

Vývoj léčiv

FarmChem

05

Fáze vývoje (Drug Development)

- Hlavním cílem vývoje je reprodukovatelná a schválená výroba účinného a bezpečného a povoleného léčiva
- U originálních léčiv je vývoj nejnákladnější - fází - z prostředků na výzkum a vývoj léčiva spotřebuje fáze vývoje více než polovinu
(vysoké náklady na klinické zkoušky)
- U originálních léčiv trvá vývoj 60% i více z celkové doby výzkumu a vývoje léčiva
- U generik se provádí jen vývoj

Fáze vývoje – hlavní úkoly

- **Finální optimalizace parametrů léčiva**
 - Biologická dostupnost, rozpustnost, (profarmaka)
 - Výběr polymorfu
- **Vývoj lékové formy**
- **Vývoj technologie výroby léčivé látky i léčivého přípravku**
 - Optimalizace a validace výrobních postupů
- **Návrh specifikace a vývoj metod hodnocení**
- **Zkoušky stability**
- **Preklinické a klinické zkoušky**
 - (u generik zkoušky prokazující bioekvivalenci)
- **Zpracování dokumentace a žádosti o registraci**

Polymorfie

schopnost molekul látky vytvářet různé typy krystalové mřížky
(pravé polymorfy – zahrnují i amorfní formy)
krystalové formy mají rozdílné vlastnosti

Polymorfii vykazují léčivé i pomocné látky

aspirin - 4, atorvastatin – 26 (63), sulfathiazol - 120 forem
kakaové máslo – 4, mannitol - 3

Pseudopolymorfie

schopnost látky vytvářet různé typy solvátů (zejména hydrátů)
stechiometrické solváty

molekuly solvatující látky součástí krystalové mřížky, po odstranění (např. vysušením) se mění krystalová mřížka

nestechiometrické solváty = klathráty

molekuly solvatující látky vázány volněji, po vysušení zbudou v krystalové mřížce volná místa

Soli a kokrystaly (zcela x částečně ionizované)

Parapolymorfy (krystalové formy tautomerů)

Konformace – vliv na polymorfii (konformační polymorfy)

Význam polymorfie a pseudopolymorfie

- **vlastnosti léčivých látek a přípravků**
- **výroba léčivých přípravků**
- **patentová ochrana**
- **požadavky lékových autorit**

Rozdílné vlastnosti polymorfních forem

- **rozpustnost (biologická dostupnost, toxicita, rychlost uvolňování)**
- **fyzikální vlastnosti (bod tání, hustota)**
- **chemická stabilita (rozklad, hygroskopicitá)**
- **zpracovatelnost do léčivých přípravků**
chování při mletí, tokové vlastnosti, stlačitelnost a lisovatelnost, soudržnost a segregace částic, specifický povrch a smáčivost

