

ROZDRABNIANIE

CEL ROZDRABNIANIA

Zmniejszenie rozmiarów ciała stałego, połączone ze zniszczeniem jego struktury, nazywane też kruszeniem. Celem rozdrobnienia jest otrzymanie ciała o pożądanych rozmiarach, zakresie rozmiarów, lub separacja składników ciała stałego.

W zależności od wielkości rozdrobnienia, cząstki ciała stałego dzieli się na kilka grup. Od „grubych” $> 100 \text{ mm}$ do „koloidalnych” $< 0.005 \text{ mm}$.

ROZDRABNIANIE

ROZDRABNIANIE

```
graph TD; A[ROZDRABNIANIE] --> B[MECHANICZNE]; A --> C[CHEMICZNE]; B --> D[Siłami zewnętrznymi]; B --> E[Siłami specjalnymi]; C --> F[Siłami chemicznymi]; D --> D1[- zgniatanie]; D --> D2[- łamanie]; D --> D3[- ścieranie]; D --> D4[- łupanie]; D --> D5[- ścinanie]; D --> D6[- miażdżenie]; D --> D7[- inne]; E --> E1[- szok termiczny]; E --> E2[- zmiana ciśnienia]; E --> E3[- ultradźwięki]; E --> E4[- bombardowanie cząstkami lub fotonami]; E --> E5[- inne]; F --> F1[- roztwarzanie]; F --> F2[- rozpuszczanie]; F --> F3[- spalanie]; F --> F4[- biotługowanie]; F --> F5[- inne];
```

MECHANICZNE

Siłami zewnętrznymi

- zgniatanie
- łamanie
- ścieranie
- łupanie
- ścinanie
- miażdżenie
- inne

Siłami specjalnymi

- szok termiczny
- zmiana ciśnienia
- ultradźwięki
- bombardowanie cząstkami lub fotonami
- inne

CHEMICZNE

Siłami chemicznymi

- roztwarzanie
- rozpuszczanie
- spalanie
- biotługowanie
- inne

ROZDRABNIANIE

CEL ROZDRABNIANIA

1. Przygotowanie substancji do reakcji chemicznych (faza wstępna)
 - stopień rozdrobnienia ma wpływ na:
 - a. szybkość rozpuszczenia substancji
 - b. efektywność mieszania (np. zawiesin)
2. Nadanie postaci produktowi chemicznemu (faza końcowa)
 - stopień rozdrobnienia ma wpływ na:
 - c. szybkość suszenia (rozdrabnianie substancji „mokrej”)
 - d. odważanie, pakowanie
 - e. bardzo istotne są też wymagania odbiorcy, farmakopei, itp.

ROZDRABNIANIE

Stopień rozdrobnienia – n

średnica największych brył przed rozdrobnieniem – D

średnica największych brył po rozdrobnieniu – d

$$n = D/d$$

Istotne znaczenie ma zapotrzebowanie **mocy (energia)** do rozdrobnienia. Teoretycznie moc ta jest wprost proporcjonalna do **wielkości** nowo wytworzonej powierzchni związanej ze zmianą średnicy ziaren. Na tej zasadzie opiera się zasada Rittingera

TEORIA RITTINGERA : Ilość energii potrzebnej do rozdrobnienia jest wprost proporcjonalna do stopnia rozdrobnienia. (Teoria ta jest słuszna przy rozdrabnianiu bryłek o małej średnicy poprzez ścieranie).

TEORIA KICKA : Ilość energii jest wprost proporcjonalna do zmniejszania objętości brył rozdrabnianych i ich wytrzymałości na ściskanie. (Ta teoria sprawdza się tylko podczas wstępnego rozdrabniania dużych brył)

Uwaga: energia dostarczana do rozdrabniarki jest zawsze większa niż wynika z obliczeń wg. wymienionych teorii!!!!

ROZDRABNIANIE

Z natury ciał stałych wynika, że nie jest możliwe ich rozdrabnianie od bardzo dużych kawałków do bardzo małych w jednej rozdrabniarce. Rozdrabnianie musi być prowadzone etapami

FAZY ROZDROBNIENIA :

1. Rozdrobnienie **wstępne** – bryły o średnicy 100 - 6 cm do 6 – 3 cm
2. Rozdrobnienie **średnie** – bryły o średnicy 6 - 3 cm do 10 – 0,5 mm
3. Rozdrobnienie **drobne** – bryły o średnicy poniżej 0,5 mm
4. Rozdrobnienie **koloidalne** – poniżej 0,1 mikrona

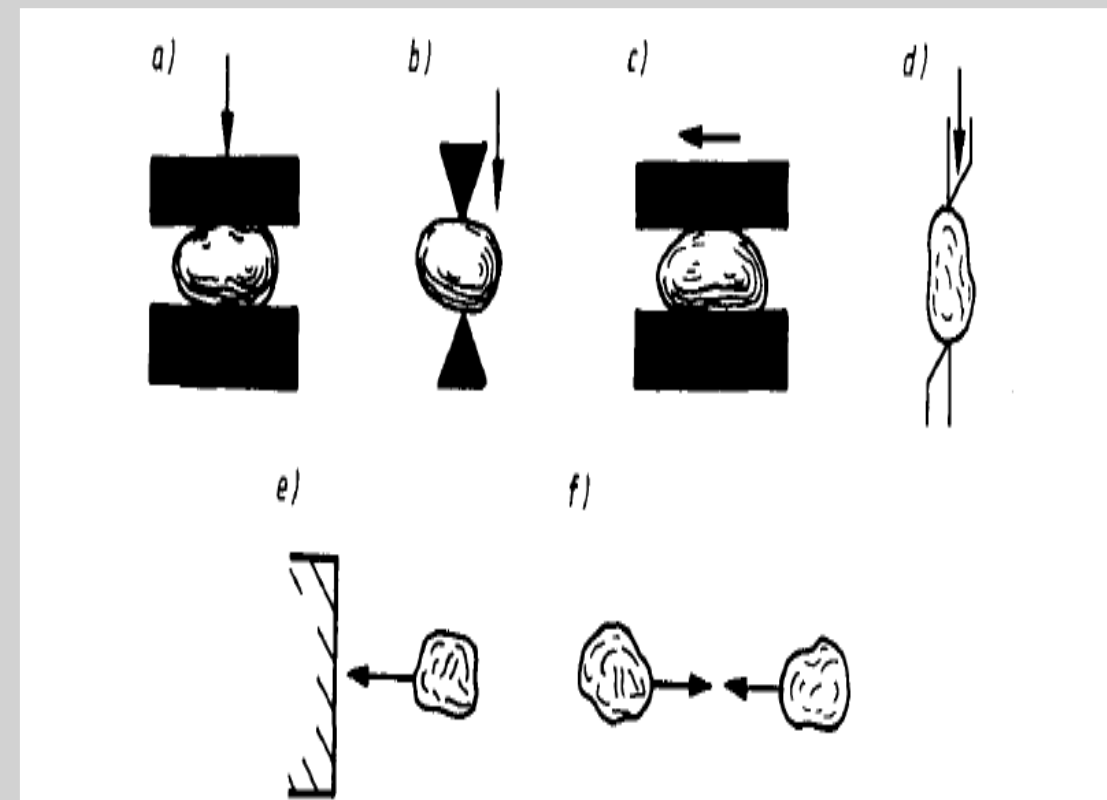
Rozdrabnianie może być prowadzone w sposób **ciągły lub periodycznym**

ROZDRABNIANIE

W klasyfikacji maszyn do rozdrabniania bierze się pod uwagę:

- rodzaj przyłożonych sił
- wielkość wywołanych naprężeń (ciśnienie)
- stopień rozdrabniania

Naprężenia pomiędzy dwoma powierzchniami ciała stałego, prowadzące do rozdrobnienia, powstają w wyniku przyłożenia **sił nacisku (ciśnienia)** lub **tarcia**.



a) Zgniatanie b) rozłupywanie c) ścieranie d) ścinanie
e) Uderzenie (zderzenie) f) wzajemne zderzenie

ROZDRABNIANIE

W rozdrabnianiu istotna jest budowa i siły wiązań wewnętrznych ciała stałego, co określa podatność materiałów na rozdrabnianie a zwłaszcza na **ściskanie, zgniatanie, ścieranie, uderzenie i ścinanie**.

