

Vývoj léčiv

Hlavní úkoly fáze vývoje léčiva

Polymorfie

Vývoj procesu výroby léčivé látky

Validace výrobních procesů

Specifikace léčivé látky a lékopisy

Vývojová a výrobní dokumentace

Preklinické testování

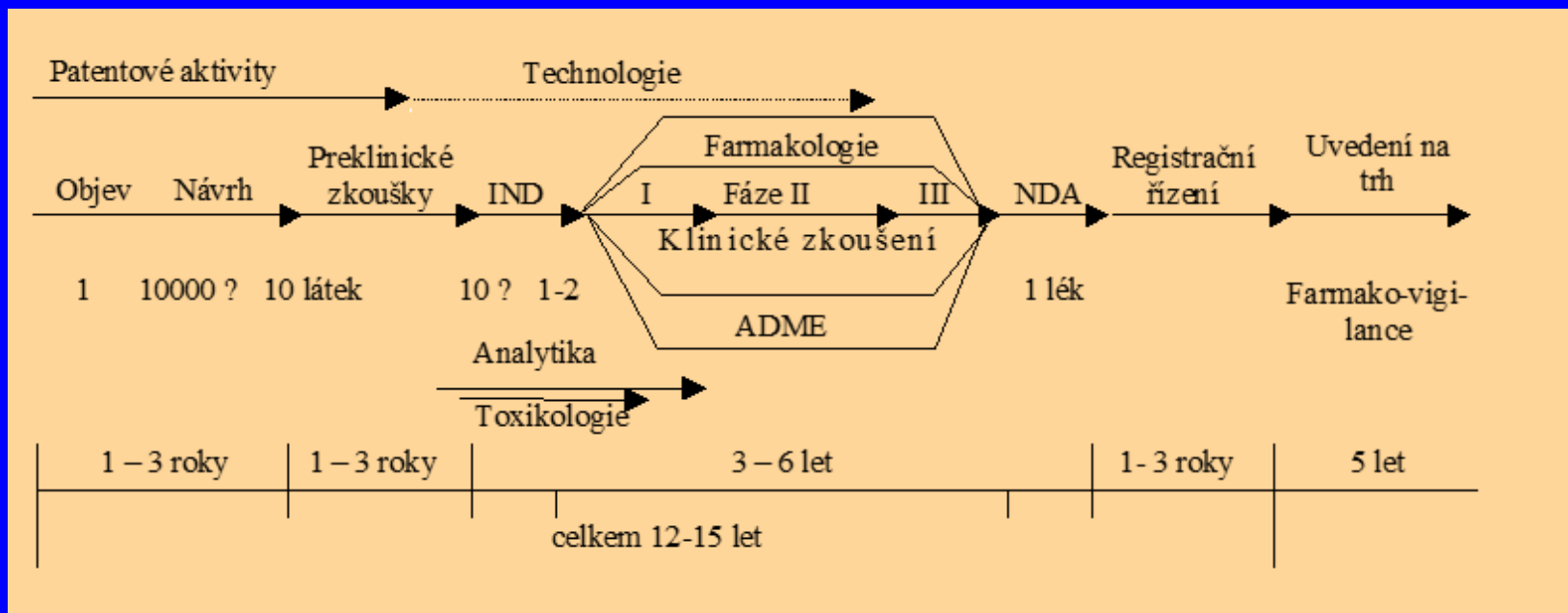
Zkoušení účinnosti a bezpečnosti

Zkoušky *in silico*, *in vitro*, *in vivo*,

Fáze vývoje (Drug Development)

- Hlavním cílem vývoje je efektivní, reprodukovatelná a schválená výroba účinného, kvalitního, 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

Vývoj nového léčiva



Fáze vývoje – hlavní úkoly

- **Dokončení optimalizace parametrů nového léčiva**
 - Biologická dostupnost, rozpustnost ⇒ profarmaka, polymorfie
- **Vývoj technologie výroby léčivé látky**
 - Optimalizace a validace výrobních postupů
- **Vývoj léčivého přípravku (lékové formy)**
- **Návrh specifikace a vývoj metod hodnocení léčivé látky i léčivého přípravku**
- **Zkoušky stability**
- **Preklinické a klinické zkoušky**
(u generik zkoušky prokazující bioekvivalenci s již registrovaným léčivem)
- **Zpracování dokumentace a žádosti o registraci**
⇒ Cílem fáze vývoje je povolení (registrace) léčiva

Polymorfie

= schopnost molekul látky vytvářet různé typy krystalové mřížky

polymorfie léčiv není shodná s polymorfismem genů!

