

# Kvalita liečiva

5.6.2012

SARAP, City hotel, Bratislava

Mgr. Marie Mlynárova, CSc.



## Kvalitné liečivo

- Kvalita lieku sa začína kvalitným liečivom,
- Ak nie je liečivo liekopisné – výrobca musí navrhnúť parametre a limity.

## Povinnosti výrobcu lieku

- Výrobca lieku je v prvom rade zodpovedný za kvalitu liečiva,
- **Vlastné špecifikácie liečiva** vypracované s ohľadom na výrobu kvalitného lieku,
- Na overenie úrovne výroby liečiva, či spĺňa kritéria SVP vykonať **priamy audit** u výrobcu liečiva, prípadne treťou osobou, ktorá je na taký audit kvalifikovaná,
- SVP certifikát národnej authority nenahrádza audit.

# Povinnosti výrobcu lieku

- **Pripravuje sa** usmernenie EMA: The Qualified Person Declaration Template,
  - Deklaráciu vyplní výrobca lieku,
  - Formulár na deklaráciu o harmonizácii výroby liečiva v zmysle pravidiel SVP,
  - v celom výrobnom reťazci,
  - pre každú šaržu liečiva,
  - predísť falšovaniu liečiv.
- Pozn.: anglická terminológia

# Požiadavky na liečivo v registračnej dokumentácii

- CPMP/QWP/297/97, platné od feb. 2005,
- Klasifikácia liečiv:
  - ☛ nové,
  - ☛ existujúce,
  - ☛ liekopisné.

## Liečivá podľa pôvodu

- Anorganické,
- Rastlinné drogy a prípravky,
- Biotechnologickou cestou pripravené liečivá,
- Organické látky izolované z ľudských alebo zvieracích tkanív,
- Organické látky syntetické, polosyntetické,
- Organické látky izolované z rastlín alebo mikroorganizmov,
- **Špeciálne usmernenia,**

# Požiadavky na **nové** liečivo

- Požiadavky v CPMP/QWP/130/96, Rev 1  
*„Chemistry of new active substances“*
- Dôkaz štruktúry:
  - ☛ elementárnou analýzou,
  - ☛ spektrálnou analýzou (IR, UV, mass, NMR),
  - ☛ roentgenovou analýzou kryštálov,
  - ☛ diskusia k optickej otáčavosti,
  - ☛ stereochemia liečiva,
  - ☛ opis syntézy,
- Fyzikálno-chemické vlastnosti
  - ☛ rozpustnosť, polymorfizmus, profil nečistôt

# Požiadavky na existujúce liečivo

- V princípe také isté ako pre nové liečivo,
- Dokazovanie štruktúry sa môže vypustiť, napr. ak sa identifikácia vykoná oproti dostatočne definovanému štandardu,
- Potenciálne množstvo zvyškových rozpúšťadiel prediskutovať a vhodné limity ustanoviť v súlade s usmernením ICH Q3C,
- Ak je liečivo opísané v liekopise tretej krajiny, podobne ako existujúce liečivo.



# Požiadavky na **liekopisné** liečivo

- Liekopisné znamená opísané v Ph. Eur., alebo v liekopise niektorého z členských štátov,
- Kvalita liečiva musí zodpovedať liekopisnej monografii, tj. rovnaké skúšky, rovnaké limity v špecifikáciach liečiva ako v liekopise,
- Na kontrolu kvality liečiva **možno** použiť metódy liekopisnej monografie (zvalidovať).

