

ŠPECIFIKÁCIE LIEKU

5.6.2012

SARAP, City hotel, Bratislava

Mgr. Marie Mlynárova, CSc.



Definícia špecifikácií

- Špecifikácie sú definované ako zoznam skúšok, akceptačných kritérií, tj. numerických limitov, rozsahov, alebo opisných kritérií a odkazov do analytických metód.

Špecifikácie lieku		
		kód, platné od
parameter	limit	Metóda, kód

Špecifikácie lieku

- Sú to **kritické normy kvality**, ktoré sú navrhnuté a zdôvodnené výrobcom lieku a schválené regulačnou autoritou,
- **Zmena špecifikácií** je predmetom žiadosti o zmenu,
- Špecifikácie lieku môžu byť navrhnuté:
pre prepustenie šarže a
pre čas použiteľnosti (stability),
- Pre liečivo sú len jedny špecifikácie plus dátum re-analýzy, ak sa nepoužije liečivo bezprostredne po syntéze.

Označenie špecifikácií

- Každý zoznam skúšok, limitov a metód **musí byť** identifikovateľný v kontrolnom laboratóriu, a teda **identifikovaný**: kódom, alebo dátumom, mal by byť podpísaný osobou zodpovednou za kvalitu,
- Usmernenie 3AQ11a, odsek 1.3 písm. c), pod tabuľkou, citát:
„Details should be given of specification reference number and signature and date of approval“.

Výber parametrov

- Závisí od liekovej formy,
- V zásade: vzhľad, identifikácia liečiv/a, obsah nečistôt, rozkladné produkty, rozpúšťadlá použité vo výrobe lieku, obsah liečiva alebo účinnosť,

Ďalšie skúšky

- **Dôkaz antimikrobiálneho agens, antioxidantu**
- **Dôkaz farbiva sa už nepožaduje**
- **Obsah antimikrobiálneho agens, antioxidantu**
- **Pevnosť, odolnosť voči oteru**
- **Priemerná hmotnosť a hmotnostná rovnorodosť**
- **Dávková rovnorodosť, obsahová rovnorodosť**
- **Nominálny objem**
- **Obsah vody a vlhkosti**
- **pH**
- **Distribúcia veľkosti častíc**
- **Mikrobiologická čistota**
- **Bakteriálne endotoxíny**
- **Sterilita**
- **Voľným okom neviditeľné častice, viditeľné častice**
- **Osmolarita**

- **Čas rekonštitúcie, redisperzibilita**
- **Funkčnosť dávkovača, veľkosť dávky, rovnomernosť dávkovania**

Opis, totožnosť

- **Opis vzhľadu lieku:** lieková forma, farba, tvar, hrany, poliacca ryha/križ, zápach, viskozita, čírosť,
- **Totožnosť:** dôkaz liečiva špecifickou metódou (IČ), dôkaz jednou chromatografickou metódou sa nepovažuje za špecifický, kombinácia dvoch metód s rôznym chromatografickým princípom (HPLC/UV a HPLC/MS) je akceptovateľná,

Obsah liečiva

- Špecifická metóda, „*stability – indicating*“,
- Jedna metóda pre stanovenie obsahu liečiva a súčasne príbuzných látok,
- Ak sa použije nešpecifická metóda, musia sa použiť ďalšie podporné metódy, aby výsledok zodpovedal špecifickým podmienkam skúšania (**titračná metóda plus skúška na príbuzné látky**),

Nečistoty

- Organické, anorganické, rozkladné produkty, nečistoty pochádzajúce z výroby lieku, zvyškové rozpúšťadlá z výroby lieku,
- Limit má byť stanovený pre jednotlivé známe, jednotlivé neznáme a celkové nečistoty,
- Nečistoty pochádzajúce **zo syntézy liečiva** sa sledujú v kontrole liečiva (špecifikácie liečiva),
- Limity sa odvodzujú od výsledkov analýzy šarží, pričom sa maximálny limit riadi pokynom ICH Q3B,
- V čase registrácie lieku je možné limit rozumne nadsadiť avšak pri výsledkoch stanovenia príbuzných látok, napr. 2 známe po 0,05%, jedna neznáma 0,08%, nie je možné akceptovať limit pre celkové nečistoty 1,5%.

