



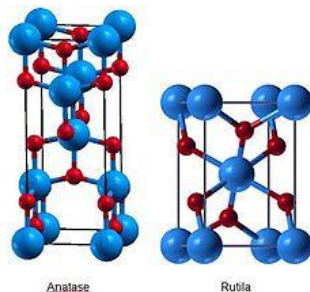
## Oxid titaničitý, fluorované skleníkové plyny, PFAS

Ing. Blanka Hirschlerová  
Ředitelka odboru posuzování farmaceutické dokumentace

## O čem budu mluvit

- 👁 Oxid titaničitý
- 👁 Fluorované skleníkové plyny
- 👁 PFAS
- 👁 Shrnutí

## TiO<sub>2</sub> – oxid titaničitý



- 6.5.2021 European Food Safety Authority (EFSA) vydává informaci týkající se závěrů posouzení bezpečnosti doplňku stravy oxidu titaničitého (TiO<sub>2</sub>), kde uvádí, že na základě dostupných studií nelze vyloučit genotoxicitu látky, a proto není možné oxid titaničitý považovat za bezpečný jako potravní přísadu.

[Titanium dioxide: E171 no longer considered safe when used as a food additive | EFSA \(europa.eu\)](#)

- EK žádá EMA o provedení analýzy využití TiO<sub>2</sub> v léčivých přípravcích a dopadů na dostupnost v případě nutnosti odstranění TiO<sub>2</sub>
- 8.9.2021 Evropská komise (EK) přijímá analýzu EMA

## TiO<sub>2</sub> – oxid titaničitý

- 👁 14.1.2022 vchází v platnost nařízení (EU) 2022/631, kde je uvedeno přechodné povolení oxidu titaničitého v léčivech s tím, že výrobci mají zkoumat možnosti k nahrazení TiO<sub>2</sub> jinou látkou.
- 👁 V tomto nařízení jsou pak uvedeny další milníky přechodného období:
  - 5.8 2023 EK požádalo EMA o vypracování aktualizované analýzy
  - Duben 2024 – EMA předkládá finální aktuální zprávu
  - **7.2.2025 – EK rozhodne o statutu TiO<sub>2</sub> v léčivech**
- 👁 V mezidobí probíhaly diskuse a spolupráce s průmyslem, hlavní setkání proběhlo 16.10.2023, na přípravě odpovědí na otázky k TiO<sub>2</sub> se podílely za průmysl následující asociace a skupiny AESPG, EFPIA, Medicines for Europe, TiO<sub>2</sub> Alternatives Consortium, IPEC Europe, EUCOP, AnimalhealthEurope, and Access VetMed industry trade associations.

## TiO<sub>2</sub> – oxid titaničitý: Otázky EK na EMA

### **Question 1: The feasibility of alternatives to replace TiO<sub>2</sub>, without negatively impacting the quality, safety and efficacy of medicines.**

TiO<sub>2</sub> is an inert material that gives film coatings and capsules an effective opacity and protection from UV light. It allows the rapid development of consistent product colour regardless of the core colour and condition of the formulation, and regardless of the manufacturing process parameters used or the scale of production. One of its advantages is that it makes the coating process and resulting product very consistent and predictable.

In order to identify a suitable replacement, the material or combinations of materials must meet as many of these characteristics as possible, otherwise the quality of the resulting finished medicinal product is likely to be negatively impacted.

The evidence confirms that for some medicines, the use of TiO<sub>2</sub> as an excipient can be critical to safety and efficacy (e.g. as an opacifier to protect from light and prevent degradation, or to ensure that the minimal amount to coating is used to enable tablet dissolution).

## TiO<sub>2</sub> – oxid titaničitý: Otázky EK na EMA

- Question 2: If the feasibility is confirmed, the impact on the availability of medicinal products, taking into account the number of medicinal products in which titanium dioxide is used. EMA should also take into account considerations to help define a reasonable transition period for the phasing out of TiO<sub>2</sub> in all or specific uses in medicines covered by the scope of colouring matters.

