

STRUKTURA DOKUMENTACIJE ZA REGISTRACIJU LEKA KOJI SE KORISTI U VETERINARSKOJ MEDICINI I NAJČEŠĆE GREŠKE U NJOJ

Gordana Žugić*, Aleksandra Labudović

Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, Beograd

Kratki sadržaj

Sa regulatornog aspekta, farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija predstavlja potvrdu kvaliteta u svakom segmentu premarketinškog života predloženog leka. Kvalitet gotovog proizvoda dokumentuje se, obrazlaže i potvrđuje u okviru farmaceutsko-hemijsko-biološke dokumentacije u procesu dobijanja dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lekova na teritoriji Republike Srbije. U radu autori navode kratak pregled strukture dokumentacije neophodne za registraciju leka koji se koristi u veterinarskoj medicini i najčešće greške koje nastaju prilikom njenog sastavljanja. Regulatorna iz oblasti lekova predstavlja polje kontinuiranog usavršavanja, s obzirom na permanentan razvoj i unapređivanje znanja i opreme koja se koristi u farmaceutskoj industriji. U tom smislu, postavljanje i implementacija regulatornih zahteva stoje u tesnoj povezanosti na putu ka bržem plasiranju kvalitetnih, bezbednih i efikasnih lekova na tržište.

Ključne reči: veterinarski lek, dokumentacija, greške

STRUCTURE OF DOCUMENTS FOR REGISTRATION OF DRUGS USED IN VETERINARY MEDICINE AND COMMON ERRORS

Gordana Žugić*, Aleksandra Labudović

Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade

Abstracts

From the regulatory point of view registration documentation is confirmation of quality of every part of pre-marketing production of veterinary medicine. Registration documentation also confirms the quality of given

* E mail: gordana.zugic@alims.gov.rs

veterinary medicine during marketing authorization in Serbia. In the article, the authors gave short overview of the documentation structure and indicate the most common errors which arise during its compiling.

Key words: veterinary medicine, documentation, errors

UVOD

Regulativa iz oblasti veterinarskih lekova je naučna disciplina koja predstavlja spoj znanja iz oblasti farmaceutske tehnologije, industrijske farmacije, analitike lekova i važećih zakonskih propisa naše zemlje kao i smernica Evropske agencije za lekove.

Kvalitet gotovog proizvoda dokumentuje se obrazlaže i potvrđuje u okviru farmaceutske-hemijsko-biološke dokumentacije u procesu dobijanja dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lekova na teritoriji Republike Srbije.

Sa regulatornog aspekta, farmaceutske-hemijsko-biološka dokumentacija predstavlja potvrdu kvaliteta u svakom segmentu premarketinškog života predloženog leka.

STRUKTURA FARMACEUTSKO-HEMIJSKO-BIOLOŠKE DOKUMENTACIJE

Struktura farmaceutske-hemijsko-biološke-dokumentacije o leku koji se upotrebljava isključivo u veterinarskoj medicini propisana je članom 45. Pravilnika o postupku i uslovima za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet (*Službeni glasnik RS*, br. 93/2005.).

Farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija o veterinarskom leku treba da sadrži podatke navedene u Tabeli 1.

Sastav leka predstavlja sadržaj aktivnih supstanci i ekscipijenasa u jedinici doziranja.

Preporučljivo je tabelarno izražavanje podataka.

Tabelarni prikaz jedinične formule gotovog proizvoda treba da sadrži:

- aktivne supstance
- ekscipijense (boje, konzervansi, korigensi, itd)
- ulogu komponenata u formulaciji
- reference za aktivne supstance i ekscipijense

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *neadekvatan način izražavanja sastava leka*
- *ne navodi se referenca za kvalitet aktivne supstance i ekscipijenasa.*

Deo dokumentacije koji se odnosi na pakovanje leka podrazumeva detaljan opis primarnog i sekundarnog pakovanja gotovog proizvoda.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *neadekvatan opis pakovanja gotovog proizvoda*
- *veličina pakovanja neodgovarajuća u odnosu na farmaceutski oblik (npr. ne-
uobičajeno veliki broj doza u pojedinačnom pakovanju).*

Registraciona dokumentacija treba da sadrži formulaciju leka korišćenu u okviru kliničkih ispitivanja.

Formulacija leka i planirani proizvodni proces zahtevaju primenu dobre proizvođačke prakse, primenu validiranih metoda za kontrolu gotovog proizvoda kako bi se osigurao kvalitet leka i usaglašenost sa zahtevima specifikacije gotovog proizvoda.

Registraciona dokumentacija treba da sadrži rezultate ispitivanja kompatibilnosti aktivne(ih) supstance(i) i ekscipijenas. U slučaju fiksne kombinacije aktivnih supstanci potrebno je priložiti rezultate ispitivanja njihove međusobne kompatibilnosti.

