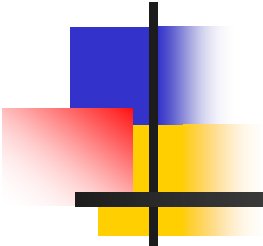


Seminář 9

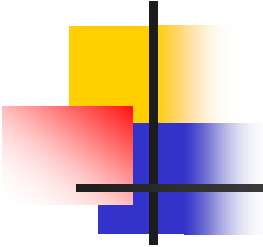
- k lékopisné problematice
SÚKL 5. 12. 2012



Lékopis a nové požadavky na toxicitu

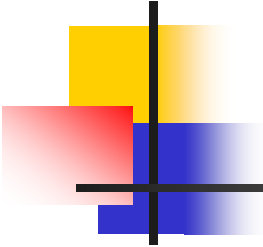
Miloš Macháček

machacek@faf.cuni.cz



ČL 2009 Doplněk 2011

- **Zbytková rozpouštědla**
- **2.4.24 Totožnost a kontrola zbytkových rozpouštědel**
7.2:20424
- **5.4 Zbytková rozpouštědla**
6.0:50400
- ***CPMP/ICH/283/95 Impurities:
Guideline for Residual Solvents***



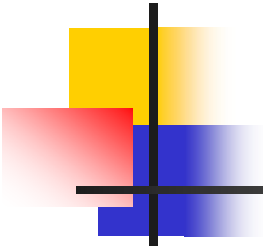
ČL 2009 Doplněk 2013

- **2.4.20 STANOVENÍ REZIDUÍ KOVOVÝCH
KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH
REAKČNÍCH ČINIDEL**

7.7:20420

- **5.20 REZIDUA KOVOVÝCH
KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH
REAKČNÍCH ČINIDEL**

7.7:52000



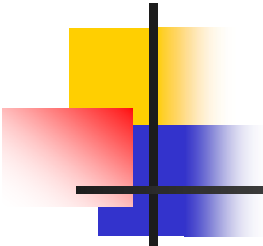
REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- **Metodicky stejný přístup jako ke zbytkovým rozpouštědlům**
- **GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENT**
- **http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf**



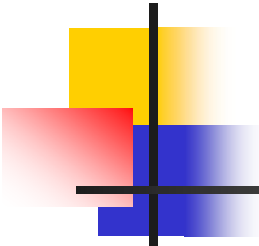
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- | | | |
|---|---|----------------------------------|
| ■ | DRAFT AGREED BY THE SAFETY WORKING PARTY | June 1998 – November 2000 |
| ■ | ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION | January 2001 |
| ■ | END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) | July 2001 |
| ■ | DISCUSSION IN THE SWP | October 2001 – June 2002 |
| ■ | ADOPTION BY CHMP FOR RE-RELEASE FOR CONSULTATION | June 2002 |
| ■ | DISCUSSION IN THE SWP | Feb 2003 – December 2006 |
| ■ | ADOPTION BY CHMP FOR RE-RELEASE FOR CONSULTATION | January 2007 |
| ■ | END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) | 23rd May 2007 |
| ■ | DRAFT AGREED BY THE SAFETY WORKING PARTY | December 2007 |
| ■ | ADOPTION BY CHMP | 21 February 2008 |
| ■ | DATE FOR COMING INTO EFFECT | 01 September 2008 |



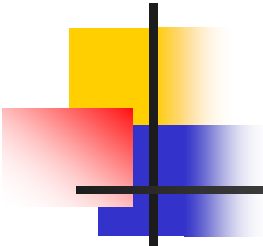
REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- Evropský lékopis (Ph. Eur.) aplikuje tento pokyn na všechny látky pro farmaceutické použití (kromě látek pro veterinární použití) bez ohledu na to, zda mají, nebo nemají svůj lékopisný článek.
- Všechny látky musí být zkoušeny na obsah kovů, jejichž výskyt je pravděpodobný.
- Týká se i léčivých přípravků, nejen léčivých látek, nebo pomocných látek.
- Pokyn rovněž obsahuje doporučení ohledně strategie zkoušení, analytických postupů a uvádění úrovní u léčivých (farmaceutických) látek a léčivých přípravků.



REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

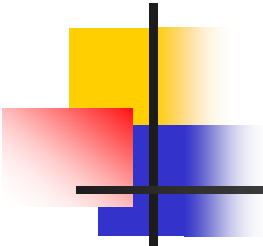
- **Kovy třídy 1: kovy s významným bezpečnostním rizikem**
kovy, které jsou známými nebo suspektními lidskými karcinogeny, nebo možná agens jiné významné toxicity
- **Kovy třídy 2: kovy s nízkým bezpečnostním rizikem**
obecně dobře tolerovány až do dávek, které jsou při podávání léčivých přípravků obvyklé
stopové kovy potřebné k nutričním účelům nebo se vyskytující v potravinách nebo v běžně dostupných potravních doplncích
- **Kovy třídy 3: kovy s minimálním bezpečnostním rizikem**
bez významné toxicity. Mají dobře známé bezpečnostní profily.
obecně dobře tolerovány až do dávek, které značně přesahují dávky, které jsou při podávání léčivých přípravků obvyklé. Běžně se vyskytují v životním prostředí nebo v rostlinách a živočiších.



REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- **povolená denní dávka (PDE, v $\mu\text{g}/\text{den}$)**
- Pro účely tohoto pokynu je **PDE** definována jako farmaceuticky maximální přijatelná dávka kovu při **chronické** expozici, která pravděpodobně nebude mít žádné vedlejší zdravotní účinky.
- **koncentrační limit v $\mu\text{g}/\text{g}$**

$$\frac{PDE(\mu\text{g}/\text{den})}{\text{denní dávka (g/den)}}$$



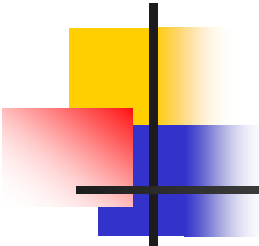
REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- stanovování koncentračních limitů : předpoklady a/nebo výchozí hodnoty:
 - — tělesná hmotnost (bw) dospělého člověka: 50 kg;
 - — dechový objem dospělého člověka: 20 m³/den (24);
 - — doba inhalační expozice (na pracovišti): 8 h/den (24 h);
- expoziční limity byly stanoveny za použití faktorů nejistoty - metoda Q3C (*Viz 5.4 Zbytková rozpouštědla, Příloha 3, s. 799*);
 - — počet faktorů nejistoty přizpůsoben tak, aby stanovené PDE byly bezpečné a praktické - metoda Q3C pro výpočet faktoru nejistoty (UF) plus další pragmatický faktor pro výpočet PDE;
- — přijatelné zvýšené celoživotní riziko vzniku rakoviny:
1 : 100 000 pro genotoxické nečistoty v léčivých látkách.

REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- Limity dávky a koncentrace pro jednotlivé kovové katalyzátory a kovová reakční činidla podle tříd

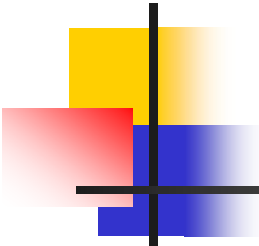
Klasifikace	Perorální	podání	Parenterální	podání	Inhalační podání	Bezpečnost- ní riziko
Třída	PDE (µg/den)	Koncentrace (µg/g)	PDE (µg/den)	Koncentrace (µg/g)	PDE (µg/den)	
1A: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt (H ₂ [PtCl ₆]): 70	významné
1B: Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**		**Limit podtřídy
1C: Mo, Ni, Cr, V	250	25	25	2,5	Ni: 100 Cr ^{VI} : 10	významné
2: Cu, Mn	2500	250	250	25		nízké
3: Fe, Zn	13 000	1300	1300	130		minimální



REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

ANALYTICKÉ POSTUPY

- vhodná a validovaná metoda
- rezidua kovů se mohou vyskytovat v odlišné formě, než v původním katalyzátoru nebo činidle
- není-li zdůvodněno jinak, zkouška by měla být specifická pro každý prvek; pokud se vyskytují pouze rezidua kovů třídy 2 nebo 3 – nespecifická m. možná
- harmonizovaný lékopisný postup, pokud je vhodný; jinak je výběr nejvhodnějšího validovaného postupu pro určité použití plně v rukou výrobců



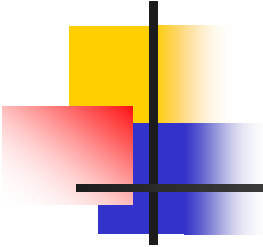
REZIDUA KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

ANALYTICKÉ POSTUPY (pokračování)

- výslovně pro platinové kovy třídy 1B (skupinový limit) platí, že vzhledem k technickým omezením mez detekce nesmí být pod 0,5 ppm pro jednotlivý kov
- obecné semikvantitativní limitní zkoušky pro kovy založené na srážení barevných sulfidů kovů při pH 3,5 (uváděné i v Ph. Eur.) nejsou vhodné; je-li však taková zkouška upravena (např. použitím metod standardního přídavku) a řádně validována (včetně zkřížené validace se zkouškou specifickou pro daný prvek), může být vhodná pro průběžné zkoušení

2.4.20 STANOVENÍ REZIDUÍ KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- jakákoliv metoda, která splňuje požadavky stati
- lékopisné metody 2.2.22 *Atomová emisní spektrometrie*, 2.2.23 *Atomová absorpční spektrometrie*, 2.2.37 *Rentgenová fluorescenční spektrometrie*, 2.2.57 *Atomová emisní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-AES)*, 2.2.58 *Hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS)*, 2.4.8. *Těžké kovy*, 2.4.2. *Arsen*, 2.4.9 *Železo*, 2.4.10 *Olovo v cukrech*, 2.4.15 *Nikl v polyolech*, 2.4.31 *Nikl v hydrogenovaných rostlinných olejích* před prvním použitím ověřit testem způsobilosti, nebo validačním postupem v souladu s touto statí



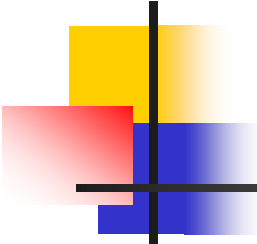
STANOVENÍ REZIDUÍ KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

- *POSTUPY*

jsou uvedeny rozhodovací diagramy pro výběr postupů - přípravy vzorku
- měření vzorku

- *VALIDAČNÍ POŽADAVKY*

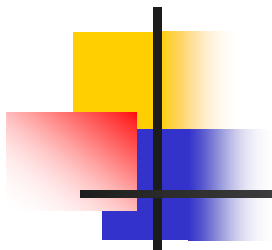
se mohou lišit od požadavků stanovených jinde v Ph. Eur.



STANOVENÍ REZIDUÍ KOVOVÝCH KATALYZÁTORŮ NEBO KOVOVÝCH REAKČNÍCH ČINIDEL

VALIDAČNÍ POŽADAVKY

- *SPECIFIČNOST*
- *ROZSAH*
- *PRECIZNOST (angl. PRECISION, dříve PŘESNOST)*
- *OPAKOVATELNOST*
- *MEZILEHLÁ PRECIZNOST (INTERMEDIATE PRECISION)*
- *MEZ STANOVITELNOSTI*
- *MEZ DETEKCE (POUŽITELNÉ JEN U LIMITNÍCH ZKOUSEK)*



Děkuji za pozornost