Podczas rozdrabniania te siły muszą być pokonane przez siły zewnętrzne wprowadzone do układu.

Najczęściej wytrzymałość materiałów na ściskanie i ścieranie wzrasta wraz z twardością materiału, odporność na uderzenie natomiast maleje. Istotna jest również wilgotność materiału.

ROZDRABNIANIE

Łamacze szczękowe i stożkowe, wykorzystujące siły nacisku lub tarcia, stosowane są do wstępnego rozdrabniania dużych brył a **kruszarki walcowe** do mniejszych.

Uderzenie i zderzenie bezwładnościowe jest stosowane do rozdrobnienia średniego i drobnego materiałów kruchych w **młynkach młotkowych, kulowych, prętowych i strumieniowych**.

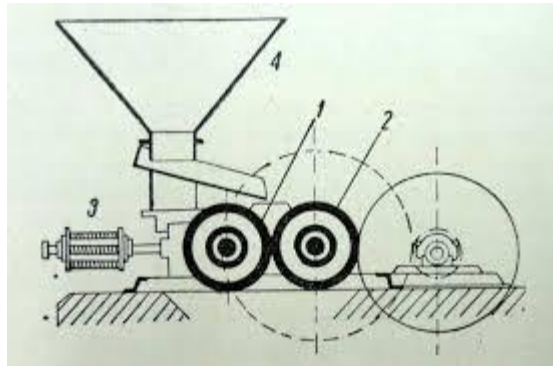
Ścinanie jest stosowane w **krajalnicach**.

Ścisły podział maszyn rozdrabniających nie jest możliwy, gdyż to samo urządzenie przy dużych rozdrobnieniach może pracować w różnych zakresach.

Maszyny stosowane do rozdrabniania

Młyn walcowy

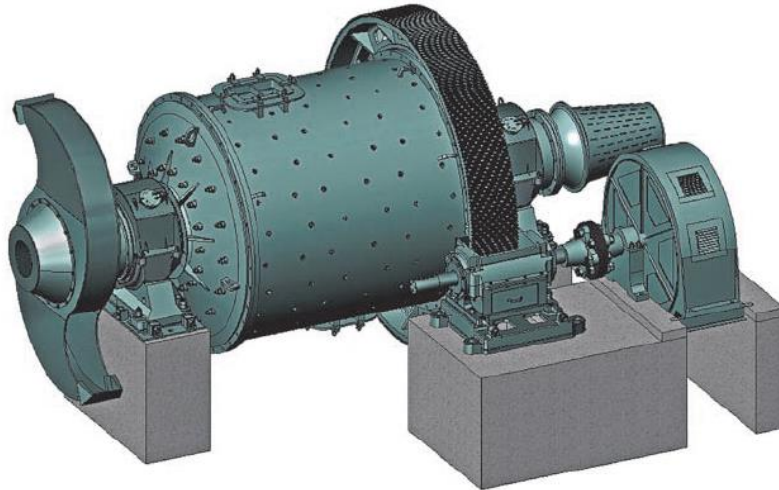
Zgniatanie i rozcieranie,
Praca ciągła.



1,2 – walce, 3 – sprężyna dociskowa,
4 – lej nasypowy



Młyn bębnowo-kulowy

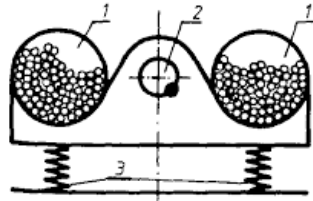


Uderzanie
Praca okresowa lub ciągła



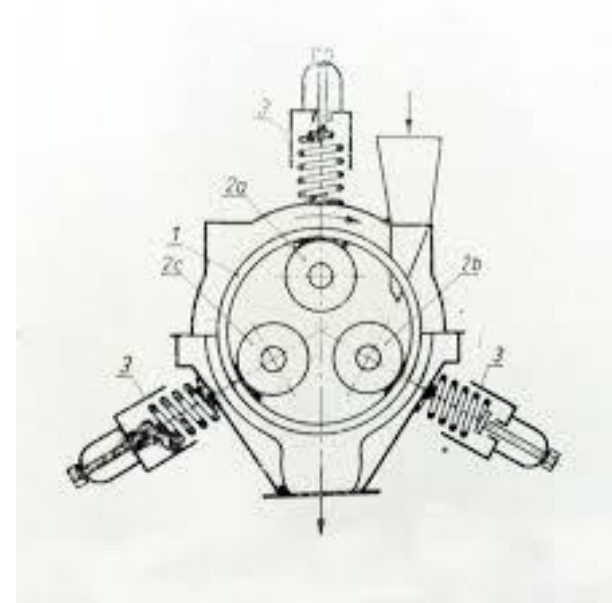
Wypełnienie młyna, kształtki

ROZDRABNIANIE



Rys. 8.13. Schemat młyna wibracyjnego: 1 – pojemniki z kulemi, 2 – napęd, 3 – podparcie sprężyste

Młyn wibracyjny

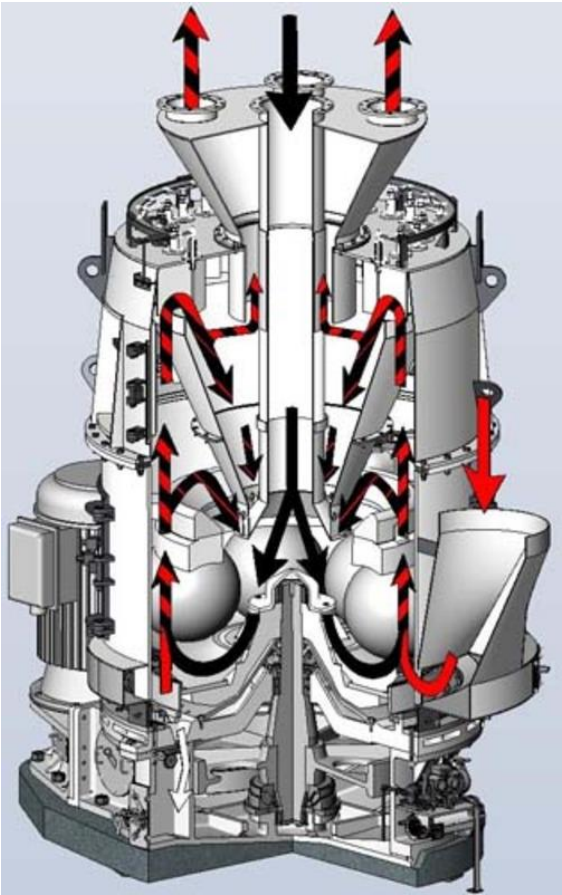
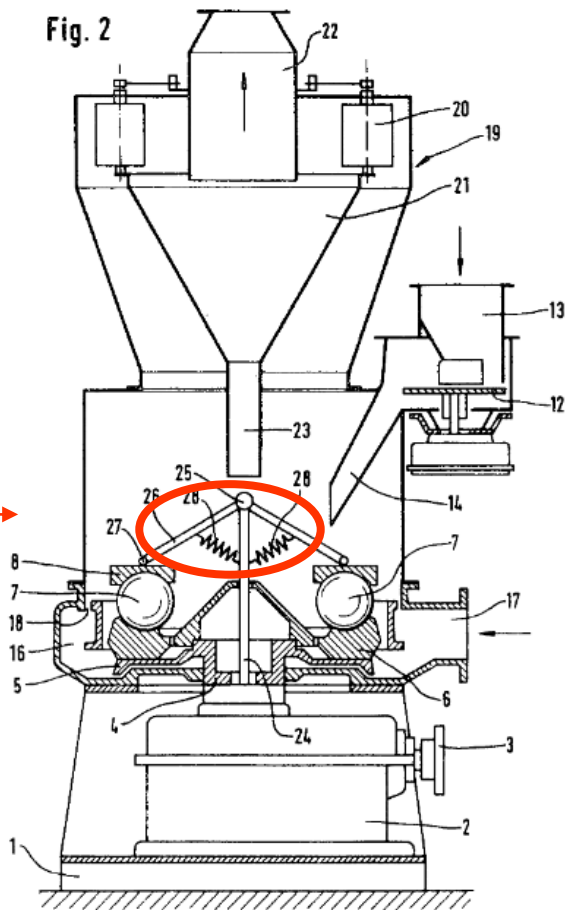


