

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

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 АРІ (для производителей АРІ 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 АРІ (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 (6th EOI), **ВИЧ/СПИД** (6th EOI) and **Малярия** (4th EOI)

□ Аббревиатуры:

- BP British Pharmacopoeia: 2004, addendum 2005
- EP European Pharmacopoeia: 5.12 (July 2005)
- US USP 28, second supplement (August 2005)
- IntInternational Pharmacopoeia: 3rd edition (4th due)
- MIMerck Index (13th 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 (12th 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 (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		✓	✓		✓	
Protease inhibitors						
Indinavir sulfate		✓	✓		✓	✓
Lopinavir					✓	
Nelfinavir mesilate			✓* d		✓	
Saquinavir (base/mesil.)		✓* d	✓* 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

Противомаларийные АФИ: таблица встречаемости

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

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	✓ *	✓	✓*	✓		✓	✓	
Sulfadoxine	✓ *	✓	✓*	✓		✓	✓	
Lumefantrine — единственны						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

Противомаларийные АФИ

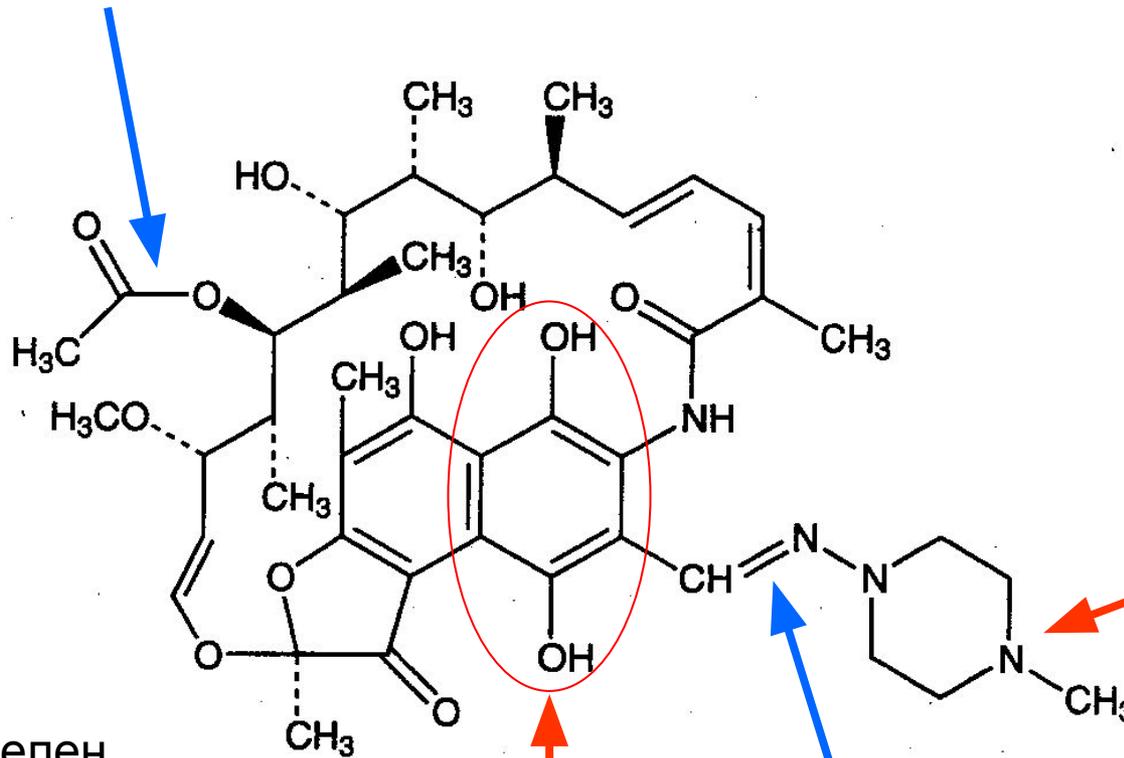
- Монографии для всех АФИ группы artemisinin
- Монографии для всех остальных, включенных в перечень EOI
 - кроме lumefantrine

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)



светочувствителен

окисление (до хинона) окисление гидролиз (до 3-формила)

