

STANOVENÍ TĚŽKÝCH KOVŮ A KOVOVÝCH REZIDUÍ V ČL 2017

14.11.2017

doc. PharmDr. Ludmila Matysová, Ph.D.

Katedra analytické chemie FaF UK

ČL 2009 – Kapitola 2.4.8

Limitní zkouška na **Těžké kovy**
Metody A-H

- **ve většině článků**

ČL 2017

Limitní zkouška na **Těžké kovy**

**Vyřazena z 749 článků
(všechny články kromě veterináří)**

ČL 2017

Kapitoly (Překlady z Ph.Eur 9.0)

**2.4.20 - STANOVENÍ ELEMENTÁRNÍCH
NEČISTOT**

5.20 – ELEMENTÁRNÍ NEČISTOTY

ČL 2017

2.4.20 - STANOVENÍ ELEMENTÁRNÍCH NEČISTOT

Úvod

Postupy

-příprava vzorku

-měření (metoda, způsobilost systému, validační požadavky)

ČL 2017

5.20 - ELEMENTÁRNÍ NEČISTOTY

(synonymum *Rezidua kovových katalyzátorů nebo reakčních kovových činidel*)

stručné shrnutí pokynu Q3D ICH

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Ph.Eur. + USP + JP

Q3D Elemental Impurities

Guidance for Industry

U. S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

September 2015
ICH

I. Úvod

- vznik nečistot v LP
- stanovení PDE (povolená denní dávka)
- uplatnění analýzy rizik na kontrolu nečistot v LP

Formulace o tom, že uvedené pokyny jsou *„právně nevymahatelné“*.

II. Rozsah

-týká se nových hotových LP (drug products)
a nových LP

-týká se i LP, obsahujících proteiny,
polypeptidy, jejich deriváty a produkty,
jejichž jsou složkami, dále syntetické
polypeptidy, polynukleotidy a oligosacharidy

-nevztahuje se na rostlinné produkty,
radiofarmaka, očkovací látky, buněčné
metabolity, produkty DNA, buňky, plnou
krev....

-netýká se případů genové terapie, buněčné
terapie a tkáňového inženýrství

-netýká se přípravků ve fázi klinického
zkoušení

III. Bezpečnostní hodnocení potenciálních elementárních nečistot

A. Perorální, parenterální a inhalační cesty podání

- odkaz na metody stanovení PDE (příloha 1)
- příloha 2 - aplikace na léčivé přípravky
- příloha 3 - posouzení bezpečnosti (kritická studie pro stanovení PDE, parametry, které je možno /nutno hodnotit)
- způsoby výpočtů PDE, pokud není dostatek informací ke konkrétní nečistotě

B. Jiné cesty podání

-způsoby posuzování a zjišťování PDE, uvedené výše se mohou aplikovat i na tyto cesty podání – vychází se většinou z perorálních PDE (není ale pravidlem, mohou se použít i ostatní), obecně jsou zde mírnější limity

C. Odůvodnění v případě, kdy zjištěné PDE jsou vyšší, než zavedené

- případy, kdy lze toto akceptovat
(přerušované dávkování, krátkodobé dávkování – 30 dnů a méně, specifické případy – ohrožení života apod.)**
- ilustrováno příklady**

D. Parenterální produkty

-popis výpočtu PDE v závislosti na denním objemu tekutého LP (rozdíl mezi např. infuzi léčiva oproti fyziologickému roztoku, parenterální výživě apod.)

IV. Klasifikace prvků

-prvky obsažené v tomto pokynu byly zařazeny do tří tříd na základě jejich toxicity (PDE) a pravděpodobnosti výskytu v LP

-pravděpodobnost výskytu je odvozena z několika faktorů, mezi které patří:

a)pravděpodobnost jeho použití ve farmaceutických procesech

b)pravděpodobnost, že se jedná o ko-izolovanou nečistotu s jinými elementárními nečistotami v materiálech používaných ve farmaceutických procesech

c)pozorované přirozené množství a distribuce prvku v životním prostředí

Dále následují důvody, proč je takto postupováno a rozepsány a komentovány jednotlivé prvky.

V. Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

- odkazuje a řízení rizik v ICH Q9**
- dále na ICH Q8 a Q11 (týkající se výrobního procesu)**

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

A. Obecné zásady

- Identifikovat známé a potenciální zdroje elementárních nečistot, které se mohou dostat do léčivého přípravku.
- Vyhodnotit přítomnost určité elementární nečistoty v léčivém přípravku stanovením zjištěné nebo předpokládané úrovně nečistot a porovnáním se stanoveným PDE.
- Shrnout a zdokumentovat hodnocení rizik.