Młyn pierścieniowy

Zgniatanie, ścieranie

Młyn pierścieniowo-kulowy

Fig. 2



RZECZPOSPOLITA
POLSKA

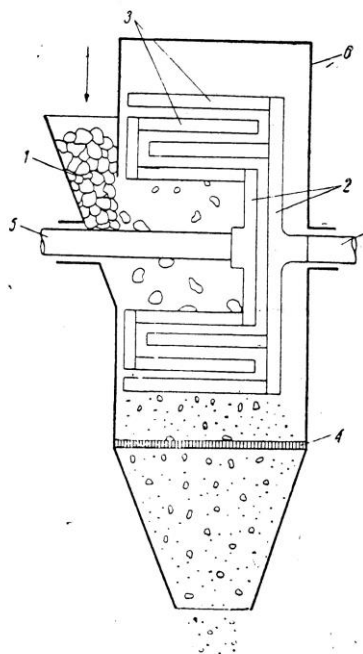
12 OPIS PATENTOWY 19 PL 11 176560
13 B1

21 Numer zgłoszenia: 308077

22 Data zgłoszenia: 11.04.1995

51 IntCl.
B02C 15/08

Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej



dezintegrator

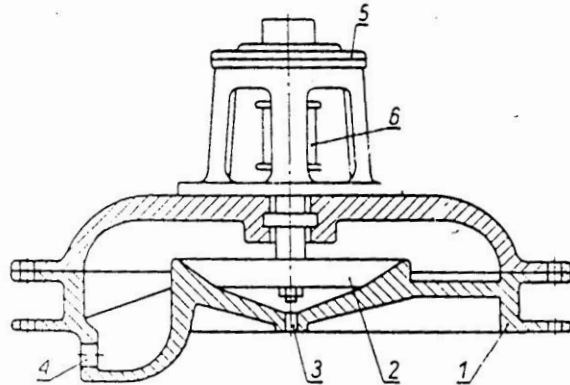
Dezintegrator: 1 — lej zasilający; 2 — tarcze obrotowe; 3 — palce stalowe; 4 — sito; 5 — wały obrotowe; 6 — obudowa.



dizmembrator



ROZDRABNIANIE

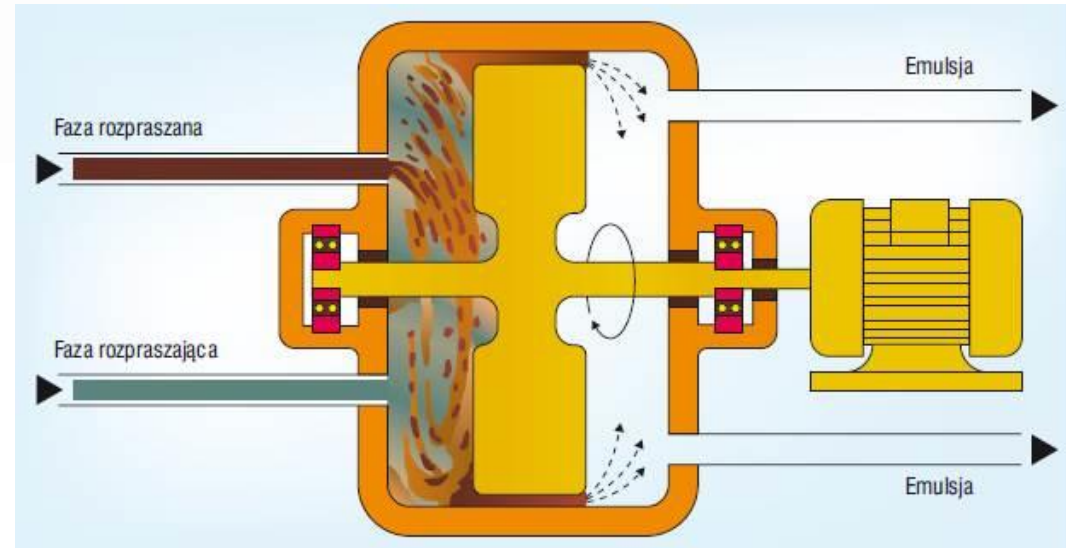


202 Młyn koloidalny do mielenia na mokro: 1 — korpus młyn, 2 — wirnik, 3 — otwór wlotowy dla zawiesiny, 4 — otwór wylotowy, 5 — śruba mikrometryczna, 6 — koło napędowe

1 — korpus urządzenia, 2 — wirnik, 3 — wlot zawiesiny
4 — wylot emulsji, 5 — śruba mikrometryczna, 6 — wał napędowy

stożkowy

Młyny koloidalne



tarczowy

MIESZANIE

Mieszanie jest zasadniczym sposobem na:

- zwiększenie intensywności procesów wymiany ciepła i masy
- Przyspieszenia reakcji chemicznych

Optymalizacja mieszania wiąże się z uzyskaniem wymaganego stopnia wymieszania w krótkim czasie i minimalnym nakładzie energii.

Efektywność mieszania zależy od:

1. lepkości cieczy
2. temperatury
3. ciężarów właściwych
4. wzajemnej rozpuszczalności

MIESZANIE

Cel mieszania/zastosowanie

1. Przygotowanie substancji do reakcji chemicznych

- rozpuszczenie reagentów

2. W trakcie reakcji chemicznych

- wyrównywanie stężeń
- wyrównywanie temperatury

3. Krystalizacja

- zapobieganie agregacji osadu
- zapobieganie oklejania ścian reaktora
- utworzenie zawiesiny odpowiedniej do przeniesienia na filtr

4. Ekstrakcja

- wymieszanie faz

MIESZANIE

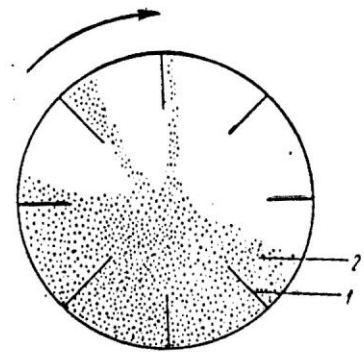
Konstrukcja urządzeń mieszających jest określona w pierwszym rzędzie **stanem fizycznym fazy mieszaniny i ich właściwościami**.

Stan skupienia substancji odgrywa kluczową rolę.

Zdolność do mieszania maleje w następującym szeregu : gaz, ciecz, ciało stałe.

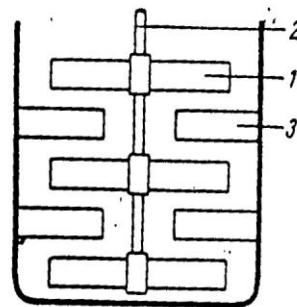
MIESZANIE

3

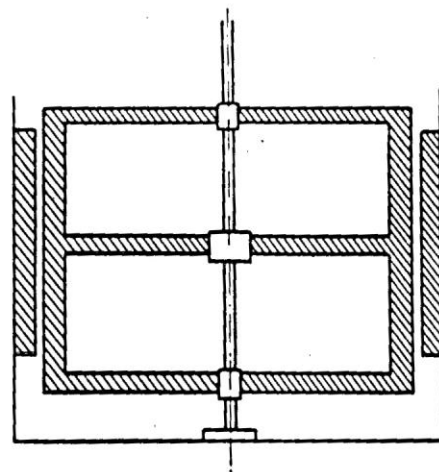


Schemat mieszalnika bębnowego: 1 — przegrody; 2 — surowiec.

