

ZAJIŠTĚNÍ KVALITY A KONTROLA JAKOSTI VE VÝROBĚ API

MILAN CHMELKA
SYNTHON

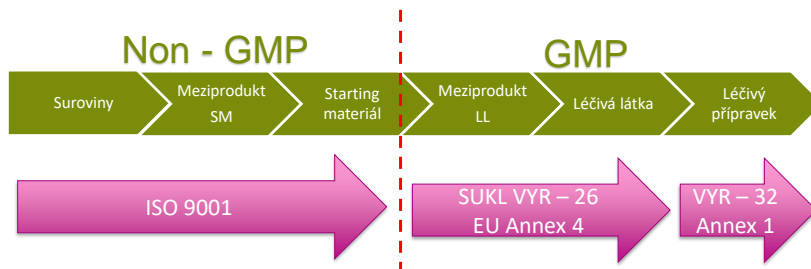
SEMINÁŘ KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

10.10.2024

OSNOVA PŘEDNÁŠKY

- **Požadavky na jakost při výrobě léčivé látky**
- Dodavatelská kvalita a jakost surovin
- Problematika Nitrosaminů
- Kalkulace limitů čištění po výrobě API

APLIKACE POKYNŮ GMP



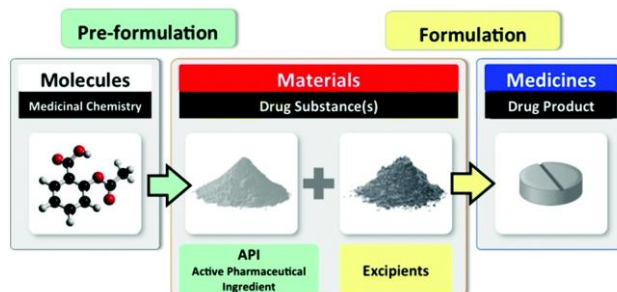
Upřesnění:

- Nesterilní léčivá látka – dle pokynů VYR-26
- Sterilní léčivá látka – dle pokynů VYR-26 pouze do fáze TĚSNĚ předcházející tomu, kdy je považována za sterilní. Dále dle VYR-32

VÝROBA FINÁLNÍ FORMY

Po úspěšném testování finální Léčivé Látky, je pověřenou osobou z QA uvolněna/propuštěna do dalšího zpracování k výrobci léčivého přípravku.

Schéma výroby Léčivého přípravku:



Léčivý přípravek je uvolněn do distribuce Kvalifikovanou osobou dle platných zákonů.

DEFINICE LÁTEK Z POHLEDU VÝROBY LÉČIVÉ LÁTKY

Auxiliary/Raw materiál

- Rozpouštědla, katalyzátory, aktivní uhlí, apod.
- Napomáhají reakci, nevstupují do molekuly API

Starting Materiál

- Základní stavební „kámen“ molekuly API
- Běžně dostupná chemikálie (nepodléhá VYR-26, resp. ICH Q7)
- Výrobce SM by však měl mít nastaveny standardy kvality (např. ISO)
- Výrobce SM je již součástí registrační dokumentace
- Výrobce API musí mít nastavenou adekvátní **kontrolní strategii** už pro SM, zaručující vhodné a bezpečné použití pro výrobu API

- Definice registrovaného starting materiálu:



DEFINICE LÁTEK Z POHLEDU VÝROBY LÉČIVÉ LÁTKY

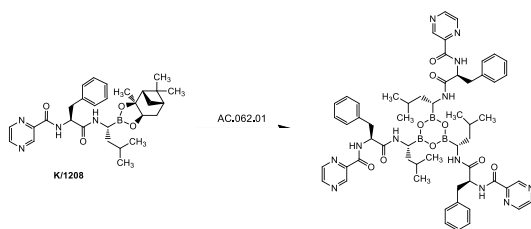
Intermediát API

- Významný fragment molekuly API
- Nemá ještě farmakologický účinek (neznamená však, že není zdraví nebezpečný)
- Musí projít ještě dalšími syntetickými kroky, aby se látka stala API (FDA definitions)
- Výroba INT již plně podléhá GMP (dle VYR-26, resp. ICH Q7)
- Výrobce INT je součástí registrační dokumentace

Riziko re-definice !!



STARTING MATERIÁL VS. INTERMEDIÁT V PRAXI



Synthon

KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

7

VÝROBA – MEZIOPERAČNÍ KONTROLY IPC

Průběžné kontroly kvality během výroby

- Mají za cíl odhalit případné nečistoty, nedoreagované zbytky surovin dokud je produkt ještě v kotli
- Ve výrobním postupu musí být popsáno co dělat když mezioperační kontrola nevyhoví
- Možnost opakování krystalizace, dosušení atp.

