

# Всемирная организация здравоохранения

## Семинар

### «Качество, GMP и биоэквивалентность лекарственных средств»

Киев, Украина

3-7 октября 2005 г.

### **Активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) (с акцентом на лекарственные средства для лечения пациентов с ВИЧ/СПИД и туберкулезом)**

Theo Dekker, D.Sc., consultant to WHO  
Research Institute for Industrial Pharmacy  
North-West University, Potchefstroom, South Africa  
[iiftgd@puk.ac.za](mailto:iiftgd@puk.ac.za)

# Что такое API?

## **Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)**

**Вещество** или соединение, предназначенное для использования **при производстве лекарственного средства** в качестве терапевтически **активного соединения** (ингредиента).

**«Выдача разрешений на маркетинг лекарственных препаратов с акцентом на многоисточниковые (генерические) препараты» — Руководстве ВОЗ для органов по регулированию оборота лекарственных средств (*WHO Blue Book — Синяя книга ВОЗ*)**

# Основные направления презентации

1. Сбор и интерпретация доступной информации относительно АФИ (исследования перед составлением досье), например:

- Возможный производитель(ли)
- Литература, все аспекты (химические/физические)
- Фармакопейные монографии (например, АРВ-препараты)

2. Требования к досье для АФИ

- Руководство, стр. 4 - 9

# Часть 1. Доступная информация об API (для производителей API и/или FPP)

- Почему так важно осуществлять сбор и анализ доступной информации об АФИ на систематической основе?

Некоторые результаты:

- Глубокое научное понимание АФИ , в разрезе их свойств, стабильности, спецификаций, etc.
- Содействие производству АФИ и составлению мастер-файла (Drug Master File — DMF) препарата
- Возможность полноценного выбора производителя API (источника)
- Помощь при составлении досье
- Значение для фармацевтической разработки ГЛС
- Экономия времени / денег

## Информация о потенциальных производителях АФИ

**Решение** по поводу выбора производителя АФИ должно быть сформировано **перед началом или на самых ранних стадиях** исследований по разработке ГЛС

- Необходимость в последующих изменениях может быть **вполне** оправдана

2. Заслуживает ли производитель **доверия**? Его репутация
3. Лицензия на производство и соответствие GMP?
4. Доступна ли для ознакомления открытая часть **DMF** и соответствует ли она всем требованиям?
5. Имеется ли валидный **CER**?
6. Соответствует ли АФИ требуемым **стандартам качества**?

# Литературные источники

Узнайте о своем АФИ, используя:

1. **Руководства** / серии / книги – в том числе:
  - (Аналитические) **Параметры лекарственных субстанций и вспомогательных веществ** — [eds: Florey / Brittain – 31 том]
  - **The Merck Index** (по структуре, свойствам)
  - **Pharmaceutical Codex** (12е издание) (“старые” АФИ)
2. **Журналы** через поисковые системы, в том числе Международные фармацевтические, химические, аналитические «абстракты» и интернет
3. **Фармакопейные** монографии (действующие)
4. **Структурный анализ и стереохимия**

## Примеры информации об АФИ, представленной в фармакопеях и некоторых руководствах

**Таблицы на следующих страницах** демонстрируют, какие фармакопеи и какие руководства содержат информацию об АФИ для лечения:

**ТВ** (6<sup>th</sup> EOI), **ВИЧ/СПИД** (6<sup>th</sup> EOI) and **Малярия** (4<sup>th</sup> EOI)

### □ Аббревиатуры:

- BP British Pharmacopoeia: 2004, addendum 2005
- EP European Pharmacopoeia: 5.12 (July 2005)
- US USP 28, second supplement (August 2005)
- IntInternational Pharmacopoeia: 3<sup>rd</sup> edition (4<sup>th</sup> due)
- MIMerck Index (13<sup>th</sup> ed, 2001)
- JP Japanese Pharmacopoeia (web; December 2001)
- Apr Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients to vol. 31 (name of series changed twice)
- Cod Pharmaceutical Codex (12<sup>th</sup> ed, 1994) ("old APIs")

## Противо-туберкулезные АФИ: таблица встречаемости

| <u>API</u>            | <u>BP</u> | <u>EP</u> | <u>US</u> | <u>Int</u> | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> | <u>Cod</u> |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Rifampicin (rifampin) | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ?         | ✓         | ✓          | ✓          |
| Ethambutol 2HCl       | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          |
| Pyrazinamide          | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ✓         | ✓         | ✓          |            |
| Isoniazid             | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          |
| Streptomycin sulfate  | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ?         | ✓         | ✓          |            |
| Amikacin              | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          |
| Kanamycin             | ✓         | ✓         | ✓         |            | ?         | ✓         | ✓          |            |

## Противо-туберкулезные АФИ : таблица встречаемости (продолж.)

| <u>API</u>                                 | <u>BP</u> | <u>EP</u> | <u>US</u> | <u>Int</u> | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> | <u>Cod</u> |
|--------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Capreomycin                                |           |           | ✓         | ✓          |           | ✓         |            |            |
| Cycloserine                                |           |           | ✓         |            | ✓         | ✓         | ✓          |            |
| Ethionamide                                | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          | ✓         | ✓         |            |            |
| Ofloxacin                                  | ✓         | ✓         | ✓         |            |           | ✓         |            |            |
| Prothionamide                              |           |           |           | ✓          | ✓         | ✓         |            |            |
| p-Aminosalicylic acid<br>(and sodium salt) | ✓         | ✓         | ✓         |            |           | ✓         | ✓          |            |

## ВИЧ/СПИД: антиретровирусные препараты (ARVs)

| <u>NRTIs</u> | <u>EP</u> | <u>US</u> | <u>Int</u> | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> |
|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| Abacavir     |           |           | d          |           | ✓         |            |
| Didanosine   | ✓         |           | ✓          |           | ✓         | ✓          |
| Lamivudine   |           | ✓         | d          |           | ✓         |            |
| Stavudine    | ✓         | ✓*        | d          |           | ✓         |            |
| Tenofovir    |           |           |            |           | ✓         |            |
| Zidovudine   | ✓         | ✓*        |            |           | ✓         | ✓          |