4



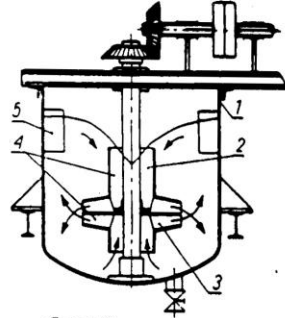
Mieszadło łopatkowe: 1 — łopatki; 2 — wał; 3 — łączące.



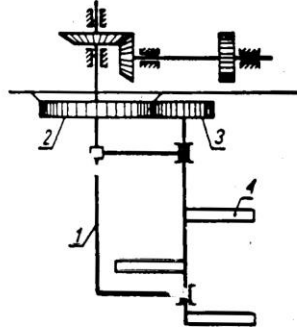
5

Mieszadło ramowe.

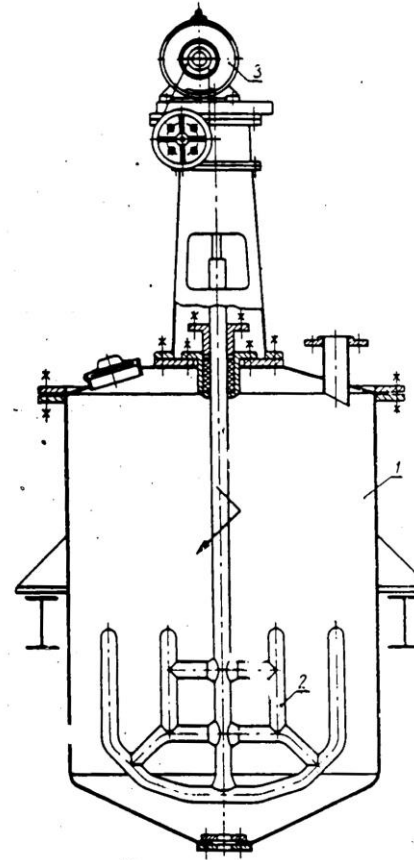
MIESZANIE



272 Mieszadło odśrodkowe systemu Furowicza:
1 — zbiornik, 2 — mieszadło, 3 — łopatki, 4 — rury cyrkulacyjne (dyfuzory) 5 — przegrody



273 Napęd planetarny mieszadła: 1 — oś napędowa mieszadła, 2 — nieruchomy wieniec zębany, 3 — koło zębate na mieszadle, 4 — mieszadło łopatkowe

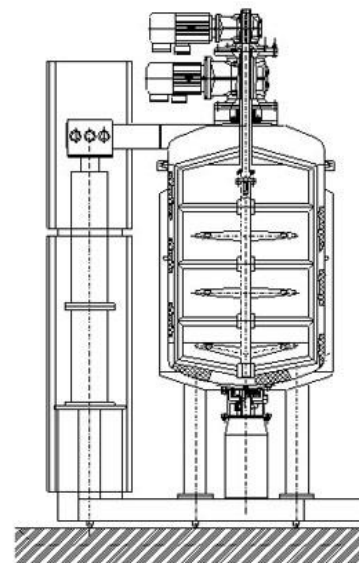
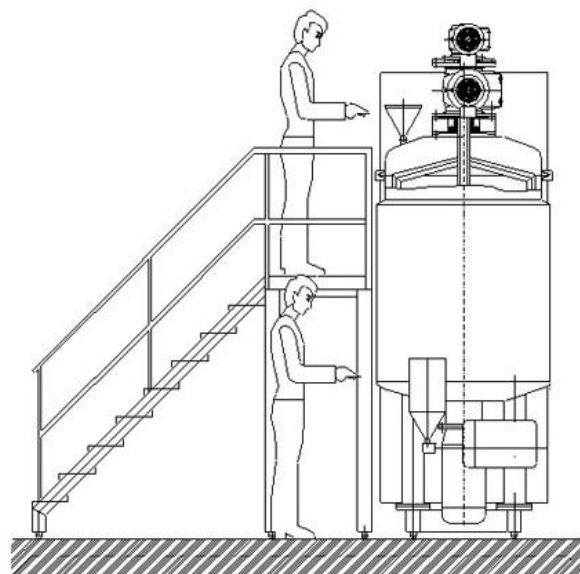


274 Mieszalnik z mieszadłem kotwiczowym: 1 — zbiornik, 2 — mieszadło, 3 — napęd



Mieszadło śmigłowe

Mieszadło łopatkowe



Reaktor (mieszalnik) z mieszadłem ramowym i skrobakami (łamaczami)

MIESZANIE



Uniwersalne mieszadło śmigłowe
z napędem



Mieszadło ramowe

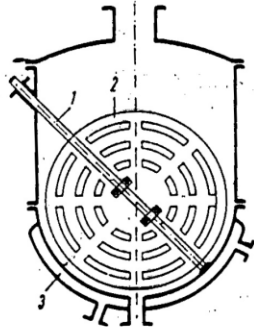


Reaktor uniwersalny
Z mieszadłem śmigłowym



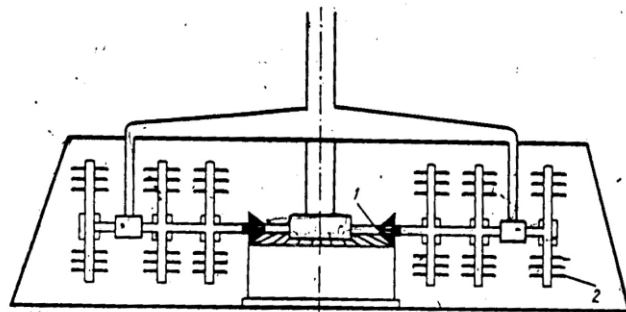
Reaktor z systemem mieszadeł

MIESZANIE



- 1 – prowadnica mieszadła
- 2 – tarcza z wycięciami
- 3 – podwójne dno reaktora do ogrzewania i chłodzenia

Mieszadła tarczowe



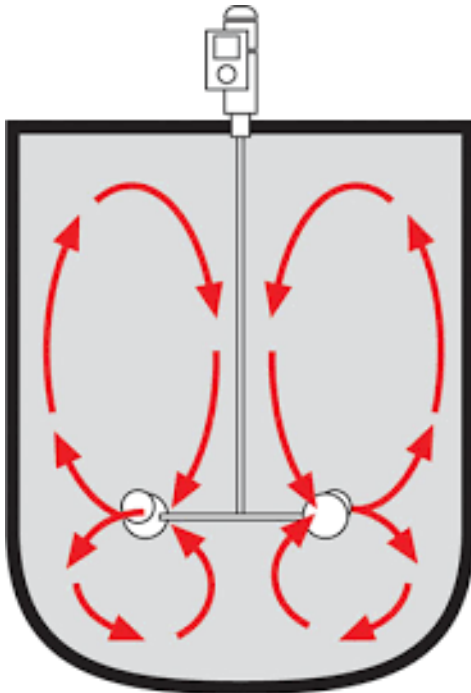
- 1 – przekładnia ślimakowa
- 2 – łopatki ruchome w osi pionowej

Mieszadła planetarne

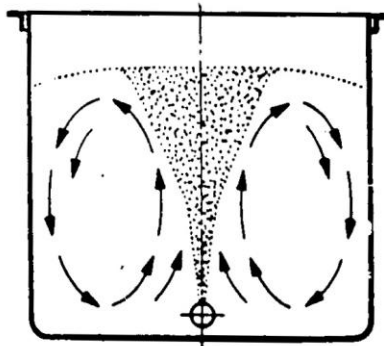
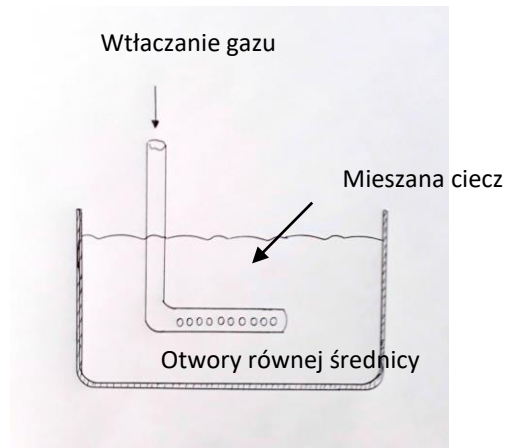


