
 - Zalecenie warunków przechowywania substancji aktywnej
- ❑ Data ważności (**Expiry date**)

Data umieszczona na etykiecie API, oznaczająca okres, w którym API jest zgodna ze specyfikacją, przy zachowaniu ustalonych warunków magazynowania, i po którym nie powinna być użyta
- ❑ Data powtórnego badania (**Re-test date**)

Data wyznaczająca powtórne badanie API, zapewniające, że substancję aktywną można jeszcze użyć do wytwarzania produktu leczniczego.
Badanie to można powtarzać wielokrotnie
- W celu monitorowania stabilności API należy opracować i udokumentować program badania stabilności
- Do badań przewiduje się 3 pierwsze serie przeznaczone na rynek, chyba, że wcześniejsze badania wykazały, że API jest stabilna w okresie min. 2 lat
- Próby do badań powinny być przechowywane w opakowaniach symulujących opakowania rynkowe
- Metody badań analitycznych powinny być zwalidowane

- Rocznie minimum 1 seria produkcyjna powinna być objęta badaniem stabilności. API o krótkim terminie ważności badane częściej
- Analiza wyników badań w celu potwierdzenia:
 - daty ważności lub
 - daty powtórnego badania
 - warunków magazynowania

RODZAJE BADAŃ STABILNOŚCI

- Badania długoterminowe (co 3 mies. w 1 roku, co 6 mies. w 2 roku, 1 raz przez następne lata w proponowanym okresie powtórnego badania)
- $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ **lub** $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$
(o wyborze warunków decyduje zgłaszający ASMF)
- Badania pośrednie (0, 3, 6, 9, 12 miesięcy)
 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$
- Badania przyspieszone (0, 3, 6 miesięcy)
 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$
(jeśli podczas badań wystąpią znaczące zmiany, przeprowadza się badania pośrednie i ocenia wyniki w stosunku do znaczących zmian)

Badania należy prowadzić minimum 6 miesięcy przed zgłoszeniem ASMF do rejestracji

3.2.S.7.1 Stability summary and conclusions (Podsumowanie danych stabilności i wnioski)

Analytical investigations of the samples of Tropikamid stored in incubators for 6 months at the temperature of 40°C and humidity 75% and 2 years at the temperature of 25°C and humidity 60%
did not exhibit any significant differences in comparison with the investigations performed prior to incubation.

Conclusion:

Our Tropikamid is stable substance during 2 year period.

According to literature data [1, 2] Tropikamid is a very stable compound. Even in aqueous solutions its stability has been estimated for 5 years.

Literature:

1. Timm U., Göber B., Döhnert H., Pfeifer S.: *Pharmazie* 32,H, 6 (1977)
2. Pohloudek-Fabini R., Martin E., Gallasch V.: *Pharmazie* 37,H, 3 (1982)

3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
(Protokół zatwierdzający stabilność i gwarancja stabilności)

Expiry date of active substance:

**Expiry date of API is fixed
for 2 years since manufacturing date.**

Responsible for quality control:

Name
date:

3.2.S.7.3 Stability data (dane stabilności)

Specyfikacja do badań stabilności nie musi być identyczna jak specyfikacja dotycząca API w punkcie 3.2.S.4.1 SPECIFICATION.

Uzasadnienie do zmiany zakresu badań można przedstawić w odpowiednim podpunkcie działu 3.2.S.4.5. Justification of Specification lub w dziale 3.2.S.7 Stability