### Conclusion

Despite extensive efforts by the pharmaceutical industry to investigate a number of alternative formulations the feasibility of replacing TiO<sub>2</sub> cannot be confirmed without negatively impacting the quality, safety and efficacy of medicines.

Industry investigations to date have shown that removal of TiO<sub>2</sub> is only likely to be feasible for a very small percentage of existing products (<< 5% of human and veterinary products) and that there is no simple 1:1 replacement for TiO<sub>2</sub>.

TiO<sub>2</sub> is present in approximately 91000 human medicinal products and 1200 veterinary medicinal products.

## TiO<sub>2</sub> – oxid titaničitý

👁️ Finální zpráva EMA zejména uvádí, že:

- Podklady uvedené průmyslem potvrzují, že použití TiO<sub>2</sub> jako pomocné látky je kritické vzhledem k bezpečnosti a účinnosti přípravků
- Není možné pro všechny přípravky plošně odstranit nebo nahradit TiO<sub>2</sub>
- Při vývoji přípravků bez TiO<sub>2</sub> se bude narážet na technické problémy
- Nahrazení TiO<sub>2</sub> povede k problémům v logistice, jak na straně průmyslu, tak regulačních autorit. Pravděpodobná je také nedostupnost přípravků během prováděných změn ve složení.
- „TiO<sub>2</sub> free“ léčiva budou požadována pouze v EU a ne globálně, což opět může vést k opuštění EU trhu a výpadkům

## Fluorované skleníkové plyny

**NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2024/573 ze dne 7. února 2024 o fluorovaných skleníkových plynech, o změně směrnice (EU) 2019/1937 a o zrušení nařízení (EU) č. 517/2014**

### Článek 12 Označování a informace o výrobku a zařízení

Následující výrobky a zařízení, jež obsahují fluorované skleníkové plyny nebo jejichž provoz je na těchto plynech závislý, mohou být uváděny na trh, následně dodávány nebo poskytovány jakékoli jiné osobě pouze tehdy, jsou-li označeny jako:

F) aerosolové rozprašovače obsahující fluorované skleníkové plyny, včetně inhalátorů odměřených dávek;

Na štítku požadovaném podle odstavce 1 musí být uvedeny tyto informace:

- údaj o tom, že výrobek nebo zařízení obsahuje fluorované skleníkové plyny nebo že jejich provoz je na takových plynech závislý;
- název fluorovaných skleníkových plynů za použití uznávaného průmyslového označení, nebo není-li toto označení k dispozici, chemického názvu;
- od 1. ledna 2017 množství fluorovaných skleníkových plynů obsažených ve výrobku nebo zařízení nebo množství fluorovaných skleníkových plynů, pro jaké je zařízení určeno, vyjádřené hmotností a ekvivalentem CO<sub>2</sub>, a potenciál globálního oteplování těchto plynů.

**Nařízení vchází v platnost 1.1.2025**



## Fluorované skleníkové plyny

Komunikace od EMA na EK - dopad nařízení

- ☉ Nařízení se týká všech výrobků a z léčivých přípravků je tu dopad na inhalátory odměřených dávek (MDI)
- ☉ 6 centralizovaně registrovaných přípravků obsahujících jako hnací plyn norfluran (HFA-134a, or 1,1,1,2-tetrafluoroethane)
- ☉ Více jak 370 národně registrovaných přípravků obsahujících jako hnací plyn látky: norfluran, apafluran, dichlordifluormethan, trichlorfluormethan

## Fluorované skleníkové plyny

### Zásadní otázky

👁 Umístění informace na vnitřní i vnější obal, umístění QR kódu

Návrh EMA uvést pouze v příbalové informaci a na vnějším obalu odkaz na PI

👁 Nařízení nerozlišuje mezi LGWP a HGWP

bude řešeno následně během implementace

👁 Výjimka z požadavku na překlady

Článek 63 Směrnice 2001/83/EC o léčivech o výjimce na překlad není aplikovatelný – nutná diskuse s EK

