

Špecifikácia liečiva

Predmet prednášky

- druhy liečiv /delenie podľa dostupných informácií/
- typy dokumentácie k liečivu
- kontrola liečiva výrobcom liečiva
špecifikácie, skúšobné metódy, validácia
- kontrola liečiva žiadateľom, výrobcom lieku
špecifikácie, skúšobné metódy, validácia

Kategórie liečiv :

nové liečivá / použité v lieku prvý raz, treba doložiť všetky informácie - vysoký odhad rizika/

známe liečivá, nepopísané v Ph.Eur. alebo v inom liekopise členského štátu, požiadavky sú totožné ako pre nové liečivo /

známe liečivá, popísané v Ph.Eur. alebo v inom liekopise členského štátu / **liekopisné liečivá** /, kontrola pomocou liekopisnej monografie, dokladajú sa informácie nad rámec liekopisnej monografie - odhad rizika menší, v používaní určitý čas, informácie o bezpečnosti a účinnosti sú dostupné /

Formy dokumentácie k liečivu :

- **CEP** /certifikát vhodnosti monografie Ph.Eur./
- **Plná charakteristika v časti S Modulu 3**, dodané ako súčasť dokumentácie k žiadosti o registráciu lieku /MA-marketing authorization/
- **ASMF/DMF** / active substance master file/drug master file /

CEP /len liekopisné liečivo/ :

Formou CEP žiadateľ demonštruje vhodnosť liekopisnej monografie pre kontrolu liečiva.

Výrobca liečiva podá žiadosť s dokumentáciou na posúdenie vhodnosti monografie Ph. Eur. pre ním použitý spôsob výroby EDQM /European Directorate for Quality of Medicines and HealthCare/ , ktorý po posúdení dokumentácie k liečivu vydá CEP.

Dôvody :

- iné výrobné miesto, výrobca
- odlišné cesty syntézy, čistiacie operácie, reagenty
- iné vyskytujúce sa nečistoty nedostatočne kontrolované liekopisnou metódou...

Obsah CEP :

- číslo certifikátu
- názov liečiva
- názov držiteľa
- výrobné miesto
- deklaráciu ku kvalite
- odkaz do monografie
- platnosť certifikátu

Individuálne dodatky v CEP k Ph.Eur. monografii :

- kritéria doplnených skúšok /hlavne organické nečistoty, zvyškové rozpúšťadlá/
- čas reanalýzy
- obal /od 1.9.2011 musí byť povinne udaný/
- deklaráciu k pôvodu použitých materiálov pri výrobe, SVP

Skúšky navyiac oproti liekopisnej monografii sú komisiou schválené i s validáciou a stávajú sa súčasťou špecifikácie liečiva.

Dokumenty s CEP predkladané agentúre :

- žiadateľ priloží kópiu poslednej verzie CEP spolu s **písomným uistením, že žiadne významné zmeny odo dňa jej schválenia neboli robené**
- postupy zvalidovaných skúšok, ktorých kritéria sú doplnené v CEP navyše oproti liekopisnej monografii /skúšky na zvyškové rozpúšťadlá, príbuzné organické látky/
- **výsledky analyzovaných šarží**
- **výsledky stabilítnej štúdie liečiva** /len, ak v CEP nie je uvedený čas reanalýzy liečiva/

Agentúra preverí platnosť CEP v databáze EDQM, posúdi dokumentáciu k liečivu, ktorá nebola schválená EDQM pri vydaní CEP

Plná charakteristika liečiva v časti S Modulu 3

Spôsob podávania požadovaných informácií o liečive /neliekopisnom, liekopisnom bez CEP /hlavne, ak žiadateľ o registráciu lieku je súčasne i výrobcom liečiva

V dokumentácii je potrebné uviesť časť „S“ pre každý zdroj liečiva .

Žiadateľ/výrobca predloží agentúre na posúdenie :

- základné informácie
- výrobu liečiva
- charakteristiku
- kontrolu liečiva
- informácie o referenčných materiáloch
- informácie o obale
- stabilitu liečiva

ASMF/DMF / active substance master file/drug master file referenčný spis liečiva /

Celý spis AP+RP) má dôverný charakter, bez písomného súhlasu držiteľa sa nemôže poskytnúť tretím osobám, poskytuje výrobcovi liečiva ochranu dôverných informácií duševného vlastníctva alebo „know-how“.