Mieszadło planetarne w robocie kuchennym

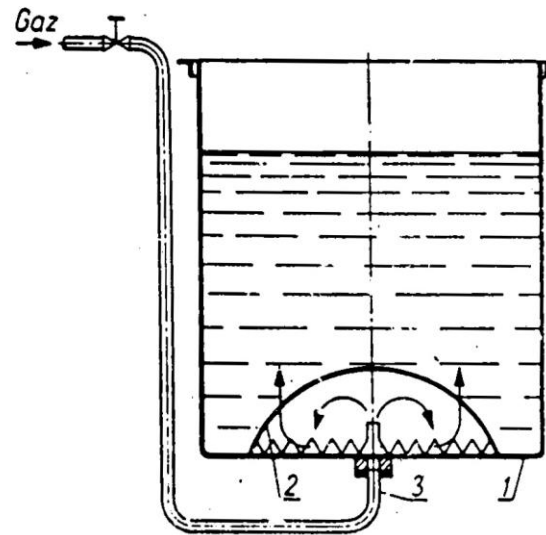
Mieszadła typu VISCO-JET



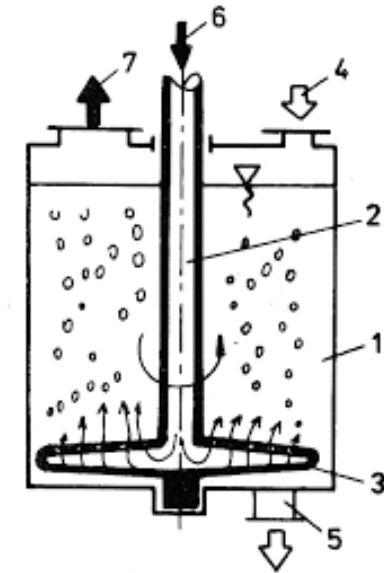
MIESZANIE Pneumatyczne



Ruchy konwekcyjne cieczy podczas mieszania bąłką

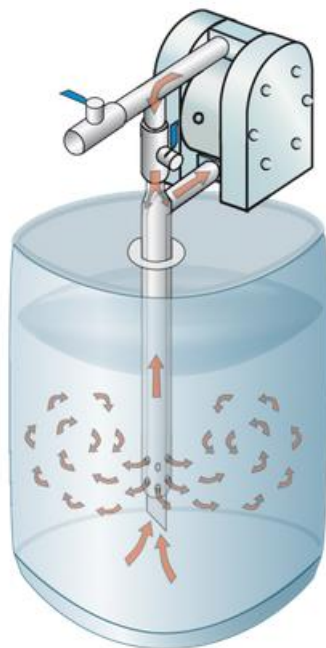


1 – zbiornik, 2 – dzwon, 3 – dysza wylotowa



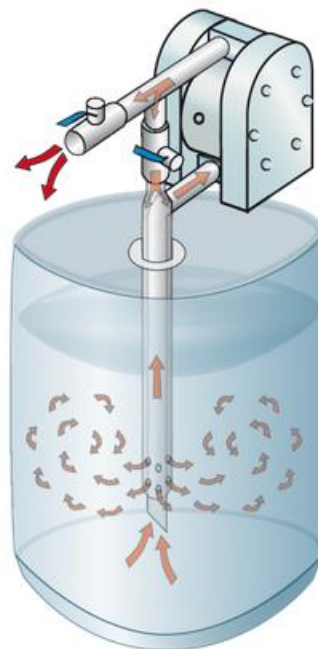
1 – zbiornik, 2 – wał drążony,
3 – perforowane łapy mieszadła
4 – wlot cieczy, 5 – wypływ cieczy,
6 – wlot powietrza, 7 – wylot powietrza

MIESZANIE Ciśnieniowe



Tryb mieszania

Zawór tłoczny jest zamknięty, a zawór recyrkulacyjny otwarty, umożliwia to wymuszenie cyrkulacji w zbiorniku.



Tryb pompowania

Zawór tłoczny jest otwarty, a zawór recyrkulacyjny częściowo otwarty, umożliwia to jednocześnie podtrzymanie mieszania w zbiorniku i wypompowywania medium.

Katedra Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zasady **GMP** (Dobrej Praktyki Wytwarzania) na przykładzie dokumentu
ASMF
(Active Substance Master File)

dr Jacek Stefanowicz/dr Martyna Wróbel

Wspólny Dokument Techniczny CTD

(Common Technical Document)

Dokumentacja rejestracyjna leków składa się z dokumentacji naukowej oraz dokumentacji administracyjnej zawierającej wszelkiego rodzaju dokumenty formalne. Format dokumentacji naukowej został ujednolicony na przestrzeni ostatnich lat jako **Wspólny Dokument Techniczny CTD**. Dzięki ujednoliceniu formatu oraz opracowaniu szeregu wytycznych dotyczących wymagań dla dokumentacji naukowej proces oceny w trakcie rejestracji leków stał się bardziej czytelny.

Wspólny Dokument Techniczny CTD

(Common Technical Document)

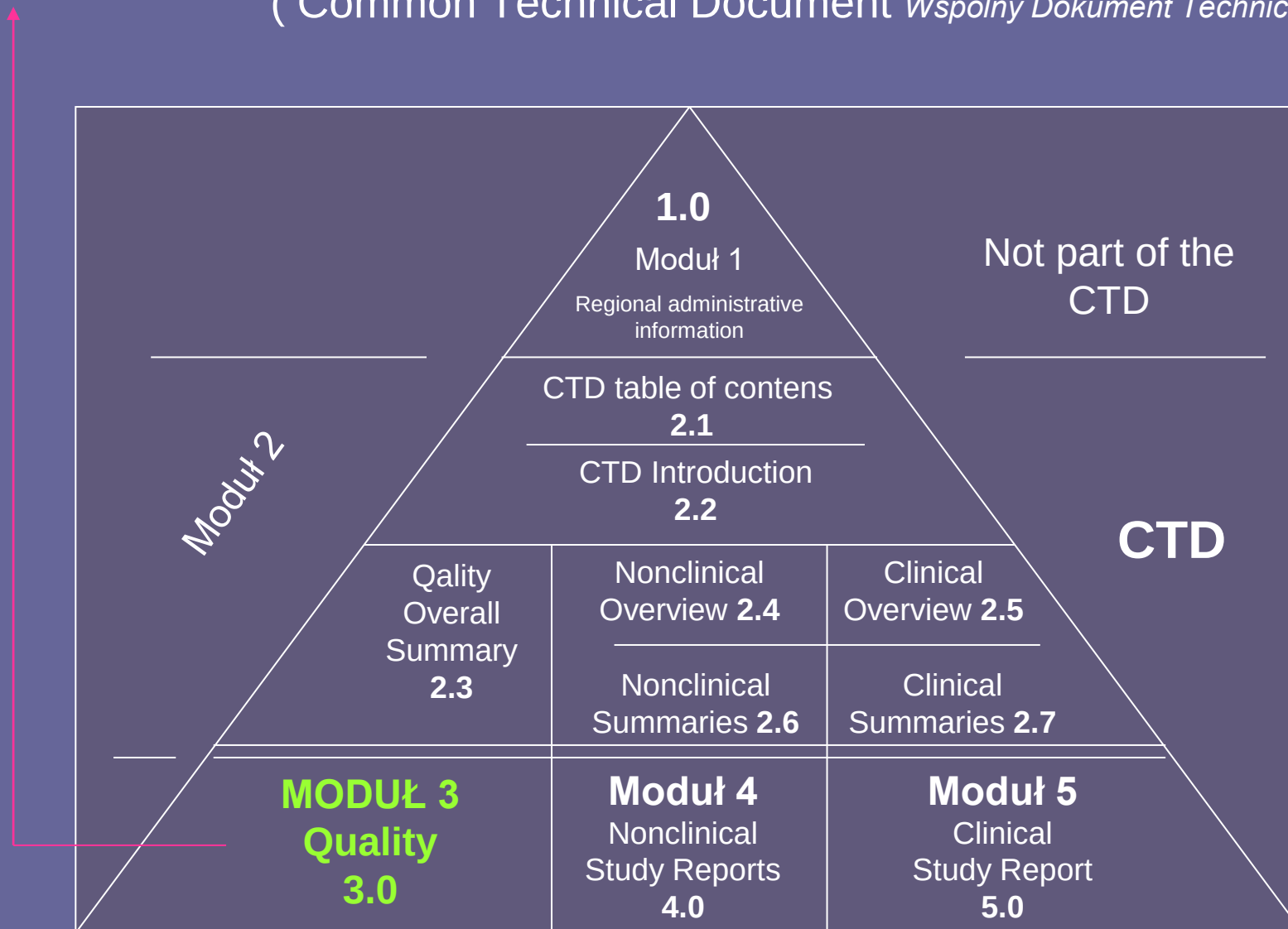
CTD dotyczy wszystkich kategorii produktów leczniczych, w tym produktów radiofarmaceutycznych, nowych substancji czynnych, szczepionek, produktów leczniczych roślinnych oraz wszystkich rodzajów wniosków, w szczególności pełnych, skróconych, dotyczących produktów biologicznych,