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 rifampicin**
- Группа **25-acetyl** (эфир)
 - Гидролиз до **25-desacetyl rifampicin** (в меньшей степени)

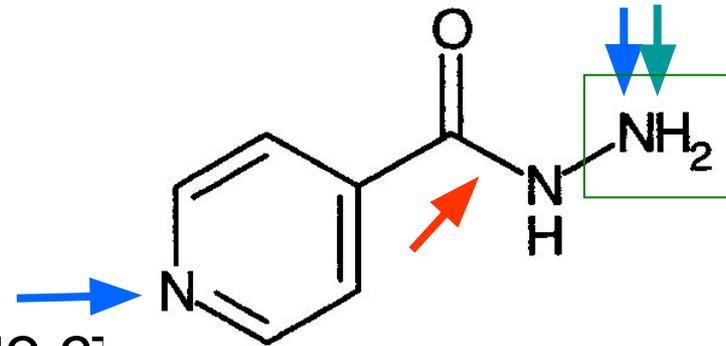
Светочувствительность

- 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 с1

- **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*

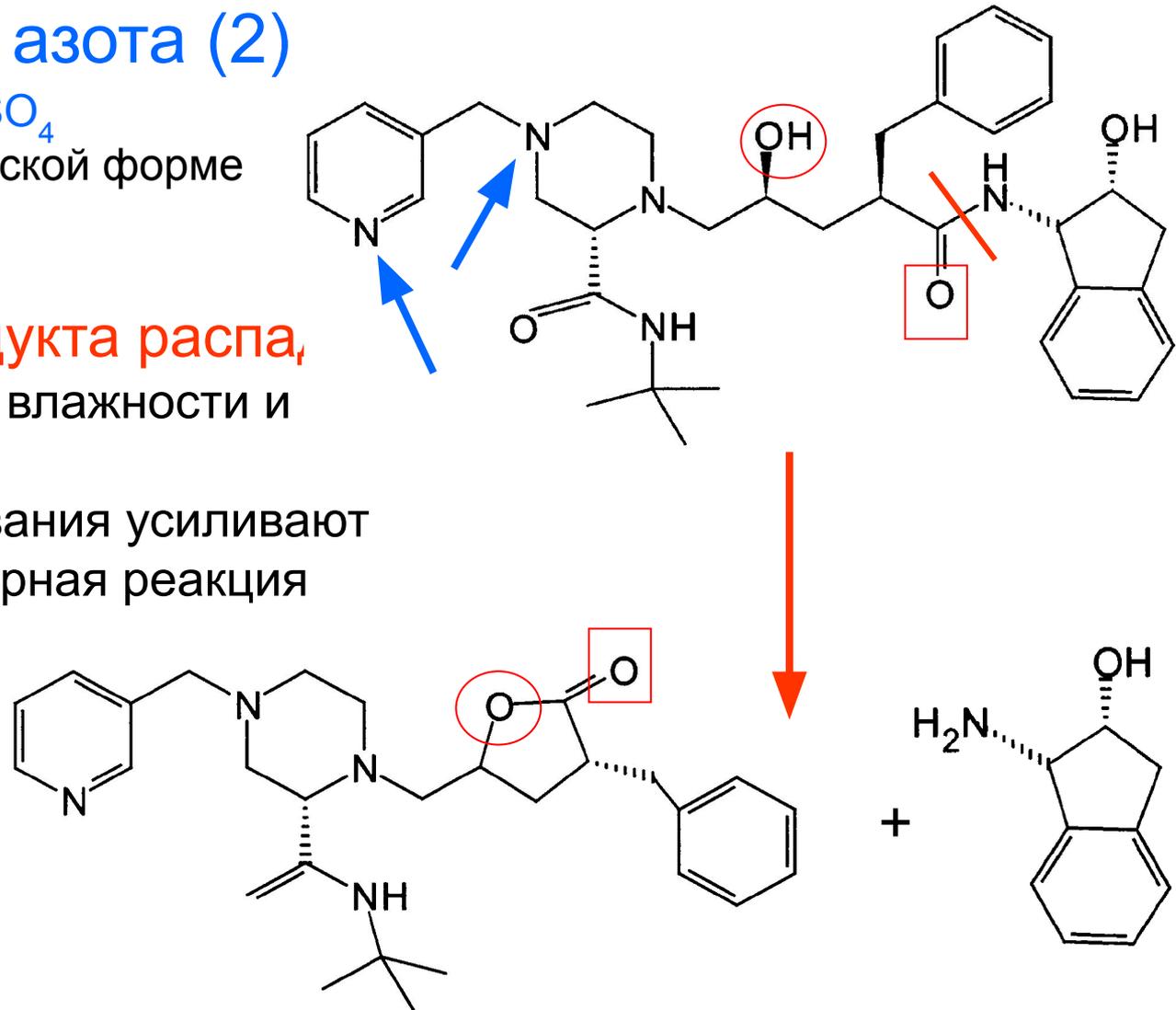
Данные научной литературы и структура сульфата Indinavir'a

