

DMF y CEP

Muy estimados lectores, en este artículo vamos a hablar de dos conceptos que a veces mezclamos y confundimos: el DMF y el CEP para los principios activos farmacéuticos, dos elementos muy importantes en nuestro territorio europeo. Vamos a intentar desglosar los conceptos básicos de ambos y entender cómo se entrelazan. Espero lograrlo y vamos a ello.

EDUARDO SANZ

SENIOR ADVISER, PHARMACEUTICAL INDUSTRY



Comencemos por el DMF:

El DMF es un documento fundamental, el dossier del principio activo, su carta de presentación, regulado por la norma: "08 November 2018 Committee of Human Medicinal Products CHMP/QWP/227/02 Rev 4 Committee of Veterinary Medicinal Products EMEA/CVMP/134/02 Rev 4. Guideline on Active Substance Master File Procedure".



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Dos comentarios iniciales:

- Un archivo maestro de sustancias activas (ASMF) es el término actualmente reconocido en Europa, anteriormente conocido como archivo maestro europeo de medicamentos (EDMF) o un archivo maestro de medicamentos de EE. UU. (US-DMF) en los Estados Unidos.

- El DMF es aplicable para la Unión Europea, ya que en otros países, como Estados Unidos, tienen su propio DMF, que todavía no está armonizado con nuestras regulaciones europeas; mencionaremos de pasada las diferencias fundamentales entre ambos. Textualmente a guía enuncia:

La guía enuncia textualmente:

"El Drug Master File (DMF) es un documento que contiene información completa sobre un ingrediente farmacéutico activo (API)."

"Esta guía está destinada a ayudar a los solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en la compilación de la sección de sustancia activa de sus expedientes para una solicitud de auto-

rización de comercialización (MAA) o una variación de la autorización de comercialización (MAV) de un medicamento.

También está destinada a ayudar a los titulares de ASMF en la compilación de sus ASMF".

El contenido del ASMF viene definido en el cuadro de la figura 1.

Como podemos comprobar, cubre cada una de las partes vitales del principio activo, existiendo dos partes: una abierta (Applicant's Part) y otra parte cerrada (Restricted Part).

La Parte del Solicitante (Parte Abierta) contiene toda la información que el titular de la licencia necesita para evaluar la calidad y presentar una solicitud de licencia o modificación.

La Parte Restringida (Parte Cerrada) contiene información confidencial sobre la fabricación, que no es necesaria enviar ni a la agencia evaluadora ni al cliente del API, aunque debe estar a disposición de la primera.

Cualquier cambio en el ASMF debe ser informado por cada titular de la autorización

ANNEX 1

OVERVIEW ASMF CONTENTS

Table 1	CTD format	Applicant's 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) ³	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	a)	b)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	c)	d)
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	e)
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	f)
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	

Figura 1.

de comercialización a la Autoridad Nacional Competente/EMA correspondiente mediante un procedimiento de variación apropiado.

El titular del DMF debe depositarlo en la agencia regulatoria que sea el Reference Member State (RMS) de un DCP/MRP de producto terminado, o en el país en cuestión si es por vía nacional, además de proporcionar una copia de la parte abierta al titular de la autorización del producto terminado.

Por el contrario, en Estados Unidos, a diferencia de lo comentado en Europa, existen 5 tipos de archivo Drug Master:

- Tipo I: Sitio de fabricación, instalaciones, procedimientos operativos y personal.
- Tipo II: Sustancia farmacológica, sustancia intermedia de la sustancia farmacológica y material utilizado en su preparación o producto farmacéutico.
- Tipo III: Material de embalaje.
- Tipo IV: Excipiente, colorante, sabor, esencia o material utilizado en su preparación.
- Tipo V: Información de referencia aceptada por la FDA.

En Estados Unidos, los dosieres pueden tener el estatus de Activo o Inactivo. Un DMF se considera activo cuando se han pagado las correspondientes tasas y el USDMF ha sido evaluado. Sin embargo, es importante tener en cuenta que actualmente la FDA no evalúa el USDMF hasta que se presente un dossier de producto terminado (NDA o ANDA).

Por otro lado, existen tres razones para incluir un DMF como inactivo:

1. El titular solicitó que se cerrara (o retirara, cerrara, inactivara o retirara) el DMF presentando una solicitud de cierre.
2. La FDA cerró el DMF porque el titular no respondió a una carta de notificación vencida dentro de los 90 días que vence el año de renovación del DMF.
3. El DMF estaba atrasado para la actualización. La FDA considera que los DMF presentados antes del 31 de marzo están vencidos para su actualización cuando la empresa no ha presentado informes anuales desde esa fecha. La FDA considera que solo un informe anual es suficiente para evitar que envíen una carta de aviso de vencimiento (ONL).