## Prezentácia kvality liečiva v reg. dokumentácii

- Kompletná časť 3.2.S.
- ASMF
- CEP
  - Iný dôkaz vhodnosti monografie na kontrolu liečiva:
    - > vhodnosť liekopisných metód prezentuje žiadateľ validáciou metódy na jeho produkt, predovšetkým pre skúšku na nečistoty,
      - > vyhlásenie, že nie sú potrebné ďalšie testy, lebo v priebehu syntézy nevznikli žiadne ďalšie potenciálne nečistoty nad limit 0,1%, prípadne nižší limit, ak by išlo o toxickú nečistotu,
      - > dôkaz, že vzorky liečiva boli poslané do komisie EP alebo národného liekopisu na spracovanie monografie

## Kompletná časť 3.2.S

- CTD formát registračnej dokumentácie,
- Notice to Applicants, Modul 3, Volume 2B, edition July 2003,
- 3.2.S.1 – 3.2.S.7

## 3.2.S.1 Všeobecné informácie

- INN názov, systematický chemický názov, iný názov,
- Štruktúrny vzorec, molekulárny vzorec, sumárny vzorec, relatívna molekulová hmotnosť,
- Opis vzhľadu, fyzikálnej formy, stereochemia, chiralita, geometrická izoméria (cis/trans, E/Z), fyzikálne charakteristiky,
- **Rozpustnosť, veľkosť častíc, polymorfizmus** – treba uviesť v dokumentácii aj keď je CEP
- Špeciálne usmernenia pre rastlinné liečivá, biologické liečivá, biotech. liečivá

## 3.2.S.2 Výroba liečiva

- Stručný a úplný opis jednotlivých krokov syntézy liečiva,
- Chemické liečivo - chemické reakcie v jednotlivých krokoch syntézy, názorný výrobný diagram,
- Rozpúšťadlá v jednotlivých krokoch syntézy, katalyzátory, reagensie, reakčné podmienky,
- Izolované medziprodukty,
- Výtťažnosť v jednotlivých etapách syntézy,

## 3.2.S.2.3 Kontrola kvality vstupných surovín

- Vstupná surovina (*starting material*) – tvorí najväčšiu časť molekuly budúceho liečiva,
- Reagencie musia spĺňať dostatočné parametre kvality,
- Špecifikácie k reagensiam musia byť opísané,

## 3.2.S.3.2 Nečistoty

- Nečistoty opísané v Ph. Eur. k danému liečivu, ak je,
- Vyššie limity, len ak sú nečistoty kvalifikované,
- Usmernenie ICH Q3A a Q3C,
- Ak ide o generikum – možnosť porovnania s originálom,
- Výsledky stabilitných štúdií – základ pre postavenie špecifikačného limitu,
- Pre zvyškové rozpúšťadlá v lieku sa nezužuje limit, ak je nízky výskyt, žiadateľ zdôvodní neuvádzanie rozpúšťadla v špecifikáciách,

## Genotoxické nečistoty 1/3

- Genotoxické látky majú schopnosť **ničiť DNA** a to vedie k tvorbe mutagénu alebo karcinogénu,
- Nečistoty, ktoré sa môžu logicky vyskytovať v liečive – zo syntézy, čistenia a skladovania – rozkladné produkty,
- Diskusia o potenciálne genotoxických nečistotách má byť súčasťou reg. dokumentácie,
- Preskúmať všetky reagensy (alkylačné činidlá), medziprodukty, ko-produkty,
- Čistiacími postupmi je treba sa takých látok zbaviť,



- EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 „*Guideline on the limits of genotoxic impurities*“, platný od 1.1.2007,
- Podkladom je 10 vedeckých prác,
- Potenciálne genotoxické nečistoty sú aldehydy, dusíkaté zlúčeniny – nitro- nitrózo, azidy, epoxidová štruktúra v molekule apod.,
- TTC (Threshold Toxicological Concern) = 1,5µg/človek/deň

# Genotoxické nečistoty 3/3

- Vysoko rizikové štruktúry – sú vylúčené z TTC prístupu – aflatoxiny, N-nitroso, azoxy-zlúčeniny. Tu musia byť predložené špecifické údaje o genotoxicite,
- Vyššia hodnota TTC môže sa akceptovať, ak pacient bude len v krátkodobej expozícii tejto nečistoty a pôjde o diagnózu s predpoveďou prežitia do 5 rokov,
- Výpočet špecifikačného limitu pre genotoxickú nečistotu:  
limit (ppm) =  $\frac{\text{TTC } (\mu\text{g/deň})}{\text{max. denná dávka liečiva (g)}}$