Žiadateľ/výrobca lieku predloží agentúre na posúdenie:

- Otvorenú časť /AP ASMF/

Výrobca liečiva zašle agentúre na posúdenie :

- Uzavretú časť /RP ASMF/
- Prílohy - Letter of access /oprávnenie pre odborníkov agentúry posúdiť dokument/,
- Cover Letter /sprievodný list k zmenám/
- *RP obsahuje informácie, ktoré držiteľ ASMF/výrobca liečiva/ považuje za dôverné, utajované i pred žiadateľom o registráciu lieku, výrobcom lieku.*

Špecifikácia liečiva

Špecifikácia

Záväzná norma kvality, ktorá je navrhnutá, odôvodnená žiadateľom/výrobcom a schválená liekovou agentúrou.

Zameriava sa na vlastnosti dôležité pre zabezpečenie produktu konštantnej kvality.

Ak v čase podávania žiadosti je k dispozícii obmedzené množstvo údajov, základom pri voľbe kritérií je zamerať sa na bezpečnosť a účinnosť.

Špecifikácia má byť identifikovaná kódom. Treba uviesť i v prípade liekopisného liečiva.

Špecifikácia predstavuje zoznam:

- skúšok
- kritérií, limitov
- odkazov na analytické postupy

*Pokiaľ je to vhodné, mali by byť navrhované **číselné hodnoty ako kritéria**, hlavne pre stupeň nečistôt, dôležité pri hodnotení priebehu štúdií stability , zisťovaní dosahovania štandardnej kvality výroby, porovnávaní výsledkov vyrobených šarží.*

Odkaz na Ph.Eur. odpovedá vždy poslednému vydaniu.

Specification xxx

Appearance: white or yellowish crystalline powder.

	limit	method
IDENTIFICATION		
A/ IR		in house zuv
B/ CI		in house zzz
PURITY		
pH	4.5 to 6.0.	
Heavy metals	maximum 10 ppm	Ph.Eur. 2.4.8.
Loss on drying	maximum 0.5 %	Ph.Eur. 2.2.32.
Sulphated ash	maximum 0.1 %	Ph.Eur.
Related substances.		in house xzx
specified identified impurity A,B,C,E	not more than 0.2 %	
specified unidentified impurity /Rt 3/	not more than 0.1 %	
any unspecified impurity:	not more than 0.1 %	
total: impurities	not more than 0.3 %	
Residual solvent		
Ethyl acetate	not more than 500ppm	in house ccs
ASSAY		
Content of drug substance	99.0 - 101.0 %	in house xzx

Špecifikačné skúšky rutinne vykonávané :

- opis
- fyzikálno-chemické vlastnosti
- totožnosť
- čistota
 - organické nečistoty
 - anorganické nečistoty
 - zvyškové rozpúšťadlá
 - mikrobiálna čistota / sterilita / endotoxíny
- obsah

Špecifikácia liečiva

Špecifické skúšky :

Závisia od vlastností liečiva, vychádza sa zo skúseností, vývoja, validácie.

Napr.

- **opticky aktívne, chirálne liečivo** – potvrdzuje sa i totožnosť a stereoisomerická čistota liečiva /v špecifikácii sú zaradené skúšky na optickú otáčavosť, bod topenia, HPLC na chirálnej stacionárnej fáze .../
- **polymorfné liečivo** sa vyskytuje v rôznych kryštalických formách, odlišných fyzikálnych vlastností. Povaha kryštalickej alebo amorfnej formy môže mať vplyv na použitie v lieku. Identifikuje sa kryštalická alebo amorfná forma /napr. skúšky bod topenia , IR, X-ray difrakcia, termická, optická analýza, Ramanova spektroskopia, NMR sú doplnené v špecifikácii/.
- **veľkosť častíc** u niektorých liečiv určených na použitie v pevných liekových formách má vplyv na rozpustenie, biologickú dostupnosť, stabilitu. V takých prípadoch sa skúška uvádza v špecifikácii a vykonáva.

Držiteľ ASMF/výrobca liečiva

- zdôvodňuje v dokumentácii navrhnutú špecifikáciu - skúšky, limity, metódy
- zdôvodňuje i vynechanie bežne požadovanej skúšky

/Napríklad - **mikrobiologické skúšky** u liečiv pri ktorých sa ukázalo počas vývoja, že nepodporujú mikrobiálnu životnosť alebo rast, **extrahovateľné látky** zo zásobníkov produktu, obalov, kde sa reprodukovateľne ukázalo, že buď extrahovateľné látky v liečive nie sú, alebo dosahujú hodnoty uznané ako bezpečné/.