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. [Aminosalicylic 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 **СЕР** (Европейский сертификат стабильности)
 - Со всеми приложениями
 - Предоставить информацию, которую не охватывает СЕР, 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 ВР, Ph., JP, Ph.Eur., или USP (non-compendial — «нефармакопейные»))

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

2.2.3 Литературные данные (важно)

- См. примеры, приводимые в остальных презентациях
- В ходе 6^{го} Обновления EOI все противо-ТБ АФИ были отнесены к категории 2.2.2
- В ходе 6^{го} 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, ^1H & ^{13}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
 - pK_a , 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	СНCl ₃ [*]	Этанол
Rifampicin	Вода : мало ^{1,2} pH 7.5: 0.3% ² pH 5.3: 0.4% ² pH 2.0: 10% ²	легко ^{1,2}	мало ²
Ethambutol 2HCl	50% ²	0.1% ²	20% ²
Ethambutol base	скудно ²	легко ²	
Isoniazid	14% ¹	0.1% ¹	2% ¹
Pyrazinamide	1.5% ¹	0.7% ¹	0.6% ²

¹ Merck Index 13th ed

² Pharmaceutical Codex 12th 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 mesilate	Ritonavir	Indinavir sulfate	Nelfinavir mesilate	Amprenavir 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 cm^{-1} ; после нагревания исследуемого вещества на протяжении часа до температуры 140°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 cm^{-1} (вода) и
 2. Под влиянием высокой температуры гемигидрат преобразуется в форму ангидрида
 - IR спектр невирапина ангидрида RS