Perfecto hasta aquí... Y ahora hablemos del CEP...

El CEP es un documento que certifica la calidad del API y que es adecuadamente controlado según lo establecido en la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea. Por ende, este documento es emitido por la Farmacopea Europea, no por ninguna agencia regulatoria. Es importante tener en cuenta lo siguiente:

1. El CEP no sustituye al certificado de análisis.
2. El CEP no sustituye la declaración del Quality Person.
3. El CEP no es un certificado GMP.

El titular de ASMF puede tener un ASMF, que es obligatorio para poner el producto en el mercado, así como un Certificado de Idoneidad (CEP) emitido por EDQM para una sola sustancia activa, y que no es obligatorio para comercializar el API.

Para obtener un Certificado de Adecuación a las monografías de la Farmacopea Europea (CEP), los solicitantes deben enviar en formato electrónico la siguiente documentación al Departamento de Certificación de Sustancias (DCEP) de la EDQM:

1. Formulario de solicitud completado que incluye sus datos de facturación.
2. Dossier (ASMF) en formato CTD escrito en



Figura 2

uno de los dos idiomas oficiales del Consejo de Europa (preferiblemente en inglés).

3. Copia única del resumen general de calidad (QOS).
4. Una vez recibida, la solicitud se valida y se incluye en la lista para su evaluación. Luego de la evaluación, la EDQM podrá enviar consultas al solicitante. Cuando se resuelven, la EDQM envía al solicitante un CEP, el cual tiene una vigencia de por 5 años a partir de la fecha de la primera.

Aquí remarco unos puntos muy importantes:

- Para obtener el CEP, es necesario presentar el DMF.
- Para tener el DMF, no es necesario el CEP.

- El CEP solo existe en Europa.

¿Y para qué sirve entonces el CEP? Para cambiar de un proveedor de API a otro con CEP sin necesidad de realizar lotes de validación/estabilidades, evitar variaciones costosas, etc. Esto permite ahorrar mucho tiempo, dinero y fortalecer el proceso de cadena de suministro, además de brindar ventajas competitivas. ¿CEP por CEP!

¿Dónde verificar si existe el CEP o si es válido? En la página de la figura 2.

Y en la imagen de la figura 3 podemos visualizar un ejemplo de CEP.

Bueno, mis estimados lectores, espero que este artículo les haya sido útil. Si necesitan algo más, ya saben dónde encontrarme ☺

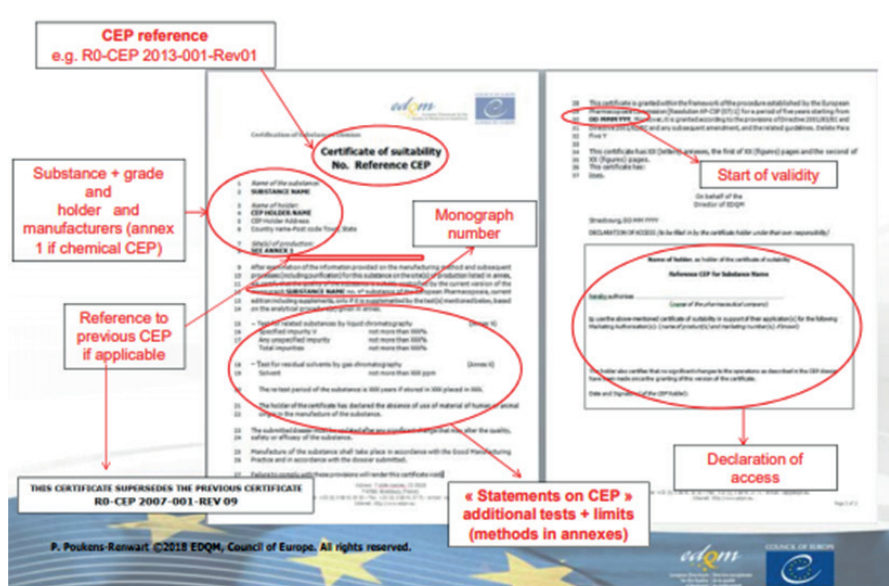


Figura 3.