Krok B 3.15.6 v BMR – IPC 3 – čistota BZB.anh suchý (HPLC) (viz ATRS.CZ03.34313)

Starý/Konec – Datum Čas:		Podpis:			
Operace (materiál)	Předepsáno	Skutečnost	C. šarže/analýzy	Provedl	Kontrola
Chemická čistota					
- K/1208	≤ 0,10 %				
- K/1210	≤ 0,12 %				
- K#1216	≤ 0,12 %				
- K#1218	≤ 0,12 %				
- K#1221	≤ 0,27 %				
- K#1201 + K#1202	≤ 0,12 %				
- Největší nespec. nečistota (LUI)	≤ 0,08 %				
- Celkem nečistoty	≤ 0,40 %				
IPC 3	vyhovuje	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE			
Konec – Datum Čas:		Podpis:			

Synthon

KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

8

FINÁLNÍ KONTROLA LÉČIVÉ LÁTKY

Laboratorní analytická kontrola dle specifikace

Typické parametry sledované v API:

- Identifikace (IR spektrum, HPLC, Enantiomerní čistota)
- Vzhled
- Obsah vody
- Těžké kovy
- Zbytková rozpouštědla
- Chemické nečistoty
- Čistota léčivé látky/obsah (purity/assay)
- Mikrobiální čistota (TAMC, TYMC, endotoxiny)
- PSD – velikost částic
- XRPD – polymorfie (tvar krystalu)

- Testování stability (stabilitní studie)

OSNOVA PŘEDNÁŠKY

- Požadavky na jakost při výrobě léčivé látky
- **Dodavatelská kvalita a jakost surovin**
- Problematika Nitrosaminů
- Kalkulace limitů čištění po výrobě API

SPECIFIKACE SUROVINY

Approved name: L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (AC.1149)

Structure:



Summary formula: $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$

Molecular weight: 215.7 g/mol

2 List of specifications

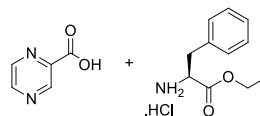
<u>Test:</u>	<u>Acceptance criteria:</u>	<u>Procedure:</u>
Appearance:	White to off-white crystalline powder/fibres free of any visible foreign material	QC.CZ03.031.C
Identification:		
- IR spectrum	The same as Ref. St. Prep.	QC.CZ03.009.A/1
- UPLC (t _R)	The same as Ref. St. Prep.	QC.CZ03.41179
Purity (UPLC-IN):	≥ 99.0 %	QC.CZ03.41179
- AC.1554	≤ 0.50 %	
- Largest unspecified impurity	≤ 0.50 %	
- Total impurities	≤ 1.0 %	
Specific optical rotation	+ 33° to + 40°	QC.CZ03.056.A/1 1% (m/v) in EtOH
Assay (titration)	98 – 102 %	QC.CZ03.13244
<i>For information purposes only:</i>		
Loss on drying	N.A.	QC.CZ03.033.C/1 1 g, 80°C, 30 min

Synthon

KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

11

DODAVATELSKÁ KVALITA



AC.1118
 $C_6H_4N_2O_2$
M = 124,10

AC.1149
 $C_{10}H_{14}ClNO_2$
M = 215,68

Kroky nutné k nákupu a použití suroviny ve výrobě:

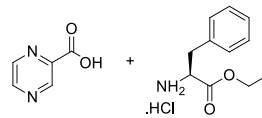
1. Oddělení vývoje stanoví kvalitativní požadavky – vydání specifikace materiálu
2. Proběhne screening trhu.
3. Výběr několika výrobců – poptávka po vzorcích
4. Funkční testování – výroba API v malém
5. Kvalifikace dodavatele na základě auditu, vyhodnocení kvality materiálu
6. Nákup od schváleného výrobce / dodavatele
7. Interní testování – dle platné specifikace
8. Uvolnění/propuštění suroviny do výroby

Synthon

KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

12

DODAVATELSKÁ KVALITA



AC.1118
 $C_6H_4N_2O_2$
M = 124,10

AC.1149
 $C_{10}H_{14}ClNO_2$
M = 215,68

Na co si dát pozor u dodavatelů / výrobců surovin:

- Změna adresy, názvu firmy – dodavatelé často neoznamují
- Route of synthesis – pozor i drobné změny mohou vést k variaci v registraci
- Nesoulad testovacích metod výrobce vs. zákazník
- Vaši požadovanou kvalitu vždy uvádět v objednávce nebo QA-agreementu

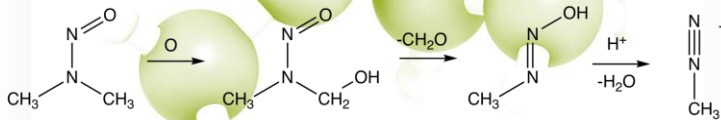
Každá změna musí být řádně vyhodnocena – rekvalifikace (změna statusu !)