Různé polymorfy stejné látky mají některé odlišné vlastnosti

příklad: polymorfni formy uhlíku – tuha a diamant (extrémní rozdíly)

Polymorfii vykazují léčivé látky

kyselina acetylsalicylová – 4 polymorfy, vápenatá sůl atorvastatinu – celkem 26 polymorfů (ale patentováno 63!), sulfathiazol - 120 forem

i pomocné látky používané při výrobě léčivých přípravků

kakaové máslo – 4, mannitol – 3

Pravá polymorfie - schopnost molekul látky vytvářet různé typy krystalové mřížky (mezi pravé polymorfy patří i amorfní formy látek)

Polymorfy stejné látky mají některé odlišné vlastnosti

Konformace – vliv na polymorfii

polymorfy s odlišnou konformací molekul (konformační polymorfy) v krystalové mřížce
polymorfy s odlišným uspořádáním molekul se stejnou konformací v krystalové mřížce

Polymorfie ovlivňuje vlastnosti léčivých i pomocných látek

Pseudopolymorfie - schopnost látky vytvářet různé typy solvátů
stechiometrické solváty (zejména hydráty)

molekuly solvatující látky jsou součástí krystalové mřížky
po odstranění molekul solvátu (např. vysušením) se krystalová mřížka mění
nestechiometrické solváty = klathráty

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

Soli a kokrystaly - stechiometrické složení

krystalové mřížky solí tvoří protiionty vzájemně vázané iontovými vazbami
kokrystaly jsou tvořené nedisociovanými slabými kyselinami a bázemi vzájemně propojenými vodíkovými vazbami nebo interakcemi dipól-dipól

Parapolymorfy - krystalové formy tautomerů

na rozdíl od roztoků, které mohou obsahovat směs tautomerů, obsahují pevné krystalové formy vždy jen jeden tautomer

Význam polymorfie a pseudopolymorfie pro chemii léčiv

Rozdílné vlastnosti polymorfů, solí, solvátů a kokrystalů:

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

Vlivy na výrobu a vlastnosti léčivých přípravků

- vzájemné přeměny polymorfů při změnách teploty, popř. tlaku
- dopady na technologii výroby léčivých přípravků
- dopady na fyzikální stabilitu léčivých přípravků

Patentová ochrana polymorfů, solí a kokrystalů léčivých látek

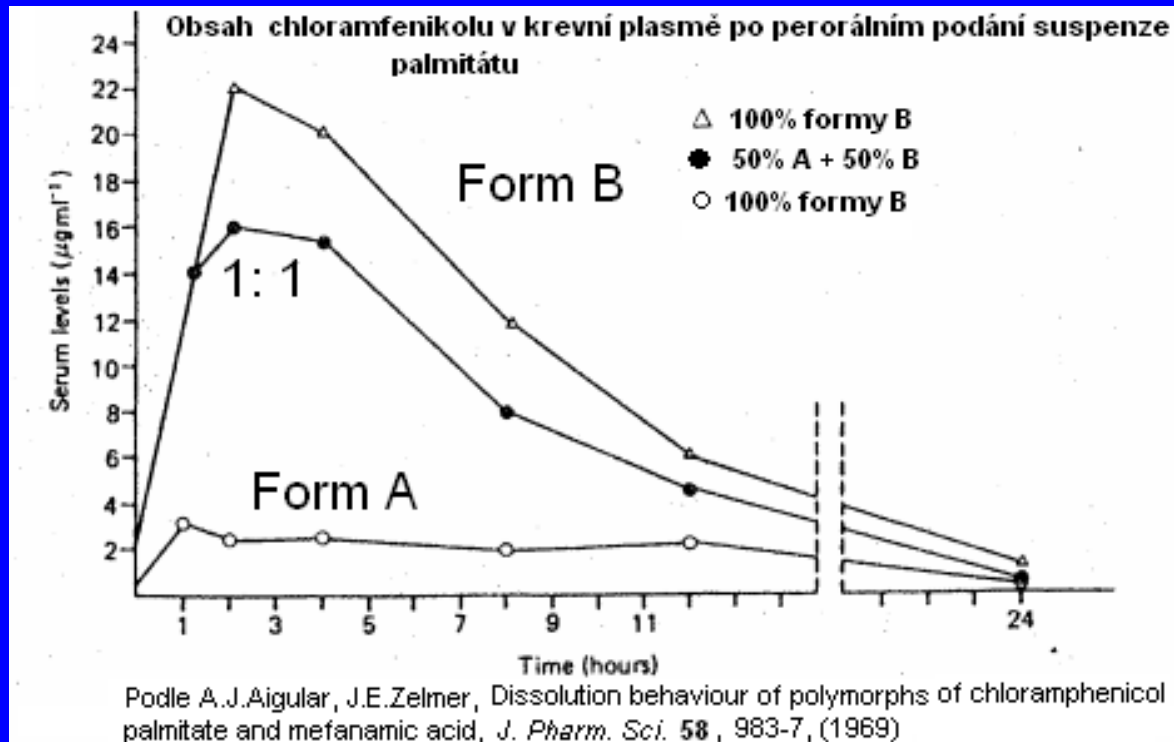
- prodlužování patentové ochrany léčivých látek
- překonávání patentových bariér