Granice prihvatljivosti za parametre koji mogu dovesti do promene u biološkoj raspoloživosti leka postavljaju se adekvatnom analizom serija gotovog proizvoda.

Registraciona dokumentacija treba da sadrži navedenu proizvodnu formulu za planiranu veličinu proizvodne serije.

Kvalitativni i kvantitativni sastav komponenata (aktivnih supstanci i pomoćnih komponenata) koje ulaze u proces proizvodnje potrebno je navesti, što podrazumeva i komponente koje nestaju tokom procesa proizvodnje (npr. rastvarači). Navode se supstance koje se koriste povremeno, u slučaju potrebe (npr. kiseline i baze za podešavanje pH vrednosti), kao i supstance koje se dodaju u višku.

Registraciona dokumentacija treba da sadrži detaljan opis procesa proizvodnje.

Potrebno je priložiti naziv i opis opreme koja se upotrebljava u toku procesa proizvodnje.

Opis procesa proizvodnje treba da sadrži:

- opis procesa proizvodnje i opreme,
- in-procesnu kontrolu i granice prihvatljivosti dobijene u toku validacije procesa,
- kontrola kvaliteta gotovog proizvoda po završetku procesa proizvodnje.

Ovakav opis procesa proizvodnje pokazuje verovatnoću da će svaka serija proizvedenog leka biti usklađena sa zahtevima specifikacije gotovog proizvoda.

Priložena dokumentacija treba da sadrži dijagram toka procesa proizvodnje, koji podrazumeva šematski prikazane sve korake proizvodnog procesa, uključujući jasno obeležene kritične tačke procesa.

Pojam "validacija" podrazumeva: sistemski dokumentovani program aktivnosti kojima se dokazuje, u skladu sa GMP principima, da neka procedura,

proces, oprema, metoda, materijal ili sistem na reproduktivan i dosledan način daju očekivane rezultate prema postavljenim kriterijumima prihvatljivosti.

Validacija procesa je dokumentovani dokaz kojim se u visokom stepenu osigurava da se nekim procesom stalno i dosledno dobija proizvod koji odgovara specifikaciji za kvalitet.

Validacione studije sprovode se da bi se identifikovale kritične tačke procesa proizvodnje.

Ukoliko se proces proizvodnje odvija na više proizvodnih mesta, potrebno je dostaviti validaciju procesa proizvodnje za svako navedeno mesto proizvodnje, sprovedenu na najmanje tri serije gotovog proizvoda. Potrebno je istaći da se validacija procesa proizvodnje sprovodi na najmanje 3 uzastopne proizvodne serije.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *u trenutku predaje dokumentacije nije dostavljena validacija procesa proizvodnje niti šema planiranog procesa validacije ili je dostavljena nepotpuna šema planiranog procesa validacije,*
- *dostavljena je nepotpuna validacija procesa proizvodnje.*
- Aktivne supstance su nosioci terapijskog dejstva gotovog proizvoda (leka).

Klasifikacija aktivnih supstanci na osnovu dužine postojanja na tržištu:

Nove aktivne supstance (prvi put upotrebljene u medicinskom proizvodu, za humanu primenu ili primenu na životinjama).

Postojeće aktivne supstance koje nisu opisane u Evropskoj farmakopeji (PhEur) ili u nacionalnoj farmakopeji države članice EU

Aktivne supstance opisane u Evropskoj farmakopeji (PhEur) ili u nacionalnoj farmakopeji države članice EU.

Kvalitet aktivne supstance korišćene u izradi gotovog proizvoda opravdava se prilaganjem:

Sertifikata o usklađenosti sa zahtevima Evropske farmakopeje

ASMF (Active Substance Master File) procedure

MA (Master Application) procedure

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *nije priložen sertifikat analize za aktivnu supstancu izdat od strane proizvođača gotovog proizvoda*
- *kvalitet aktivne supstance nije u skladu sa kvalitetom propisanim u monografiji Evropske farmakopeje*

Registraciona dokumentacija treba da sadrži sertifikate analiza za ekscipijense koji ulaze u sastav gotovog proizvoda.

Registraciona dokumentacija treba da sadrži podatke o kvalitetu pakovnog materijala upotrebljenog kao primarni i/ili sekundarni kontejner.

Kvalitet pakovnog materijala opravdava se prilaganjem:

- specifikacije pakovnog materijala
- sertifikata analize za pakovni materijal
- specifikacije i sertifikata analize za priloženi dozator.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *nisu priloženi sertifikati analize za pakovni materijal.*

Podnosilac zahteva dužan je da u okviru registracionog dosijea dostavi izjavu da se u toku procesa proizvodnje aktivne supstance, ekscipijenas a i gotovog proizvoda ne koriste supstance životinjskog porekla, ili pak da dostavi sertifikat analize da eventualno korišćeni materijal vodi poreklo od zdravih životinja.