OSNOVA PŘEDNÁŠKY

- Požadavky na jakost při výrobě léčivé látky
- Dodavatelská kvalita a jakost surovin
- **Problematika Nitrosaminů**
- Kalkulace limitů čištění po výrobě API

CO JSOU NITROSAMINY ?

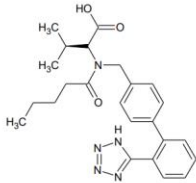
- Nitrosaminy jsou látky vznikající z dusitanů a bílkovin, resp. ze sekundárních aminů (aminokyseliny, biogenní aminy, některá aromata aj.)
- Tyto chemické kontaminanty vznikají v potravinách během výroby a skladování
- Ideální podmínky pro vznik NSA nastanou často během organických syntéz LL



Metabolická aktivace nitrosaminu NDMA, způsobující přeměnu na alkylační činidlo – tato činidla vyvolávají rakovinné bujení
 Detekce pomocí LC-MS na úrovni c < 0.082 ppm (pro NDEA)

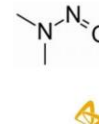
KAUZA VALSARTAN 2018

Valsartan recall



July 5th EMA made a press release relating to a product recall. This relates to Valsartan manufactured by Zhjiang Huchai Pharma and contamination with a known carcinogen Dimethyl nitrosamine (DMNA) also referred to as N-Nitrosodimethylamine (NDMA)
 LEVELS NOT REPORTED INITIALLY

The screenshot shows the EMA press release titled "EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity". The release date is 09/07/2018. The text states that the European Medicines Agency (EMA) is reviewing medicines containing the active substance valsartan that is supplied by Zhejiang huahai pharmaceuticals, a company in Lintai, China. The review was triggered after the company detected an impurity, N-nitrosodimethylamine (NDMA), in the valsartan active substance which the company supplies to manufacturers producing some of the valsartan medicines available in the EU. NDMA is classified as a probable human carcinogen (a substance that could cause cancer) based on results from laboratory tests. The presence of NDMA was unexpected and is thought to be related to changes in the way the active substance was manufactured. While the review is underway, national authorities across the EU are recalling medicines containing valsartan supplied by Zhejiang Huahai.



MEDIÁLNÍ HISTERIE

Media reaction

Thousands of blood pressure pills are recalled amid fears they could cause cancer because 'they contain a chemical used in ROCKET FUEL'

- The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency issued the alert
- It revealed four batches of pills containing irbesartan have been recalled
- All the products pulled as a 'precautionary measure' are made by Actavis
- Do you take any of the pills? Contact stephen.matthews@mailonline.co.uk

By STEPHEN MATTHEWS HEALTH EDITOR FOR MAILONLINE 

PUBLISHED: 14:31, 3 January 2019 | UPDATED: 19:59, 3 January 2019



Share



5.6k
shares

438
View comments

OKAMŽITÁ TVORBA REGULACE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 September 2019
EMA/189634/2019

[OBSOLETE PLEASE REFER TO CHMP ASSESSMENT REPORT OF ARTICLE 5 \(3\) REFERRAL ON NITROSAMINES IMPURITIES IN HUMAN MEDICINAL PRODUCTS AND RELATED GUIDANCE](#)

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders

Request to evaluate the risk of the presence of nitrosamine impurities in human medicinal products containing chemically synthesised active pharmaceutical ingredients

OKAMŽITÁ TVORBA REGULACE



Dne 19. září 2019 zveřejnila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokument (EMA/189634/2019), v němž žádá všechny držitele rozhodnutí o registraci humánních léčivých přípravků obsahujících chemicky syntetizované účinné látky, aby přezkoumali své výrobní postupy s cílem identifikovat a v případě zjištění zmírnit riziko přítomnosti nečistot N-nitrosaminů. Měly by být podniknuty následující:

- **Krok 1:** vyhodnotit všechny výroby API chemickou syntézou, výroby finální léčivých přípravků a posoudit přítomnost podmínek pro tvorbu nitrosaminů
- **Krok 2:** V případě identifikace rizikových faktorů vyvinout a zvalidovat vhodné analytické metody na detekci nitrosaminů
- **Krok 3:** Aplikovat takové opatření/ změny ve výrobě vedoucí k eliminaci podmínek vhodných pro tvorbu nitrosaminů

KDE SE NITROSAMINY BEROU V API?

