



# Kvalitet API u postupku izdavanja dozvole za lek

Dipl. ph Aleksandra Labudović

# **Dokumentacija o kvalitetu aktivne supstance - regulatorni okvir**

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. glasnik RS 30/2010 i 107/2012)
- Pravilnik o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet (Sl. glasnik RS 30/2012)
- Evropska farmakopeja – monografije aktivnih supstanci i opšte monografije
- Smernice EMA



# Pregled relevantnih smernica i propisa iz oblasti regulative vezane za SM u sintezi API

- *ICH Q7: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients (Nov. 2000)*
- *ICH Q 11: Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) (May 2012), (for master cell banks: ICH Q5B; ICH Q5D)*
- ***ICH Q11 Q&A Document (August 2017) – replaced EMA reflection paper (published in 2014)***
- *ICH Q7 IWG Q&A Document (step 4 reached June 2015)*



# Pregled relevantnih smernica i propisa iz oblasti regulative vezane za SM u sintezi API

- *CHMP Guideline on Chemistry of Active Substances (EMA/454576/2016; Nov. 2016)*
- *Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/429241/2013)*
- *PA/PH/CEP (04) 1 6R Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality (January 2019)*

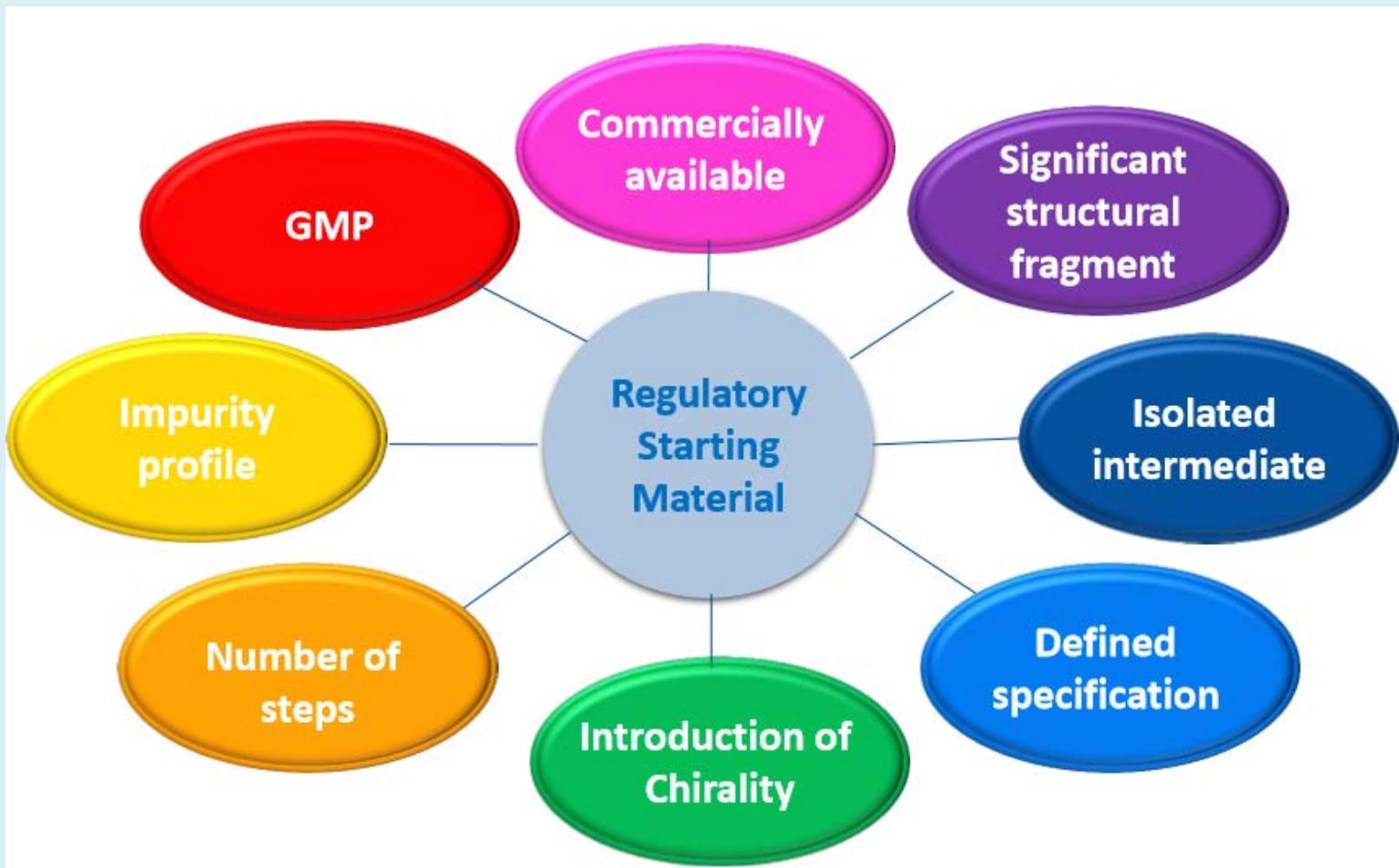


# Pregled relevantnih smernica i propisa iz oblasti regulative vezane za SM u sintezi API

- *Guideline on the Chemistry of new Active Substances CPMP/QWP/130/96 Rev 1 (2003)*
- *Guideline on Active Substance Master File Procedure, dated May 2013*
- *Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality PA/PH/ CEP (04) 1 4R, dated February 2007*
- Industrija: *APIC Position paper; APIC Task Force (Based on ICH Q7)*



# ICH Q7/Q11 za SM



## ICH Q11 (API sintetskog porekla)

- SM treba da bude supstanca sa definisanom hemijskom strukturu i osobinama (ICH Q7)
- proizvodni koraci koji utiču na profil nečistoća API moraju biti uključeni
- SM je inkorporiran u strukturu API kao značajan strukturni fragment (ICH Q7): *razlikovanje SM od reagensa, katalizatora, rastvarača ili soli*
- ustanovljene analitičke metode kojima se mogu kontrolisati nečistoće u SM