# Zvyškové rozpúšťadlá

z výroby liečiv, pomocných látok a liekov, Q3C (R5), od 08/2011

- Pri výrobe použiť čo najmenej škodlivé rozpúšťadlá,
- Rozpúšťadlá triedy 1 by sa nemali používať,
- Rozpúšťadlá triedy 2 by sa mali používať obmedzene v čo najmenšom množstve,
- Najmenej toxické sú rozpúšťadlá triedy 3, môžu sa použiť tam, kde je to potrebné,
- Bližšie vysvetlenie v prílohách 1 (liečivo), 2 (liek)

# Príloha 1 k ICH Q3C

## CPMP/QWP/450/03

1/3

### Príloha 1 (špecifikácie liečiva)

- Rozpúšťadlo tr. 1:

- ☛ Nemalo by sa používať pri výrobe liečiva, pomocnej látky a lieku, je neprijateľne toxické pre človeka a prostredie,

- ☛ Ak sa nedá nahradiť, množstvo striktne kontrolovať a zdôvodniť, napr. dosiahnuť vysokú úroveň čistoty liečiva len s rozp. tr. 1, alebo je vstupnou surovinou pri syntéze, napr. benzén,

- ☛ Musí byť ďalšími krokmi odstránené na prijateľný limit,

- ☛ Rozpúšťadlo je rutínne kontrolované v špecifikáciách liečiva,

- ☛ Prítomné ako vedľajší produkt pri výrobe iného rozpúšťadla (benzén v toluéne alebo acetóne), skúška na zvyškové rozp. sa nemusí vykonávať rutinne v liečive, ak:

- > limit v rozpúšťadle je tak nízky, že v liečive by jeho hladina bola hlboko pod limitom ICH Q3C,

- > ak nie je v liečive viac ako 30% špecifikačného limitu rozp. tr. 1,

- > špecifikácie na pôvodné rozpúšťadlo obsahujú test na rozp. tr. 1,

# Príloha 1 k ICH Q3C

CPMP/QWP/450/03

2/3

- Rozpúšťadlo tr. 2
- Ak sa použijú ako vstupný materiál, tak sa kontrolujú rutinne v liečive – musí spĺňať limity Q3C,
- Rozpúšťadlo použité v **poslednom kroku** syntézy musí byť **v špecifikáciách** a skúšané rutinne v liečive,
- Rozpúšťadlo použité pred posledným krokom syntézy sa nemusí rutinne skúšať, ak sa dokáže, že v liečive ho nie je viac ako 10% povoleného limitu v Q3C,
- Dôkazom musia byť výsledky z 3 za sebou vyrobených výrobných šarží liečiva, alebo 6 pilotných.

- Rozpúšťadlá sú použité pri výrobe lieku,
- V granulačnom roztoku, zmes na obaľovanie tabliet, transdermálne systémy, rozpúšťadlá pre polyméry,
- Validácia výrobného procesu nie je dôvod na vypustenie skúšky zo špecifikácií, ale na jeho nerutinne preverovanie (skip testing),
- Ak sa použije rozpúšťadlo tr. 3, môže sa do špecifikácií dať skúška na stratu sušením s limitom  $\leq 0,5\%$ .
- Prehodnotenie toxicity niektorých rozpúšťadiel ICH Q3C(R5) od 08/2011

