



RAVIMIAMET

# Metalliliste lisandite juhendi rakendamine

**Laivi Saaremäel**

Müügilubade osakond/ peaspetsialist

02.06.2015

# Alustame algusest

- Probleemid Ph. Eur. üldtestiga raskmetallidele
- Täiendavad riskid tarneaehelate globaliserumisel
- 1998 a. alustati CHMP juhendi väljatöötamisega
- 2008 jõustus metallkatalüsaatorite juhend
- 2010 alustati ICH uue Q3D juhendi väljatöötamist
- ICH juhend osapooltele allkirjastamiseks oktoobris 2014

# Praegune olukord

- Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents (EMA/CHMP/SWP/4446/2000)
- Euroopa Farmakopöa
  - ✓ Monograafiates piirid raskmetallidele
  - ✓ Üldtekst 5.20 Metallkatalüsaatorite ning reagentide jääkidele
  - ✓ Üldtest 2.4.20 juhtnöörid sobivate meetodite valikuks

# Praegune põhimõte

- Nõuded kehtestatud ainult ravimites kasutatavatele komponentidele
- Kontrollitakse vaid metallkatalüsaatoreid või reagente, mida tootmise käigus lisatakse
- Valmisravimites enamasti metallijääkide sisaldust ei määrata
- Mittespetsiifilised testid raskmetallidele
- Seadmetest tulenev saaste GMP inspeksiooni küsimus



# Lähitulevik

- ICH juhend Q3D kiideti heaks 2014 detsembris
  - ✓ Jõustub uutele ravimitele 2016 juunis
  - ✓ Müügiloaga ravimitele 2017 detsembris
- Ph. Eur. üldtekst 5.20 asendatakse ICH juhendiga
- Raskmetallide üldtestid jäävad monograafiates ainult vet. ravimites kasutatavatele toimeainetele

# Olulised erinevused



- Fookuses metallide võimalik sisaldus VALMISRAVIMIS
- Riskianalüüsi strateegia
- Arvesse tuleb võtta nii otsesed kui kaudsed allikad
  - ✓ Ravimi tootmise käigus kasutatud materjalid
  - ✓ Seadmetest lähtuv saaste
  - ✓ Võimalik leke konteinerist
  - ✓ Keskkond (õhk, vesi)

# Q3D ja EU juhendi võrdlus

Uued elemendid		Kõrgem PDE	Madalam PDE	Välja arvatud
Ag	Li	Cr	Ni (p.o. + parenteraalne)	Fe
As	Pb	Cu	V	Mn
Au	Sb	Mo		Zn
Ba	Se	Ni (inhaleerimisel)		
Cd	Sn	Pt (inhaleerimisel)		
Co	Tl			
Hg				

