

GMP/ATMP-keskustelutilaisuus

Ajankohtaista lääkeainevalmistuksesta

5.11.2020

API reg ja toimiluvat ym.

Ilmoitusvelvollisuus API reg tietokantaan kohdistuvat muutokset

Kolmansista maista tuodut

Myös tukut, valmistetehtaat

Tietojen julkisuus/salaus

Kansallinen lupa ei kaikissa EU maissa API tehtailla vain API reg

Sertifikaattien pidennys 2021 (EMA)

API/PICS Madrid pääkohtia luennoista

1. Sartan ongelmat
2. Liuotin regeneroijat
3. Ristikontaminaation esto

Esimerkki:

Espanja API tehdas jolla 37 CEP:iä

kaikki data väärennetty

ollut mukana kansallisessa tarkastusohjelmassa

vuosia jäämättä kiinni

siis koko henkilökunta mukana tässä ???

Sartaani ongelmia

NDMA Kiina tarkastuksia

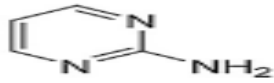
Quality risk management puutteellinen

OOS tulosten käsittely puutteellinen

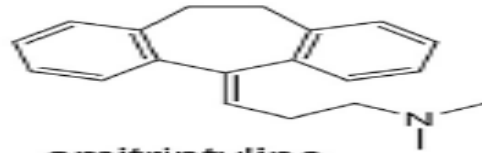
Tehoton muutoshallinta järjestelmä

Kaikissa synteeseissä missä esim. NaNO_2 +
DMF+ happamat olosuhteet muodostuu
erilaisia epäpuhtauksia esim. NDMA

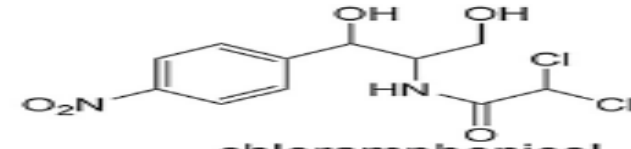
Chemical structures of APIs reported in literature to contain NDMA ([M. K. Parr et al. J. Pharm. Biomed. Anal. (2019), 164, 536-549)



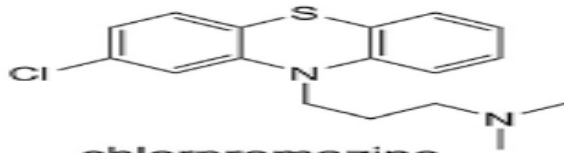
aminopyrimidine



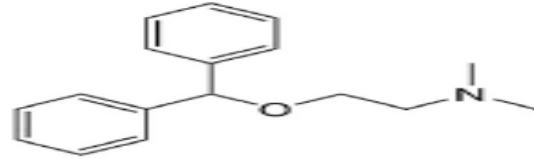
amitriptyline



chloramphenicol



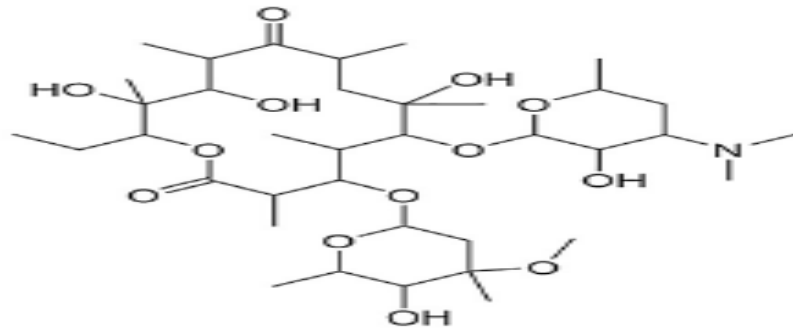
chlorpromazine



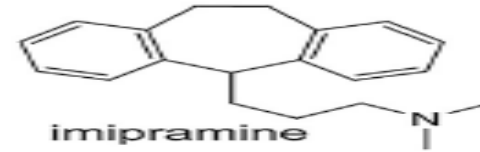
diphenhydramine



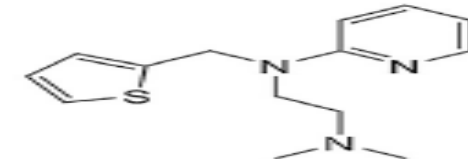
doxylamine



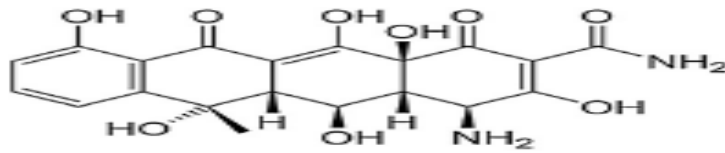
erythromycin



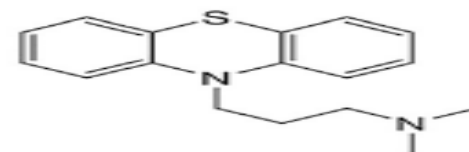
imipramine



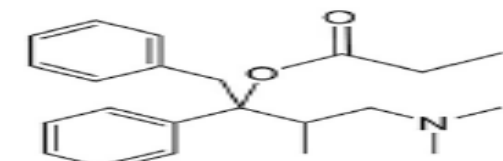
methapyrilene



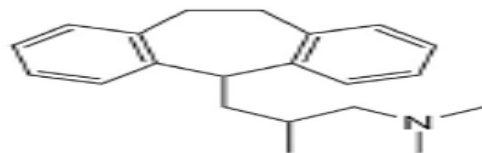
oxytetracycline



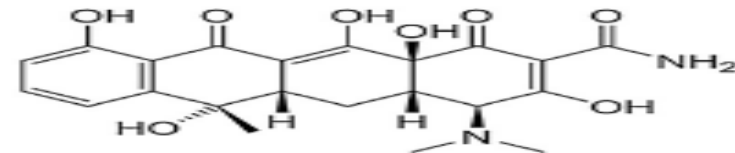
promazine



propoxyphene



trimipramine



tetracycline

Solvent recovery:

Yleensä ulkoistettu kolmannelle osapuolelle

Spesifikaatiot tuore/kierrätetty

Esimerkkinä Intia jälleen käsittely laitos tarkastettu

Ei dedikoituja laitteita

Ei pesuvalidointeja

296 panostusreaktoria

Ei lokikirjoja

Ei tietoa mitä missäkin on ja mikä seos

Ei ep profiilia

Ei dedikoituja kuljetusautoja

Katalyyttiregeneroijat

Kierrätettäviä katalyyttejä

Esim. Pd hiili jne...

Ennakkokysymyksiä:
QP-deklaraation pitää sisältää myös API:en
intermediaattivalmistuspaikkojen auditoinnit. Mikä
on riittävää, kun varmistetaan
intermediaattivalmistajien GMP:n mukaisuutta?
Tarvitseeko MAH täydellisen audit-raportin vai
riittääkö statement API-valmistajalta, että API-
valmistaja on varmistanut intermediaattivalmistajan
GMP:n mukaisuuden?

Diat 9-14 API tehtaista kuvia
Diat 15-19 liuotin regeneroija ja kalusto