# Nečistoty u liekopisných liečiv

## CPMP/QWP/1529/2004 1/2

- V Ph. Eur. je všeobecná monografia „**Substances for pharmaceutical use**“ č. 07/2009:2034 a všeobecný článok **5.10.** „**Control of impurities in substances for pharmaceutical use**“ 04/2012:51000.
- Niektoré „staré“ monografie nie sú v súlade s vyššie uvedenými,
- Používajú napr. TLC metódu, ktorá nemôže kvantifikovať nečistoty, namiesto HPLC,
- Neuvádzajú limit pre celkové nečistoty,
- Staré monografie je potrebné aktualizovať,

# Nečistoty u liekopisných liečiv

## CPMP/QWP/1529/2004 2/2

- Držiteľ alebo žiadateľ by mal využiť najnovšie vyvinuté techniky, ako požaduje zákon o lieku a, napr. pri požiadaní o CEP alebo predĺžení CEP, predložiť návrh na revidovanú monografiu,
- „Staré“ monografie sa nemôžu použiť na certifikáciu,



## Nečistoty v antibiotikách

- Usmernenie na posudzovanie nečistôt v antibiotikách je schválený QWP a postúpený na schválenie CHMP a publikovanie na EMA webovej stránke,
- Bude platiť pre nové antibiotiká a nový zdroj známeho antibiotika,
- Žiadateľ by mal preukázať, že už je antibiotikum v EU v registrovanom lieku a potom toto usmernenie nebude na liečivo platiť.

# 3.2.S.4.1 Špecifikácie liečiva

- samostatná prednáška

## 3.2.S.4.2 Analytické metódy

- Analytické metódy – vyvinuté na daný účel, verzia metódy je uvedená v špecifikáciách,
- Metódy musia kopírovať technický pokrok, obsoletné metódy nahrádzať výkonnejšími metódami, napr. TLC sa nahrádza metódou HPLC,
- Nepoužívať HPLC metódu ako limitný test,
- Nahrádzať metódy na laboratórnych zvieratách alternatívnymi metódami (R=Replacement, R=Reduction, R=Refinement of the use of animals in the quality control of vaccines,

## 3.2.S.4.4 Analýza šarží

- Analytické výsledky ilustrujú kvalitu vyrobených šarží, súlad so špecifikáciami,
- Overia sa navrhované špecifikačné parametre,
- Pre všetky navrhované parametre musia byť vložené výsledky, pokiaľ nie je diskusia a zdôvodnené vypustenie metódy,
- Veľkosť šarže, použitie šarže,

## 3.2.S.6 Obal liečiva

- Liečivo, ak sa nepoužije bezprostredne k výrobe lieku, musí byť chránené obalom,
- Obal musí byť stručne opísaný,
- Kvalita obalového materiálu, inertnosť,
- Extrahovateľné látky, absorbcia liečiva do obalového materiálu,
- Obal liečiva by mal byť opísaný aj v CEP, aj keď tam nebude čas re-analýzy uvedený (QWP, od 1.9.2011).

## 3.2.S.7 Stabilita liečiva

- Definované podmienky uchovávania podľa CPMP/QWP/609/96/Rev 2,
- Vhodné analytické metódy, opísané v 3.2.S.4.2,
- Výsledky z analýz šarží,
- Perióda/dátum pre opakovanie analýzy na overenie kvality liečiva,

- Revízia 3 sa pripravuje, konzultácie do 12.3.2012,
- ASMF je referenčný spis liečiva rozdelený na AP a RP,
- Pri registrácii na zostavovanie informácií o liečive,
- ASMF môže byť zaslaný do národnej autority len so žiadosťou o registráciu alebo o zmenu v registrácii,
- ASMF je vždy spojený s konkrétnym liekom.