\* Включая лекарственные формы

d Int. Ph., Draft monograph: <http://www.who.int/medicines/>

# ВИЧ/СПИД: антиретровирусные препараты — ARVs (продолж.)

| <u>NNRTIs</u>              | <u>EP</u> | <u>US</u>           | <u>Int</u>          | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> |
|----------------------------|-----------|---------------------|---------------------|-----------|-----------|------------|
| Efavirenz                  |           |                     | d                   |           | ✓         |            |
| Nevirapine                 |           | ✓                   | ✓                   |           | ✓         |            |
| <b>Protease inhibitors</b> |           |                     |                     |           |           |            |
| Indinavir sulfate          |           | ✓                   | ✓                   |           | ✓         | ✓          |
| Lopinavir                  |           |                     |                     |           | ✓         |            |
| Nelfinavir mesilate        |           |                     | ✓ <sup>*</sup><br>d |           | ✓         |            |
| Saquinavir (base/mesil.)   |           | ✓ <sup>*</sup><br>d | ✓ <sup>*</sup><br>d |           | ✓         |            |
| Ritonavir                  |           |                     | ✓                   |           | ✓         |            |

## **ВИЧ/СПИД : противомикробные АФИ**

Для большинства АФИ перечисленных ниже фармакотерапевтических направлений существуют монографии:

- Антибактериальные и противотуберкулезные средства (кроме МТВ) (8)
- Антипротозойные и противогрибковые средства (9)
- Противовирусные средства (2)
- Противоопухолевые средства (4)
- Лекарственные средства, применяемые для паллиативного лечения онкологических заболеваний (6)

**Итого 29 АФИ**

# Противомалярийные АФИ: таблица встречаемости

| <u>АФИ</u>                   | <u>BP</u> | <u>EP</u> | <u>US</u> | <u>Int</u> | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> | <u>Cod</u> |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Artemether                   |           |           |           | ✓<br>*     |           | ✓         |            |            |
| Artemisinin #                |           |           |           | ✓<br>*     |           | ✓         |            |            |
| Artemotil (arteether)        |           |           |           | ✓<br>*     |           | ✓         |            |            |
| Artenimol #<br># Не включено |           |           |           | ✓<br>*     |           | ✗         |            |            |
| Artesunate<br>✗ Dihydroarter |           |           |           | ✓<br>*     |           | ✓         |            |            |

## Противомалярийные АФИ: таблица встречаемости (продолж.)

| <u>АФИ</u>                                                             | <u>BP</u> | <u>EP</u> | <u>US</u> | <u>Int</u> | <u>JP</u> | <u>MI</u> | <u>APr</u> | <u>Cod</u> |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Amodiaquine                                                            |           |           | ✓ *       | ✓          |           | ✓         | ✓          |            |
| Lumefantrine                                                           |           |           |           |            |           | ✓         |            |            |
| Mefloquine                                                             | ✓         | ✓         | ✓         | ✓          |           | ✓         | ✓          |            |
| Pyrimethamine                                                          | ✓<br>*    | ✓         | ✓ *       | ✓          |           | ✓         | ✓          |            |
| Sulfadoxine                                                            | ✓<br>*    | ✓         | ✓ *       | ✓          |           | ✓         | ✓          |            |
| Lumefantrine — единственный препарат, не включенный в 1 без монографии |           |           |           |            |           |           |            |            |

# Монографии АФИ : резюме

## Противо-туберкулезные АФИ

- Монографии для всех APIs

## ВИЧ/СПИД: АРВ АФИ:

- Монографии для 9 из 13 внесенных в перечень EOI
- Разрабатываются быстрыми темпами, недостающие ожидаются в ближайшее время

## Противомалярийные АФИ

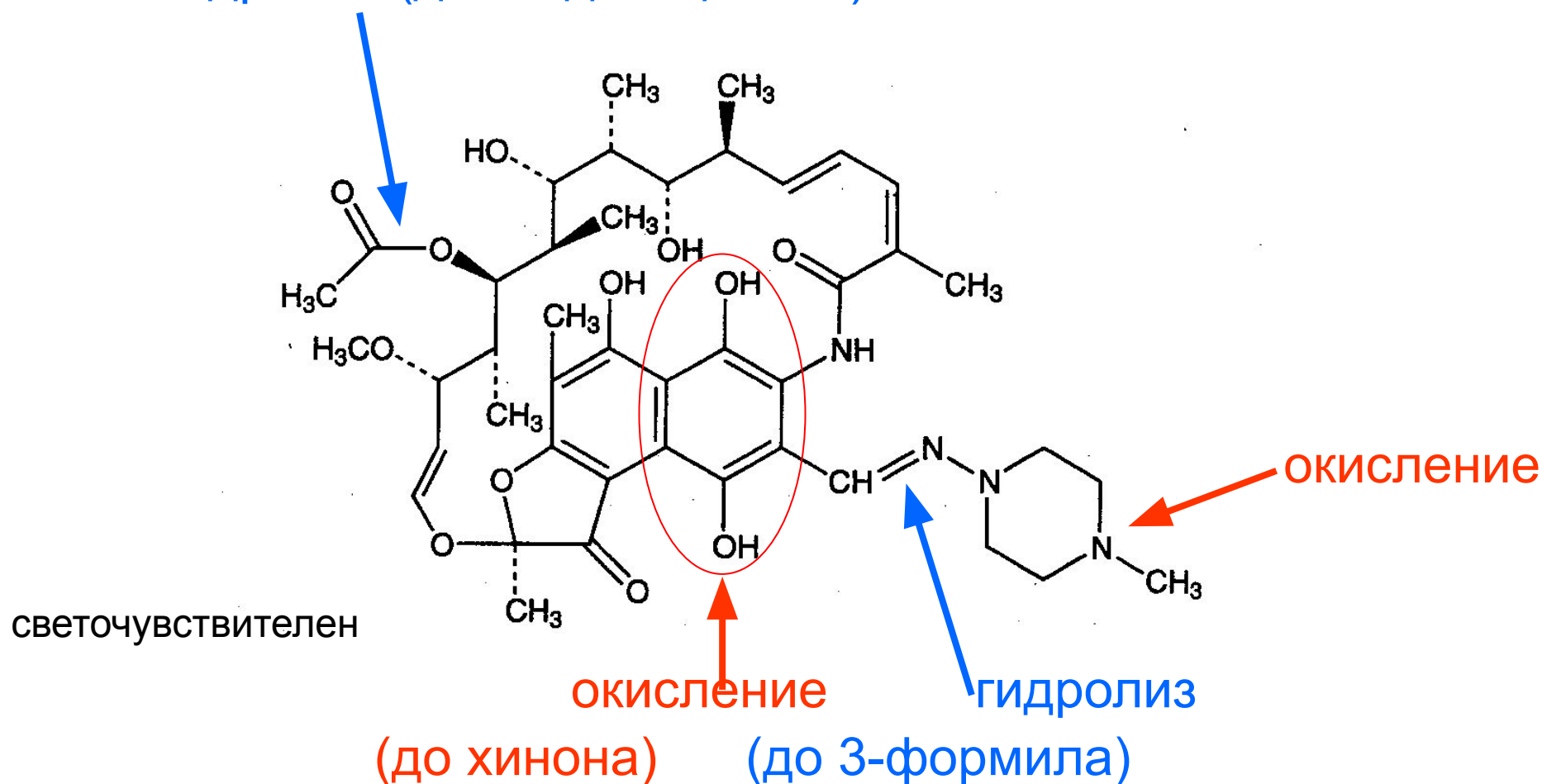
- Монографии для всех АФИ группы artemisinin
- Монографии для всех остальных, включенных в перечень EOI
  - кроме lumefantrine