CTD nie został opracowany w celu określenia, jakie badania są wymagane, aby produkt leczniczy uzyskał dopuszczenie do obrotu, ale aby przedstawić właściwą organizację informacji zamieszczanych w dokumentacji.

ASMF

DIAGRAM ORGANIZACJI FORMATU CTD

(Common Technical Document *Wspólny Dokument Techniczny*)



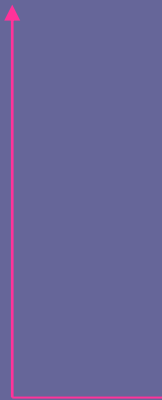
ASMF -

- Dokumentacja Główna Substancji Aktywnej

- **ASMF** (EDMF, poprzednia nazwa) to dokument zawierający informacje wymagane do udowodnienia, że jakość substancji aktywnej (API) jest właściwie kontrolowana na podstawie proponowanej przez wnioskodawcę specyfikacji
- **ASMF** ze względu na ochronę informacji w nim zawartych, przedkładany jest zgodnie z określoną procedurą w procesie rejestracji leku.
- **ASMF** jest częścią Wspólnego Dokumentu Technicznego (**CTD**)

ASMF

Moduł 3 - Quality



CTD	EU CTD NtA Volume 2B
3.1	Module 3 TABLE OF CONTENTS
3.2	BODY OF DATA
3.2.S	DRUG SUBSTANCE
3.2.S.1 – 3.2.S.7	
3.2.P	DRUG PRODUCT
3.2.P.1 - 3.2.P.8	
3.2.A	APPENDICES
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

ASMF -

- Dokumentacja Główna Substancji Aktywnej



Część zamknięta

Restricted (Closed) Part



Część otwarta

Applicants (Open) Part

ASMF Dokumentacja Główna Substancji Aktywnej

ASMF składa się w zasadzie z dwóch dokumentów:

1. Applicants (Open) Part

Część ta jest jawnym fragmentem dokumentu w formacie CTD składanym w celu rejestracji leku

2. Restricted (Closed) Part

Część ta zawiera szczegóły technologiczne i inne cenne informacje stanowiące tajemnicę wytwarzania. Okazywana jest tylko na żądanie urzędu rejestrującego.

Nie dołącza się jej do dokumentacji rejestracyjnej.

Format CTD jest tu również obowiązujący

ASMF

Organizacja dokumentu

(zgodnie z EMEA NtA Vol. 2B)

TABLE 1	NtA CTD format	APPLICANTS 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)	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	1)	2)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	3)	4)
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	5)
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	6)
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	

Active Substance Master File

Applicants (Open) Part

ASMF

3.2.S.1 **General Information** *(Informacje ogólne)*

3.2.S.1.1 Nomenclature *(Nazewnictwo, nomenklatura)*

- międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (INN)
- nazwa farmakopealna
- nazwa(-y) chemiczna(-e)
- kod firmy lub laboratorium
- inne nazwy: nazwa krajowa, United States Adopted Name (USAN)
Japanese Accepted Name (JAN)
- numer w Chemical Abstracts Service (CAS)

ASMF

3.2.S.1 General Information (*Informacje ogólne*) c.d.

3.2.S.1.2 Chemical structure (*Struktura chemiczna*)

- wzór strukturalny uwzględniający wszystkie rodzaje izomerii
- wzór sumaryczny
- masa cząsteczkowa

Biotech - sekwencja aminokwasów, miejsca glikozylowania lub innych modyfikacji potranslacyjnych, masa cząsteczkowa

3.2.S.1.3 General properties (*Właściwości ogólne*)

- właściwości fizykochemiczne
- inne istotne właściwości
- aktywność biologiczna (szczególnie w przypadku Biotech)

ASMF

3.2.S.2 **Manufacture** *(Wytwarzanie)*

3.2.S.2.1 Manufacturer(s) *(Nazwa i adres wytwórców)*

Nazwa, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i w procesie kontroli

ASMF

3.2.S.2 **Manufacture** *(Wytwarzanie)* c.d.

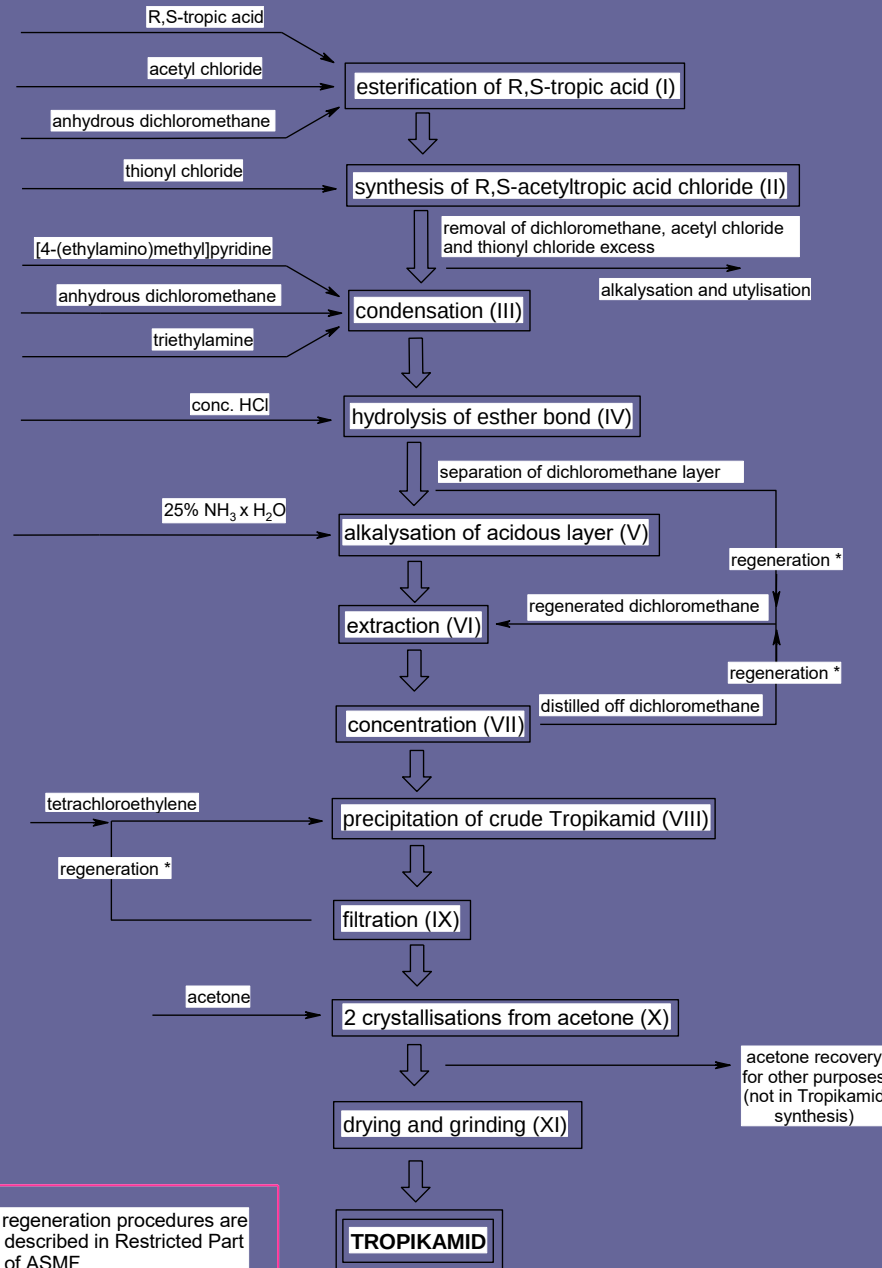
3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Methods and Process controls
(Opis procesu wytwarzania i jego kontroli) *(Szczegółowy opis w Restricted Part of ASMF)*