TSE/BSE sertifikat se prilaže u cilju prevencije prenošenja transmisione spongiformne encefalopatije.

Cilj prilaganja registracione dokumentacije u postupku izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet je da potvrdi kvalitet proizvoda.

Registracionom dokumentacijom definišu se specifikacije, kvalitativne i kvantitativne karakteristike, opisuju se metode kontrole gotovog proizvoda, postavljaju limiti odstupanja parametara u predloženom roku upotrebe.

Specifikacija gotovog proizvoda prilikom puštanja serije leka u promet (*release* specifikacija) predstavlja trenutni status leka u pogledu kvaliteta i treba da sadrži prikaz sledećih parametara:

- izgled gotovog proizvoda (uopštene karakteristike farmaceutskog oblika, boja, miris, veličina čestica sa specificiranim granicama prihvatljivosti)
- identifikacija aktivne(ih) supstance(i)
- sadržaj aktivne(ih) supstance(i)
- identifikacija i određivanje sadržaja ekscipijen(a)sa:
- konzervansi (navode se granice prihvatljivosti)
- antioksidansi (navode se granice prihvatljivosti)
- identifikacija boja (ukoliko ulaze u sastav proizvoda)
- sadržaj nečistoća
- sadržaj rezidualnih rastvarača (ukoliko postoje)
- mikrobiološka kontaminacija
- farmaceutski testovi (npr. brzina oslobađanja lekovite supstance iz lekovitog oblika)

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *specifikacija gotovog proizvoda nije u skladu sa zahtevima farmakopeje u pogledu zahteva za ispitivanje navedenog farmaceutskog oblika,*
- *nisu specificirane nečistoće u specifikaciji gotovog proizvoda,*
- *postavljene široke granice za sadržaj aktivne supstance i nečistoća.*

Kontrolne metode opisuju se u meri koja omogućava svakoj laboratoriji sprovođenje navedene metode.

Kontrolne metode moraju biti validirane na propisani način.

Rezultati validacije svake korišćene analitičke metode čine sastavni deo registracione dokumentacije.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- nije priložen opis metoda za kontrolu gotovog proizvoda,
- priložen je nepotpun opis metoda za kontrolu gotovog proizvoda.

Registraciona dokumentacija treba da sadrži sertifikate analiza za uzastopne serije proizvedenog leka.

Sertifikati analize treba da su u pogledu zahteva usklađeni sa priloženom specifikacijom u trenutku puštanja serije leka u promet.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- specifikacija gotovog proizvoda i sertifikat analize nisu usklađeni u pogledu zahteva ili opsega odstupanja.

Analitičke metode koje se primenjuju u kontroli gotovog proizvoda, kao i za evaluaciju rezultata dobijenih ispitivanjem stabilnosti, moraju biti validirane kako bismo bili sigurni u tačnost i pouzdanost rezultata.

Cilj validacije analitičke metode je potvrda pogodnosti upotrebljene metode.

Validacija analitičkih metoda prilaže se za:

- testove identifikacije
- testove kvantitativne determinacije sadržaja nečistoća
- utvrđivanje graničnih vrednosti za sadržaj nečistoća
- određivanje sadržaja aktivne supstance u gotovom proizvodu
- test ispitivanja brzine oslobađanja aktivne supstance iz lekovitog oblika (*dissolution test*)
- određivanje veličine čestica

Analitičke metode koje se koriste za ispitivanje stabilnosti aktivne supstance ili gotovog proizvoda moraju biti validirane prema važećim standardima.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- nije priložena validacija analitičke metode,
- nedostaju hromatogrami,
- priložena je nepotpuna validacija analitičke metode.

U trenutku podnošenja zahteva za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet, podnosilac zahteva dužan je da priloži podatke dobijene ispitivanjem stabilnosti gotovog proizvoda:

- na najmanje dve pilot serije u slučaju da je stabilnost aktivne supstance detaljno prikazana
- na najmanje dve pilot serije i jednoj pilot seriji manje veličine, u slučaju da je aktivna supstanca nestabilna.

Nakon izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet, proizvođač je dužan da na prve tri proizvedene serije gotovog proizvoda ispita stabilnost prema odobrenom protokolu i o dobijenim rezultatima izvesti regulatorne organe.