Results of test (temperature 25 C, humidity 60%)
Szarża nr. 4/02

	Test study	Analytical method	Results after months of incubation			
			0	6	12	24
1.	General characteristics	3.2.S.4.2.1	conforms	conforms	conforms	conforms
2.	Identity IR Melting point	3.2.S.4.2.3	conforms 96.6-97.4	conforms 96.6-97.5	conforms 96.5-97.5	conforms 96.5-97.5
3.	Appearance of 1% solution in ethanol 96%	3.2.S.4.2.4	conforms	conforms	conforms	conforms
4.	Optical rotation	3.2.S.4.2.5	0.0	0.0	0.0	0.0
5.	Chromatographic purity	3.2.S.4.2.6	only one impurity <0,5%	only one impurity <0,5%	only one impurity <0,5%	only one impurity <0,5%
6.	Content of tropic acid	3.2.S.4.2.7	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
7.	Loss on drying	3.2.S.4.2.9	0.04%	0.04%	0.03%	0.03%
8.	Content of Tropikamid calculated per anhydrous substance	3.2.S.4.2.11	99.46%	99.49%	99.52%	99,45%

Na końcu Applicants Part (części otwartej) ASMF należy zamieścić ZAŁĄCZNIKI.

Appendixes (załączniki)

- Monografia Farmakopealna
- Załączniki analityczne dotyczące substancji (widma NMR , IR, UV, MS itp.)
- Załączniki analityczne dotyczące wzorców (widma NMR , IR, UV, MS itp.)
- Dane toksykologiczne tetrachloroetyleny
- Chromatogramy HPLC i GC (organic impurity, solvents residues)
- Certyfikaty analityczne trzech szarż produkcyjnych

Restricted Part of ASMF (Część zamknięta ASMF)

Część zamknięta ASMF zgodnie z formatem CTD ma zawierać następujące rozdziały:

- 3.2.S.2 **Manufacture (*Wytwarzanie*)**
- 3.2.S.2.2 **Description of Manufacturing Process and
Process controls (*Opis procesu wytwarzania i jego kontrola*)**
- 3.2.S.2.3 **Control of Materials (*Kontrola materiałów*)**
- 3.2.S.2.4 **Control of critical steps and intermediates
(*Kontrola etapów krytycznych i półproduktów*)**
- 3.2.S.2.5 **Process validation and/or Evaluation (*Walidacja procesu i ocena*)**
- 3.2.S.2.6 **Manufacturing Process Development (*Rozwój procesu wytwarzania*)**
- 3.2.S.3.2 **Impurities (*Zanieczyszczenia*)**
- 3.2.S.4.5 **Justification of specification (*Uzasadnienie specyfikacji*)**

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process controls (*Opis procesu wytwarzania i jego kontroli*)

Rozdział ten ma zawierać następujące zagadnienia

- Opis każdego etapu procesu („krok po kroku”)
- Wielkość serii, wydajność
- Procesy alternatywne
- Identyfikacja i uzasadnienie kontroli wytwarzania

3.2.S.2.3 Control of Materials (*Kontrola materiałów*)

- Materiały wyjściowe – nazwa i adres dostawców, specyfikacje
- Rozpuszczalniki i inne materiały szczególnie te, które są używane w ostatnim etapie – specyfikacje jakościowe
- Informacje o jakości i kontroli materiałów, kryteria akceptacji dla oceny jakości

- *Jeśli jakość materiałów jest krytyczna dla jakości produktu należy je kontrolować metodami farmakopealnymi lub zwalidowanymi*

3.2.S.2.4 Control of critical steps and intermediates (Kontrola etapów krytycznych i półproduktów)

- *Etap krytyczny – takie, w których warunki procesu, wymagane badania lub inne odpowiednie parametry muszą być kontrolowane na zgodność z wcześniej ustalonymi limitami, aby zapewnić wymaganą jakość produktu.*

- Należy podać informacje o testach i kryteriach akceptacji, uzasadnionych danymi doświadczalnymi, wykonywanych na etapach krytycznych

Etap, które mają wpływ na postać substancji stałej i jej homogenność są zawsze krytyczne (biorównoważność)

- Należy podać informacje o testach i kryteriach akceptacji półproduktów wyodrębnianych w czasie procesu

Dla półproduktów kluczowych, mających wpływ na jakość produktu należy wykonać badania zwalidowanymi lub farmakopealnymi metodami

3.2.S.2.5 Process validation and/or Evaluation (Walidacja i ocena procesu)

