

# Vývoj léčiva

## FarmChem 07

**Správná výrobní praxe**

**Zkoušení a registrace léčiv**

**Zkoušení účinnosti a bezpečnosti**

Zkoušky stability

Preklinické zkoušení

Klinické zkoušení

**Povolování (registrace) léčiv**

**Postregistrační sledování**

**ATC klasifikace léčiv**

# Správná výrobní praxe (SVP, GMP)

**Soubor zásad, které musí výrobci léčiv dodržovat**

vychází ze zákona o léčivech 378/2007 Sb.

určena vyhláškou MZdr a MZem č. 411/2004 Sb.

## **Vznik SVP - USA**

reakce na problémy s kvalitou a bezpečností léčiv

## **Další „správné“ praxe**

laboratorní, klinická, distribuční ...

## **Zásady SVP kladou důraz na:**

- **personální zajištění kvalitní výroby**  
přesné vymezení povinností a pravomocí, pravidelné školení, hygiena
- **technická opatření**  
aseptičnost, vzduchotechnické ošetření, zamezení křížové kontaminace
- **systém dokumentace**  
řádné zdokumentování všech kroků a operací, které mohou ovlivnit kvalitu

# Stabilita

**Určuje: dobu použitelnosti léčivého přípravku  
dobu použitelnosti/reanalýzy léčivé látky**

## **Zkoušky stability**

**předepsaný postup (pokyny SÚKL, direktiva 75/318/EEC)  
různé požadavky pro různá klimatická pásma**

## **Provádí výrobce**

- **při vývoji postupu výroby**
- **při změnách postupu výroby**

## **Druhy zkoušek**

- **stresové**
- **zrychlené**
- **dlouhodobé**
- **předběžné (orientační)**
- **řádné**
- **následné**
- **změnové**