Opis

Kvalitatívne vyhlásenie o skupenstve /pevné, kvapalné/ a farbe novej substancie. Ak sa hociktorá z týchto charakteristík mení počas skladovania, treba skúmať tieto zmeny a podniknúť patričné opatrenia.

Fyzikálno-chemické vlastnosti

Skúšky vhodné k charakteristike liečiva - bod topenia, indexu lomu, pH vodného roztoku.

Totožnosť

Dokazujú prítomnosť liečiva, majú byť schopné rozlíšiť liečivo od zlúčenín s veľmi blízkou štruktúrou, ktoré sa v ňom môžu vyskytovať.

Skúšky totožnosti musia byť **špecifické** (t.j. IČ spektroskopia). Identifikácia výhradne podľa chromatografického retenčného času jednou metódou HPLC,GC sa nepovažuje za špecifickú skúšku, ale je prijateľná kombinácia skúšok, použitie dvoch chromatografických postupov, kde je separácia založená na odlišných princípoch, či kombinácii testov /napr. HPLC / MS alebo GC / MS/

Ak liečivo je soľ, má byť zahrnutá i špecifická kontrola totožnosti pre ióny.

Obsah

Treba použiť „stability indicating“ metódu t.j. takú metódu, ktorá umožňuje stanoviť obsah liečiva bez príbuzných látok.

V mnohých prípadoch je možné použiť jeden totožný postup (t.j. hlavne HPLC) na stanovenie obsahu liečiva i nečistôt.

Ak je opodstatnené využitie nešpecifickej skúšky, ostatné analytické postupy treba navrhnuť tak, aby sa dosiahla celková špecifickosť.

Čistota

Je nepravdepodobné, že v čase podania žiadosti o registráciu lieku sú k dispozícii dostatočné údaje o nečistotách.

Diskutované sú vopred **potenciálne nečistoty** na základe výsledkov výskumu, vystavenia liečiva stresovým podmienkam /teplo, svetlo, vlhkosť/.

Typy nečistôt :

- vedľajšie produkty zo syntézy, vznikajúce pri vedľajších reakciách, nečistoty z východiskových látok, izoméry
- zvyškové rozpúšťadlá alebo reagenty
- stopové prvky z katalyzátorov alebo iných zdrojov
- degradačné látky

Druhy nečistôt

- **anorganické nečistoty** (soli, katalyzátory, ligandy, ťažké kovy)
- **zvyškové rozpúšťadlá** (organické a anorganické rozpúšťadlá použité pri výrobe alebo pri čistení)
- **organické nečistoty** (vstupné suroviny, medziprodukty, degradačné produkty)

Anorganické nečistoty – sú známe, nemení sa ich obsah, pri stanovení limitu sa vychádza z prípustnej dennej expozície, trvania liečby, cesty podania. Metódy - AAS, pre triedu 2 a 3 i nešpecifické metódy ako je napríklad kolorimetria.

Hodnotenie podľa možného rizika pre ľudské zdravie:

- **trieda 1 - kovy, bezpečnostne význame znepokojivé** -známe alebo podozrivé ľudské karcinogény, alebo látky zapríčiňujúce možnú inú významnú toxicitu, treba doložiť kvantifikáciu a identifikáciu.
- **trieda 2 - kovy, bezpečnostne slabo znepokojivé**, kovy nízkeho toxického účinku na ľudí, obecné dobre tolerované. Často prítomné v potravinových látkach alebo dostupných výživových doplnkoch.
- **trieda 3 - kovy, bezpečnostne minimálne znepokojivé bez významnej toxicity**. Bezpečnostný profil je známy.

Špecifikácia liečiva

Classification	Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation exposure *
	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (ng/day)
Class 1A: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt: 70 *
Class 1B: Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**	
Class 1C: Mo, Ni, Cr, V Metals of significant safety concern	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr (VI): 10
Class 2: Cu, Mn Metals with low safety concern	2500	250	250	25	
Class 3: Fe, Zn Metals with minimal safety concern	13000	1300	1300	130	

* see section 4.4 and the respective monographs. PDE = Limiting Daily Exposure, ppm = parts per million

GUIDELINE Specification Limits for Residues of Metal Catalysts CPMP/SWP/QWP/4446/00

5.jún 2012

Elena Malcherová, posudzovateľ kvality

Špecifikácia liečiva

Zvyškové rozpúšťadlá - pri stanovení limitu sa vychádza z prípustnej dennej expozície. Metódy GC, pri triede 3 i strata sušením, limit 0,5%.