Biologická dostupnost polymorfních forem

Palmitát chloramfenikolu

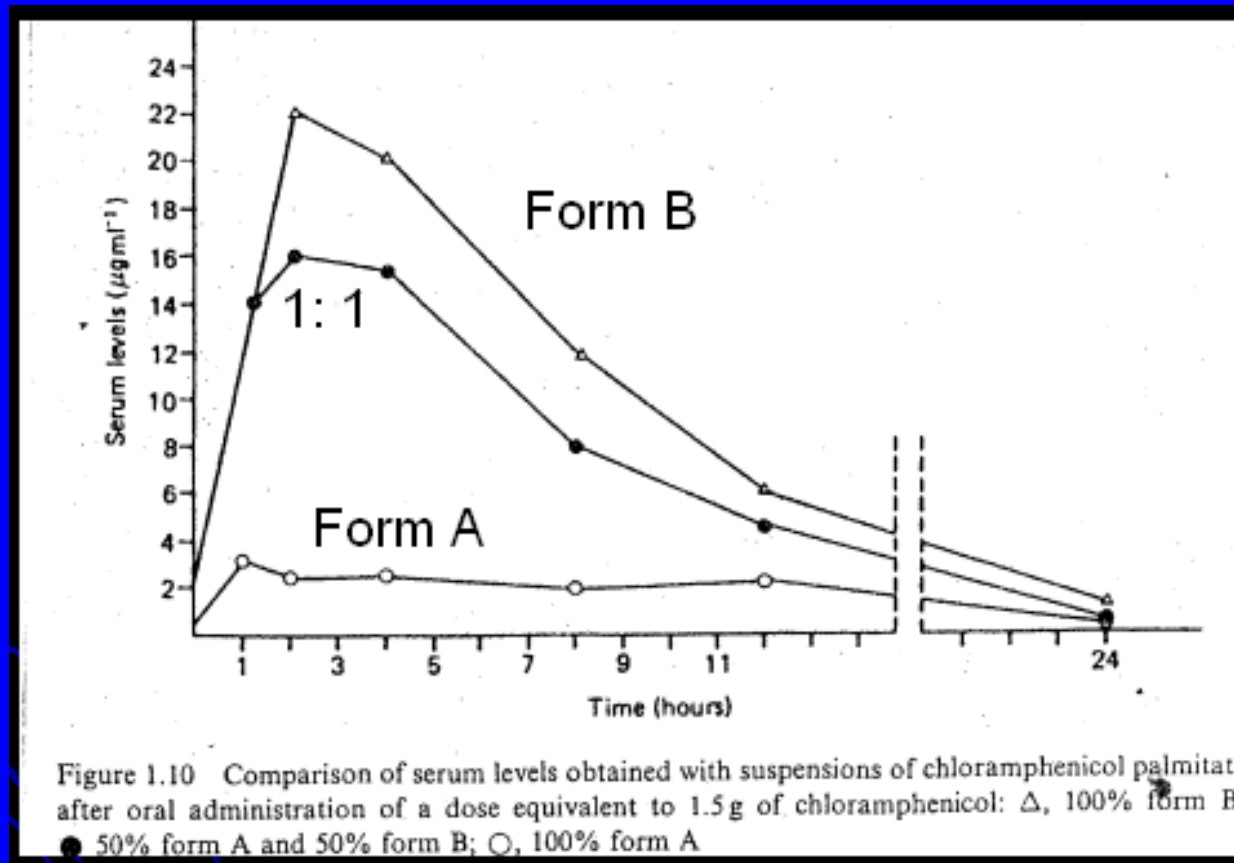
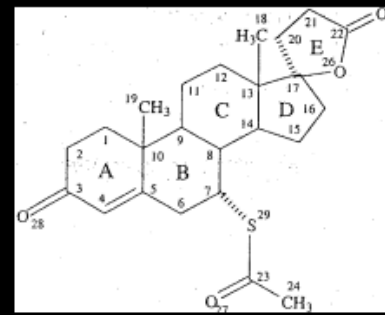
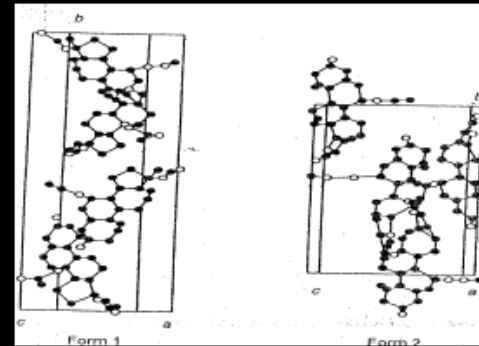
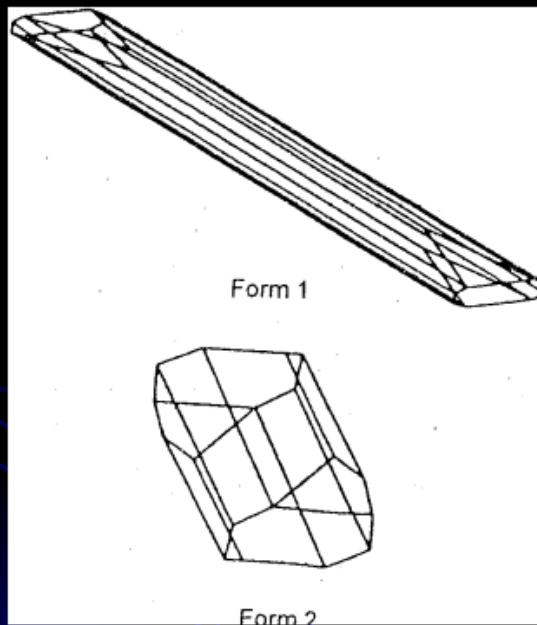