- Přítomnost tetrazolového kruhu (sekundární amin) – typicky pro skupinu API - „sartanů“ a nitračního činidla v kyselém prostředí

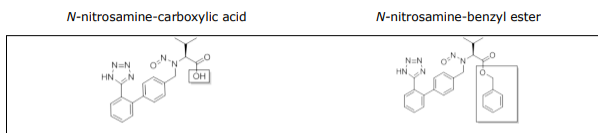


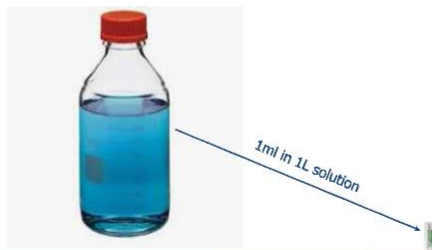
Figure 2.2.2.2-4 Valsartan specific *N*-Nitroso compounds (potentially) present in API from a single active substance manufacturer.

Drug substance	Max. daily dose (mg)	NDEA Limit in ppm in API	NDMA Limit in ppm in API
Valsartan	320	0.082	0.300
Losartan	150	0.177	0.640
Olmesartan	40	0.663	2.400
Irbesartan	300	0.088	0.320
Candesartan	32	0.820	3.000

PRO SROVNÁNÍ CO SE HLEDÁ

Analytical challenges: ppm-ppb

To put everything in context, this is what a «usual» impurity level looks like (0.05 to 0.1% = 500 to 1000 ppm):



16 ©2019 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.



PRO SROVNÁNÍ CO SE HLEDÁ

Analytical challenges: ppm-ppb

... and here is what we will be looking for: e.g. 1ml in 33'000 L tank (0.03 ppm = 30 ppb):



17 ©2019 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.



DOPORUČENÁ STRATEGIE

1. Vyhodnocení všech chemicky syntetizovaných produktů
2. Připravit hodnotící nástroj pro posouzení rizik
3. Poskytnout tento nástroj externím dodavatelům (výrobci API, int.)
4. Provést hodnocení rizik – pro všechny oblasti: Organická syntéza, reakční podmínky, suroviny, zařízení, obalový materiál, voda...
5. Na základě toho definovat projekty **s rizikem / bez rizika**

Pro projekty s rizikem:

- A. Identifikovat konkrétní nitrosaminy v API, DP
- B. Vypočítejte purge analýzou množství (empirický odhad)
- C. Rozhodněte o nápravných opatřeních pro eliminaci podmínek vzniku NSA
- D. Shrňte všechny údaje ve zprávě o posouzení rizik a provedené nápravě

Pro projekty bez rizika:

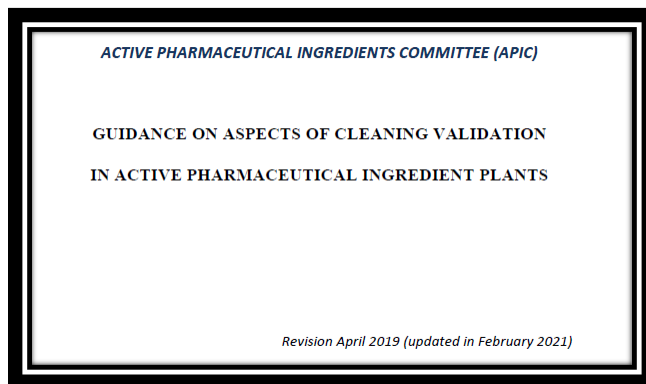
- A. Vydát zprávu o nepřítomnosti rizik



OSNOVA PŘEDNÁŠKY

- Požadavky na jakost při výrobě léčivé látky
- Dodavatelská kvalita a jakost surovin
- Problematika Nitrosaminů
- **Kalkulace limitů čištění po výrobě API**

DOPORUČENÝ POKYN PRO VÝROBCE API



ZÁKLADNÍ VZOREC POČÍTÁNÍ LIMITŮ ČIŠTĚNÍ

- Základní výpočet maximální povolené kontaminace z předchozí výroby (MACO)
- HBEL – Health-based exposure limit (mg/day) – obdoba PDE
- MBS – Maximální velikost následné šarže API
- TDD – Maximální terapeutická dávka následného produktu

$$\text{MACO} = \frac{\text{HBEL}_{\text{previous}} \times \text{MBS}_{\text{next}} \times \text{PF}}{\text{TDD}_{\text{next}} \times \text{SF}}$$

- **Nově možnost využít tzv. PURGE FACTOR (možnost navýšení limitu)**
- SF – Safety factor – stanoví toxikolog na základě možných kontra-indikací a jiných rizik při kombinaci léčivých látek po sobě vyráběných.