Klasifikácia podľa rizika pre ľudské zdravie :

- **trieda 1- rozpúšťadlá, ktorým sa treba vyhýbať** /známe ľudské karcinogény, silno podozrivé ľudské karcinogény spôsobujúce ohrozenie životného prostredia/. Nemali by sa používať, akceptovateľné len na začiatku syntézy a z iných rozpúšťadiel. Musia byť identifikované a kvantifikované /benzén, chlorid uhličitý.../.
- **trieda 2- rozpúšťadlá, ktoré by sa mali obmedzovať** /negenotoxické zvieracie karcinogény, silno podozrivé ľudské karcinogény a spôsobujúce iné ireverzibilné toxicity, tiež rozpúšťadlá podozrivé z inej významnej ale reverzibilnej toxicity. Odpovedať musia konkrétnemu limitu. Pri výskyte v konečných stupňoch syntézy treba rutinnú kontrolu v liečive.
- **trieda 3- rozpúšťadlá s nízkym toxickým potenciálom** /rozpúšťadlá s nízkym toxickým potenciálom pre človeka.
- GUIDELINE for Residual Solvents CPMP/ICH/283/95-ICH Q3C (R3)

Organické nečistoty - môžu mať nepriaznivý účinok na zdravie, môže sa meniť ich obsah, pri stanovení limitu sa vychádza z prípustnej dennej expozície /PDE/

Uvádza sa v špecifikácii :

- **každá špecifikovaná identifikovaná nečistota** /individuálne uvedená a limitovaná nečistota, štrukturálna charakterizácia je známa /
- **každá špecifikovaná neidentifikovaná nečistota** /individuálne uvedená a limitovaná nečistota opakovane sa vyskytujúca, nepotvrdenej štruktúry, definovaná výhradne kvalitatívnymi analytickými vlastnosťami (t.j. chromatografickým retenčným časom...). /
- **nešpecifikovaná nečistota** nečistota limitovaná všeobecne schváleným kritériom, obsah pod identifikačným prahom, neuvádza sa individuálne
- **suma nečistôt** /sumarizované nečistoty na hladine väčšej ako je oznamovací prah/

Pri určení identifikačného a kvalifikačného prahu sa vychádza z maximálnej dennej dávky liečiva.
Kvalifikácia je potvrdenie biologickej bezpečnosti nečistoty

Špecifikácia liečiva

Organic Impurities

- Each specified identified impurity
- Each specified unidentified impurity
- Any unspecified impurity with an acceptance criterion of not more than ($\leq$) the identification threshold
- Total impurities

Attachment 1: Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Reporting Threshold ^{2,3}	Identification Threshold ³	Qualification Threshold ³
$\leq 2\text{g/day}$	0.05%	0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)
$> 2\text{g/day}$	0.03%	0.05%	0.05%

GUIDELINE Impurities in new Drug Substances CPMP/ICH/2737/99

Genotoxická nečistota

Spôsobuje zmenu genetického materiálu bunky, ide o škodlivinu s dlhodobým účinkom (roky až generácie).

Patria sem :

- mutagény
- karcinogény
- teratogény

GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES CPMP/SWP/5199/02EMEA/CHMP/QWP/251344/2006

Analytické postupy pre kontrolu liečiva majú byť:

- založené na najnovších výdobytkoch vedy a techniky
- liekopisné vždy, ak je to vhodné
- validované /nie je požadované pre liekopisné metódy/
- popísané detailne
- prevediteľné v inom laboratóriu

Validácia metód

- **potvrdenie vhodnosti metódy pre dané stanovenie daný účel**

Neliekopisné metódy musia byť vždy validované.

Špecifikácia liečiva

Validačné parametre

- **Špecifická** /specificity/ je to schopnosť metódy zmerať špecificky správne liečivo v prítomnosti iných látok, nečistôt.
- **Presnosť** /precision/ miera zhody medzi jednotlivými výsledkami metódy opakovane prevedenej na homogénnej vzorke liečiva
opakovateľnosť /repeatability/
stredná presnosť /intermediate precision/ totožné lab
reprodukovateľnosť /reproducibility/ iné laboratória org., medzilaboratórne štúdie
- **Správnosť** /accuracy/ vyjadruje odchýlku výsledkov metódy od správnej hodnoty t.j. odchýlku medzi očakávanou hodnotou a zistenou hodnotou.
- **Linearita** /linearity/ je to schopnosť metódy dávať výsledky úmerné koncentrácii skúšanej látky.
- **Rozsah** /range/ je to interval medzi dvomi hladinami koncentrácií skúšanej látky /vrátane nich/, v ktorom je látka meraná s takou presnosťou, správnosťou a linearitou ako dokladuje výsledkami validácia
- **Detekčný limit** /detection limit/ najnižšia detegovateľná koncentrácia skúšanej látky.
- **Kvantitatívny limit** /quantitation limit/ ide o najnižšiu koncentráciu skúšanej látky, ktorú možno zvolenou metódou stanoviť s prijateľnou presnosťou a správnosťou.
- **Robustnosť** – je to miera schopnosti metódy dávať správne, presné výsledky i pri menších zmenách pracovných podmienok.