3.2.S.2.2.1 Schematic presentation of process
(Schematyczna, blokowa prezentacja procesu)

3.2.S.2.2.2 A short description of the processes
(Krótki opis procesu)

ASMF

3.2.S.2.2.1 Schematic presentation of processes



ASMF

3.2.S.3 Characterisation

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

(Wyjaśnienie struktury i inna charakterystyka)

Nie jest konieczne udowodnienie struktury gdy substancja jest farmakopealna lub znana. Należy wtedy przedstawić :

- specyficzne testy tożsamości w porównaniu do substancji wzorcowej (np. CRS) opisanej dokładnie w ASMF
- lub/i testy tożsamości wykonane wg. farmakopei kraju trzeciego jeśli substancja nie jest opisana w Ph. Eur. ani w narodowej

- 3.2.S.3.1.1 Elemental analysis
- 3.2.S.3.1.2 Analysis of ^1H -NMR spectrum
- 3.2.S.3.1.3 Analysis of ^{13}C -NMR spectrum
- 3.2.S.3.1.4 Analysis of IR spectrum
- 3.2.S.3.1.5 Mass spectrometry

ASMF

3.2.S.3.1.6

Isomerism

3.2.S.3.1.6.1

Cis-trans isomerism

3.2.S.3.1.6.2

Optical isomerism

3.2.S.3.1.7

Physico-chemical characteristics

3.2.S.3.1.7.1

Polymorphism (*biodostępność*)

3.2.S.3.1.7.2

Solubility (*preferowane są dane liczbowe*)

3.2.S.3.1.7.3

Physical characteristics (mp., bp.)

ASMF

ZANIECZYSZCZENIA (3.2.S.3.2)

Zanieczyszczenia w API są rozpatrywane z dwóch punktów widzenia

➤ **Właściwości chemiczne**

- *Klasyfikacja i identyfikacja zanieczyszczeń*
- *Uzasadnienie dla zgłoszenia i kontroli zanieczyszczeń*
- *Lista zanieczyszczeń w specyfikacji i kryteria akceptacji*
- *Omówienie metod analitycznych*
- *Sporządzenie raportu*

➤ **Bezpieczeństwo**

ASMF

RODZAJE ZANIECZYSZCZEŃ

- **Organiczne** — powstające podczas procesu wytwarzania lub/i przechowywania
 - materiały wyjściowe
 - produkty uboczne
 - półprodukty
 - produkty degradacji
 - katalizatory

- **Nieorganiczne**
 - reagenty, katalizatory
 - metale ciężkie
 - sole nieorganiczne
 - inne (węgiel aktywny, ziemia krzemkowa itp.)

- **Pozostałości rozpuszczalników**
 - organiczne lub nieorganiczne, używane w procesie

ASMF

WARTOŚCI GRANICZNE ZANIECZYSZCZEŃ (THRESHOLD)

Reporting Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być oznaczane ilościowo

Identification Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być zidentyfikowane (ustalona budowa)

Qualification Threshold – poziom, powyżej którego zanieczyszczenie powinno być kwalifikowane (ocenione działanie i bezpieczeństwo biologiczne)

ASMF

WARTOŚCI GRANICZNE ZANIECZYSZCZEŃ (THRESHOLD)

- Maksymalna dzienna dawka API poniżej 2g/dzień
 - Reporting Threshold – 0,05%
 - Identification Threshold - 0,10% lub 1,0 mg/dzień (w zależności co mniejsze)
 - Qualification Threshold - 0,15% lub 1,0 mg/dzień (w zależności co mniejsze)

- Maksymalna dzienna dawka API powyżej 2g/dzień
 - Reporting Threshold – 0,03%
 - Identification Threshold - 0,05%
 - Qualification Threshold - 0,05%

- *Wyższy Reporting Threshold powinien być naukowo uzasadniony*

ASMF

3.2.S.3.2.2 Solvents residues *(pozostałości rozpuszczalników)*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002674.pdf

3.2.S.3.2.2.1 Level of solvents residues

Dla każdego rozpuszczalnika jest inny *(poziom pozostałości rozpuszczalników)*

- **Klasa 1** – rozpuszczalniki, których należy unikać (np. benzen, CCl_4)
należy bezwzględnie uzasadnić ich stosowanie (np. jako reagent), nigdy na końcu procesu
- **Klasa 2** – rozpuszczalniki, które należy ograniczać (np. CHCl_3 , CH_2Cl_2 , toluen, metanol)

Poziom pozostałości rozpuszczalników **klasy 1 i 2** musi być oznaczony
zwalidowanymi metodami

- **Klasa 3** – rozpuszczalniki z niską toksycznością (np. aceton, etanol, octan etylu)
Jeśli tylko tej klasy rozpuszczalniki są obecne to można stosować niespecyficzną metodę oznaczania – np: "straty po suszeniu".
- **Rozpuszczalniki nieklasyfikowane** (nie ma danych o ich toksyczności)
Należy oznaczyć zwalidowaną metodą i uzasadnić dopuszczalny poziom.

ASMF

3.2.S.3.2.3. Inorganic impurities

(Zanieczyszczenia nieorganiczne)

3.2.S.3.2.3.1. Level of inorganic impurities

3.2.S.3.2.3.2. Analytical methods

3.2.S.4.2.8 Chlorides

3.2.S.4.2.10 Sulphated ash

W przypadku gdy teoretycznie i praktycznie możliwe są inne zanieczyszczenia należy opracować, zwalidować i zastosować dodatkowe metody analityczne.

ASMF

3.2.S.4

Control of drug substance

(Kontrola substancji leczniczej)

3.2.S.4.1

Specification *(lista wymagań jakościowych)*

Specyfikację ustala sam producent i zawiera w niej następujące badania

- Opis substancji aktywnej (API)
- Tożsamość
- Zanieczyszczenia
- Zawartość
- Ewentualne dodatkowe badania w zależności od charakteru API

W przypadku subst. farmakopealnej specyfikacja może być tożsama z tą, która występuje w monografii (plus pozostałości rozpuszczalników)

ASMF

3.2.S.4.2

Analytical procedures

(Procedury analityczne)

Procedury analityczne, jeśli nie są farmakopealne, muszą być zwalidowane.
Metody farmakopealne muszą być poddane „transferowi”

- 3.2.S.4.2.1 General characteristics
- 3.2.S.4.2.2 Solubility
- 3.2.S.4.2.3 Identification
- 3.2.S.4.2.4 Physicochemical characteristics of 1% solution in ethanol 96% v/v
- 3.2.S.4.2.5 Optical rotation
- 3.2.S.4.2.6 Chromatographic purity
- 3.2.S.4.2.7 The content of impurity
- 3.2.S.4.2.8 Chlorides
- 3.2.S.4.2.9 Loss on drying.
- 3.2.S.4.2.10 Sulphated ash
- 3.2.S.4.2.11 API content as calculated with reference to the dried substance
- 3.2.S.4.2.12 Microbiological purity

ASMF

3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures

3.2.S.4.3.1 Validation of determination of organic impurities level by HPLC method
(Walidacja oznaczenia zanieczyszczeń organicznych met. HPLC)

3.2.S.4.3.2 Validation of solvents determination method in API
(Walidacja metody oznaczania acetonu w API subst.)