Disolúcia

- Pre **pevné liekové formy** (tbl, cps, TTS, peletky,...)
- Pre formy s **okamžitým uvoľňovaním** - jednobodový disolučný test,
- Pre formy s **postupným alebo riadeným uvoľňovaním**, acidoresistentné formy – viacbodový disolučný test, v dvoch médiách, v médiu s etanolom 5%, 10% a 20%,
- *Q&A, Part 2, Quality, EMA - website*
*„Where there are scientific grounds that the defined-release characteristics of the oral drug may be adversely affected by the presence of **alcohol**, then alcohol physico-chemical incompatibility should be considered by the applicant. This would apply to all oral prolonged (and delayed and modified) release products“.*

Disolúcia

- Je dôležité vyvinúť **disolučnú metódu**, ktorá rozlíši medzi „dobrou“ šaržou a „zlou“ šaržou lieku, ak dôjde neočakávane vo výrobnom procese k chybe a liečivo nebude konzistentne dostupné,
- Predovšetkým v tabletách s okamžitým uvoľňovaním tieto zmeny v rýchlosti uvoľňovania môžu mať významný dopad na účinok lieku.

Disolúcia

- **Test disolúcie** ako nástroj pre rozlíšenie nesprávne vyrobenej šarže – aj pre liekové formy s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním,
- Množstvo uvoľneného liečiva v jednotlivých časových bodoch sa nesmie líšiť o viac ako $\pm 10\%$ deklarovanej hodnoty,
- **Širšie rozpätie musí byť zdôvodnené bioekvivalenčnou štúdiou,**
- Limit pre disolúciu u generických liekov sa odvodzuje od výsledkov DT zo šarží (Orig, gen.) použitých v BEQ štúdii,
- Ak je disolúcia rýchlejšia ako požaduje liekopis pre formy s okamžitým uvoľňovaním, tak aj pre generikum treba limit zúžiť,

Disolúcia

- Metóda disolúcie **pre všetky sily je nemenná**; môže sa však niekedy líšiť od sily k sile, napr., ak liečivo je veľmi málo rozpustné,
- Disolučný test je vhodný aj pre suspenzie,

Rozpad

- Pre liečivá rýchlo rozpustné v pH 1,2; 4,0 a 6,8, kde lieková forma je kompletne rozpustená v objeme **do 250 ml**, je možné zaradiť skúšku na **rozpad namiesto disolúcie.**

Rozpad

- Skúška na rozpad je dôležitá z hľadiska **bezpečnosti lieku** – napr. tablety by sa mali riadne rozpadnúť, aby nespôsobovali podráždenie pažeráka, tým, že sa tam tableta prilepí a nerozpadá sa na pôvodný granulát,

Dávková rovnorodosť

- 14 March 2012, EMA/CHMP/CVMP/QWP/185278/2012
- Ako demonštrovať súlad s všeobecným článkom Ph. Eur. **2.9.40 Dávková rovnorodosť**?
- Z hľadiska kvality sa všeobecný článok 2.9.40 Dávková rovnorodosť považuje za rovnocenný s všeobecným článkom 2.9.5 a 2.9.6. Oba pôvodné všeobecné články sú stále v Ph. Eur. a je možné sa na ne odvolávať. Je to ponechané na rozhodnutí žiadateľa.

Modifikované liekové formy

- **CPMP/QWP/604/96 od 01/2000**
- Perorálne s predĺženým uvoľňovaním,
- Formy s oneskoreným uvoľňovaním,
- Transdermálne náplasti (TTS),



Špecifikácie

- Minimálne 3 časové body,
- Zavčasu, aby sa vylúčilo **dose dumping** (20 – 30%),
- Časový bod, ktorý zachytí tvar krivky (50%),
- Zabezpečí maximum uvoľneného množstva (viac ako 80%),
- Variabilita v časovom bode +/- 10% deklarovaného množstva.