Požadavky lékových autorit

- může být požadována kontrola krystalové formy léčivé látky

Různá biologická dostupnost polymorfních forem

Příklad: palmitát chloramfenikolu

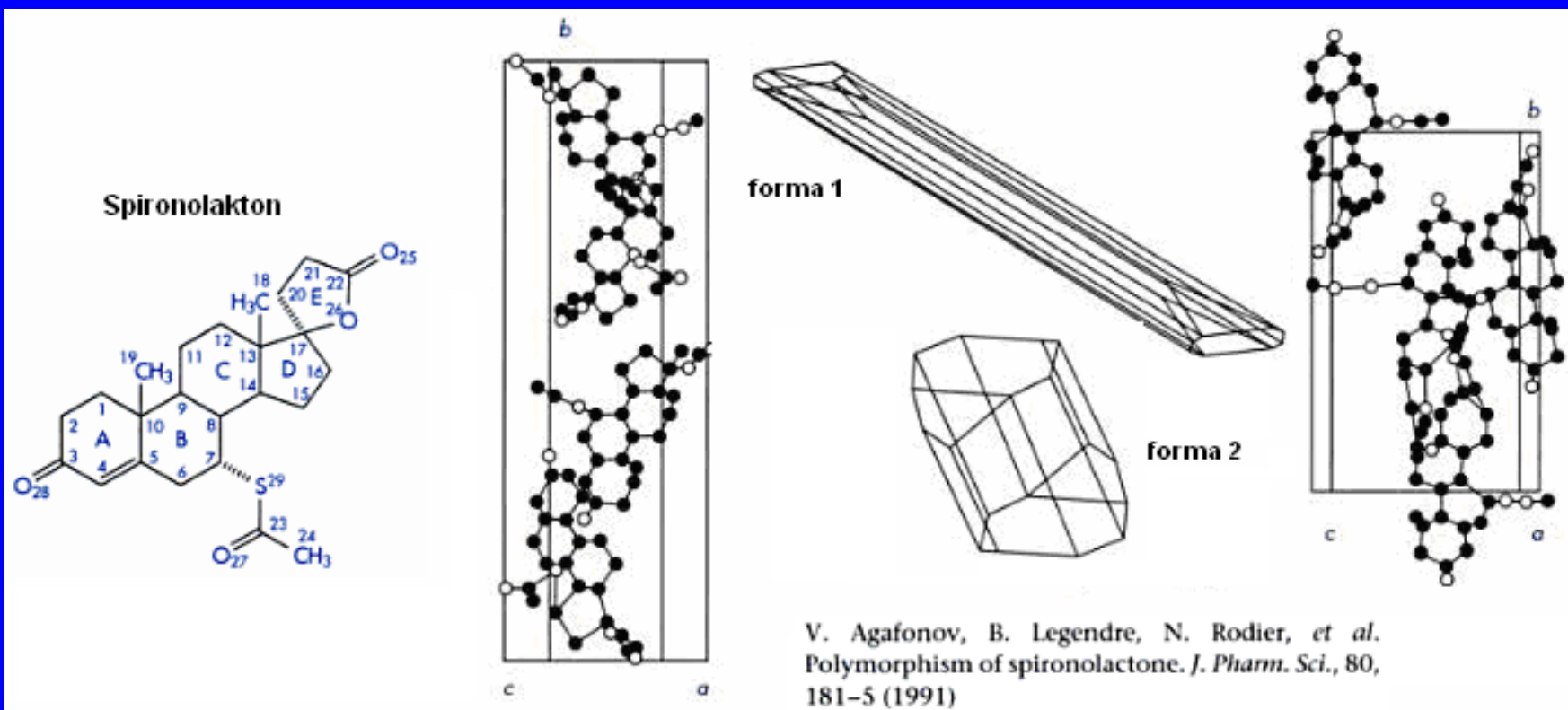


Různá rozpustnost i biologická dostupnost

Příklad: Lék pro léčbu AIDS – přípravek Norvir (AbbVie)

Lékovou formou byly tobolky s nasyceným roztokem ritonaviru v ethanolu. Ty po určité době ale ztrácely účinnost - z roztoku vykrystaloval nerozpustný polymorf. Přípravek musel být stažen a musela být vyvinuta nová forma.

Zpracovatelnost do lékové formy



Formu 1 (jehličky) nelze vylisovat do tablet s rovnoměrným složením

Změna krystalové formy v hotových tabletách

Důsledek: Fyzikální nestabilita tablet (rozpad na prášek)

Vzájemné přeměny polymorfů

Při výrobě a skladování léčivého přípravku nežádoucí
– fyzikální nestabilita, změny biologické dostupnosti

Polymorfy – odlišný obsah volné energie

Metastabilní forma

Vyšší obsah volné energie

Snížení obsahu volné energie \Rightarrow přeměna polymorfu

Metastabilní forma \Rightarrow riziko přechodu na termodynamicky stálý polymorf

Termodynamicky stálejší forma (za daných podmínek!)

Nemusí mít nejvýhodnější vlastnosti!