Figure 1.10 Comparison of serum levels obtained with suspensions of chloramphenicol palmitate after oral administration of a dose equivalent to 1.5g of chloramphenicol: Δ , 100% form B; \bullet , 50% form A and 50% form B; \circ , 100% form A

Zpracovatelnost do lékové formy

Polymorphs of spironolactone



Vzájemné přeměny polymorfů

Nežádoucí při výrobě a skladování léčivého přípravku – fyzikální nestabilita!

Polymorfy mají odlišný obsah volné energie

Snížení obsahu volné energie → přeměna polymorfů

Termodynamicky stálá forma

Metastabilní forma

Enantiotropní polymorfy

Změna (přechod na stabilnější polymorf) i v pevném stavu

Monotropní polymorfy

Změna jen při krystalizaci z roztoku nebo taveniny

Teplota přechodu

Studium polymorfie

Metody

Charakterizace pevné fáze

mikroskopie (optická, elektronová)

teplota tání

difrakce rtg záření (monokrystaly, práškové diagramy)

IR nebo Ramanova spektra pevné fáze

NMR pevné fáze

Studium termodynamiky polymorfních přeměn

termogravimetrie

skenovací mikrokolorimetrie

Příprava různých polymorfních forem

Krystalizace

při ochlazení nebo odpařování rozpouštědla

Srážení

Lyofilizace

amorfní produkty, annealace

Sublimace, ochlazování tavenin

Stárnutí

přeměna metastabilních forem na stabilnější

Screening - hledání stabilních polymorfů

stárnutí suspenzí, tepelné působení

studium podmínek krystalizace

teplota, rychlost ochlazování, rozpouštědla, obsah vody, pH,
přítomnost iontů, nečistot, povrchově aktivních látek

Vývoj procesu výroby léčivé látky

Cíl: Vyvinout proces, který je

- **uskutečnitelný za daných reálných podmínek**
- **optimalizovaný**
 - účelný
 - účinný
 - levný
 - reprodukovatelný
 - bezpečný
 - s minimálním dopadem na životní prostředí
- **dobře kontrolovatelný**
- **validovatelný**
- **pokud možná definitivní**

Zvyšující se náročnost vývoje procesu

- ⇒ **Rostoucí složitost molekul**
polycyklické látky, vyšší obsah heteroatomů, chiralita
- ⇒ **Rostoucí požadavky na kvalitu**
obsah nad 99%, obsah jednotlivých nečistot pod 0,1%
- ⇒ **Rostoucí počet kontrolovaných kvalitativních parametrů**
optická čistota, polymorfie, zbytková rozpouštědla, mikrobiální zátěž
- ⇒ **Rostoucí požadavky farmaceutické legislativy**
správná výrobní praxe, validace procesů, požadavky na dokumentaci, změnové řízení
- ⇒ **Rostoucí požadavky na zkrácení doby vývoje**

Etapy vývoje procesu

- **Laboratorní postup**

příprava vzorků pro zkoušky účinnosti

- **Čtvrtprovozní postup**

první zvětšení měřítka - výroba kg množství pro:

- vývoj analytických postupů
- předběžné zkoušky stability
- zkoušky akutní toxicity
- preformulační studie

- **Poloprovozní postup**

optimalizovaný postup - množství řádu desítek kg pro:

- vývoj lékové formy
- řádná stabilitní studie
- dokončení preklinického zkoušení, někdy i fáze I klinických zkoušek