- specifikacija SM doprinosi kontrolnoj strategiji za API



# **ICH Q11 (API polu-sintetskog porekla)**

- Isti principi kao za API sintetskog porekla
- Dodatni zahtevi:
  - postojanje ustanovljenih analitičkih metoda kojima se može adekvatno izvršiti karakterizacija SM biološkog porekla
  - procena uticaja procesa fermentacije/ekstrakcije na profil nečistoća API
  - analiza rizika od mikrobiološke i drugih vrsta kontaminacija.



# ICH Q7/Q11

- Smernica ICH Q7 koja se odnosi na primenu GMP u proizvodnji API jasno definiše da se zahtevi za GMP ne odnose na korake pre uvođenja definisanog SM u proces proizvodnje API:
- *This GMP Guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined "API Starting Material".*



# Problemi regulatornih tela

- opis sinteze kratak i nedovoljan
- polazni materijal definisan u kasnijim koracima sinteze
- predloženi SM kompleksne strukture koja je veoma bliska strukturi API (umesto da je intermedijer)
- proizvođači polaznog materijala obično imaju nedovoljne kvalifikacije, dok se GMP prema smernici ne zahteva
- nedovoljno podataka o dobavljačima polaznog materijala
- nedovoljno informacija o *carryover*-u potencijalnih nečistoća



# Problemi industrije

- divergencija u interpretaciji definicije i obrazloženja za SM
- različita tumačenja i aspekti procene od strane regulatornih tela (unutar EU i između EU i drugih delova sveta)
- zahtev za redefinisanjem SM:
  - vreme
  - troškovi
  - GMP zahtevi



# Ishod

Redefinisanje SM:

- GMP mora da započne ranije, tj pokriva korake od novog SM
- Potreba za uvođenjem novog dobavljača SM
- Potreba za uvođenjem novih *Quality agreements* sa proizvođačima SM



# Procena dokumentacije o SM u CEP proceduri

- Procenu dokumentacije sa posebnim *scientific based* osvrtom na izbor SM vrše 2 procenjivača istovremeno.
- Ukoliko predloženi SM nije prihvatljiv, zahtevaće se refedinisanje SM, sa odgovarajućim obrazloženjem.
- Ukoliko klijent odbije da redefiniše SM, za finalnu odluku biće konsultovan TAB (*Technical advisory Board*).
- Ukoliko, međutim, odgovor klijenta o redefinisanom SM nije prihvatljiv, CEP procedura se obustavlja.