(metastabilní polymorfy jsou rozpustnější)

Enantiotropní polymorfy

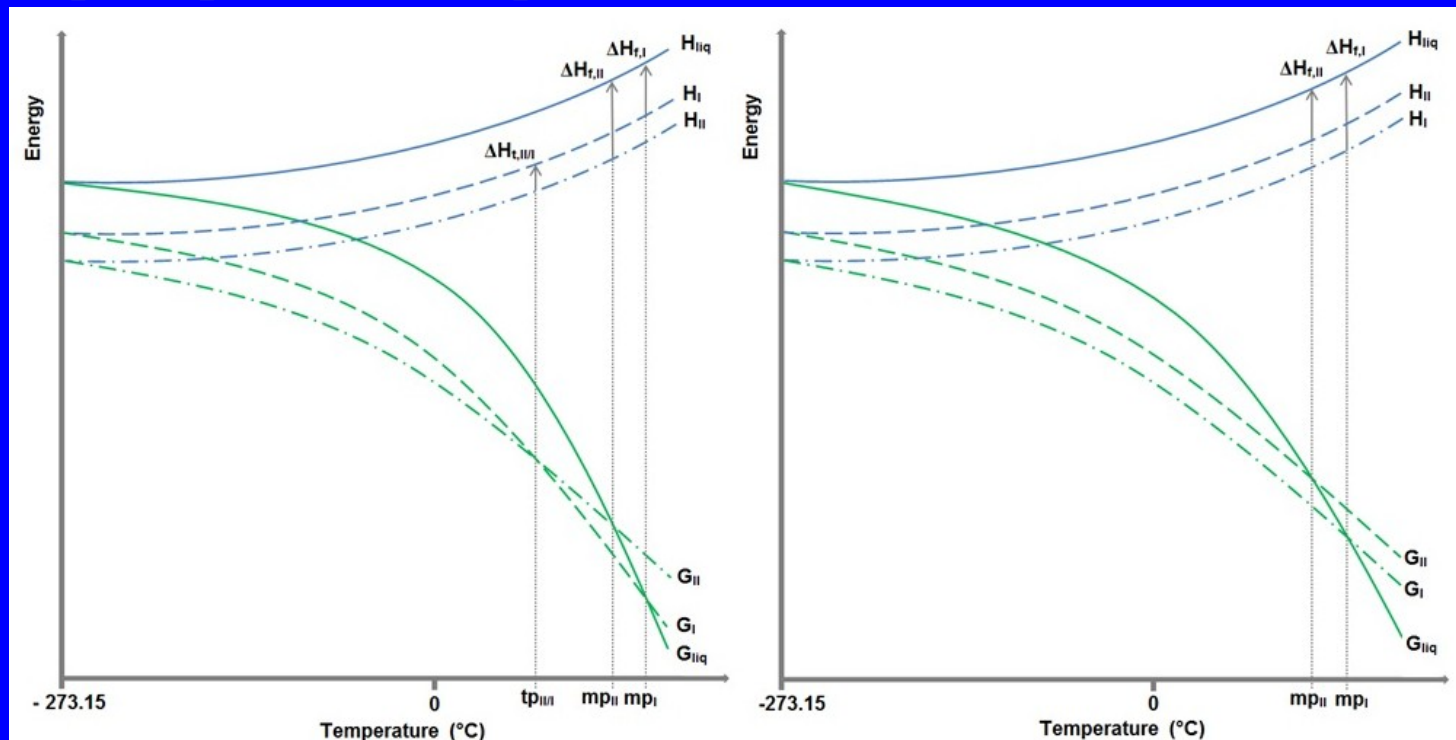
Změna (přechod na stabilnější polymorf) i v pevném stavu

Teplota přechodu (kdy obě formy mají stejný obsah volné energie)
je nižší než teplota tání

Monotropní polymorfy

Změna formy jen při krystalizaci z roztoku nebo taveniny

Teplota přechodu \geq teplota tání



Studium polymorfie

Metody

Charakterizace pevné fáze

mikroskopie (optická, elektronová)

měření teploty tání

difrakce rtg záření (monokrystaly, práškové diagramy)

IR nebo Ramanova spektra pevné fáze

NMR pevné fáze

Studium termodynamiky polymorfních přeměn

termogravimetrie

skenovací mikrokolorimetrie

Řešení problematiky polymorfie léčivých látek v etapě vývoje

Postup:

Posouzení patentových příležitostí a bariér

Screening vhodných krystalových forem látky

stárnutí suspenzí, tepelné působení

krystalizace (z roztoku, z taveniny, z par při sublimaci)

faktory ovlivňující vznikající krystalovou formu

počítačové modelování?

Screening pseudopolymorfů (solvátů), solí, kokystalů

Studium termodynamiky polymorfního systému a kinetiky přeměn polymorfů

Vývoj spolehlivých a reprodukovatelných metod přípravy vybrané optimální polymorfní formy léčivé látky

Vypracování metod zjišťování polymorfních forem látek a metod hodnocení polymorfní čistoty produktů.

Příprava vhodných polymorfních forem látky

Stárnutí suspenzí

přeměna metastabilních forem na stabilnější
(získání „oček“ pro krystalizaci)

Krystalizace při ochlazování nebo odpařování roztoku

rozhoduje výběr rozpouštědla, kosolventů, hodnota pH

čistota látky, obsah příměsí

přesycené/nasycené roztoky, teplota, rychlost chladnutí/odpařování

vliv míchání

očkování

Ostwaldovo pravidlo:

jako první obvykle vykrytaluje termodynamicky nejméně stálý polymorf
(platí pro spontánní krystalizaci)

Srážení (snižování rozpustnosti)

přídavkem antisolventu, rozpustných solí (vysolení)