# Данные научной литературы и структура

- АФИ органического происхождения имеют уникальную химическую структуру и стереохимическое строение
- От этой структуры, находящейся в твердом/жидком агрегатном состоянии, главным образом зависят химические и физические свойства АФИ

# Данные научной литературы и структура Rifampicin

гидролиз (до 25-дезацетила)



# Данные научной литературы и структура Rifampicin (дискуссия - 1)

## Окисление

### □ Группа гидрохинона

- Полный распад АФИ (до рифампицина хинона)
- Усиление растворимости в щелочной среде

### □ Третичные амины

- Подвергаются постепенному окислению (до оксида азота)
- Усиление растворимости в кислой среде

### □ Окисление активизируется в присутствии

- Ионов металлов
- При низком pH

# Данные научной литературы и структура Rifampicin (дискуссия - 2)

## Гидролиз

- Группа **гидрохинона** (имина)
  - Гидролиз до **3-formyl rifampycin**
- Группа **25-acetyl** (эфир)
  - Гидролиз до **25-desacetyl** rifampicin (в меньшей степени)

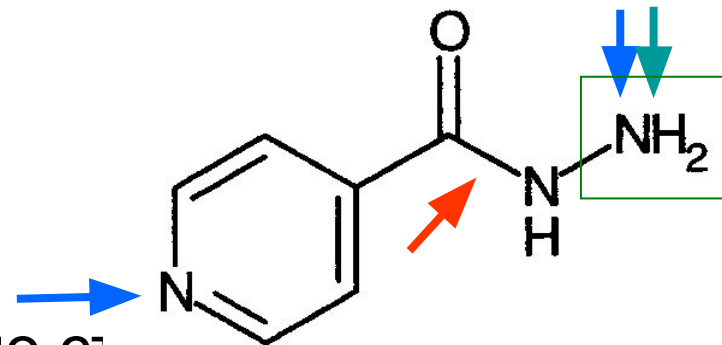
## Светочувствительность

- По причине **конъюгации** внутри молекул (ненасыщенность)

## Хранение исходных материалов и продукции **in bulk** (BP/Ph.Eur.):

- Хранить в **герметичных контейнерах**, в защищенном от света месте при температуре  $\leq 25^{\circ}\text{C}$

# Данные научной литературы и структура Isoniazid



Небольшая молекула (достаточно с

- **Основные** свойства аминов
- Первичные амины – реагируют с альдегидом/лактозой  
подробнее рассматривается в презентации: ГЛС – проблемы состава?
- Может ли гидролиз при **неблагоприятных воздействиях** подвергаться гидролизу с образованием, среди прочего, изоникотиновой кислоты и гидразина
- *Окисляется в присутствии сильных окислителей (например, перманганата), ионы металлов выступают катализатором этого процесса*