- ASMF je možné použiť pre rastlinné liečivo,
- Nie je možné použiť na biologické liečivá (heparín, nadroparín,...),
- Obsah - v CTD formáte,
- Obsah AP musí byť dostatočne detailný a obširny, aby žiadateľ/držiteľ bol schopný zobrať zodpovednosť za požiadavky na kvalitu a kontrolu liečiva,
- Obsah RP je dôverný a nesmie byť prístupný žiadateľovi /držiteľovi, zasiela sa priamo autorite, obsahuje detaily o výrobe,



# ASMF — CPMP/QWP/227/02 Rev 1

od 8/04

3/4

- Držiteľ ASMF musí poskytnúť poslednú platnú verziu AP výrobcovi lieku, QOS na AP, pripraví QOS pre RP, ktorú zašle do DRA,
- „Letter of Access,, - Držiteľ ASMF dá povolenie nazrieť do dokumentu národnej autorite
- Zaslanie ASMF by malo byť zosynchronizované s podaním žiadosti – max. mesiac vopred,
- ŠÚKL tvorí zoznam zaslaných ASMF, kde je každému ASMF pridelené číslo, ak držiteľ ASMF požiada, informujeme ho o prijatí dokumentu a o pridelenom čísle (nerutinne - nedostatok personálu),
- Držiteľ ASMF je povinný upovedomiť MAH a DRA o zmenách v ASMF a MAH musí podať žiadosť o zmenu v reg.,
- V DCP/MRP procedúre držiteľ ASMF posiela dokument všetkým dotknutým autoritám.

- Špecifikácie liečiva žiadateľa sú v 3.2.S.4.1,
- Jeden dodávateľ liečiva - špecifikácie žiadateľa sú v princípe tie isté, ako výrobcu, ale môže vynechať nadbytočné skúšky, mal by pridať skúšku na veľkosť častíc, ak je to relevantné, môže si stanoviť širší limit, použiť modernejšiu metódu,
- Viacej dodávateľov liečiva – špecifikácie žiadateľa sú kompilované, uvedie rôzne limity, napr. pre reziduálne rozpúšťadlá, podľa dodávateľa,

# Posudzovanie ASMF

- **Zefektívnenie** posudzovania časti „S“ o liečive:
  - Zdieľanie posudkov k ASMF medzi agentúrami,

## CEP

- Ak CEP neobsahuje potrebné informácie, napr. dátum re-analýzy – autorita vyžiada stabilitné štúdie liečiva,
- Revízia CEP – podať žiadosť o zmenu,
- CEP môže byť vydaný aj na vodu pre injekciu.

# API z Japonska

- 11.3.2011, atómová elektráreň vo Fukushima Daiichi, zemetrasenie a tsunami,



# Deklarácia ku potravinám a krmivám

- Produkt musí mať deklaráciu, že:
- Bol zberaný a/alebo spracovaný pred 11.3.2011,
- Produkt pochádza z inej prefektúry ako: Fukushima, Gumma, Ibaraki, Tochigi, Miyagi, Yamagata, Niigata, Nagano, Yamanashi, Saitama, Tokyo a Chiba,
- a neobsahuje úroveň rádionuklidov I131, Cs134 a Cs 137 vyššiu ako je maximum určené Nariadením Euratom čís. 3954/87, Euratom čís. 944/89 a Euratom čís. 770/90,
- Formulár deklarácie – v prílohe k Nariad. čís. 297/2011, podpísané japonskou autoritou.

## Povinnosti dovozcu

- Dovožca musí colnici oznámiť 2 dni vopred dovoz produktu,
- Musí predložiť túto deklaráciu o vykonaní kontroly,
- Náklady na analýzu a opatrenia pri nevyhovujúcom výsledku znáša dovozca,

# Platnosť Nariadenia (EU) č. 297/2011

- Od 30. júna 2011,
- Bude sa mesačne predlžovať podľa získaných výsledkov analýz,