Sublimace, ochlazování tavenin

Lyofilizace

získávají se zpravidla amorfní produkty

Vývoj technologie výroby léčivé látky

Cíl: Vyvinout proces, který je

- **uskutečnitelný za daných reálných podmínek**
- **patentově volný**
- **optimalizovaný**
 - účelný
 - účinný
 - levný
 - reprodukovatelný
 - robustní
 - bezpečný
 - s minimálním dopadem na životní prostředí
- **dobře kontrolovatelný**
- **poskytující produkt vysoké kvality**
- **validovatelný**
- **pokud možná definitivní**

Zvyšující se náročnost vývoje procesu

⇒ Roste složitost molekul

polycyklické látky, vyšší obsah heteroatomů, chiralita

⇒ Rostou požadavky na kvalitu

obsah nad 99%, obsah jednotlivých neznámých nečistot pod 0,1%
u známých nečistot může být povolený odlišný obsah (podle účinku)

⇒ Roste počet kontrolovaných kvalitativních parametrů

optická čistota, polymorfie, zbytková rozpouštědla, mikrobiální zátěž, endotoxiny, genotoxické látky apod.)

⇒ Rostou požadavky farmaceutické legislativy

správná výrobní praxe, validace procesů, požadavky na dokumentaci, změnové řízení, nápravná a preventivní opatření (CAPA)

⇒ Rostou požadavky na zkrácení doby vývoje

⇒ Patentoprávní bariéry

generická léčiva

Etapy vývoje procesu

- **Laboratorní postup**

vypracování postupu syntézy látky vhodného pro budoucí výrobu

- vyrobení gramových množství látky pro preklinické testy

- **Čtvrtprovozní postup**

první odzkoušení technologického postupu - výroba kg množství pro:

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

- **Poloprovozní postup**

optimalizace výrobní technologie – výroba množství desítek kg pro:

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

- **Výrobní postup**

definitivní postup v konečném měřítku - množství až stovek kg pro:

- klinické zkoušky
- pravidelné dodávky registrovaného léčiva na trh

Optimalizace výrobního postupu léčivé látky

Priority

- Poslední stupeň syntézy
- Postupy čištění finálního produktu
- Legislativní aspekty

Cíl optimalizace

- Kvalita (čistota, stabilita)
- Výtěžek
- Reprodukovatelnost, kritické parametry a robustnost procesu
- Výrobní náklady
- Bezpečnost práce
- Ochrana životního prostředí
- Nenarušení cizích patentových práv, možnost patentové ochrany vlastního postupu
- Postup, který nebude třeba měnit (problémy změnového řízení)

Zajištění kvality léčivé látky

- **Prostor návrhu (Design Space)**
 - vícerozměrová kombinace a interakce vstupních proměnných a procesních parametrů, která prokazatelně poskytuje záruku kvality vyráběného léčiva
 - zpracovává výrobce, posuzují lékové authority (pokud vstupní a procesní parametry nevybočí z prostoru návrhu, nejde o změnu procesu)
- **QbD (Quality by Design)**
 - zajištění kvality látky vhodným návrhem výrobního procesu
- **Kritické atributy kvality**
 - kvalitativní ukazatele, které produkt/meziprodukt musí splnit, má-li být použitelný jako léčivo/jako meziprodukt pro léčivo
- **Kritické parametry procesu**
 - parametry nezbytné pro dosažení požadované kvality produktu i meziproduktů a určení jejich přípustného rozmezí
- **Robustnost procesu**
 - neovlivnitelnost výsledku změnami parametrů v přípustném rozmezí
(průkaz zátěžovými zkouškami – challenge tests)

Optimalizace procesu výroby

Identifikace faktorů ovlivňujících cílové parametry

- **kvalitativní faktory**
reakční prostředí (polarita rozpouštědla, bod varu atd.), katalyzátory, reaktanty
- **kvantitativní faktory**
teplota, tlak, reakční doba
množství a poměr reaktant
doba přidávání reaktant
- **faktory kategorické povahy (ano - ne)**
míchání, pořadí reakčních kroků