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

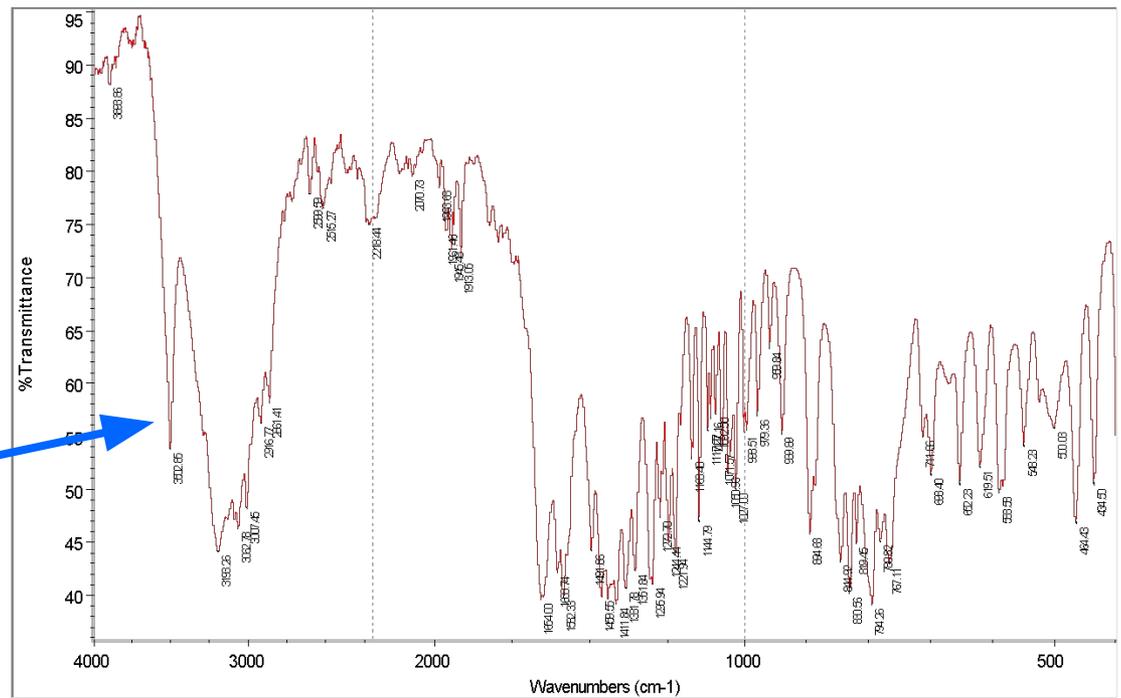


При комнатной температуре реакция необратима

IR-спектр

Nevirapine $\frac{1}{2}H_2O$

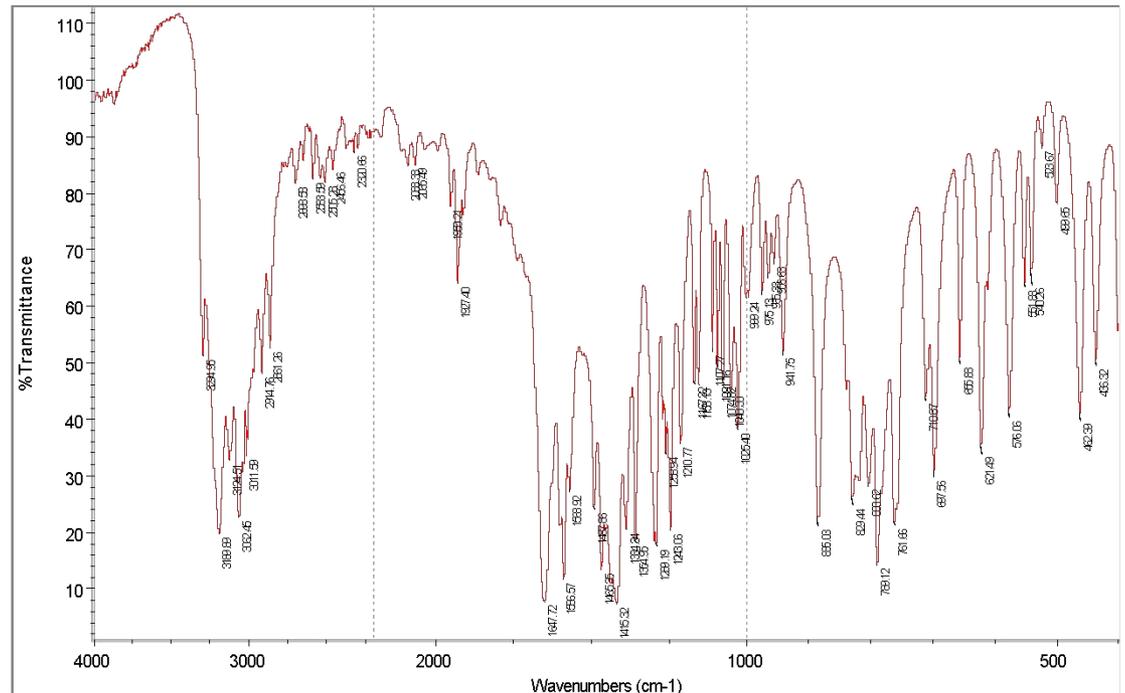
3503 cm^{-1}
O-H сигнал (вода)