# Данные научной литературы и структура сульфата Indinavir'a

## Основные атомы азота (2)

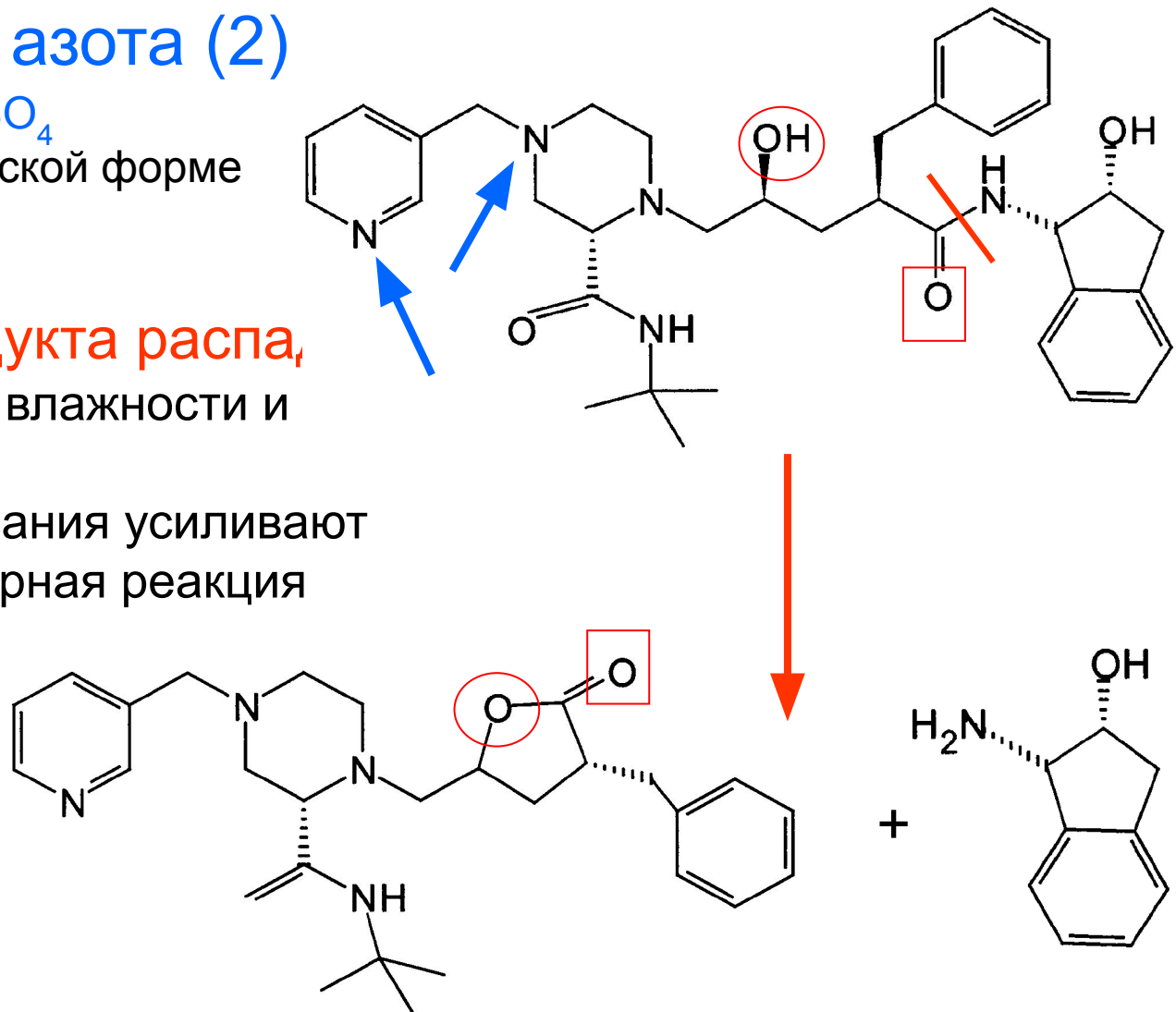
Образуется соль  $H_2SO_4$

Этанол в кристаллической форме

## Нестабилен

### □ 2 основных продукта распада

- Чувствителен к влажности и температуре
- кислоты / основания усиливают
- Интрамолекулярная реакция



Kreutz, J. Pharm. Biomed. Anal., 19, 725-735 (1999) and Crixivan® EPAR

# Оформление ссылок на библиографию

Приводимые в досье литературные данные всегда  
следует снабжать:

□ Четко приведенными ссылками на цитируемые  
источники, например:

- Devani, M.B., Shishoo, C.J., Doshi, K.J. & Patel, H.B. Kinetic studies of the [interaction between isoniazid and reducing sugars](#). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74, 427-432 (1985)
- Hassan, M.M.A., Jado, A.I., & Zubair, M.U. [Aminosalicyclic acid](#). In Florey, K., ed. *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 10. New York: Academic Press, p. 1-27 (1981)

□ Фотокопиями публикаций или отдельных страниц

## Раздел 2. Требования к досье для активного фармацевтического ингредиента (АФИ)

Опирается на раздел 2 руководства:

**«Пособие по предоставлению документации для преквалификации готовых многоисточниковых лекарственных препаратов (ГЛС), используемых для лечения пациентов с ВИЧ/СПИДом, малярией и туберкулезом»**

(Основное руководство, настольная книга)

Со стр. 4/50

# АФИ: содержание досье 4/50

- 2.1 Номенклатура (INN, систематизация etc.) 4/50 ■
- 2.2 Свойства (структура, стереохимия etc.) 4/50 \*\*
- 2.3 Линия производства 5/50 ■
- 2.4 Метод синтеза (примеси etc.) 5/50 \*\*
- 2.5 Спецификации 6/50 \*\*
- 2.6 Система герметизации контейнеров (упаковка) 7/50 ■
- 2.7 Испытания стабильности 8/50

■ См. руководства – не дискутабельно

\*\* Требования могут отличаться в зависимости от того, когда АФИ был описан в официально принятой фармакопее

## Раздел 2. Формат информации об АФИ 4/50

Один из следующих вариантов (по предпочтительности)

1. Валидный **CER** (Европейский сертификат стабильности)
  - Со всеми приложениями
  - Предоставить информацию, которую не охватывает CER, в отношении пунктов 2.2.2, 2.5.2, 2.6 и 2.7
2. Открытая часть **DMF** (Мастер файл лекарств)
  - Составляет производитель АФИ
  - DMF должен содержать все виды информации, перечисленные в разделе 2
3. Заполнение раздела 2 (заявителем)
  - Подача подписанного производителем АФИ подтверждения того, что синтез и надлежащая очистка проведены в соответствии с описанием в досье

## 2.2 Свойства АФИ 4/50

Три сценария:

2.2.1 АФИ, не описанные в BP, Ph., JP, Ph.Eur., или USP (non-compendial — «нефармакопейные»))

2.2.2 API, описанные в BP, Int.Ph., JP, Ph.Eur., или USP («фармакопейные»)

2.2.3 Литературные данные (важно)

- См. примеры, приводимые в остальных презентациях
- В ходе 6<sup>го</sup> Обновления EOI все противо-ТБ АФИ были отнесены к категории 2.2.2
- В ходе 6<sup>го</sup> Обновления EOI некоторые АРВ АФИ были отнесены к категории 2.2.2

## 2.2.1 Свойства некомпендиальных АФИ 4/50

- Доказательства структурного/стереохимического соответствия
  - Рентгенструктурное исследование монокристаллов (достаточно) или
  - Спектрометрические данные (IR,  $^1\text{H}$  &  $^{13}\text{C}$  NMR, MS, etc.): обеспечение качества удостоверяют копии спектральных и табличных данных с:
  - Распределением по структуре
    - или
    - Сопоставлением полученных спектрометрических данных об АФИ с данными научной литературы, предпочтительно касающимися инновационного препарата (в таблетированной форме!!). **Очень рекомендуется!**
- Физико-химические свойства, как рассмотрено в параграфе 2.2.2 (следующий слайд)

## 2.2.2 Свойства КОМПЕНДИАЛЬНЫХ АФИ 4/50

□ **Физико-химические** и другие соответствующие свойства, в частности

- **Растворимость** в воде (зависит от pH), других растворителях: эфире, этаноле, ацетоне дихлорметане
- pKa, коэффициент диффузного разделения
- Существование/отсутствие **полиморфизма** и псевдополиморфизма, например, **сольватов** (при помощи XRPD, DSC, инфракрасный спектр)
  - Рассматривается в презентации по ГЛС (**rifampicin**)
  - Рассматривается ниже (**nevirapine**)
- **Гигроскопичность**: см. презентацию ГЛС
  - **Ethambutol hydrochloride** в таблетках 4 сочетаний фиксированной дозы FDC
- **Размер частиц**