Najčešći nedostaci u priloženoj dokumentaciji:

- *nije dostavljena specifikacija gotovog proizvoda u roku upotrebe,*
- *dostavljena specifikacija u roku upotrebe nije u skladu sa specifikacijom gotovog proizvoda,*
- *dostavljene studije stabilnosti nisu sprovedene prema zahtevima smernica,*
- *postavljene široke granice za sadržaj degradacionih produkata u specifikaciji u roku upotrebe u odnosu na rezultate prikazane u okviru studija stabilnosti,*
- *nije definisan rok upotrebe i uslovi čuvanja,*
- *nije dostavljeno ispitivanje stabilnosti gotovog proizvoda posle otvaranja kontejnera,*
- *nije dostavljeno ispitivanje stabilnosti medicinirane hrane/vode.*

ZAKLJUČAK

Regulativa iz oblasti lekova predstavlja polje kontinuiranog usavršavanja, s obzirom na permanentan razvoj i unapređivanje znanja i opreme koja se koristi u farmaceutskoj industriji.

U tom smislu, postavljanje i implementacija regulatornih zahteva stoje u tesnoj povezanosti na putu ka bržem plasiranju kvalitetnih, bezbednih i efikasnih lekova na tržište.

LITERATURA

1. Guideline for an Assessor preparing assessment reports for veterinary medicines products, EMEA/CVMP/115769/2005
2. Note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products, EMEA/CVMP/315/98
3. Guideline on Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier, EMEA/CVMP/1069/02
4. Note for guidance: Excipients in the dossier for application or marketing authorization for veterinary medicinal products, EMEA/CVMP/004/98
5. Manufacture of the finished dosage form, EMEA/CVMP/126/95
6. Specifications and control tests on the finished product, III/3324/89
7. Guideline on impurities in new veterinary medicinal products, EMEA/CVMP/VICH/838/99-Rev.1
8. Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients, EMEA/VICH/502/99
9. Annexes to: CPMP/ICH/283/95 i CVMP/VICH/502/99
10. Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in medicinal products, CPMP/CVMP/QWP/115/95

11. Guideline on validation of analytical procedures: methodology, CVMP/VICH/591/98
12. Guideline on validation of analytical procedures: definition and terminology, CVMP/VICH/590/98
13. Stability testing for medicated premixes, CVMP/VICH/836/99
14. Additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feeding stuffs (medicated pre-mixes), EMEA/CVMP/080/95
15. In-use stability testing of veterinary medicinal products (excluding immunological veterinary medicinal products), EMEA/CVMP/127/95
16. Quality aspects of pharmaceutical veterinary medicines for administration via drinking water, EMEA/CVMP/540/03
17. Note for guidance on Stability testing of existing active substances and related finished products, EMEA/CVMP/846/99

Primljeno: 25.08.2011.

Odobreno: 20.09.2011.

Tabela 1. Struktura fizičko-biološko-hemijske dokumentacije

2.A:	tSastav leka:			
	2.A.1	Sastavleka,		
	2.A.2	Pakovanje – kratak opis,		
	2.A.3	Formulacija za klinička ispitivanja,		
	2.A.4	Razvoj leka;		
2.B:	Opis procesa proizvodnje:			
	2.B.1	Proizvodna formula,		
	2.B.2	Proizvodni proces (sa dijagramom toka procesa i procesnom kontrolom),		
	2.B.3	Validacija proizvodnog procesa;		
2.C:	Kontrola polaznih supstanci i pakovnog materijala:			
	2.C.1	Aktivna supstanca		
		2.C.1.1	Specifikacije i rutinski testovi,	
			2.C 1.1.1	Aktivna supstanca opisana u farmakopeji,
			2.C.1.1.2	Aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji,

		2.C.1.2	Naučni podaci,	
	2.C.2	Ekscipijensi		
		2.C.2.1	Specifikacije i rutinski testovi,	
			2.C.2.1.1	Ekscipijensi opisani u farmakopeji,
			2.C.2.1.1	Ekscipijensi koji nisu opisani u farmakopeji,
		2.C.2.2	Naučni podaci (u slučaju upotrebe novih ekscipijenasa),	
	2.C.3	Materijal za pakovanje – kontaktna ambalaža		
		2.C.3.1	Specifikacije i rutinski testovi,	
		2.C.3.2	Naučni podaci (izbor materijala i analitički rezultati);	
2.D: Posebne mere u cilju sprečavanja prenošenja transmisivnih spongiformnih encefalopatija životinja (TSE);				
2.E:	Kontrola međuproizvoda (ako postoji);			
2.F:	Kontrola gotovog proizvoda:			
	2.F.1	Specifikacija i rutinski testovi,		
		2.F.1.1	Zahtevi ispitivanja i kontrolni testovi,	
		2.F.1.2	Metode ispitivanja,	
	2.F.2	Naučni podaci,		
		2.F.2.1	Validacija analitičkih metoda,	
		2.F.2.2	Analize proizvodnih serija;	
2.G:	Stabilnost:			
	2.G.1	Testovi stabilnosti za aktivnu supstancu,		
		2.G.1	Testovi stabilnosti za gotov proizvod;	
2.H: Procena rizika po životnu sredinu za lekove koji sadrže genetski modifikovane organizme (GMO);				
2.Q:	Ostale podatke.			