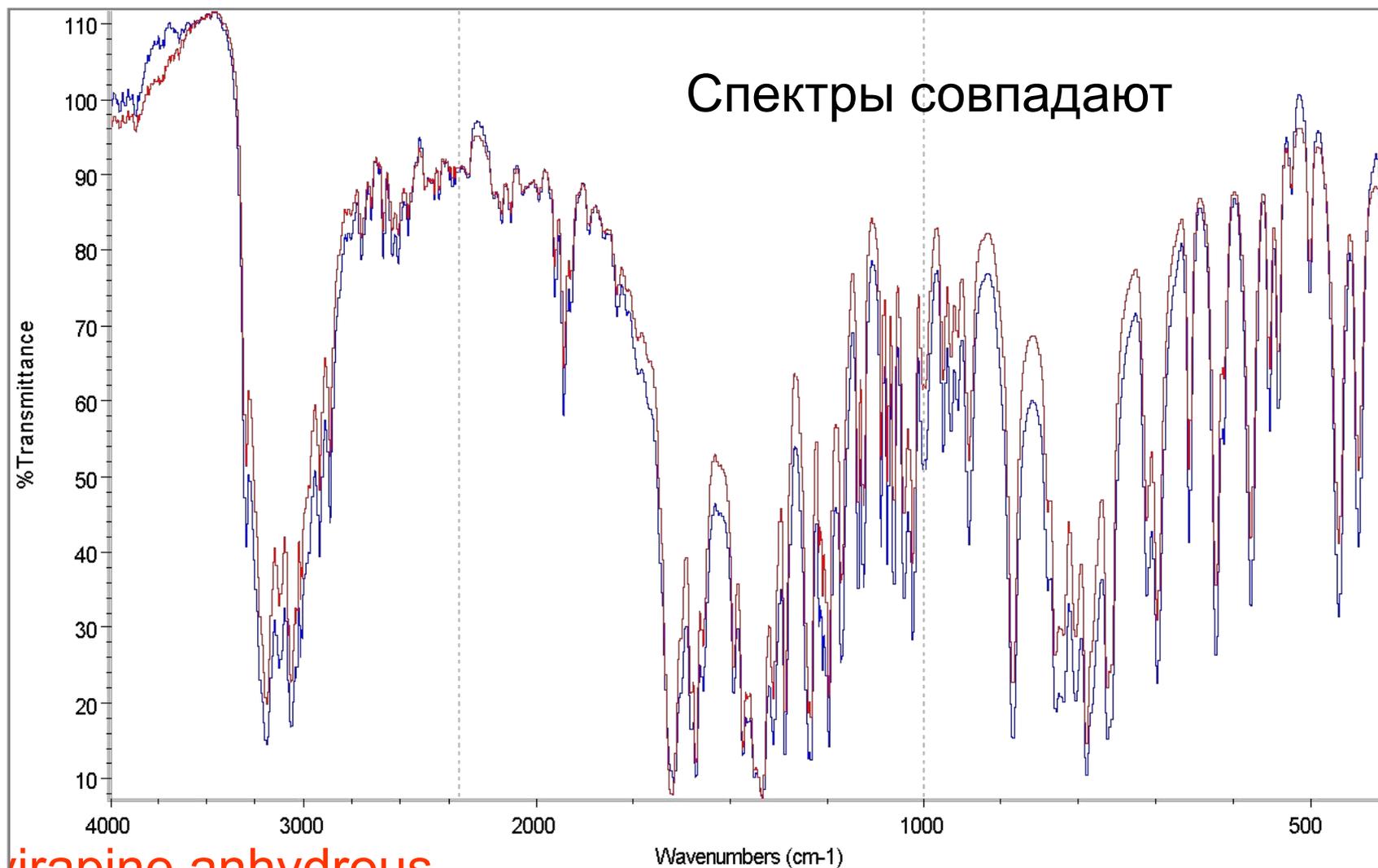
Спектры не совпадают

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 энцефаллопатии)

- *Риск передачи возбудителя губчатой энцефаллопатии 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 АФИ, 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

- *FRP* 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 том 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 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 ₂ O ₂
Свет	ICH Q1B
Ионы металлов (выборочно)	0.05 M Fe ²⁺ or Cu ²⁺