PDE – Maksimaalne lubatud päevane kokkupuude

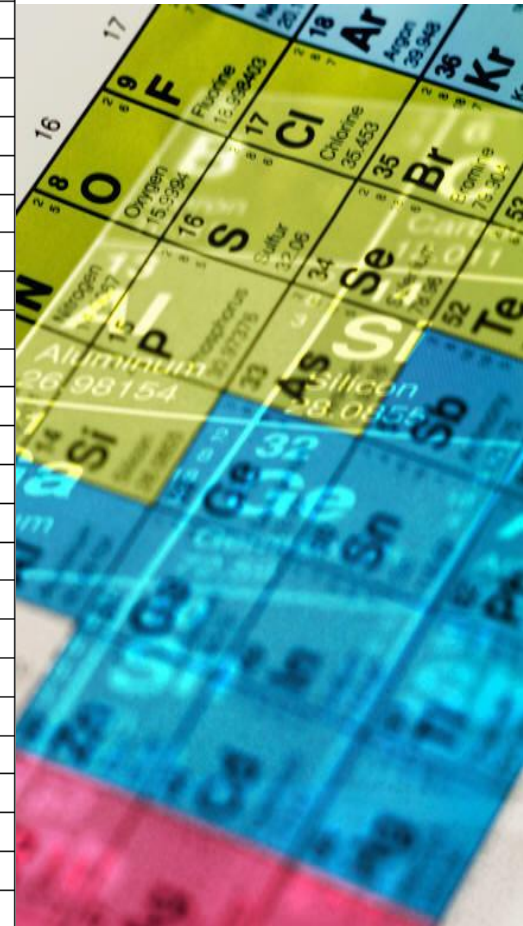
# Elementide klassifitseerimine

Klass	Toksilisus	Esinemine	Elemendid	Riskianalüüs
1	Kõrge toksilisus kõikide manustamisviiside puhul	Pärinevad erinevatest allikatest	As, Cd, Hg, Pb	Alati vajalik
2A	Toksilisus oleneb manustamisviisist	Pärinevad erinevatest allikatest	Co, Ni, V	Alati vajalik
2B		Vähem tõenäolised, tahtlikult lisatavad	Ag, Au, Ir, Os, Pb, Pt, Rh, Ru, Se, Tl	Ainult tahtliku lisamise korral
3	Suukaudsel manustamisel vähetoksilised		Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn	<b>Suukaudne</b> - ainult tahtliku lisamise korral. Alati vajalik <b>parenteraalsete, inhaleeritavate ravimite</b> puhul

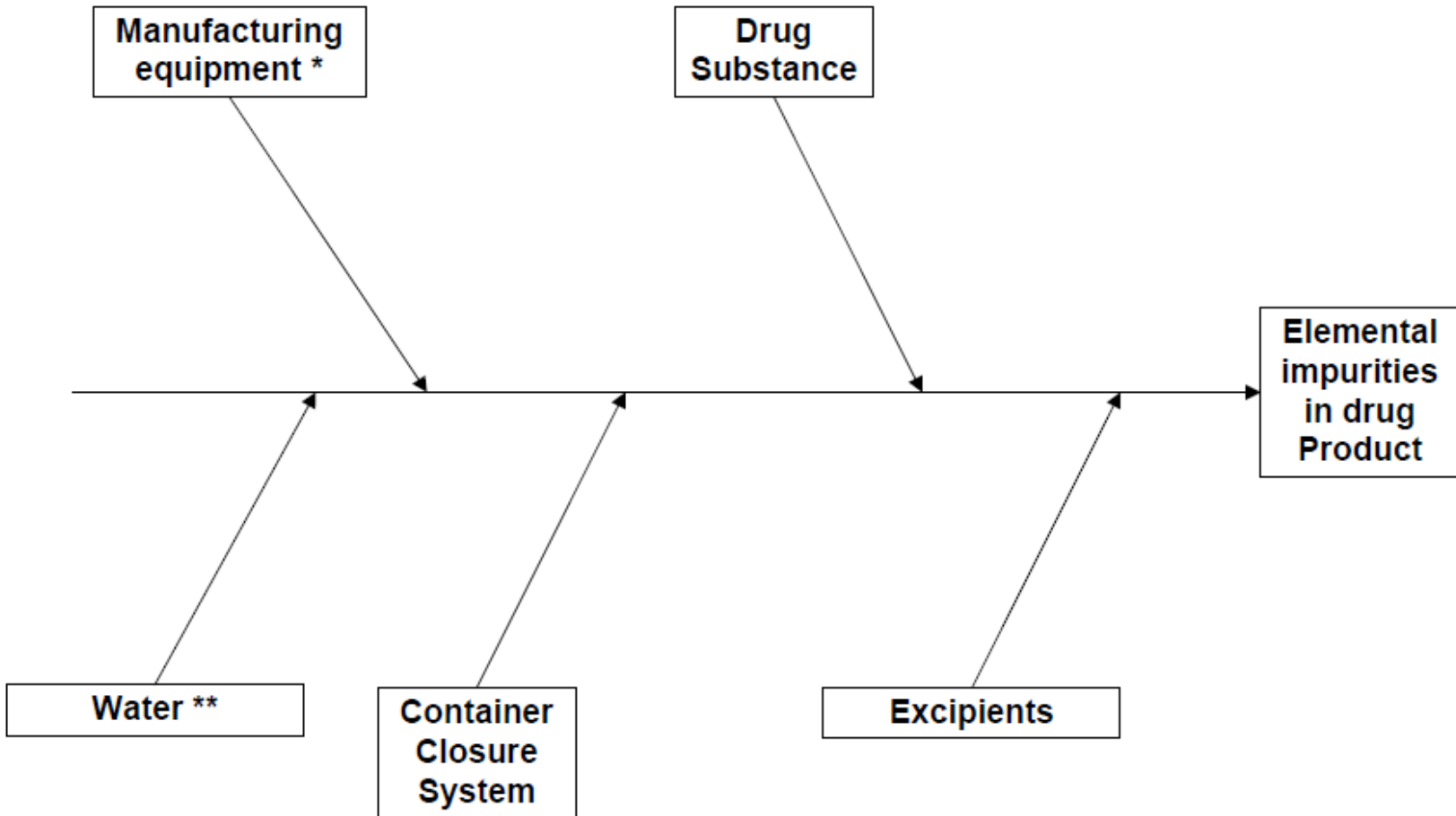


# PDE - Maksimaalne lubatud päevane kokkupuude

Element	Class <sup>2</sup>	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3