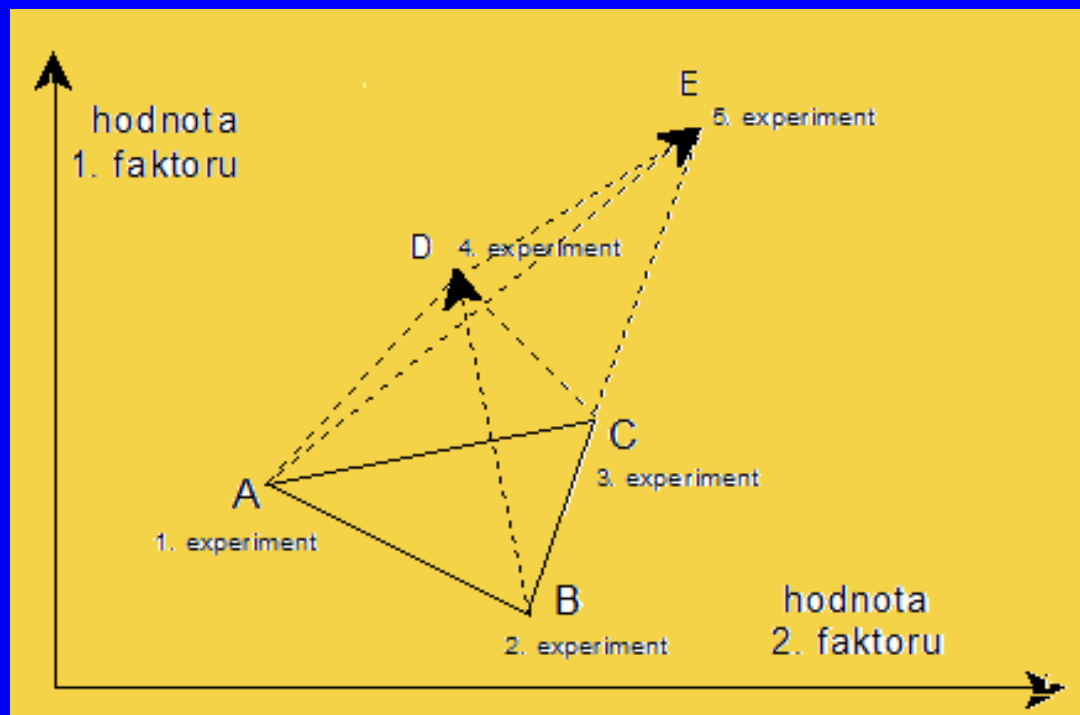
Faktorový experiment

- **zkoumané faktory a volba jejich hodnot** (2 nebo více úrovní)
POZOR! Křivka závislosti může procházet maximy nebo minimy, což nemusí být při malém počtu úrovní faktoru zjištěno!
- **úplný** (n^F experimentů)
- **částečný** (racionální výběr faktorů a jejich hodnot)

Optimalizace hodnot faktorů

- **jednotlivé faktory postupně** - COST (Change One Single factor at a Time)
zdlouhavý a nákladný postup, nemusí vést ke správným výsledkům
- **kombinace faktorů**
sekvenční simplexová optimalizace (dvojrozměrná, vícerozměrná)

Sekvenční simplexová optimalizace - příklad postupu



<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/pri.htm>

Provedou se tři experimenty se třemi zvolenými hodnotami faktorů. Hodnoty faktorů při experimentu s nejhoršími výsledky se graficky zrcadlově promítnou podle spojnice dvou lepších experimentů. Tím se získají hodnoty faktorů pro další experiment. Postup se pak opakuje, až se získají optimální hodnoty procesních proměnných

Správná výrobní praxe (SVP, GMP)

Soubor zásad, které musí výrobci léčiv dodržovat vychází ze zákona o léčivech 378/2007 Sb.

(resp. z evropských směrnic 2003/4EC, 2004/27EC a 2004/28EC a směrnice ICH Q7) určena vyhláškou MZdr a MZem č. 411/2004 Sb. v aktuálním znění směrnice a pokyny SÚKL: <http://www.sukl.cz/sukl/legislativa-a-pokyny>

Zásady SVP kladou důraz na:

- **personální zajištění kvalitní výroby**
přesné vymezení povinností a pravomocí osob, pravidelné školení, hygiena
- **technická opatření**
zamezení křížové kontaminace, zajištění předepsaných parametrů, procesní analytická technika (PAT), bezpečnost pracovníků (výroba vysoce účinných léčivých látek a antibiotik)
- **systém dokumentace**
řádné zdokumentování všech kroků a operací, které mohou ovlivnit validitu postupů a kvalitu produktů

Validace výrobních postupů

- **Validace** – dokumentovaný důkaz, že postup bude trvale poskytovat produkt vyhovující jakostní specifikaci
průkaz reprodukovatelnosti a robustnosti postupu
- **Validací je ukončen vývoj výrobního postupu**
- **Validační dokumentace**
řídící plán validace, validační protokol, validační zpráva
- **Specifikace uživatelských požadavků, kvalifikace návrhu**
požadavky na zařízení, prostory, média nebo systémy
posouzení jejich souladu s požadavky správné výrobní praxe
- **Kvalifikace zařízení – kontrola vhodnosti zařízení–
předpoklad validace postupu**
instalační, operační, procesní kvalifikace
- **Validace výrobního procesu – výroba validačních šarží**
prospektivní, souběžná, retrospektivní
- **Validace postupů čištění, validace analytických postupů**
navazuje na validaci výrobního procesu
- **Revalidace**
opakovaně v pravidelných intervalech; vždy při změnách postupu

Specifikace léčiva

Specifikace = souhrn požadavků na kvalitu

- léčivé látky
- léčivého přípravku

Specifikace určuje chemické, biologické i fyzikální parametry léčiva a způsob jejich zjišťování

Specifikované kvalitativní limity léčivých látek:

- charakterizace, identita
- vzhled
- fyzikálně chemické parametry (bod tání, index lomu, otáčivost, pH vodného roztoku, spektroskopické údaje, optická otáčivost, polymorfie, velikost částic atd.)
- obsah nebo účinnost
- ztráta sušením
- nečistoty:
 - anorganické (těžké kovy, popel/síranový popel)
 - organické (rezidua rozpouštědel, jednotlivé známé a neznámé nečistoty)
 - někdy i mikrobiální kontaminace (specifikované mikroorganismy, sterilita, endotoxiny)
- doba upotřebitelnosti/retestování za předepsaných podmínek skladování