## **Plán stabilitní studie**

## **Zpráva o stabilitní studii**

# Biologické zkoušení

**Nová léčiva (NCE - nové chemické entity)**  
účinná a bezpečná

**Generika**

bioekvivalentní a bezpečná

**Ověření účinnosti a bezpečnosti**

preklinické („neklinické“) zkoušky

klinické zkoušky

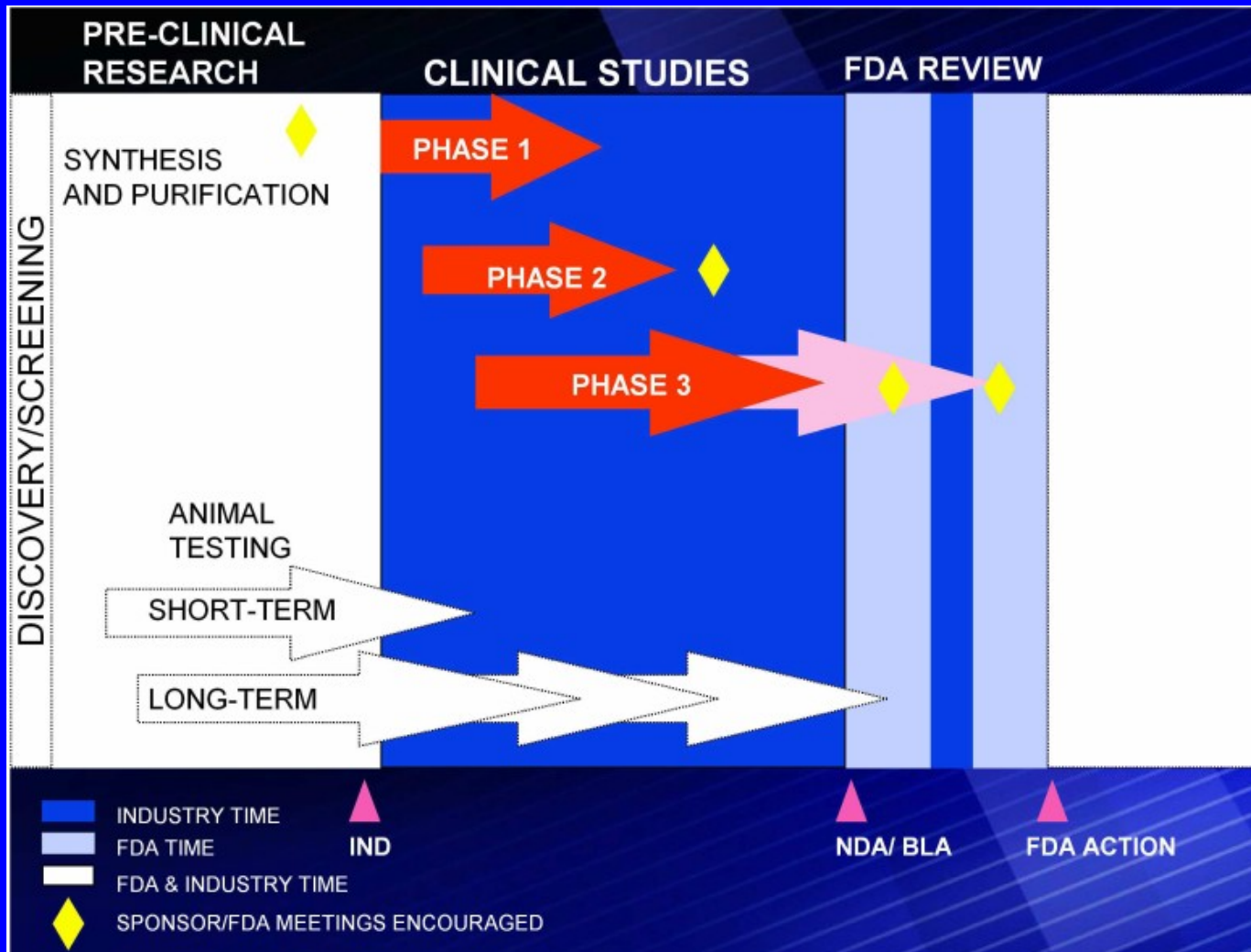
fáze I

fáze II

fáze III

postregistrační sledování (surveillance, fáze IV)

# Biologické zkoušení nového léčiva



# Preklinické zkoušky

*in silico (predikce) - in vitro - in vivo*

**Farmakodynamické vlastnosti (účinnost)**

**Farmakokinetika (ADME)**

**Toxicita**

## Význam preklinických zkoušek

*10 nových klinicky zkoušených léčiv → 1 povolené léčivo*

*polovina nemá dostatečně vysokou účinnost*

*třetina není bezpečných (má nepřijatelnou toxicitu)*

**nelze začít zkoušet toxicitu léčiv na člověku**

**méně nákladné než klinické zkoušky**

**nelze přeceňovat**

*odlišná účinnost u pokusných zvířat a u člověka*

*odlišná toxicita u pokusných zvířat a u člověka*

# Preklinické zkoušky

## Metody *in silico*

### Predikce vlastností (toxicity) podle struktury

DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge)

TOKAT (Toxicity Prediction of Komputer Assisted Technology)

CASE (Computer Automated Structure Evaluation)

korelace mezi chemickou strukturou a toxicitou)

## Metody *in vitro*

**Absorpce** - kultura lidských buněk kolorektálního karcinomu na semipermeabilní membráně - napodobující střevní epitel (Caco-2 test)

**Metabolismus** - buněčné kultury lidských hepatocytů, cytochromy P 450

**Mutagenita** - růst mutant *Salmonella typhimurium* neschopných syntetizovat histidin (Amesův test)

**Genotoxicita** - chromosomální aberace v kulturách buněk z vaječníků čínských křečků

**Orgánová toxicita** - kardiotoxicita: inhibice draslíkového kanálu hERG (srdeční arytmie)

- nefrotoxicita: kultury buněk z kanálek lidských ledvin-

- **oční a kožní dráždění** - náhrady Draizeho testu (kosmetika)

- absorpce neutrální červeně myšími fibroblasty

...

Jen pro výběr látek a určení podmínek biologického testování

# Preklinické zkoušky

## Zkoušky *in vivo* - zatím nelze nahradit!

Čím plněji bude prováděn pokus se zvířaty, tím méně často se budou muset pacienti ocitnout v situaci zkušebních objektů se všemi smrtelnými důsledky

Ivan Petrovič Pavlov, 1849-1936 (Nobelova cena za lékařství a fyziologii 1904)

## Toxikologické zkoušení - 2 druhy savců, jeden nemá být hlodavec

### Akutní toxicita

dříve: LD<sub>50</sub> - dávka, která způsobí úhyn 50% pokusných zvířat

nyní: limitní dávka

### Subakutní toxicita

**Chronická toxicita** - doba trvání podle plánovaného trvání klinických zkoušek (plánované délky terapie)

### Ostatní toxikologické zkoušky

Mutagenita a genotoxicita

Kancerogenita

Reprodukční toxicita

Teratogenita a embryotoxicita

Orgánové toxicity

KVS, CNS, GIT, játra, ledviny, močové cesty apod..