# Potentsiaalsed metalliliste lisandite allikad



\* Riske saab maandada teadlikkuse tõstmisega tootmisprotsessidest, kasutatud seadmete valiku ning kvalifitseerimise ning GMP nõuete rakendamisega

\*\* Riske saab maandada kui kasutatav vesi vastab Ph. Eur. kvaliteedinõuetele

# Ootused

## Riskianalüüs iga elemendi suhtes

- Teadaolevate ja võimalike allikate **samastamine**
- **Hinnang**: võrreldakse eeldatavaid või määratud sisaldusi PDE'ga
- **Kokkuvõte**: kas senised kvaliteedinõuded on piisavad või tuleb rakendada täiendavaid kontrollmeetodeid

# Allikate samastamine

- Metallilised lisandid, mis pärinevad ravimi erinevate komponentide *tootmise käigus kasutatud ühenditest*
- Lisandid, mis võivad esineda erinevates komponentides n.n. *loomulikud saasteallikad* (vesi)
- Lisandid, mis tulenevad kasutatud *tootmisseadmetest*
- Võimalikud lekked kasutatud *konteinerist*
- Riskianalüüs alati vajalik
  - ✓ klassi 1 ja 2A metallidele olenemata allikast
  - ✓ klass 3 metallidele inhaleeritavate ravimite puhul
  - ✓ Cu, Li ja Sb (klass 3) parenteraalsetel ravimitel



# Hinnang

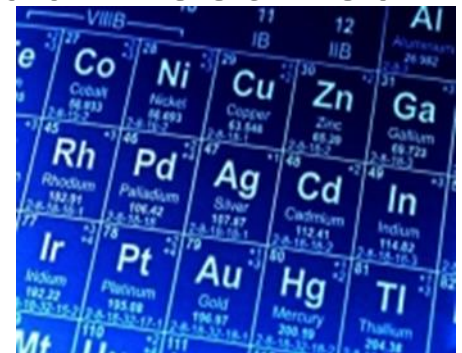


- Võimalikud allikad
- Võimalikud sisaldused igale elemendile
  - ✓ Kasuta kogu kättesaadavat infot:  
bibliograafilisi andmeid,  
andmeid sarnastest tootmismeetoditest,  
tarnijalt pärinevat infot
  - ✓ Analüüsitulemused:  
Iga komponendi kohta eraldi  
Lõpptootes
- Välistamistaktikad

# Hinnangu kokkuvõte

Kaaluda tuleb määratud ja/või eeldatavate sisalduste olulisust

- Määramislävend 30% PDE'st
- Kui tulemused on alati allpool lävendit – täiendav kontroll pole vajalik
- Vastupidisel juhul vajalikud täiendavad meetmed jääkide sisalduse vähendamiseks



Co Cobalt 27 58.93	Ni Nickel 28 58.69	Cu Copper 29 63.54	Zn Zinc 30 65.38	Ga Gallium 31 69.72
Rh Rhodium 45 101.07	Pd Palladium 46 106.42	Ag Silver 47 107.87	Cd Cadmium 48 112.41	In Indium 49 114.82
Ir Iridium 77 192.22	Pt Platinum 78 195.08	Au Gold 79 196.97	Hg Mercury 80 200.59	Tl Thallium 81 204.38

# Määramislävend

- Tõestatud sisalduse ühtlus  
Võttes arvesse
  - ✓ Analüütilist varieeruvust
  - ✓ Tarneallikate varieeruvust
  - ✓ Lõpptoote varieeruvust
- Varieeruvuse tõestamiseks võimalik esitada
  - ✓ 3 tootmisseeria tulemused
  - ✓ 6 katseseeria tulemused