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

výrobce si může určit přísnější („propouštěcí“) limity pro čerstvě vyrobený přípravek

Závisí-li kvalita finálního produktu na kvalitě meziproductů, je třeba zpracovat specifikace (zjednodušené) i pro jednotlivé meziproducty

Nesplňují-li výsledky zkoušení specifikaci (OOS), je třeba zjišťovat příčiny neshod a přijmout nápravná a preventivní opatření (CAPA)

Specifikace léčiva

U generických ekvivalentů běžně používaných 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, požadavky ve specifikaci výrobce mohou být přísnější
- léčivo musí splňovat požadavky lékopisu a/nebo specifikace i na konci expirace (interní „propouštěcí“ limity mohou být přísnější)
- výrobce může používat vlastní postupy zkoušení, musí je však mít validované a schválené institucí registrující léčiva (předpoklad: musí poskytovat výsledky srovnatelné s výsledky lékopisných postupů)

U nových léčiv se určují kvalitativní limity a vypracovávají postupy zkoušení v souladu se zásadami lékopisu

- běžná stanovení se provádí podle obecných článků lékopisu
- specifické postupy musí být validované
- nedílnou součástí registračního řízení u nového léčiva je posuzování a schvalování specifikace (limitů i postupů zkoušení)

Nečistoty

Neidentifikované - do 0,1%

Známé - jsou známy biologické účinky nečistoty

obsah může být vyšší než 0,1%, ale u nečistot se závažnými negativními účinky může být snížený (někdy i podstatně)

příklad: obsah zbytků ethanolu: max. 2%, methanolu: max. 0,05%

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) - QbD

postupy 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

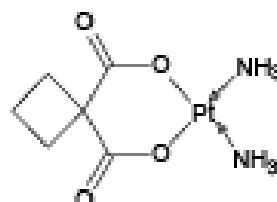
Obecné články

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 mírně rozpustná ve vodě, velmi těžce rozpustná v octonem 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 sítkogelem 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 zaznamenejí 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 emise intenzita při 328,1 nm.

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

Zkoušený roztok: Použije se roztok popsaný ve zkoušce Stříbro.

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

Změří se emise 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 žhá při 800 °C do konstantní hmotnosti.

1 mg zbytku odpovídá 1,903 mg C₆H₁₂N₂O₄Pt.

Skladování

Chráněna před světlem.

Nečistoty

A. cisplatina,



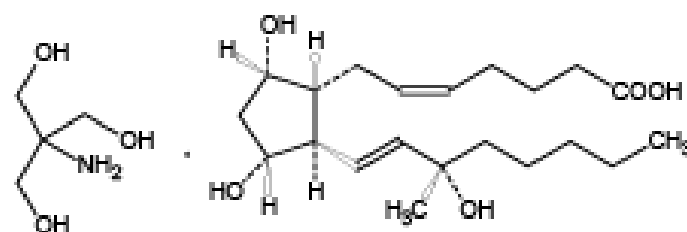
B. kyselina cyklobutan-1,1-dikarboxylová.

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-1-oxo-1-yl]cyklopentyl)hept-5-enoát [(15*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
- musí být v „řízeném“ stavu

Primární

laboratorní deník, analytický atest, záznam o výrobě šarže (Batch Record)

Písemné nebo elektronické záznamy – zajištění identity autora, vyloučení následných změn záznamu

Souhrnná

Zpráva o vývoji výrobku (Product Development Report)

Zpráva o převedení technologie (Technology Transfer Report)

Základní dokument o léčivé látce (Drug/Active Substance Master File, DMF/ASMF)

komplexní informace, předkládá se lékovým autoritám při registraci

Otevřená část (Applicant's Part)

Uzavřená část (Restricted Part)

Výrobní předpis (technologický reglement, Master/Manufacturing Formula)

Specifikace výrobku

Standardní operační postupy (SOP, Standard Operation Procedure)

Ostatní

Validační dokumentace

Bezpečnostní listy

Záznamy o školení

Zpráva o přijatých nápravných a preventivních opatřeních (byl-li zjištěn problém)

Obsah DMF/ASMF

předeepsán REG-79 (SÚKL)

Guideline on Active Substance Master File (EMEA/CVMP/134/02)

Substance bez DMF není považována za léčivou látku, ale jen za surovinu!

Název, chemická struktura, základní vlastnosti léčivé látky

Údaje o výrobcí

Výrobní postup – rozsah podle toho, zda jde o otevřenou (veřejně přístupnou) nebo uzavřenou část

otevřená část – jen stručné schéma

uzavřená část – podrobné údaje (specifikace a kontrola surovin, meziproductů, kritické kroky, vývoj a validace procesu atd.)