Špecifikácia liečiva

- - táto charakteristika nie je normálne vyhodnocovaná
- + táto charakteristika je normálne vyhodnocovaná
 - /1/ v prípade, ak reprodukovateľnosť je vykonaná a overená medzi laboratóriami, reprodukovateľnosť v jednom laboratóriu sa nemusí overovať
 - /2/ nedostatok špecificnosti jednej analytickej metódy môže byť kompenzovaný ďalšou metódou
 - /3/ môže byť vyžadované v niektorých prípadoch
- udáva presne výsledok o obsahu skúšanej látky v analyzovanej vzorke.

PA/PH/OMCL (05) 47 DEF

Špecifikácia liečiva

Žiadateľ/ výrobca lieku k vlastnej kontrole liečiva dodaného od výrobcu liečiva musí mať vlastnú špecifikáciu liečiva, vlastné požiadavky na kvalitu liečiva, podľa toho si vyberá zdroje liečiva tak, aby spĺňali požiadavky na prípravu jeho lieku

Predkladá :

- špecifikáciu
- skúšobné metódy
- validácie
- analytické výsledky kontrolovaných šarží

Jeden dodavateľ liečiva

Špecifikácia žiadateľa o registráciu lieku môže byť identická so špecifikáciou v ASMF, špecifikáciou výrobcu liečiva. Žiadateľ nemusí akceptovať nadmerné technické požiadavky, zbytočne úzke limity špecifikácie alebo neaktuálne analytické metódy. Špecifikácia /skúšky naviac/, ktoré nie je súčasťou špecifikácie v ASMF musí byť doložená žiadateľom.. V prípade použitia rozdielnych metód, než sú uvedené v ASMF, musia byť tieto uvedené a validované.

Viac dodavateľov liečiva

Je potrebné doložiť jednu skompilovanú špecifikáciu identickú pre všetkých výrobcov liečiva s poznámkami .V tomto prípade je prípustné pre jeden parameter uvádzať v špecifikáciách viac akceptačných kritérií alebo analytických metód s vyjadrením (napr. v prípade zvyšku rozpúšťadiel „if tested“ ...) kto ju vykonáva, ktorý dodavateľ.

Špecifikácia liečiva

Záver :

Formy predkladania dokumentácie k liečivu : v závislosti od typu liečiva CEP, ASMF, komplet údaje v Module 3

Špecifikácie liečiva : CEP – špecifikácia odpovedajúca kritériam Ph. Eur., analytické metódy sú liekopisné, doplnené in house skúšky navyše v CEP /zvyškové rozpúšťadlá, príbuzné látky.../ posudzuje pri schváľovaní CEP vrátane validácie EDQM . Národná agentúra overí platnosť CEP.

ASMF, prípadne úplné údaje v Module 3 – špecifikácie a metódy in house, prednostne využívajúce všeobecné liekopisné validované analytické metódy , opis reagentov /rozpad, ťažké kovy, hmotnostná rovnorodosť,.../ a vlastné metódy /HPLC, DT.../ . Neliekopisné metódy výrobcu treba zvalidovať a popísať jednoznačne, aby boli prevediteľné v inom laboratóriu. Kritéria v špecifikácii navrhuje žiadateľ na základe vývoja, výroby a výsledkov stabilitných štúdií. Národná agentúra posudzuje špecifikáciu, metódy, validáciu ...t.j. celý dokument. V prípade pripomienok k uzavretej časti ASMF podáva informácie len výrobcovi liečiva predkladajúcemu ASMF. Vykonáva sa posudok ASFM samostatne.

Špecifikáciu liečiva, analytické metódy, validáciu metód, dosiahnuté analytické výsledky , RM – predkladá každý výrobca liečiva a tiež každý výrobca lieku /dokladuje vlastné analytické výsledky dosiahnuté pri kontrole liečiva pred výrobou lieku/.

Ďakujem za pozornosť.