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

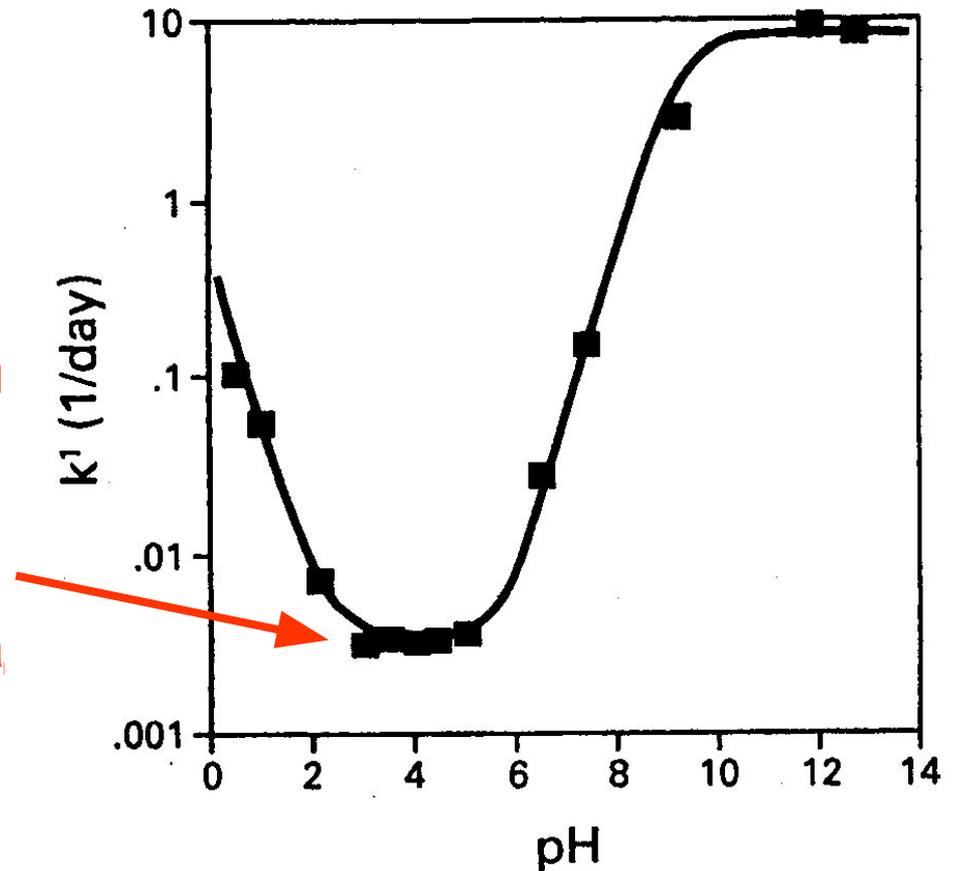
Примеры данных научной литературы

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 CO₂

Продукты / пути распада

- Следующая страница

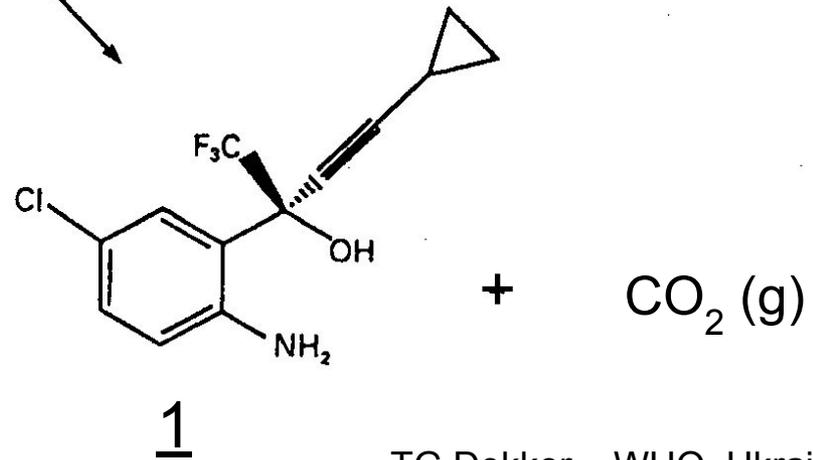