## Opatrenia požadované Európskou agentúrou pre lieky

- EMA pracuje spolu s európskymi a medzinárodnými regulačnými partnermi na monitorovaní a vyhodnocovaní rizika radioaktívnej kontaminácie v liekoch,
- Záver z pozorovania: riziko pre ľudské zdravie a zdravie zvierat, ak je nejaké, je veľmi malé (MHLW a MAFF),
- Agentúra preventívne preberá postupy a opatrenia z oblasti potravín a krmív,
- Držitelia sú zodpovední za zabezpečenie stálej rovnakej kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov,
- Držitelia, ktorých lieky sa čiastočne alebo kompletne vyrábajú v postihnutých prefektúrach musia zabezpečiť skúšanie produktov (liečiv, liekov, poloproduktov) na množstvo rádionuklidov I131, Cs134 a Cs137 skôr, ako ich budú exportovať z Japonska,
- Informácia z Japonska – len málo liečiv, liekov sa vyrába v postihnutých prefektúrach,
- Takýto postup je dočasný a záleží na ďalšom monitorovaní situácie.

# API v liekopise

- Všeobecný článok „*Substances for pharmaceutical use*“ – aktualizuje sa
- Výroba liečiva musí byť **v podmienkach SVP**,
- Ak liečivo sa spracováva s pomocnou látkou, pom. látka musí vyhovovať jej monografii, ak neexistuje, tak schváleným špecifikáciám. Takto spracované liečivo sa považuje za **medziprodukt** vo výrobe lieku,
- Ak špeciálna monografia neposkytuje vhodnú metódu na kontrolu liečiva z daného zdroja, vhodná metóda musí byť vyvinutá a zahrnutá do špecifikácií liečiva. Výrobca liečiva môže **požiadať o revíziu monografie**,
- Pre všetky liečivá v žiadosti o registráciu sa uplatňuje pokyn pre limity genotoxických nečistôt.

## Q11 vývoj a výroba API

- ICH pokyn **zatiaľ len v príprave**, step 4, 29.3.2012,
- Bude pokrývať vývoj a výrobu liečiva chemickej a biotechnologickej/biologickej podstaty, časť dokumentácie 3.2.S.2.2 – 2.6,
- Nepokrýva klinickú fázu vývoja ani vývoj po autorizácii lieku,
- Európska a americká časť pracovného tímu presadzuje zahrnutie aj nových pomocných látok, pretože je to v súlade s požiadavkou v Ph. Eur. na pom. látky, ktoré by mali byť požiadavkami na kvalitu na úrovni liečiv,

# Komunikácia so ŠÚKL

- Komunikácia cez oddelenie príjmu a koordinátorov,
- ASMF – priamo na oddelenie posudzovania kvality, p. Némethová.

**Ďakujem za pozornosť!**



# Pokyny EMA

- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/biological entities) draft koment. do 9/11
- Active Substance Master File Procedure prijaté Rev 1 od 8/04 konzult. Rev 2 nahradené Rev 3 koment. do 3/12
- Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier prijaté Rev 1 od 2/05
- Chemistry of New Active Substances prijaté Rev 1 od 2/04
- Chemistry of Active Substances (NtA) 3AQ5A prijaté od 10/87

# Pokyny EMA

- Investigation of Chiral Active Substances (NtA) 3CC29a prijaté od 4/94
  - Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products /Traditional Herbal Medicinal Products prijaté od 10/06 Rev 2 prijaté CHMP/CVMP 9/11
  - Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal products/Traditional Herbal Medicinal Products prijaté od 11/08
- 



# Nové usmernenie ICH Q3C(R5) od 8/11

- Uvedený zoznam rozpúšťadiel a trieda v prílohe 1
- Metóda výpočtu PDE (Permitted Daily Exposure)
- Prehodnotenie toxicity niektorých rozpúšťadiel:
  - ☛ THF pôvodne tr. 3, teraz tr. 2 (limit 720 ppm)
  - ☛ N-metylpyrolidón pôvodne 2 tr. (4840 ppm), teraz tr.2 (530 ppm)
  - ☛ kumén (izopropylbenzén) pôvodne tr.3, teraz tr. 2 (70 ppm)

Pozn.: pôvodné limity z Q3C, March 1998