- **Výrobní postup**

definitivní postup - množství až stovek kg pro:

- klinické zkoušky

Optimalizace procesu

Priority vývoje

- Poslední stupeň syntézy
- Postupy čištění finálního produktu

Cílové parametry optimalizace

- Výtěžek
- Kvalita (čistota, stabilita)
- Cena
- Bezpečnost práce
- Ochrana životního prostředí

Optimalizace procesu výroby

Identifikace faktorů ovlivňujících cílové parametry

- **kvalitativní faktory**
reakční prostředí, katalyzátory, reaktanty
- **kvantitativní faktory**
teplota, tlak, reakční doba
poměr a koncentrace reaktant
doba přidávání reaktant
- **faktory kategorické povahy (ano - ne)**
míchání, pořadí reakčních kroků

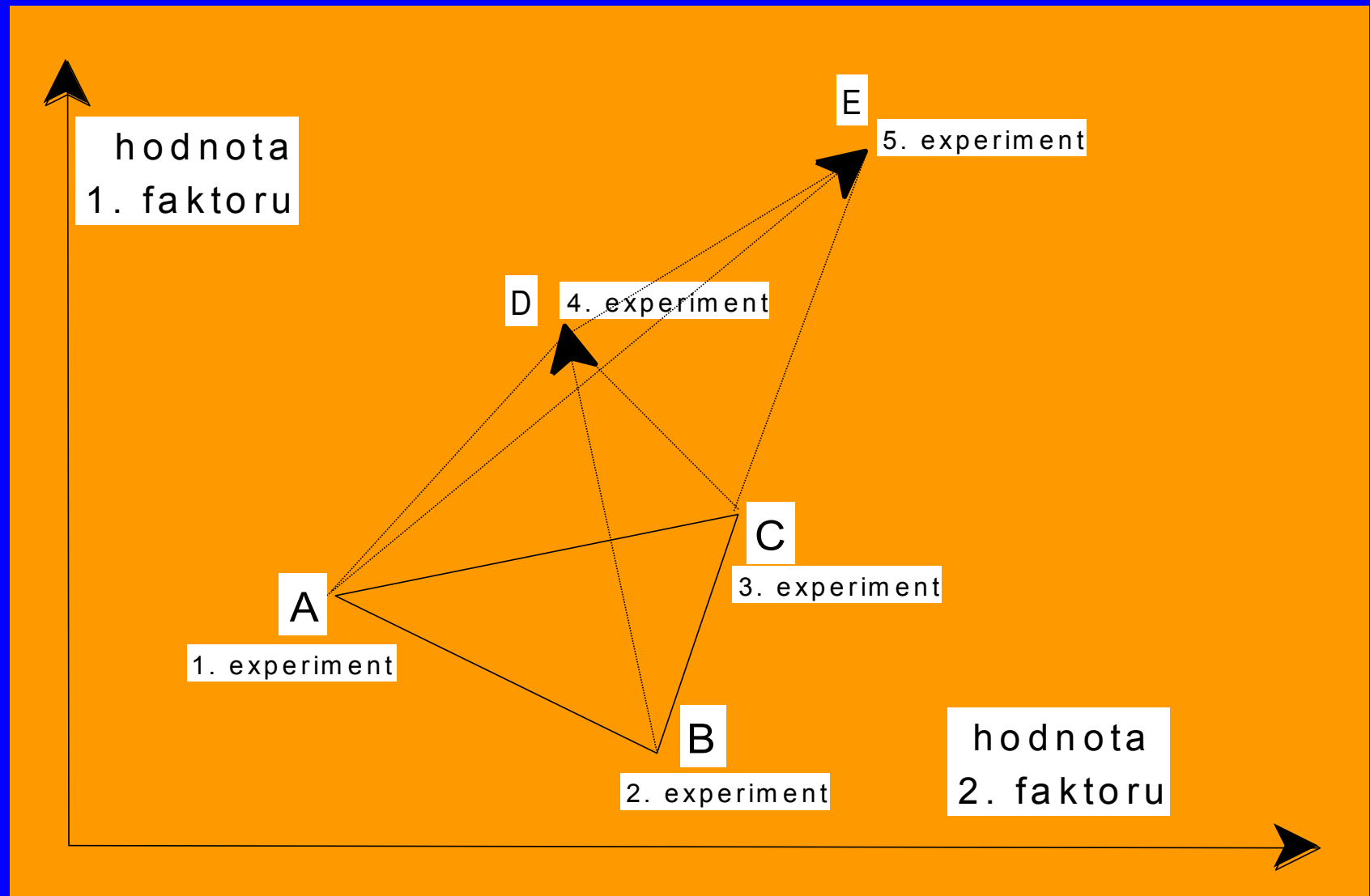
Faktorový experiment

- úplný
- částečný

Optimalizace hodnot faktorů

- **jednotlivé faktory postupně - COST**
zdlouhavý a nákladný postup, nemusí vést ke správným výsledkům
- **kombinace faktorů**
sekvenční simplexová optimalizace

Sekvenční simplexová optimalizace



Validace výrobních postupů

- **Validace** - dokumentovaný důkaz, že postup bude trvale poskytovat produkt vyhovující předem určené specifikaci (reprodukovatelnost, robustnost)
- **Validací je ukončen vývoj výrobního postupu**
- **Validační dokumentace**
řídící plán validace, validační protokol, validační zpráva
- **Kvalifikace zařízení**
instalační, operační, procesní
- **Validace výrobních procesů**
prospektivní, souběžná, retrospektivní
- **Validace postupů čištění, validace analytických postupů**
- **Revalidace**

Specifikace léčiva

= souhrn požadavků na kvalitu

– léčivé látky

– léčivého přípravku

chemické, biologické i fyzikální parametry

identita, síla, obsah účinné látky, nečistoty, mikrobiální kontaminace, uniformita, disoluce, doba upotřebitelnosti