ICH Q4B

- V rámci harmonizácie **liekopisných analytických postupov a kritérií** v troch svetových regiónoch bol vypracovaný pokyn Q4B, ktorý podporuje harmonizáciu liekopisných metodických textov,
- Harmonizáciu vykonáva skupina PDG (Pharmacopoeial Discussion Group).
- PDG pozostáva z predstaviteľov EDQM, MHLW Japan a USP Convention.
- Pokyn zabezpečuje zjednodušenie prijatia APAC (Analytical Procedures and/or Acceptance Criteria) regulačnými autoritami,
- Pripravené návrhy APAC prvých 11 všeobecných textov:

disolúcia	rozpad	obsahová rovnorodosť
hmotnostná rovnorodosť	užitočný objem	viditeľné častice
sterilita	mikrobiologická kvalita	bakteriálne endotoxíny
síranový popol/zvyšok po spálení		čírosť a farba

Nominálny objem

od 12/08

- **Extractable volume** – extrahovateľný objem – **nominálny objem,**
- minimálne nominálny objem (s injekčnou striekačkou, 2,5 cm ihla)

„Parametrické prepúšťanie“

- „**Real Time Release Testing**“ pôvodne „*Parametric Release*“,
- Kvalita lieku je zakotvená v špecifikáciách pre prepúšťanie lieku,
- Parametrické prepúšťanie je systém prepúšťania šarží založený na **informáciách zozbieraných v priebehu výrobného procesu** (meranie niektorého parametra) a **zabezpečenia SVP**,
- Pred prepustením nie je nutné vykonať všetky skúšky v špecifikáciách,
- Systém založený na validácii výrobného procesu a zhrnutí/prehľadu dokumentácie z monitorovania výroby,
- Parametrické prepúšťanie je v súlade s Ph. Eur.:
General Notices 04/2012:10000,
všeobecný text 5.1.1 a 5.1.9.

„Parametrické prepúšťanie“

- *5.1.1 „Methods of preparation of sterile products“ in Ph. Eur.:*

Ked' sa použije plne validovaná terminálna **sterilizácia parou, suchým teplom alebo ionizáciou**, môže sa použiť parametrické prepúšťanie a národná autorita to **môže** schváliť.

„Parametrické prepúšťanie“

- **Terminálna sterilizácia,**
- Vykonaná v **konečnom obale,**
- Prepustenie každej šarže je závislé od úspešnej demonštrácie, že sterilizačné **podmienky boli dodržané** - teplota, čas a tlak, sledované overenými zariadeniami.

Real Time Release Testing (RTRT)

- Usmernenie EMA/CHMP/QWP/811210/2009, od apríla 2012,
- Aktualizovaný prístup zahŕňa nie len skúšanie sterility u terminálne sterilizovaných liekov, ale aj ďalšie parametre, pričom koncept je podporovaný pokynmi ICH Q8, Q9 a Q10.

- **Priebežné testovanie:**
 - ☛ obsahu liečiva,
 - ☛ polymorfizmu,
 - ☛ obsahu vody,
 - ☛ homogenity zmesi,
 - ☛ veľkosti častíc,
 - ☛ disolúcie,
- Metódy: vibračná spektroskopia (NIR), Ramanova spektroskopia a ďalšie,
- Aj parametre pre RTRT musia byť uvedené **v špecifikáciách pre prepustenie lieku.**

RTRT

- Systém je založený na poznaní produktu, výrobného procesu a jeho kontrole,
- Systém vychádza z myšlienky, že za určitých okolností a vhodnej kombinácii **kontrol procesu** spolu s preddefinovanou kvalitou spracovávaných materiálov, **môže** zaistiť lepšiu kvalitu, ako koncové skúšanie.