## 2.2.2 Свойства КОМПЕНДИАЛЬНЫХ АФИ

Пример: **растворимость против-ТВ АФИ**

| АФИ             | Вода                                                                                                             | $\text{CHCl}_3^*$    | Этанол            |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Rifampicin      | Вода : мало <sup>1,2</sup><br>pH 7.5: 0.3% <sup>2</sup><br>pH 5.3: 0.4% <sup>2</sup><br>pH 2.0: 10% <sup>2</sup> | легко <sup>1,2</sup> | мало <sup>2</sup> |
| Ethambutol 2HCl | 50% <sup>2</sup>                                                                                                 | 0.1% <sup>2</sup>    | 20% <sup>2</sup>  |
| Ethambutol base | скудно <sup>2</sup>                                                                                              | легко <sup>2</sup>   |                   |
| Isoniazid       | 14% <sup>1</sup>                                                                                                 | 0.1% <sup>1</sup>    | 2% <sup>1</sup>   |
| Pyrazinamide    | 1.5% <sup>1</sup>                                                                                                | 0.7% <sup>1</sup>    | 0.6% <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Merck Index 13<sup>th</sup> ed

<sup>2</sup> Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> ed

\* **Дихлорометан** по свойствам аналогичен хлороформу, но предпочтен из соображений безопасности

## 2.2.1 и 2.2.2 Свойства АФИ

Пример: растворимость ингибиторов протеаз (mg/ml)

| Среда  | Saquinavir<br>mesilate | Ritonavir | Indinavir<br>sulfate | Nelfinavir<br>mesilate | Amprenavir<br>mesilate |
|--------|------------------------|-----------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Вода   | 2.2                    | 0.001     | >100                 | 4.5                    | 0.19                   |
| pH 7.4 | 0.036                  | 0.005     | 0.07                 | Очень низкая           | 0.06                   |
| pH 6.8 |                        |           |                      |                        | 0.19                   |
| pH 6.5 | 0.073                  |           |                      |                        |                        |
| pH 4.8 |                        |           | 0.3                  |                        |                        |
| pH 4.0 |                        | 0.007     |                      |                        |                        |
| pH 3.5 |                        |           | 60                   | 0.5                    |                        |
| pH 2.6 |                        |           |                      | 4.5                    |                        |



GC Williams & PJ Sinko, Advanced Drug Delivery Reviews, 39, 211-238 (1999)

## 2.2.2 Свойства ФАРМАКОПЕЙНЫХ АФИ

### Псевдополиморфизм невирапина (1)

**Монография невирапина (безводный гемигидрат) в Int. Ph. (цитата)**

Проводите исследования, как описано в: «Спектрофотометрия в инфракрасном поле».

- Для безводных веществ инфракрасный (IR) спектр поглощения соответствует спектру, полученному у безводного невирапина RS или *референтному спектру безводного невирапина*
- Для гемигидрата, IR спектр поглощения демонстрирует параметры острой поглощательности около  $3503\text{ cm}^{-1}$ ; после нагревания исследуемого вещества на протяжении часа до температуры  $140^{\circ}\text{C}$  и последующего охлаждения, IR спектр поглощения соответствует спектру, полученному у безводного невирапина RS или *референтному спектру безводного невирапина*

## 2.2.2 Свойства КОМПЕНДИАЛЬНЫХ АФИ

### Псевдополиморфизм невирапина (2)

Интерпретация результатов этого IR-идентифицируемого исследования:

- Невирапина ангидрид (один анализ)
  - IR спектр невирапина ангидрида RS
- Невирапина гемигидрат (два теста, соответствует обоим)
  1. IR спектр генерирует сигнал на уровне 3503  $\text{cm}^{-1}$    
(вода) и
  2. Под влиянием высокой температуры гемигидрат преобразуется в форму ангидрида
    - IR спектр невирапина ангидрида RS

-  $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

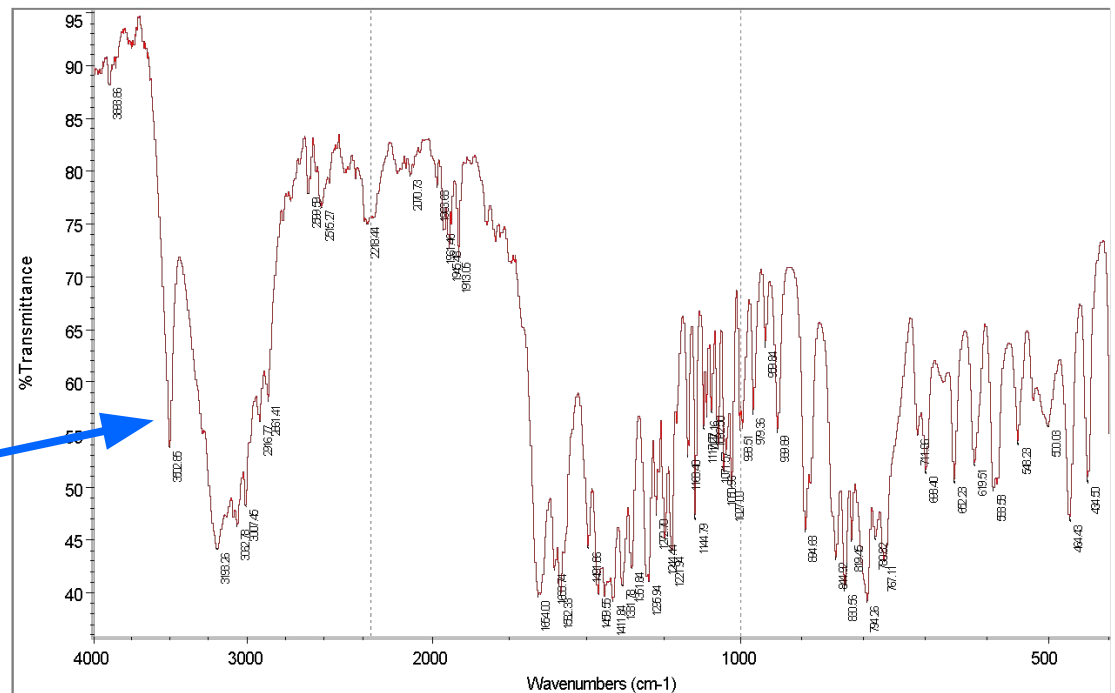
Nevirapine,  $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$   $\xrightarrow{\text{жар}}$  Nevirapine