Charakterizace výrobku – specifikace a její zdůvodnění, nečistoty

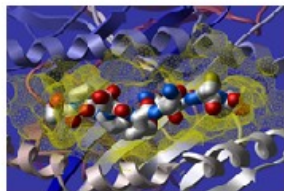
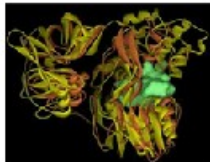
Kontrolní metody, validace metod, referenční materiály

Balení a skladování

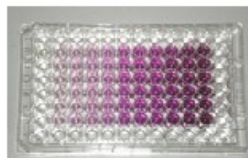
Stabilita – včetně výsledků zkoušek a stabilitního protokolu

Biologické zkoušení nového léčiva

Zjišťování účinnosti a bezpečnosti



in silico



in vitro

preklinické zkoušení



in vivo



na lidech

klinické zkoušení

Preklinické zkoušky

in silico (predikce) - in vitro - in vivo

Farmakodynamické vlastnosti (účinnost)

Farmakokinetika (ADME)

Toxicita (systémová i orgánová)



Význam preklinických zkoušek

*10 nových klinicky zkoušených léčiv → 1 povolené léčivo
polovina nemá dostatečně vysokou účinnost*

třetina není bezpečných (má nepříjemné vedlejší účinky)

méně nákladné než klinické zkoušky

toxicitu léčiv nelze testovat na člověku!

z výsledků má vyplynout:

**zpřesněný návrh indikace, návrh způsobu aplikace a
návrh základní dávky pro klinické zkoušení**

ale výsledky preklinického testování nelze přeceňovat

může se lišit účinnost u pokusných zvířat a u člověka

může se lišit toxicita u pokusných zvířat a u člověka (TGN1412)



Preklinické zkoušky

Metody *in silico*

Počítačové programy pro predikci toxicity podle strukturních rysů látky

DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge)

TOKAT (Toxicity Prediction of Komputer Assisted Technology)

CASE (Computer Automated Structure Evaluation)

Metody *in vitro*

Základní screening – vyhledávání „hitů“

Zpřesněný výběr látek a určení podmínek biologického testování

Absorpce - kultura lidských buněk kolorektálního karcinomu na semipermeabilní membráně - napodobuje 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 *in vivo*)
- **nefrotoxicita**: kultury buněk z kanálků lidských ledvin
- **dráždění očí a pokožky** (zkouší se nejen u léčiv, ale i u kosmetických přípravků)
zakázán Draizeho test (kapání do očí živých králíků), nahrazen sledováním zakalení a změny permeability hovězí nebo kuřecí rohovky *in vitro* (odpad z jatek)
působení na rekonstruovanou lidskou pokožku

Preklinické zkoušky *in vivo*

Zkoušky na zvířatech 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

I.P. Pavlov, 1849-1936 (Nobelova cena za lékařství a fyziologii 1904)

Zákon na ochranu zvířat proti týrání (246/1992 Sb., úplné novelizované znění 209/2008 Sb.)

Omezení zkoušek – iniciativa 3R (Review/Reduce/Replace-Posoudi/Omez/Nahrad')

studium „toxomu“ – mapování biochemických drah toxikologické odezvy

Kolize s ochránci zvířat

Toxikologické zkoušení - 2 druhy savců, jeden nemá být hlodavec

Akutní toxicita

dříve: LD₅₀ - dávka, která způsobí úhyn 50% pokusných zvířat

nyní: nejprve limitní dávka, pak případně snižování dávky

Subakutní toxicita - 1-6 měsíců, dávky vyvolávající mírný toxický efekt

Chronická toxicita - doba trvání podle plánovaného trvání klinických zkoušek (plánované délky terapie) – i po celou dobu života zvířete, dávka v terapeutickém rozmezí

Ostatní toxikologické zkoušky

Mutagenita a genotoxicita (testy *in vitro*): Amesův test, kultury buněk vaječníků čínského křečka nebo lymfocytů – sledování chromosomálních aberací

Reprodukční toxicita – sledování vlivu na spermie a vajíčka →

Embryotoxicita a teratogenita – u březích samic →

– vliv na embryo, průběh březosti, porod a novorozené mládě

Kancerogenita - 2 druhy zvířat, 2 roky →

Orgánové toxicity →

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



<p>Článek 133</p> <p>1) Zkoušení nebo zpracování živočišné suroviny pro účelů léků,</p> <p>2) provádění veterinárních vyšetření,</p> <p>3) kontrola zraněných zvířat,</p> <p>4) zkoušení nové procedury pro zobrazení ultrazvukové zátah, laser, léky, monitorování srdeční frekvence, teploty a celkové vyšetření pro zjištění, zda je vhodné pokračovat v testech,</p> <p>5) provádění pokusů bez použití zbraní pro účelů lékařské, veterinární, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe,</p> <p>6) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>7) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>8) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>9) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>10) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>11) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>12) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>13) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>14) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>15) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>16) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>17) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>18) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>19) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>20) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p>	<p>Okružní lékařská fakulta, Ústav pro farmakologii a toxicologii, 133 001 Praha 10, p. 133</p> <p>1) Běh, používání, kombinace pokusů na určitých pokusných zvířatech, včetně těch, které jsou používány k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>2) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>3) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>4) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>5) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>6) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>7) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>8) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>9) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>10) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>11) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>12) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>13) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>14) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>15) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>16) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>17) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>18) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>19) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p> <p>20) zkoušení nových léčiv používaných při léčbě zvířat k účelům zdravotní, zemědělské nebo jiné, než je veterinární, praxe, a zjišťování účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv,</p>
--	---