RTRT

- Vyžaduje **spoluprácu** posudzovateľa kvality a inšpektora SVP,
- Chemické aj biologické liečivá/lieky,
- Nepoužíva sa pre šarže na klinické skúšanie,
- RTRT môže byť uvedené ako súčasť žiadosti o registráciu, alebo žiadosti o zmenu, pričom musí byť dokázané, že sú dokonale známe kritické rysy výroby produktu. V oboch prípadoch systém riadenie rizika musí byť dostatočne preukázaný,
- Primárne posudzuje posudzovateľ kvality, ktorý dozerá na produkt,
- Inšpektor kontroluje systém,
- Ak sa držiteľ chce vrátiť ku koncovému skúšaniu – žiadosť o zmenu,

Q8 Farmaceutický vývoj od 11/08

- Pokyn navrhuje obsah časti 3.2.P.2 **pre prvú žiadosť o registráciu,**
- **Pre žiadosť o zmenu** s aktualizáciou informácií z priebehu života lieku,
- Je to základ pre riadenie rizika kvality,
- Kvalita lieku závisí od formácie dizajnu kvality, nie od skúšania lieku,
- „**Design space**“ navrhuje žiadateľ a schvaľuje autorita.

Q8 Farmaceutický vývoj od 11/08

- Pokiaľ sa parametre nachádzajú v tomto priestore, zmenu netreba. Ak sa pracuje mimo rozsah, treba podať zmenu.
- Redukcia žiadostí o zmeny,
- Redukcia koncových analýz,
- Navýšenie „Overages“ sa veľmi nepodporuje v „Design space“
- PAT = *Process Analytical Technology* = analyzovanie a kontrola produktu v priebehu výroby v daných kritických časových bodoch procesu,

Q8 Farmaceutický vývoj od 11/08

- Kritické parametre:
- totožnosť,
- sila,
- čistota.

Q9 Riadenie rizika kvality

- Riziko je definované ako **kombinácia pravdepodobnosti výskytu chyby a jej závažnosti**,
- Riziko v **kvalite** je len časť **celkového rizika**,
- Treba pochopiť, že kvalita lieku môže byť **riadená celý život lieku** tak, že atribúty dôležité pre kvalitu lieku zostávajú konzistentné s tými hodnotenými v klinických štúdiách,
- Prístup cez efektívne riadenie rizika kvality môže zaistiť vysokú kvalitu lieku spôsobom proaktívne identifikovať a kontrolovať potenciálny problém v kvalite už vo farmaceutickom vývoji a vo výrobe.

Q9 Riadenie rizika kvality

- Efektívne riadenie rizika kvality môže umožniť lepšie a **informovanejšie rozhodnutie**, môže poskytnúť autoritám väčšiu istotu, že firma vie riadiť potenciálne riziko a vie účinne konať.