При комнатной температуре реакция необратима

# IR-спектр

Nevirapine  $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

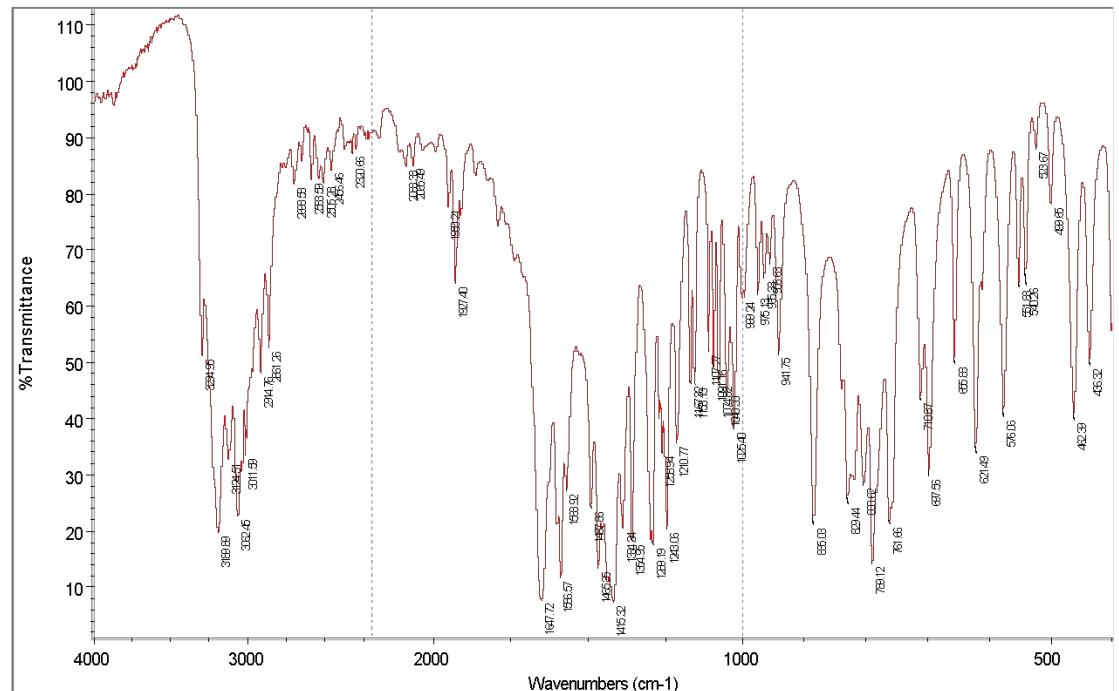
3503  $\text{cm}^{-1}$   
O-H сигнал (вода)



Спектры не совпадают

Nevirapine anhydrous

В кристаллах нет воды  
нет O-H сигнала



# Nevirapine: Наложение IR спектров



Nevirapine anhydrous

Nevirapine hemihydrate: после нагревания до 140°C

## 2.4 Путь (пути) синтеза 5/50

Три сценария:

**2.4.1 АФИ не описан в BP, Int.Ph., JP, Ph.Eur., или USP (нефармакопейный АФИ)**

**2.4.2 Спецификации исходных материалов и промежуточных веществ, используемых при синтезе некомпендиальных APIs**

**2.4.3 АФИ описан в BP, Int.Ph., JP, Ph.Eur., или USP (фармакопейный АФИ)**

## 2.4 Путь (пути) синтеза (продолж.)

- **Требования:** синтез должен
  - Закончится правильной структурой, **стереохимией и кристаллической формой и объемом** (если нужно)
  - Проходить под надлежащим контролем и быть провалидирован (GMP)
  - Создать АФИ, которое соответствует принятым стандартам качества **в том числе с учетом** пределов примесей (органических, неорганических, остаточные растворители)
- **Информация, требуемая** для синтеза АФИ, может зависеть от того,
  1. Имеется ли валидный сертификат **СЕР**? – если да, то информации о синтезе не требуется
  2. Описано ли качество рассматриваемого АФИ в **монографии официальной фармакопеи**?
  3. Отсутствие **официальной монографии** для контроля качества:
    - Требуется детальная информация

## 2.4.1 Синтез некомпендиальных АФИ 5/50

### Струйная диаграмма процесса синтеза

- В том числе структура и стереохимические параметры исходных материалов и промежуточных веществ, реактивов, катализаторов, растворителей

### Полное описание каждого шага / процесса, в том числе:

- Условия протекания реакции (контроль времени, температуры, влажности etc.)
- Количества реактивов/растворителей
- Мощность производственной линии
- Очистка промежуточных веществ
- Метод завершающей очистки API / кристаллизация / растворитель (и)
- Переработка (процесс должен быть обоснован и валидирован)
- Контроль процесса
- Валидация принципиально важных этапов, например, стерильных процедур
- Рассмотрение (возможного) содержания примесей
  - Органических, остаточных растворителей и катализаторов/неорганических

## 2.4.2 Спецификации *исходных материалов и промежуточных веществ*, используемых при синтезе (2.4.1) 5/50

Наличие **спецификаций** для

- Исходных материалов и промежуточных веществ (если таковые выделяются)
- Реактивов, растворителей и катализаторов

**Растворители Класса 1** использовать не следует  
(Международная конференция по гармонизации Q3C)

- Бензол, кальция тетрагидрид, 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтан & 1,1,1-трихлорэтан

Наличие **заявления** об использовании / неиспользовании материалов животного или человеческого происхождения (агенты губчатой энцефалопатии)

- *Риск передачи возбудителя губчатой энцефалопатии у животных* (ВОЗ TRS 908, Приложение 1 or EMEA/410/01 Rev.2)

Зачем? Чтобы минимизировать содержание примесей (вопрос безопасности)

## 2.4.2 Синтез фармакопейных АФИ

### Наличие

- **Схемы пути синтеза**
  - упрощенный **линейный график** и **качественное описание** метода производства, в том числе наименования реактивов, растворителей и катализаторов
- Данные о прохождении **завершающих стадий** синтеза
  - В том числе процесс **очистки**

### В случае подачи **действующего СЕР**

- Информации не требуется (упрощенный **линейный график** – по желанию)

## 2.5 Спецификации АФИ 6/50

- 2.5.1 АФИ, не описанные в BP, Int.Ph., JP, Ph.Eur., или USP (нефармакопейные АФИ)
- 2.5.2 API, описанные в BP, Int.Ph., JP, Ph.Eur., или USP (фармакопейные АФИ)

### Общие замечания

АФИ имеет только один набор спецификаций, применимых при выпуске и в ходе повторных исследований

- GPP имеет два набора спецификаций – относительно выпуска и срока годности

## 2.5.1 Спецификации: нефармакопейные АФИ

ICH Q6A (новые АФИ и препараты) – например:

1. Наличие обоснований для предложенных спецификаций
2. Характеристики и ограничительные факторы очистки
  - Синтез и распад согласно ICH Q3A(R)
  - Растворители в остатке согласно ICH Q3C
3. Аналитические методы и валидация
4. Подготовка и определение/спецификация адекватности первичных и вторичных (рабочих) стандартов, согласно Сертификату анализов CoAs

Валидация Сертификата анализов не менее чем на 2 сериях

## 2.5.1 Спецификации: нефармакопейные АФИ

### Типичные наборы спецификаций

1. Внешний вид /описание
2. Идентификация (как минимум один способ определения, например инфракрасная фотометрия)
3. Содержание влаги (или пределы обнаружения: влага + остаточные растворители)
4. Примеси
  - Органические вещества, возникающие в процессе синтеза и распада
    - Неидентифицируемые и
    - Общее содержание органических примесей
  - Неорганические примеси, в т ом числе катализаторы
  - Остаточный растворитель(и)
5. Оценка
6. Дополнительные параметры для отдельных АФИ
  - Например, размер частиц, полиморфизм, микробиологические показатели

## 2.5.2 Спецификации: фармакопейные АФИ

- Всегда применяется действующая монография
  - Дополнительные необходимые спецификации, не включенные в монографию:
    - размер частиц и полиморфизм
    - Примеси, образующиеся на отдельных стадиях синтеза
      - Спецификации к ним могут быть донесены в монографию
    - Остаточные растворители (специфичные для каждой стадии)
  - Наличие действующих сертификатов анализа не менее чем для двух серий
- СЕР обычно содержит указания на проведение дополнительных к содержащимся в монографии исследований
- В том числе, остаточных растворителей примесей

## 2.7 Исследования стабильности 8/50

### 2.7.1 Исследования АФИ в экстремальных условиях (ускоренный распад) помогают:

- определить возможные метаболиты и пути их образования
- установить стабильность молекулы
- подтвердить специфичность метода оценки стабильности
  - Диодно-матричное определение пикового уровня очистки API!

### 2.7.2 Испытания стабильности (требуется законом) для предоставления доказательных данных:

- Каким образом качество АФИ изменяется во времени
  - Под влиянием различных внешних факторов
    - в т.ч. температуры, влажности, света; и
- установления протяженности дополнительных исследований АФИ
- Выработки рекомендаций относительно условий складского хранения

ICH Q1A(R2)

## 2.7.1 Исследования в экстремальных условиях (ускоренный распад) 8/50

Примерные условия для экстремальных реакций

Условия должны

□ частично (на 10-30%)  
разлагать АФИ на  
продукты первичного  
распада

✓ Условия можно  
менять, с тем чтобы  
достичь требуемого  
уровня распада

\*\* Температура не  
должна приближаться  
к точке плавления  
более чем на 10°C

| Стрессовый<br>фактор            | Условие (пример)                            |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Влажность                       | ≥ 75% RH (тв.)                              |
| Нагрев **                       | ≥ 60°C (тв.)                                |
| Нагрев                          | вода                                        |
| Кислота                         | 0.1 M HCl                                   |
| Щелочь                          | 0.1 M NaOH                                  |
| Окисление                       | 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>            |
| Свет                            | ICH Q1B                                     |
| Ионы<br>металлов<br>(выборочно) | 0.05 M Fe <sup>2+</sup> or Cu <sup>2+</sup> |

## 2.7.1 Исследования в экстремальных условиях (ускоренный распад). Научная литература

- Данные научной литературы и/или СЕР
  - в поддержку «и/или»
  - с целью восполнения недостающих экспериментальных данных

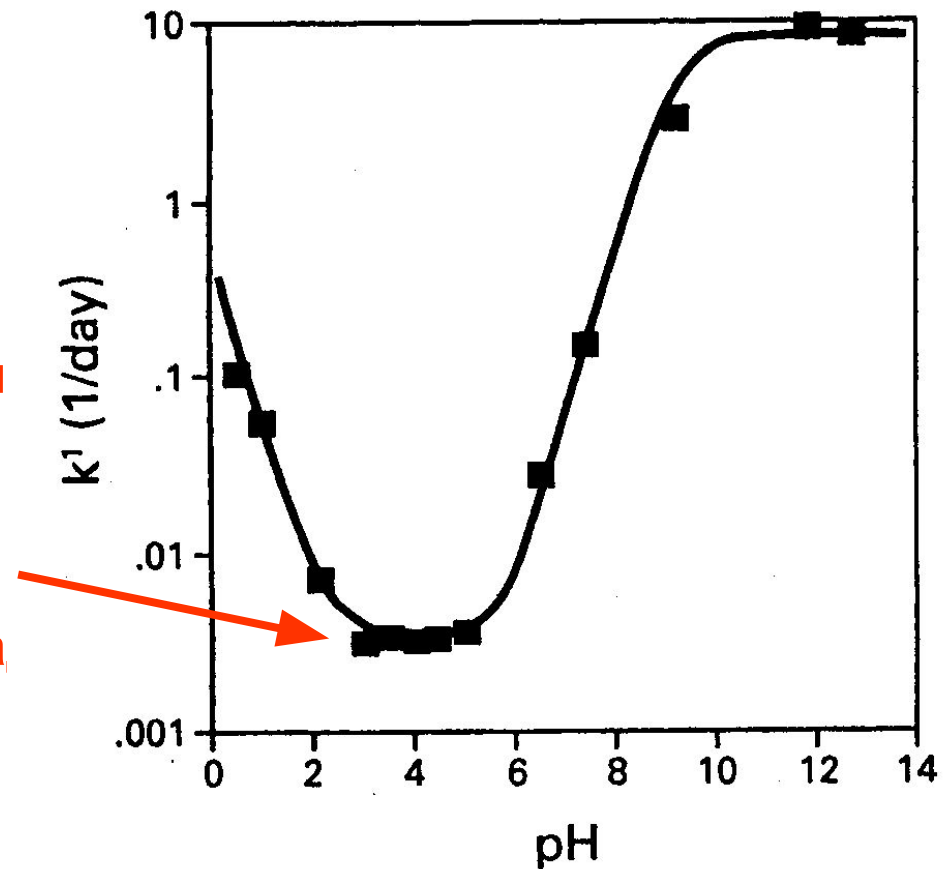
### Примеры данных научной литературы

1. Rifampicin (предыдущие слайды)
  - Окисление, гидролиз
2. Indinavir sulfate (предыдущие слайды)
  - Интрамолекулярные реакции – нагрев, влажность, кислота, щелочь
3. Efavirenz (следующий слайд)
  - Гидролиз – pH-зависимый