Walidacja procesowa (PV) to udokumentowany dowód na to, że produkcja przebiega zgodnie z ustalonymi parametrami i poprzez skuteczne i powtarzalne działania, wytwarzane jest API, odpowiadające ustalonym specyfikacjom i wymaganiom jakości. Istnieją trzy podejścia do walidacji

1. **Walidacja prospektywna** – wykonywana dla wszystkich procesów produkcyjnych API. Wyniki tej walidacji muszą być oceniane przed dystrybucją gotowego produktu leczniczego, który zawiera API. Ocenie podlegają co najmniej trzy szarże.
2. **Walidacja równoległa** – może być wykonywana wtedy, kiedy nie dysponujemy danymi z powtarzalnych cykli produkcyjnych, ponieważ wytworzono ograniczoną ilość szarż API, szarże produkowane są b. rzadko, lub produkowane w zwalidowanym procesie, który został później zmodyfikowany. Szarże mogą być zwolnione do przygotowania produktu leczniczego jeszcze przed zakończeniem walidacji równoległej. Ocenie podlegają co najmniej trzy szarże.
3. **Walidacja retrospektywna** – Dla standardowych procesów produkcyjnych, stosowanych bez znaczących zmian mających wpływ na jakość API (tj. bez zmian surowców, urządzeń produkcyjnych, systemów lub procesów produkcyjnych), wyjątkowo można stosować ten sposób walidacji. Jest to możliwe gdy:
 - zostały zidentyfikowane parametry jakości i krytyczne parametry procesowe
 - ustalono odpowiednie kontrole i kryteria akceptacji
 - nie doszło do istotnych błędów w procesie produkcyjnym lub produkcji
 - ustalono profile zanieczyszczeń dla istniejących już API
 - muszą być ocenione dane z 10-30 następujących po sobie szarż

Systemy i procesy produkcyjne mają być okresowo oceniane, czy nadal znajdują się w stanie zwalidowanym. Jeśli nie były wprowadzane żadne zmiany, można weryfikować jakość stwierdzając, że stale wytwarzany jest produkt odpowiadający swojej specyfikacji.

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (*Badania rozwojowe procesu wytwarzania*)

- Opis i omówienie znaczących zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania i miejscu wytwarzania API, która została zużyta :
 - do produkcji leku
 - do badań nieklinicznych
 - do badań klinicznych
 - do powiększania skali
 - w skali pilotażowej
 - w skali produkcyjnej

3.2.S.3.2 Impurities (*zanieczyszczenia*)

Ze względu na rangę tego zagadnienia dobrze jest rozdział ten dokładnie omówić w Open Part of ASMF

- Wytwórcy, którzy chcą chronić metody identyfikacji i oznaczania zanieczyszczeń powinni dane te zamieścić w Restricted Part. Dotyczy to zwłaszcza nowych API.

- Informacje dotyczące profilu, poziomu i limitu zanieczyszczeń muszą być podane w Części Otwartej ASMF (*Specyfikacja*)

3.2.S.4.5 Justification of specification (*Uzasadnienie specyfikacji*)

- ☐ Uzasadnienie kryteriów akceptacji dla parametrów jakościowych API w oparciu o wyniki badań serii użytych do badań toksykologicznych, klinicznych lub serii produkcyjnych
- ☐ Uzasadnienie limitów podanych dla
 - Zanieczyszczeń, biorąc pod uwagę ich charakter
 - Pozostałości rozpuszczalników

WYMAGANIA DOTYCZĄCE SUBSTANCJI ORGANICZNYCH WYDZIELANYCH Z MATERIAŁU POCHODZENIA LUDZKIEGO LUB ZWIERZĘCEGO

- ☐ Należy podać pełną informację o:
 - odbiorze i magazynowaniu materiału
 - wydzielaniu substancji aktywnej
 - specyfikacji i metodach kontroli materiału
 - środkach podjętych w celu zapewnienia, że nieobecne są np. wirusy i priony
 - stabilności

Format CTD dla ASMF leków weterynaryjnych jest nieco uproszczony.