Specifikované kvalitativní limity musí být zaručeny po celou dobu upotřebitelnosti (exspirace) léčiva

U zavedených léčiv jsou kvalitativní limity a postupy zkoušení předepsány v lékopisech

– nejsou-li požadavky lékopisu splněny nemůže být výrobek považován za léčivo

– lékopisy platí vždy pro příslušnou zemi (USP, DAB, Český lékopis; snahy o sjednocení - Evropský lékopis, ICH)

– požadavky lékopisu jsou minimální, specifikace výrobce může být přísnější

– možnost dvou hodnot limitů - „propouštěcí“ (přísnější), na konci expirace (musí odpovídat lékopisu a/nebo specifikaci)

– výrobce může používat vlastní postupy zkoušení, musí je však mít validované a schválené institucí registrující léčiva

Nečistoty

Neidentifikované - do 0,1%

Známé - obsah může být vyšší (jsou-li známy biologické účinky nečistoty)

Izolace, identifikace a stanovení nečistot

Příprava referenčních standardů nečistot

Minimalizace obsahu nečistot:

vysoká a kontrolovaná kvalita výchozích a pomocných látek

optimalizace postupů výroby léčivých látek a přípravků

zaměření na prevenci vzniku nečistot (vedlejších produktů)

čištění výrobku

Lékopisné články

Monografie (pro jednotlivá léčiva)

Záhlaví - název léčiva (INN x USAN, latinský a národní, synonyma)
- vzorec, molekulová hmotnost

Definice - chemický název
- rozmezí obsahu/účinnosti

Popis vlastností

Zkoušky totožnosti

Zkoušky na čistotu - limity povoleného obsahu nečistot a způsoby zkoušení

Další zkoušky - obsah vody, pH roztoku, zkoušky vzhledu

Obsah/zkouška účinnosti

Pokyny pro skladování

Popis chemické struktury nečistot

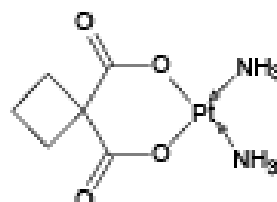
Obecné články

obecné postupy zkoušení pro jednotlivé typy přípravků (tablety, injekce apod.)
společné analytické postupy
požadavky na obaly
čínidla a jejich příprava
jiná obecně platná ustanovení