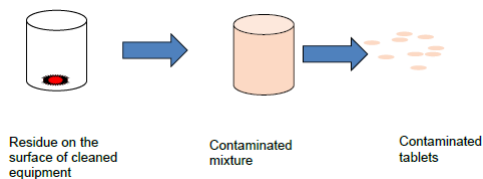
POKYNY PRO IMPLEMENTACI PURGE FAKTORŮ

Základní predispozice:

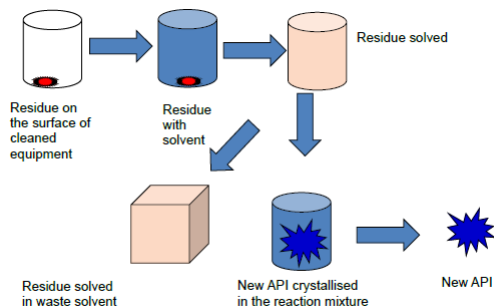
„Unlike in **pharmaceutical production**, where residues on the surface of equipment may be 100 % carried over to the next product, in **API production** the carry-over **risk is much lower** for technical and chemical manufacturing reasons. Thus, **higher limits may be acceptable** in chemical production compared to pharmaceutical production. For example, chemical processing steps often include dissolution, extraction and filtration steps that are likely to reduce significantly any residue left from previous production and cleaning operations. A **factor of max. 5-10 could be applied** to the MACO calculated using the Acceptable Daily Exposure Limit or the secondary criteria defined in the previous sections.

In all cases, the limits **should be justified** by a competent chemist with detailed knowledge about the equipment and the chemical processes, following Quality Risk Management Principles and the limits should be approved by Operations and Quality Assurance Managers.“

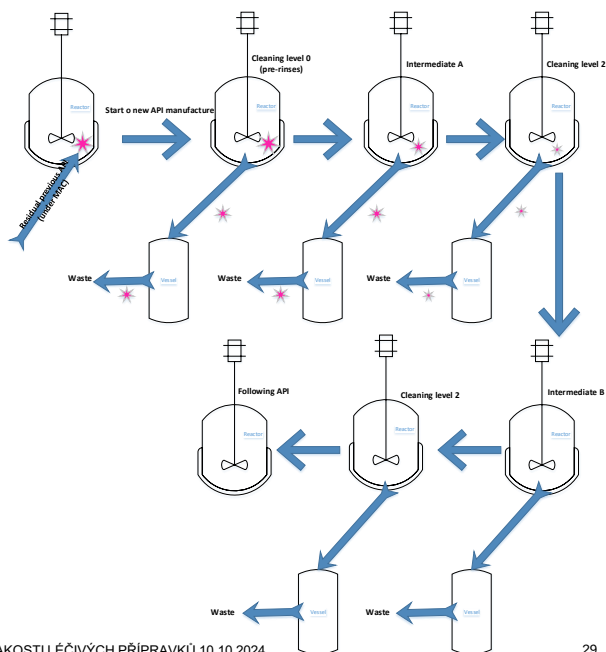
Drug Product Manufacture:



API Manufacture:



API výroba Typické schéma:



Synthon KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

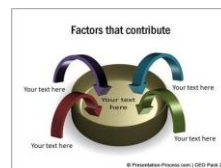
29

Kombinace faktorů:

Faktor "Rozpustnost" (SOL) – je předchozí léčivá látka rozpustná v rozpouštědlech použitých v dalším výrobním kroku?

Faktor "Reaktivita" (REAC) – je předchozí API „vystavena“ specifickými reakčními podmínkami v rámci dalšího výrobního kroku? (možnost vzniku toxičtějších reziduí)

Faktor "Frekvence" (FREQ) – v kolika výrobních krocích je předchozí API možno „vymít“ (počet krystalizačních kroků)



Synthon KONTROLA A JIŠTĚNÍ JAKOSTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ 10.10.2024

30

IMPLEMENTACE A DOPAD NA SOUČASNÉ ČISTĚNÍ

- Tvorba pracovní instrukce pro výpočet limitů a PF
- Risk analýza pro všechny možné kombinace vyráběných API
- V případě použití PF aktualizovat limity v dokumentaci na čištění
- Vyhodnotit dopad na rozsahy validovaných analytických metod
- Vyhodnotit na dopad již zvalidovaných procesů čištění.
- Vše by mělo být koordinované standardním změnovým řízením.



Děkuji za pozornost