# Klinické zkoušení

**Preklinické zkoušky** → zpřesnění indikace  
→ způsob podávání  
→ základní návrh dávky

## Žádost o první podání člověku

**Dokumentace:** Souhrn informací pro zkoušejícího

Plán a způsoby zkoušení

Způsob hodnocení (cílové parametry)

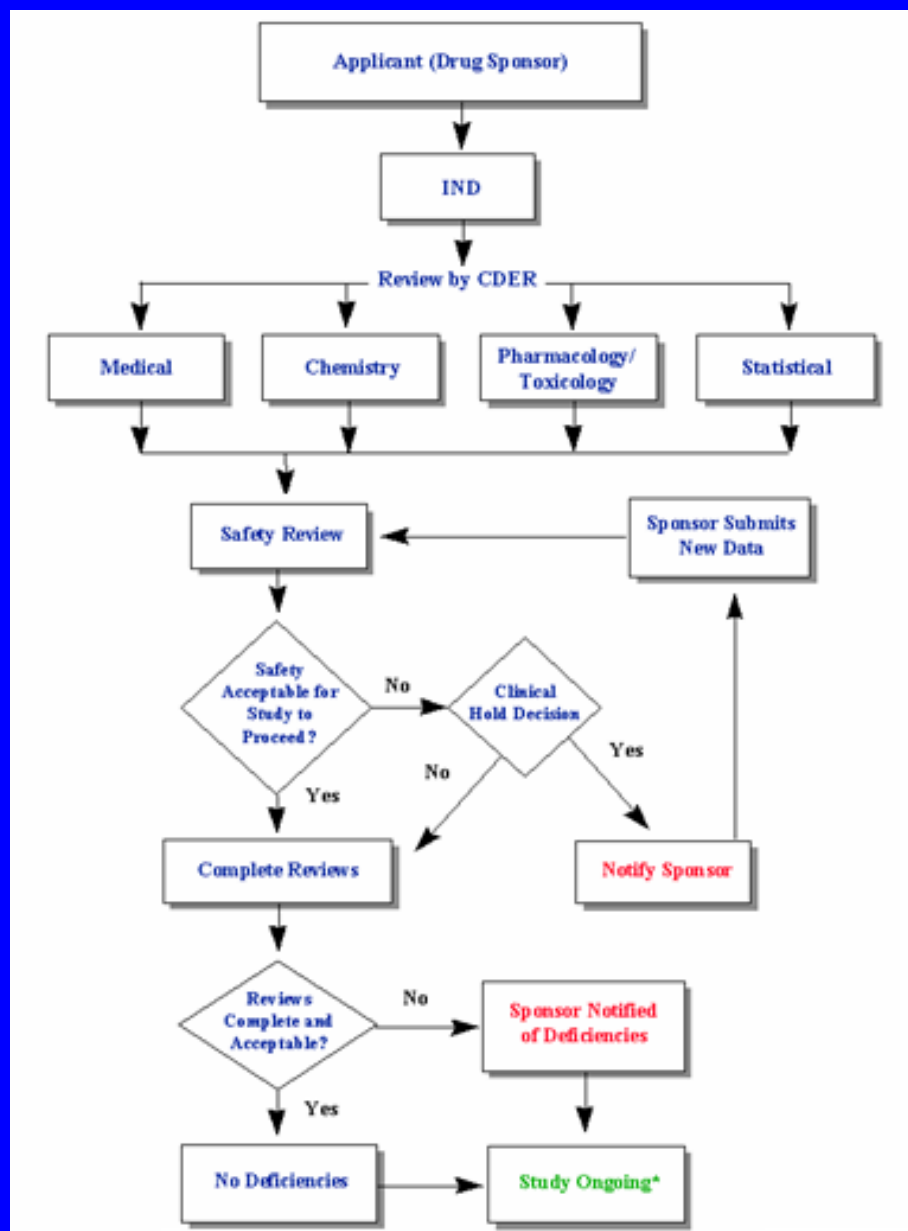
Dokumentace výsledků

Finanční zajištění

Informovaný souhlas a dokumenty o pojištění

Vyjádření etické komise

# Povolování klinického zkoušení



# Klinické zkoušení

## Způsoby provedení zkoušek

- proti placebo
- proti nejlepší dostupné terapii
- jednoduše zaslepená zkouška
- dvojitě zaslepená zkouška
- zkřížená zkouška
- randomizace
- multicentrická studie

## Sponzor, monitor

Hlášení závažných nežádoucích příhod

Souhrnná zpráva

- po každé etapě klinických zkoušek

## Správná klinická praxe

# Etapy (fáze) klinického zkoušení

- Fáze I** - bezpečnost léčiva
- zvyšování dávky (dose escalation study)
  - několik desítek (zdravých) dobrovolníků, ~ 1 rok
- Fáze II** - terapeutická hodnota léčiva
- poměr přínosů a rizik
  - farmakokinetika
  - desítky až stovky dobrovolníků - pacientů, 2 roky
- Fáze III** - terapeutická hodnota léčiva za podmínek blízkých praktickému využití
- stovky až tisíce dobrovolníků - pacientů, ~ 3 roky
  - multicentrické, dvojité zaslepené studie
- Fáze IV** - postregistrační (postmarketingové) sledování (farmakovigilance), min. 5 let