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

B. Potenciální zdroje elementárních nečistot

- elementární nečistoty, které nejsou úmyslně přidávány a jsou potenciálně přítomny v léčivé látce, ve vodě nebo v pomocných látkách (katalyzátory výrobních procesů apod.) používaných při přípravě léčivého přípravku.
- elementární nečistoty, které jsou potenciálně zavedeny do léčivé látky a / nebo léčivého přípravku z výrobního zařízení.
- elementární nečistoty, které mohou být vyloučeny do léčivé látky a léčivého přípravku z uzavíracích systémů kontejnerů.

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

C. Identifikace potenciálních elementárních nečistot

- **Potenciální elementární nečistoty odvozené od záměrně přidaných katalyzátorů a anorganických činidel**
- **Potenciální elementární nečistoty, které mohou být přítomny v léčivých látkách a/nebo pomocných látkách**
- **Potenciální elementární nečistoty pocházející z výrobního zařízení**
- **Elementární nečistoty uvolněné z uzavíracího systému kontejnerů**
 - u všech případů uveden postup (za použití obrázků a tabulek)

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

D. Dop
v úvah
 • Uvede
 pro zař
 hodnoc
 pro vše
 léčivén

Prvek	Třída	Pokud je úmyslně přidáno (všechny cesty)	Pokud není záměrně přidáno		
			Perorální	Parenterální	Inhalační
Cd	1	ano	ano	ano	ano
Pb	1	ano	ano	ano	ano
As	1	ano	ano	ano	ano
Hg	1	ano	ano	ano	ano
Co	2A	ano	ano	ano	ano
V	2A	ano	ano	ano	ano
Ni	2A	ano	ano	ano	ano
Tl	2B	ano	ne	ne	ne
Au	2B	ano	ne	ne	ne
Pd	2B	ano	ne	ne	ne
Ir	2B	ano	ne	ne	ne
Os	2B	ano	ne	ne	ne
Rh	2B	ano	ne	ne	ne
Ru	2B	ano	ne	ne	ne
Se	2B	ano	ne	ne	ne
Ag	2B	ano	ne	ne	ne
Pt	2B	ano	ne	ne	ne
Li	3	ano	ne	ano	ano
Sb	3	ano	ne	ano	ano
Ba	3	ano	ne	ne	ano
Mo	3	ano	ne	ne	ano
Cu	3	ano	ne	ano	ano
Sn	3	ano	ne	ne	ano
Cr	3	ano	ne	ne	ano

brát

ení

žita

v

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

E. Hodnocení

po ukončení procesu identifikace nečistot, existují dva možné výstupy:

1. nejsou nečistoty – postup musí být zdokumentován

2. jedna nebo více potenciálních nečistot – posoudit zdroje nečistot, závěr hodnocení a ostatní by mělo být opět zdokumentováno

– popis zdrojů, ze kterých se může vycházet (literatura, údaje od dodavatele atd.)

Analýza rizik a kontrola elementárních nečistot

F. Souhrn procesu hodnocení rizik

G. Zvláštní požadavky na biotechnologicky odvozené produkty

VI. (Vlastní) Kontrola elementárních nečistot

- popis procesu výroby, aby vedla ke snížení hladin elementárních nečistot a provádění pravidelných kontrol, stanovení limitů (pro excipienty, materiály, LL, LP), výběr obalů a hlavně uzávěrů**
- podle principů Q6A se volí aplikace vhodných zkoušek**
- informace o nečistotách jsou součástí registrační dokumentace.**

VII. Převod mezi PDE a koncentračními limity

- postup a vzorce

VIII. Zvláštní a jiné okolnosti

- žadatel vysvětlí případné odchylky a nesrovnalosti v hodnotách PDE

IX. Analytické postupy

Určení elementárních nečistot by mělo být prováděno za použití odpovídajících postupů vhodných pro jejich zamýšlené účely. Pokud není uvedeno jinak, měl by být test specifický pro každou elementární nečistotu určenou pro kontrolu během posouzení rizika. Je třeba použít lékopisné postupy nebo vhodné alternativní postupy pro stanovení úrovní elementárních nečistot.

, jestliže byla metoda před prvním použitím ověřena testem způsobilosti nebo validačním postupem v souladu s touto statí

-volba metody se provádí podle vývojových diagramů na uvedených obrázcích

X. „Řízení“ životního prostředí

- vysvětlení, že postupy uvedené v tomto pokynu vedou ke snaze neustále zlepšovat životní prostředí**

Přílohy:

1 – Metoda stanovení PDE

postup, vzorce pro výpočet

2 – Stanovení PDE pro jednotlivé nečistoty v $\mu\text{g}/\text{den}$

tabulka

3 – Individuální hodnocení pro jednotlivé prvky

4 – Ilustrační příklady převodu PDE na „povolené koncentrace elementárních nečistot“

◆ **DĚKUJI ZA POZORNOST**