👁 Dopad na pacienty

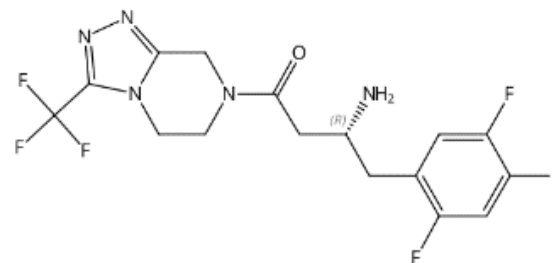
Může povědomí pacientů o problému skleníkových plynů ovlivnit ochotu používat léčivé přípravky?

## PFAS

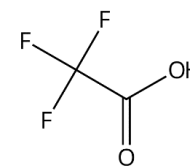
### Co jsou PFAS?

Per- a polyfluoroalkylované látky (PFAS) tvoří velkou skupinou syntetických chemických látek, které jsou široce používány v celé společnosti a nacházejí se v životním prostředí. Všechny obsahují vazby mezi uhlíkem a fluorem, které patří mezi jedny z nejsilnějších chemických vazeb v organické chemii.

Každá chemická látka, která obsahuje i jen jednu skupinu  $-CF_3$  nebo  $-CF_2$  je PFAS



Sitagliptin



TFA  
Trifluoroacetic acid

## PFAS

### Proč o nich mluvíme?

👁 22.3.2023 ECHA (Evropská chemická agentura) zveřejnila dokument, kde navrhla rozšíření zákazu na celou škálu PFAS, s 6 měsíční dobou k veřejné konzultaci s plánem platnosti od roku 2027

*V návrhu byla uvedena výjimka pro léčivé látky bez omezení platnosti*

👁 Během veřejné konzultace bylo zasláno více než 5600 komentářů

👁 13.3.2024 ECHA upřesňuje další kroky k vypořádání komentářů

## PFAS

### Dopady

- 🕒 Léčivé látky, které jsou podle definice zařazeny pod PFAS a přípravky z nich
- 🕒 Vývoj léčivých látek podle definice PFAS a jejich výroba - základní chemická syntéza se bez použití PFAS neobejde
- 🕒 Výroba léčivých látek bez PFAS: použití PFAS v syntéze jako činidla, rozpouštědla nebo jako katalyzátory
- 🕒 Fluorované polymery – použití jako zařízení ve výrobních linkách – potrubí, antiadhesivní úprava povrchů reaktorů (teflon), jednorázové prostředky jako filtry, vaky
- 🕒 Kontrola kvality přípravků např. činidla, nástroje, přístroje
- 🕒 Analytické metody např. HPLC použití TFA
- 🕒 Obalový materiál, zdravotnické prostředky

## PFAS

### Dopady restrikce výroby, uvádění na trh a použití PFAS

- 👁️ Zákaz použití PFAS může vést k zastavení výroby léčivých přípravků na území EU
- 👁️ Nebude možný vývoj nových látek a přípravků
- 👁️ Nebudou probíhat klinické studie na území EU
- 👁️ Přechnodné období 7 let není dostačující pro změnu výroby a následně schválení regulačními autoritami



## Shrnutí

- ☉ Všechny uvedené látky a skupiny látek mají společného jmenovatele: návrh na jejich omezení, nebo i zákaz, případně požadavky na informace uváděné na obalech
- ☉ Pro všechny případy probíhá konzultace a konečné rozhodnutí EK není dosud známé
- ☉ Všechny návrhy znamenají v budoucnu zátěž zejména pro farmaceutické firmy, ale následně i pro regulační autority

***Půjde skloubit ochranu životního prostředí a vývoj, výrobu a dostupnost léčivých přípravků na území EU smysluplnou legislativou ?***



**DĚKUJEME ZA POZORNOST**

**STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

**[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)**