# **TOP TEN DEFICIENCIES by EDQM**

## **New Applications for Certificates of Suitability for chemical purity (PA/PH/CEP (16) 58; Dec. 2016)**

- nedostatak podataka o rizicima pojave potencijalnih mutagenih nečistoća u finalnoj API
- nedostatak podataka o prisustvu nečistoća poreklom iz SM u finalnu API
- nedovoljan opis proizvodnog procesa počev od uvođenja SM (sinteza, narativni opis, *flow charts*, prinos i procedure reprocesovanja).
- neprihvatljiv predloženi SM – neophodnost redefinisanja SM u ranijim koracima sinteze
- neadekvatna ili nedovoljno obrazložena specifikacija za SM



# **TOP TEN DEFICIENCIES by EDQM**

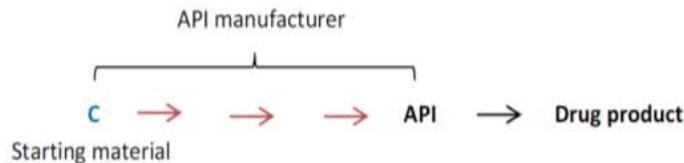
## **New Applications for Certificates of Suitability for chemical purity (PA/PH/CEP (16) 58; Dec. 2016)**

- neadekvatna ili nedostupna specifikacija (i analitičke metode) za reagense i rastvarače koji se koriste u proizvodnji API, počev od uvođenja SM u proces
- izostavljeno ili neadekvatno obrazloženje o *carryover*-u reagenasa i elementalnih nečistoća u finalnu API
- neadekvatna ili nedovoljno obrazložena specifikacija za kontrolu kvaliteta izolovanih intermedijera
- neadekvatno ili nedovoljno obrazloženje o prisustvu nečistoća i *carryover*-u iz sintetskih intermedijera u finalnu API
- nedovoljne ili izostavljene informacije o sintezi SM i njegovim proizvođačima.

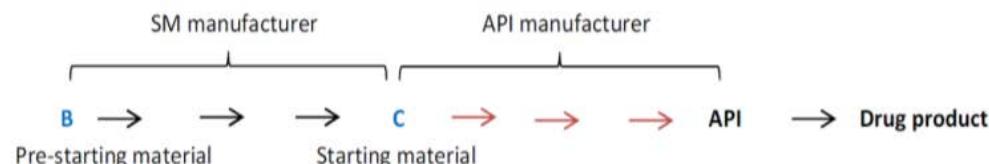


# Aplikacija za CEP

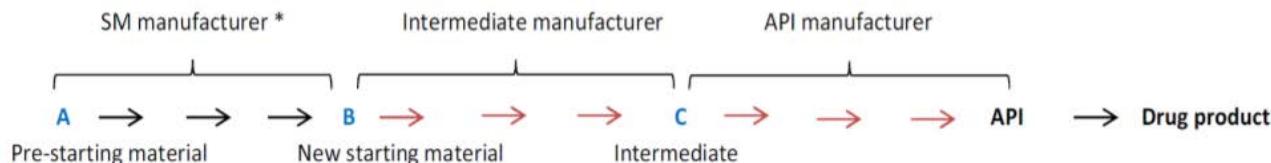
## 1. API on the market for many years supported by an ASMF:



## 2. CEP application:



## 3. Re-definition of starting material:



\* API manufacturer's supplier's supplier = MA holder's supplier's supplier's supplier



[www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

# *One file fits all - International Pharmaceutical Regulators Forum (IPRF)*

## Razlike u dosjeima za istu API

- obim podataka o proizvodnom procesu i broj prikazanih proizvodnih koraka
- obrazloženje o izboru SM
- lista proizvodnih mesta (proizvodnja, kontrola kvaliteta, pakovanje...)
- podaci o stabilnosti (različite klimatske zone)
- specifikacija (zahtevi usklađeni sa monografijama lokalnih farmakopeja)
- različite informacije, npr. o mutagenim nečistoćama



## Izmene i dopune

- Izmena naziva/adrese proizvođača SM (A.4), ukidanje proizvodnog mesta (A.7), uvođenje novog proizvođača SM (B.I.a.1), promena specifikacije SM (B.I.b.1), izmena analitičkih metoda za SM (B.I.b.2) itd.
- Generalno, za manje izmene u proizvodnji API u dokumentaciji neophodnoj za prijavu varijacije nije predviđeno dostavljanje podataka o ispitivanju stabilnosti (npr. varijacije tip IA: A.5; B.I.a.2.a; B.I.a.3.a itd.), dok je za veće izmene (tip II) neophodno dostaviti podatke o ispitivanju stabilnosti.



# Hvala na pažnji!



[www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)



**Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije**

[hygia@alims.gov.rs](mailto:hygia@alims.gov.rs)