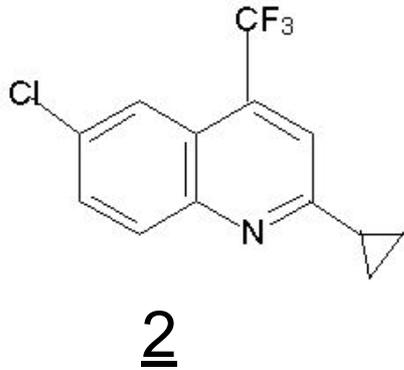
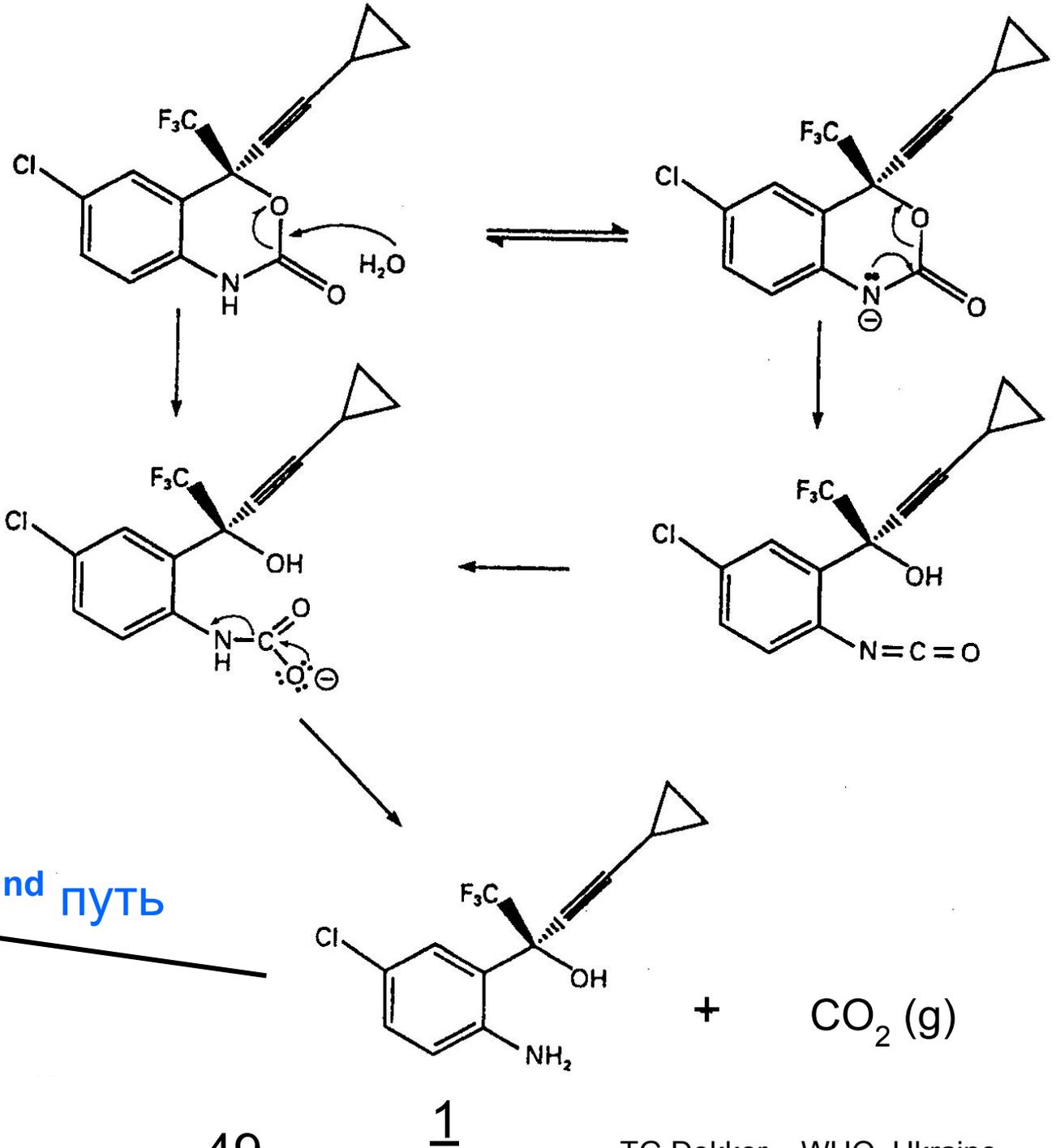
T_{1/2} при 60°C (по данным Maurin)

pH	T _{1/2} (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
рраспада

Maurin (2002)



+ $CO_2(g)$

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