ASMF			
Veterinary format/old human format			
IIC.1	Name(s) and site(s) of ASMF	x	X
IIC.1.1	Specifications and routine tests	x	
IIC.1.2.1	Nomenclature	x	
IIC.1.2.2	Description	x	
IIC.1.2.3	Brief outline of the manufacturing route (flow chart)	x	
IIC.1.2.3	Detailed description manufacturing method		X
IIC.1.2.4	QC during manufacture	x	x
	Process validation and evaluation		X
IIC.1.2.5	Development Chemistry	x	
	Evidence of structure	x	
	Potential Isomerism	x	
	Physiochemical characterisation	x	
	Analytical validation	x	
IIC.1.2.6	Impurities	x	X
IIC.1.2.7	Batch analysis	x	
IIF.1	Stability	x	
		APPLICANTS PART	RESTRICTED PART

Europejski certyfikat zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej CEP, CoS

(Certificate of suitability to the Monograph of European Pharmacopoeia)

W przypadku substancji leczniczych opisanych w Farmakopei Europejskiej wytwórcy mogą wystąpić o przyznanie im certyfikatu zgodności API z monografią farmakopealną **CEP**. W tych przypadkach zamieszcza się odwołania do CEP w odpowiednich punktach CTD dotyczących substancji czynnej. Kopię CEP przedstawia się w Module 3 R

Informacje nieobjęte CEP przedstawia się w odpowiednich działach 3.2.S.

CEP musi także wykazywać spełnianie wymagań przepisów dotyczących TSE.

- CEP wydawany jest przez EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) na okres 5 lat
- Aby uzyskać CEP należy:
 - przygotować dokumentację w formacie CTD
 - dokumentacja musi zawierać pełną informację o sposobie wytwarzania
 - dostarczyć do EDQM do oceny 2 kopie dossier (ASMF) z deklaracją zgodności warunków wytwarzania z wymaganiami GMP i informacjami zawartymi w dokumentacji
- Należy informować EDQM o zmianach mających wpływ na jakość API

- Dokumentacja ma być aktualizowana co 5 lat i wtedy gdy:
 - zmieniono monografię farmakopealną (*dostosowanie*)
 - wprowadzono nowe metody w zakresie techniki i nauki

FORMAT eCTD

W procedurze scentralizowanej, dokumentacja rejestracyjna **od 1 stycznia 2009** musi być tworzona lub aktualizowana i składana do EMEA tylko elektronicznie w formacie [eCTD](#).

eCTD to specjalny format elektroniczny dla dokumentacji rejestracyjnych opracowanych zgodnie z ustalonym formatem CTD (Common Technical Document). Ten standard zapisu, przesyłania i odczytu dokumentów (eCTD) w założeniu ma umożliwić wymianę drogą elektroniczną informacji w procesach rejestracyjnych produktów leczniczych. Wkrótce standard ten będzie jedyną formą przesyłania wniosków rejestracyjnych do agencji zajmujących się rejestracją leków w Europie – w szczególności EMEA.

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/59688107en.pdf>

Na stronie tej podane są informacje:

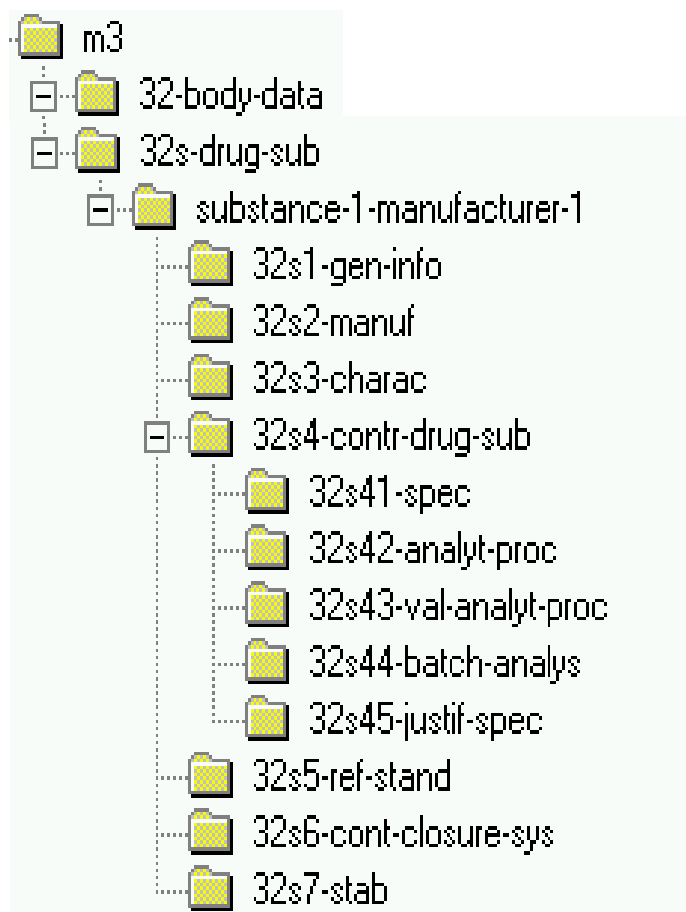
- sposoby składania wniosków,
- formaty plików
- nośniki danych
- walidacja wysyłanych zestawów danych
- wymagania regionalne
- narzędzia do przeglądu eCTD
- pisma przewodnie i bezpieczeństwo
- praktyczne procedury wysyłki wniosków
- podpisy elektroniczne
- konwencje nazewnictwa plików
- konwersja istniejących dokumentacji do formatu eCTD
- struktura dokumentacji, itp.

SEKCJE ROZDZIAŁU 3.2.S w eCTD

Description	Folder Name
3.2 Body of Data	32-body-data
3.2.S Drug Substance	32s-drug-sub
3.2.S Drug Substance [Drug Substance Name][Manufacturer]	substance-1-manufacturer-1
3.2.S.1 General Information (name, manufacturer)	32s1-gen-info
3.2.S.2 Manufacture (name, manufacturer)	32s2-manuf
3.2.S.3 Characterisation (name, manufacturer)	32s3-charac
3.2.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)	32s4-contr-drug-sub
3.2.S.4.1 Specification (name, manufacturer)	32s41-spec
3.2.S.4.2 Analytical Procedures (name, manufacturer)	32s42-analyt-proc
3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)	32s43-val-analyt-proc
3.2.S.4.4 Batch Analyses (name, manufacturer)	32s44-batch-analys
3.2.S.4.5 Justification of Specification (name, manufacturer)	32s45-justif-spec
3.2.S.5 Reference Standards or Materials (name, manufacturer)	32s5-ref-stand
3.2.S.6 Container Closure System (name, manufacturer)	32s6-cont-closure-sys
3.2.S.7 Stability (name, manufacturer)	32s7-stab

eCTD - struktura folderów Modułu 3.2.S

Struktura Modułu pozostaje bez zmian



Źródła:

1. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ctd_06-2006.pdf
Volume 2B Notice to Applicants (NtA)
Medicinal Products for Human Use
Presentation and Format of the Dossier
Common Technical Document (CTD)
Edition June 2006
2. <http://www.emea.europa.eu/pdcpf/human/qwp/013402en.pdf>
Guideline on Active Substance Master File Procedure
Edition May 2005
3. <http://www.nettax.pl/dzienniki/du/2003/154/poz.1506/zal4.0.htm>
4. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/614203en.pdf>
Guideline on Stability Testing for Active Substance and Medicinal Products...
5. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028395en.pdf>
ICH Note For Guidance on Impurities; Residual solvents

6. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273799en.pdf>
ICH Note for Guidance on Impurities Testing. Impurities in New Drug Substances
7. Seminarium – Nowy sposób przedstawiania dokumentacji – informacji o API
dołączanej do wniosku w Dossier Rejestracyjnym (**POLFARMED 2005**)
8. Wymagania GMP dla substancji aktywnych (Szkolenie AW-84/2008)
(OINpharma, GMProject)