# Význam postmarketingového sledování

## Cíl: Eliminace chybné preskripce

častou příčinou medicinských chyb jsou nepředvídané vedlejší účinky léčiva

- **Zjišťují se vedlejší účinky u specifických skupin pacientů, které ze statistických důvodů nebylo možné odhalit při klinických zkouškách**

Výskyt určité poruchy 1% - spolehlivé zjištění u souboru 1800 pacientů

- **Zjišťují se lékové interakce v případě současné preskripce různých léčiv pacientům trpícím více chorobami**
- **Zjišťují se potravinové a další interakce**
- **Zjišťují se důsledky „non-compliance“**

**Dopady – varování před vedlejšími účinky, stažení léčiva**

# **Speciální případy klinických zkoušek**

**Generika - zkoušky bioekvivalence**

**Rozšíření indikace**

**Léčiva pro vzácná onemocnění (orphan drugs)**

onemocnění postihující méně než 0,1% populace

registrace již po fázi II

podpora výrobců - exkluzivita (USA 7 let, EU 10 let)

**Homeopatika, „potravinové doplňky“**

prokazuje se pouze bezpečnost, nikoliv účinnost

# **Povolování (registrace) léčiv**

**Žádost o registraci - předepsané podklady**  
**předepsaný postup registrace**  
**předepsané poplatky**

- v ČR: SÚKL**
- v EU: EMA (dříve EMEA)**
  - registrace národní cestou v jednotlivých členských státech**
  - registrace procedurou vzájemného uznávání**
  - registrace centralizovanou procedurou**
- v USA: FDA**

# Žádost o registraci nového léčiva

Podává se po fázi III (výjimečně po fázi II)

- formulář žádosti
- souhrnná úvodní část („administrativní údaje“)
  - informace pro lékaře (souhrn údajů o přípravku - SPC = Summary of Product Characteristics)
  - informace pro pacienta (návrh příbalového letáku)
  - návrh štítku
- chemická, farmaceutická a biologická dokumentace
  - složení, výroba, DMF substance, analytické a kontrolní metody
  - stabilita
  - biologická dostupnost resp. bioekvivalence
  - posouzení rizika pro životní prostředí
- farmakologicko-toxikologická dokumentace
  - výsledky preklinických studií
  - farmakokinetika u člověka
- klinická dokumentace

**Posouzení žádosti - asi 30 měsíců**

- poskytují výsledky dostatečný průkaz účinnosti?
- ukazují výsledky, že léčivo je při navrženém použití bezpečné?



# **Registrační dokumentace - generika**

**Žádost o registraci - „registrace s odkazem“**

**První a druhá část registrační dokumentace podobná jako u NCE**

**Třetí a čtvrtá část může být nahrazena výsledky zkoušek potvrzujících „zásadní podobnost“ generika s originálním léčivem (bioekvivalenci) a odkazy na údaje o původním léčivu**

**Doba ochrany farmaceutických dat**

**starý zákon ČR o léčivech (č. 79/1997 Sb.): 6 let**

**legislativa EU/zákon 378/2007 Sb.: 8 + 2 + 1 let**

# **Změny v registrační dokumentaci**

## **Žádost o změnu -změna musí být povolena!**

**malé změny**

**velké změny**

**výrobní postupu, složení, specifikace a postupy kontroly**

**primární obal,**

**expirace a způsob skladování**

**povolení volného prodeje (statut OTC přípravku, OTC = Over-the-Counter)**

## **Rozšíření registrace**

**nová indikace**

**změna lékové formy, způsobu podání, „síly“, doby uvolňování léčiva**

## **Prodlužování registrace**

**každých 5 let**

# ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická) klasifikace léčiv – hlavní třídy

- A - Alimentary tract and metabolism (léčiva působící na trávicí trakt a ovlivňující metabolismus potravy)
- B - Blood and blood forming organs (léčiva působící na krev a orgány krvetvorby)
- C - Cardiovascular system léčiva působící na kardiovaskulární systém
- D - Dermatologicals (dermatologické přípravky)
- G - Genito-urinary system and sex hormones (léčiva působící na pohlavní a močové orgány a pohlavní hormony)
- H - Systemic hormonal preparations excluding sex hormones (hormonální preparáty se systémovým účinkem kromě pohlavních hormonů)
- J - General antiinfectives for systemic use (obecně působící antiinfektiva pro systémové použití)
- L - Antineoplastics and immunomodulating agents (protinádorové a imunomodulační látky)
- M - Musculo-skeletal system (léčiva působící na svalový a kosterní systém)
- N - Nervous system (léčiva působící na nervový systém)
- P - Antiparasitic products, insecticides and repellents (léčiva proti parazitům, insekticida a repelenty)
- R - Respiratory system (léčiva působící na respirační systém)
- S - Sensory organs (léčiva působící na smyslové orgány)
- V - Various (různé)