

ROLA KWALIFIKACJI DOSTAWCÓW SUROWCÓW I INTERMEDIATÓW DLA JAKOŚCI WYTWARZANYCH SUBSTANCJI AKTYWNYCH



Karina Boszko

Agencje rejestracyjne coraz większą wagę przywiązują do **jakości i bezpieczeństwa API** używanych do produkcji form gotowych.

Duża konkurencja na rynku API oraz ciągła konieczność obniżania cen API powoduje, że producenci API coraz częściej kupują **surowce od producentów pochodzących z Chin i Indii.**



Większe wymagania dla surowców i intermediatów

Według wytycznych ICH Q7 ***Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients***

Surowiec (materiał wyjściowy, starting material) – molekula stanowiąca znaczący strukturalny fragment struktury API. Surowiec może być dostępny komercyjnie. Ma określone właściwości i strukturę.

Intermediat – materiał powstający podczas syntezy API, który ulega dalszym przemianom lub oczyszczaniu zanim stanie się API. Intermediat może lub nie być izolowany.

Definiowanie surowców i intermediatów

Zgodnie z wytycznymi ***CPMP/QWP/130/96, Rev 01***
Guideline on the chemistry of new active substances

To **producent API** powinien określić i uzasadnić wybór surowców i intermediatów w ścieżce syntezy API.

Jest to dość trudne zadanie gdyż definicja jest niejednoznaczna.

Surowiec – molekula stanowiąca

znaczący strukturalny fragment struktury API

Surowiec może być **dostępny komercyjnie.**

Definiowanie surowców i intermediatów

Trudność w poprawnym zdefiniowaniu surowców i intermediatów nie wynika tylko z definicji.

Producenci API kupują coraz bardziej zaawansowane intermediaty i na drodze syntezy od surowca do API może być wielu producentów pośrednich.

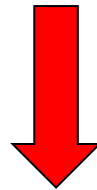
Jakie informacje dotyczące surowców i intermediatów należy przedstawić:

- Informacje o producentach surowców i intermediatów (nazwa i adres miejsca produkcji)
- Opis syntezy z zaznaczeniem używanych rozpuszczalników i katalizatorów
- Schematy reakcji i flow charty
- Dyskusje o potencjalnych zanieczyszczeniach oraz profil zanieczyszczeń

- Specyfikacje uwzględniającą profil zanieczyszczeń (przynajmniej jedno znane zanieczyszczenie)
- Metody analityczne
- Walidacje używanych metod analitycznych
- Walidacje procesu

Wymagania – konsekwencje dla API

Nieudowodniona jakość surowców i intermediatów powoduje **więcej badań** w końcowym API.



Zanieczyszczenia, które mogą przechodzić z surowców i intermediatów do API powinny być **oznaczane w API** za pomocą **zwalidowanych metod analitycznych**.

Wymaganie to dotyczy również **rozpuszczalników i katalizatorów**.

W konsekwencji:

- Synteza często skomplikowanych zanieczyszczeń
- Opracowywanie metod analitycznych oznaczających zanieczyszczenia na bardzo niskich poziomach
- Konieczność wprowadzenia dodatkowych badań do specyfikacji, które z powodu niskich limitów nie zawsze można badać nie rutynowo

Specyfikacja dla API:

- Zanieczyszczenia organiczne:
 - limit zgodny z *ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substance*
- Zanieczyszczenia genotoksyczne:
 - limit zgodny z *CPMP/SWP/5199/02*
EMA/CHMP/QWP/251344/2006 Limits for genotoxic impurities
 - poniżej 30% limitu – badanie nie rutynowe
- Rozpuszczalniki:
 - limit zgodny z *ICH Q3C(R5) Impurities: Guidelines for Residua Solvents*
 - poniżej 10% limitu (grupa II i III) – badanie nie rutynowe
 - poniżej 30% limitu (grupa I) - badanie nie rutynowe

Specyfikacja dla API:

➤ **Katalizatory:**

- limit zgodny z *CPMP/SWP/QWP/4446/00 Specification Limits for Residues of Metal Catalyst*
- poniżej 30% limitu – badanie nie rutynowe

Kwalifikacja dostawców powinna opierać się przede wszystkim:

- opracowaniu procedury kwalifikacji dostawców ujmującej wszystkie wymagania
- sprawdzeniu kompletności i poprawności dostarczonej dokumentacji
- sprawdzeniu jakości surowca/intermediatu
- audytu u dostawcy
- ciągłej kontroli dostawców w celu monitoringu wprowadzanych zmian i jakości

Większość dostawców nie spełnia wymagań:

- brak nawet podstaw GMP
- brak dokumentacji
- ciągle wprowadzanie zmian w drodze syntezy surowców i intermediatów
- niska jakość

Co możemy zrobić gdy dostawcy nie spełnia wymagań?

Zbudować bazy zaufanych dostawców surowców i intermediatów biorąc również pod uwagę ich szkolenie.

Wykonać większość pracy za dostawcę.

Producent formy gotowej powinien szczególną rolę przykładać do sprawdzenia:

- systemu kwalifikacji dostawców u producentów API podczas audytów
- wyboru surowców i intermediatów i ich poprawnego uzasadnienia
- raportów z audytów u dostawców surowców i intermediatów

Dziękuję za uwagę!