Carboplatinum

Karboplatina

5.0-1081

 $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ M_r 371,25

CAS 41575-94-4

Je to (SP-4-2)-diammin-[cyklobutan-1,1-dikarboxylato(2-)-O,O']platnatý komplex.
Počítáno na vyrušenou látku, obsahuje 98,0 % až 102,0 % sloučeniny $C_6H_{12}N_2O_4Pt$.

Vlastnosti

Bezbarvý krystalický prášek. Je márně rozpustná ve vodě, velmi těžce rozpustná v octoně a v lihu 96%.

Taje při asi 200 °C, za rozkladu.

Zkouška totožnosti

Infračervené absorpční spektrum (2.2.24) zkoušené látky odpovídá referenčnímu spektru Ph. Eur. karboplatiny.

Zkoušky na čistotu

Roztok S1. 0,25 g se rozpustí ve vodě proste oxidu uhličitého R a zředí se jí na 25 ml.

Roztok S2. 1,0 g se rozpustí ve vodě R, v případě potřeby mírným zahřátím, a zředí se stejným rozpouštědlem na 40 ml. Je-li třeba, zfiltruje se.

Vzhled roztoku. Roztok S1 je čirý (2.2.1) a bezbarvý (2.2.2, Metoda II).

Nečistota B a kyselé reagující látky. K 10 ml roztoku S1 se přidá 0,1 ml fenoxyfaleinu RSI; roztok je bezbarvý. Ke změně zbarvení roztoku na růžové se spotřebuje nejvýše 0,7 ml hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS (0,5 %, počítáno jako nečistota B).

Příbuzné látky. Provede se kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. 20,0 mg se rozpustí ve směsi stejných objemových dílů acetonitrilu R a vody R a zředí se touto směsí na 20,0 ml.

Porovnávací roztok. 0,5 ml zkoušeného roztoku se zředí mobilní fází na 200,0 ml.

Chromatografický postup se obvykle provádí za použití:

- nenasazené ocelové kolony délky 0,25 m a vnitřního průměru 4,6 mm naplněné sílikogelem pro chromatografii aminopropylilylovaným R (5 µm);
- mobilní fáze, která je směsí objemových dílů vody R a acetonitrilu R (130 + 870); průtoková rychlost je 2 ml/min;
- injektorové smyčky, 10 µl;
- spektrofotometrického detektoru, 230 nm.

Nastříká se zkoušený roztok. Zkouška lze hodnotit, jestliže:

- hmotnostní distribuční poměr D_m není menší než 4,0;
- počet teoretických pater n není menší než 3000;
- faktor symetrie není větší než 2,0.

Je-li třeba, upraví se obsah acetonitrilu v mobilní fázi.

Nastříká se zkoušený roztok a porovnávací roztok a chromatogramy se zaznamenávají po dobu odpovídající 2,5násobku retentního času hlavního píku. Na chromatogramu zkoušeného roztoku není plocha žádného píku, kromě hlavního píku, větší než plocha hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (0,25 %); součet ploch všech píků, kromě hlavního píku, není větší než dvojnásobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (0,5 %).

Například se k píkům, jejichž plocha je menší než 0,2násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku.

Chloridy (2.4.4). 10 ml roztoku S2 se zředí vodou R na 15 ml. Roztok vyhovuje limitní zkoušce na chloridy (100 µg/g). K přípravě porovnávacího roztoku se použije 5 ml základního roztoku chloridů (5 µg Cl/ml).

Amonium (2.4.1). 0,20 g vyhovuje limitní zkoušce B na amonium (100 µg/g). K přípravě porovnávacího roztoku se použije 0,2 ml základního roztoku amonia (100 µg NH₄/ml).