## 2.7.1 Исследования в экстремальных условиях (ускоренный распад). Efavirenz (1)

- Негигроскопичен
- Полиморфизм (4)
  - Форма 1 — лекарственная (EPAR Sustiva®)
- Основной распад по пути гидроли
  - pH-зависимый
  - Максимальная стабильность при pH 4
  - Выделяется 2 продукта распада
    - описанной структуры
  - Предположительно известны пути распада

Maurin, Pharm. Res. 19, 517 (2002)



pH / уровень  
распада при 60°C

## 2.7.1 Исследования в экстремальных условиях (ускоренный распад). **Efavirenz (1)**

Данные (полученные при 60°C)

- В числовой и табличной форме

Демонстрируют, что

- **Efavirenz достаточно стабилен**
  - Внесен в Приложение 2 Руководства !
- **Максимум стабильности при pH 4**
  - Возможно ли суспензирование?
- Образование **двуокиси углерода!!!**
  - 30 mg/ml раствора, 100 ml флаконы:  
1% деструкции  $\approx$  2 ml CO<sub>2</sub>

**Продукты / пути распада**

- Следующая страница

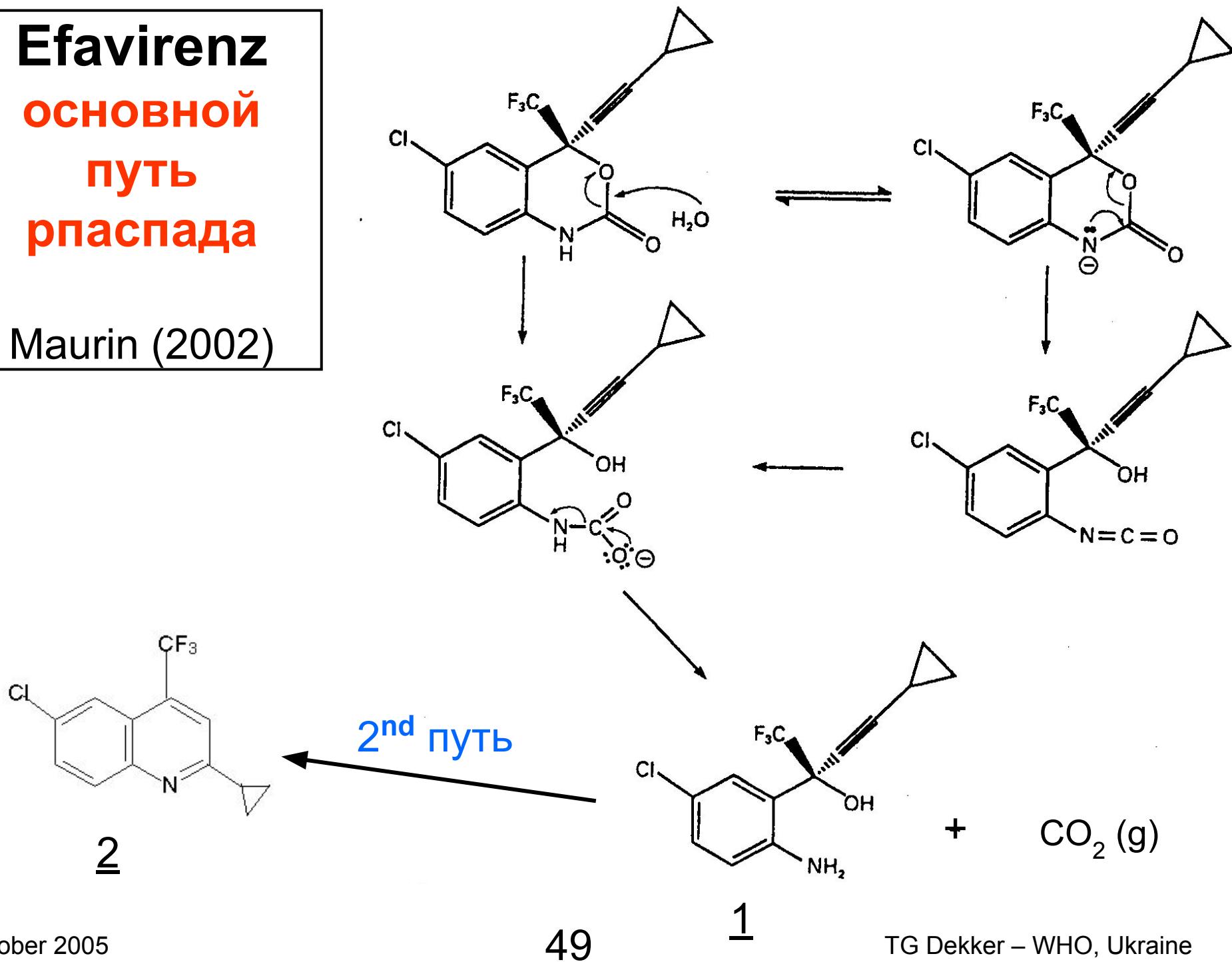
**T<sub>1/2</sub> при 60°C** (по данным Maurin)

| pH   | T <sub>1/2</sub> (дни) |
|------|------------------------|
| 0.6  | 6.5                    |
| 1.0  | 13                     |
| 3.0  | 190                    |
| 4.0  | 205                    |
| 5.0  | 171                    |
| 6.5  | 23                     |
| 7.5  | 4.4                    |
| 12.8 | 0.08                   |

# Efavirenz

**ОСНОВНОЙ  
ПУТЬ  
распада**

Maurin (2002)



## Некоторые итоги

Подаваемые данные должны демонстрировать, что АФИ пригоден для использования при производстве ГЛС с точки зрения безопасности, эффективности и качества

Важные моменты:

1. АФИ должен соответствовать требуемой структуре и стереохимическим параметрам
2. Должны быть хорошо изучены его физические свойства, в частности
  - гигроскопичность, свойства кристаллов и растворимость
3. Процесс синтеза должен выполняться согласно требованиям GMP, чтобы
  - Единообразно производить АФИ требуемых химических и физических свойств
  - Ограничить содержание примесей в соответствии с принятыми стандартами
4. Набор спецификаций должен
  - состоять из валидированных аналитических методик
  - удовлетворять надлежащим критериям приемлемости,
  - которым должен соответствовать АФИ, чтобы рассматриваться как пригодный для использования по назначению на протяжении периода повторных испытаний в предложенной упаковке