ASMF

STABILNOŚĆ API (3.2.S.7)

❑ Cel badań stabilności

- Dostarczenie dowodów na temat zmiany jakości API w czasie, pod wpływem różnych czynników środowiskowych (światło, wilgotność, temperatura)
- Ustalenie terminu powtórnego badania substancji aktywnej (Re-test date)
- Ustalenie terminu ważności (Expiry date)
- Zalecenie warunków przechowywania substancji aktywnej

ASMF

STABILNOŚĆ API (3.2.S.7)

❑ Data ważności (Expiry date)

- Data umieszczona na etykiecie API, oznaczająca okres, w którym API jest zgodna ze specyfikacją, przy zachowaniu ustalonych warunków magazynowania, i po którym nie powinna być użyta

❑ Data powtórnego badania (Re-test date)

- Data wyznaczająca powtórne badanie API, zapewniające, że substancję aktywną można jeszcze użyć do wytwarzania produktu leczniczego. Badanie to można powtarzać wielokrotnie

ASMF

STABILNOŚĆ API (3.2.S.7)

- W celu monitorowania stabilności API należy opracować i udokumentować program badania stabilności
- Do badań przewiduje się 3 pierwsze serie przeznaczone na rynek, chyba, że wcześniejsze badania wykazały, że API jest stabilna w okresie min. 2 lat
- Próby do badań powinny być przechowywane w opakowaniach symulujących opakowania rynkowe
- Metody badań analitycznych powinny być zwalidowane
- Rocznie minimum 1 seria produkcyjna powinna być objęta badaniem stabilności. API o krótkim terminie ważności badane częściej
- Analiza wyników badań w celu potwierdzenia:
 - daty ważności lub
 - daty powtórnego badania
 - warunków magazynowania

ASMF

RODZAJE BADAŃ STABILNOŚCI

- **Badania długoterminowe** (co 3 mies. w 1 roku, co 6 mies. w 2 roku, 1 raz przez następne lata w proponowanym okresie powtórnego badania)
 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ **lub** $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$
(o wyborze warunków decyduje zgłaszający ASMF)
- **Badania pośrednie** (0, 3, 6, 9, 12 miesięcy)
 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$
- **Badania przyspieszone** (0, 3, 6 miesięcy)
 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$
(jeśli podczas badań wystąpią znaczące zmiany, przeprowadza się badania pośrednie i ocenia wyniki w stosunku do znaczących zmian)

Badania należy prowadzić minimum 6 miesięcy przed zgłoszeniem ASMF do rejestracji

ASMF

Restricted (Closed) Part

ASMF

TABLE 1	NtA CTD format	APPLICANTS 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)	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	1)	2)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	3)	4)
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	5)
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	6)
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	

ASMF

Restricted (Closed) Part

- 3.2.S.2 Manufacture (*Wytwarzanie*)
- 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and
Process controls (*Opis procesu wytwarzania i jego kontrola*)
- 3.2.S.2.3 Control of Materials (*Kontrola materiałów*)
- 3.2.S.2.4 Control of critical steps and intermediates
(*Kontrola etapów krytycznych i półproduktów*) 
- 3.2.S.2.5 **Process validation and/or Evaluation** (*Walidacja procesu i ocena*)
- 3.2.S.2.6 **Manufacturing Process Development** (*Rozwój procesu wytwarzania*)
- 3.2.S.3.2 Impurities (*Zanieczyszczenia*)
- 3.2.S.4.5 Justification of specification (*Uzasadnienie specyfikacji*) 

ASMF Restricted Part

3.2.S.2.5 Process validation and/or Evaluation (Walidacja i ocena procesu)

Walidacja procesowa (PV) to udokumentowany dowód na to, że produkcja przebiega zgodnie z ustalonymi parametrami i poprzez skuteczne i powtarzalne działania, wytwarzane jest API, odpowiadające ustalonym specyfikacjom i wymaganiom jakości. **Istnieją trzy podejścia do walidacji**

1. **Walidacja prospektywna** – jest przeprowadzona przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży dla wszystkich procesów produkcyjnych API. Ocenie podlegają co najmniej trzy szarże.
2. **Walidacja równoległa** – walidacja przeprowadzana podczas rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży. Może być wykonywana wtedy, kiedy nie dysponujemy danymi z powtarzalnych cykli produkcyjnych, ponieważ wytworzono ograniczoną ilość szarż API, szarże produkowane są b. rzadko, lub produkowane w zwalidowanym procesie, który został później zmodyfikowany. Szarże mogą być zwolnione do przygotowania produktu leczniczego jeszcze przed zakończeniem walidacji równoległej. Ocenie podlegają co najmniej trzy szarże.

ASMF Restricted Part

3.2.S.2.5 Process validation and/or Evaluation c.d.

(Walidacja i ocena procesu)

3. Ciągła weryfikacja (walidacja) procesu CPV – od 2012 roku wprowadzane jest wymaganie ciągłej oceny i monitoringu procesu wytwarzania. Ma to wyeliminować jakąkolwiek przypadkowość przy produkcji leku. „To podejście skupia się wyraźnie na wszelkich technikach kontroli międzyprocesowej w linii i monitorowaniu procesu oraz jakości produktu w chwili jego wytwarzania. Jako uzupełnienie tej kontroli zaleca się także ciągłe monitorowanie atrybutów jakości materiałów wyjściowych. Niezbędna jest nieustanna ocena i reagowanie na niekorzystne zmiany trendów krytycznych parametrów procesu.”

Zalecana jest procedura 3. Procedury 1 i 2 mogą być stosowane tylko warunkowo.

Walidacja retrospektywna – walidacja procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzana w oparciu o zebrane historyczne dane dotyczące produkcji, badania i kontroli serii. (dane z minimum 10-30 serii).

Ten typ walidacji jest już odrzucony.

Systemy i procesy produkcyjne mają być ciągle oceniane, czy nadal znajdują się w stanie zwalidowanym.

ASMF Restricted Part

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

(Badania rozwojowe procesu wytwarzania)

- Opis i omówienie znaczących zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania i miejscu wytwarzania API, która została zużyta :
 - do produkcji leku
 - do badań nieklinicznych
 - do badań klinicznych
 - do powiększania skali
 - w skali pilotażowej
 - w skali produkcyjnej

ASMF – Źródła c.d.

4. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/614203en.pdf>
Guideline on Stability Testing for Active Substance and Medicinal Products...
5. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028395en.pdf>
ICH Note For Guidance on Impurities; Residual solvents
6. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273799en.pdf>
ICH Note for Guidance on Impurities Testing
Impurities in New Drug Substances
7. Seminarium – Nowy sposób przedstawiania dokumentacji – informacji o API
dołączanej do wniosku w Dossier Rejestracyjnym (**POLFARMED 2005**)
8. Wymagania GMP dla substancji aktywnych (Szkolenie AW-84/2008)
(**OINpharma, GMProject**)

ASMF – Źródła c.d.

9. http://estri.ich.org/ectd/eCTD_Specification_v3_2_2.pdf
Electronic Common Technical Document Specification
Edition 16 July 2008
10. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/59688107en.pdf>
EMA Implementation of Electronic-only Submission
and eCTD Submission
Edition December 2008
11. Dziennik Ustaw RP - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia
18 marca 2019r w Sprawie Wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania
12. <http://ispe.org.pl/aneks-15-kwalifikacja-i-walidacja>



**Studenckie Koło Naukowe
„Synthesis”**

Strona Facebook

SKN Synthesis