Stříbro. Nejrytější 10 µg/g; stanoví se atomovou emisí spektrometrií (2.2.22, Metoda D).

Zkoušený roztok: 0,50 g se rozpustí v roztoku kyseliny dusičné R 1% (V/V) a zředí se jím na 50,0 ml. **Porovnávací roztoky.** Připraví se zředěním základního roztoku stříbra (5 µg Ag/ml) roztokem kyseliny dusičné R 1% (V/V).

Změří se emisní intenzita při 328,1 nm.

Rozpusitelné baryum. Nejrytější 10 µg/g; stanoví se atomovou emisí spektrometrií (2.2.22, Metoda D).

Zkoušený roztok: Použije se roztok popsany ve zkoušce Stříbro.

Porovnávací roztoky. Připraví se zředěním základního roztoku barya (50 µg Ba/ml) roztokem kyseliny dusičné R 1% (V/V).

Změří se emisní intenzita při 453,4 nm.

Těžké kovy (2.4.8). 12 ml roztoku S2 vyhovuje limitní zkoušce A na těžké kovy (20 µg/g). K přípravě porovnávacího roztoku se použije 5 ml základního roztoku olova (1 µg Pb/ml).

Ztráta sušením (2.2.32). Nejrytější 0,5 %; 1,000 g se suší v suchárně při 100 °C až 105 °C.

Stanovení obsahu

Stanoví se ± 0,200 g zbytku získaného ve zkoušce Ztráta sušením, který se žehá při 800 °C do konstantní hmotnosti.

1 mg zbytku odpovídá 1,903 mg C₆H₁₂N₂O₄Pt.

Skladování

Chráněna před světlem.

Nečistoty

A. cisplatina,



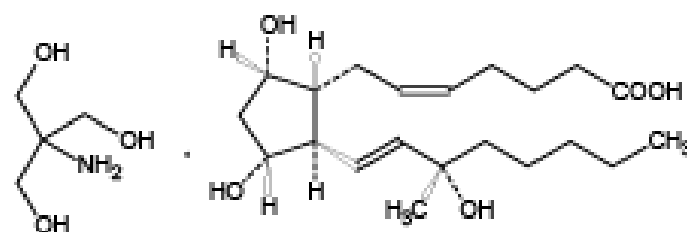
B. kyselina cyklobutan-1,1-dikarboxylová.

Carboprostum trometamoli

Karboprost-trometamol

5.2:1712

Synonymum. Carboprostum trometamolum



$C_{22}H_{47}NO_8$

M_r 489,65

CAS 58551-69-2

Je to 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol-(5Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-3-methyl-oxol-1-en-1-yl]cyklopentyl)hept-5-enoát [(1*S*)-15-methyl-PGF₂].

Počítáno na bezvodou látku, obsahuje 94,0 % až 102,0 % sloučeniny $C_{22}H_{47}NO_8$.

Vlastnosti

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý prášek.

Rozpuštnost. Je dobře rozpustný ve vodě.

Zkoušky totožnosti

A. Zkouška. Specifická optická rotace (viz Zkoušky na čistotu) je ztrovná zkouškou totožnosti.

B. Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Vývojová a výrobní dokumentace

- předpoklad povolení výroby léčiva
- důležitá komponenta SVP
- předmět kontroly ze strany lékových autorit

Primární

laboratorní deník, analytický atest, záznam o výrobě šarže

Souhrnná

Zpráva o vývoji výrobku (Product Development Report)

Zpráva o převedení technologie (Technology Transfer Report)

Základní dokument o léčivé látce (Drug Master File, DMF)

předkládá se lékovým autoritám při registraci

Otevřená část (Applicant's Part)

Uzavřená část (Restricted Part)

Výrobní předpis (technologický reglement, Master Formula)

Specifikace výrobku

Standardní operační postup (SOP, Standard Operation Procedure)

Ostatní

Validační dokumentace

Bezpečnostní listy

Záznamy o školení apod.