Q10 Farmaceutický systém kvality

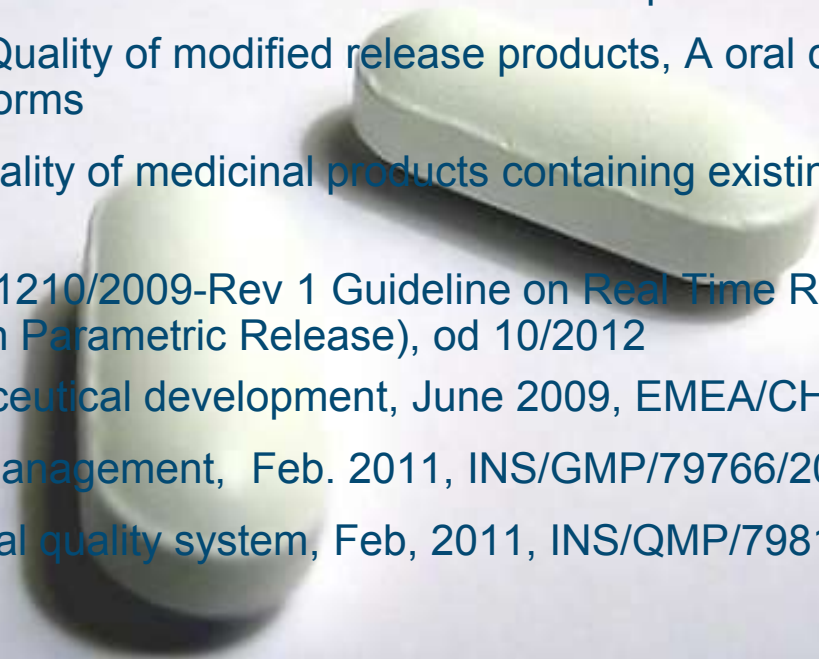
- Prezентuje model efektívneho systému riadenia kvality vo farmaceutickom priemysle,
- Založený na konceptoch kvality ISO (International Standards Organisation), požiadavkách SVP a súladu s ICH Q8 a ICH Q9,
- Implementácia ICH Q10 v živote lieku má zjednodušiť inováciu a zlepšiť vzťah medzi vývojom a reálnou výrobou lieku,
- Q&A dec. 2009

Ďakujem za pozornosť!

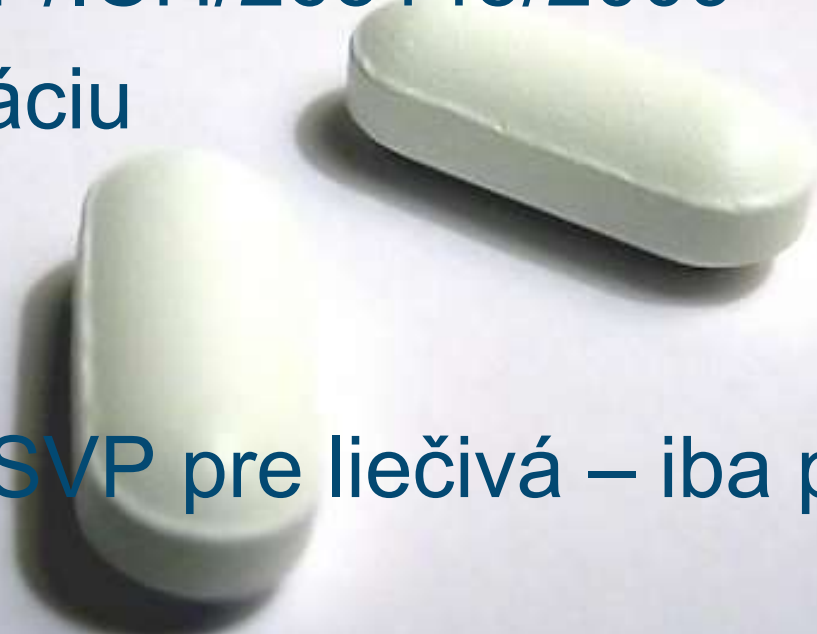


Pokyny EMA a Ph. Eur.

- ICH Q6A Specifications: chemical substances, od 05/2000
- ICH Q6B Specifications: biotechnological/biological products, od 09/1999
- 3AQ11a Specifications and control tests on the finished product
- CPMP/QWP/604/96 Quality of modified release products, A oral dosage forms, B. transdermal dosage forms
- Assessment of the quality of medicinal products containing existing/known active substance
- EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev 1 Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release), od 10/2012
- ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development, June 2009, EMEA/CHMP/167068/2004
- ICH Q9 Quality risk management, Feb. 2011, INS/GMP/79766/2011
- ICH 10 Pharmaceutical quality system, Feb, 2011, INS/QMP/79818/2011
- ICH Q4B prílohy
- General notices Ph. Eur. 01/2008:10000



ICH guideline Q8, Q9 a Q10 Q&A

- Dec 2010
 - EMA/CHMP/ICH/265145/2009
 - Pre informáciu
- 
- Pozn.: Q7 SVP pre liečivá – iba pre info