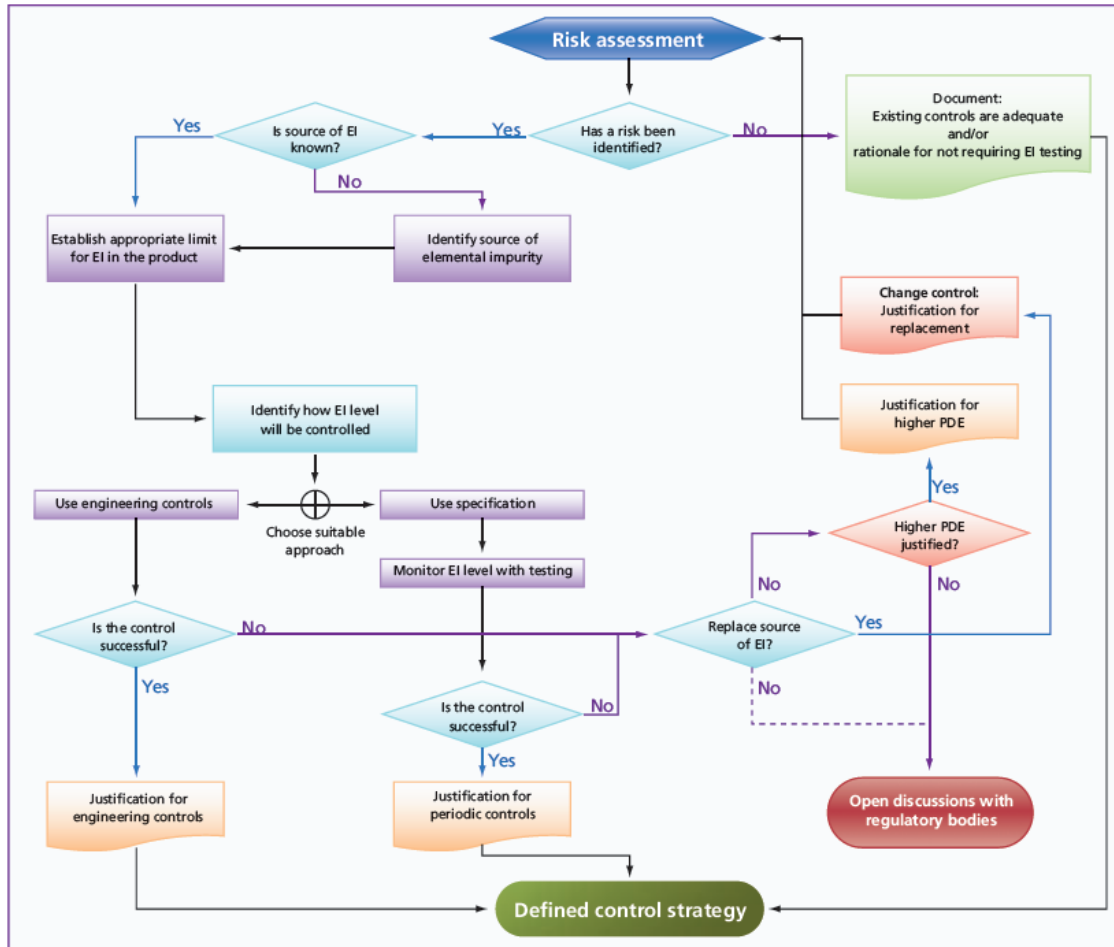
Lävend - kõikide allikate summa võrreldes PDE'ga

# Kontrollstrateegia

- Metalliliste lisandite kontroll on vaid osa kontrollstrateegiast
- Kui sisaldus ületab määramislävendit, vajalik rakendada täiendavaid meetmeid
  - ✓ Tootmisprotsessi modifitseerimine
  - ✓ Täiendav kontroll tootmise käigus
  - ✓ Täiendavad spetsifikatsioonid tootmises kasutatavatele materjalidele
  - ✓ Täiendavad spetsifikatsioonid valmisravimile
  - ✓ Sobiva konteineri valik/vahetus



# Metalliliste lisandite kontrollstrateegia



Pharmaceutical Technology Europe March 2015

# Kuidas arvutada lubatud sisaldusi?

**1 võimalus** – maksimaalne päevane annus ei ületa 10 g

Element	Class	Oral Concentration µg/g	Parenteral Concentration µg/g	Inhalation Concentration µg/g
Cd	1	0.5	0.2	0.2
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

# Kuidas arvutada lubatud sisaldusi?

**2a võimalus** – Lubatud sisalduse aluseks tegelik maksimaalne päevane annus

$$\text{Concentration}(\mu\text{g} / \text{g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g} / \text{day})}{\text{daily amount of drug product}(\text{g} / \text{day})}$$

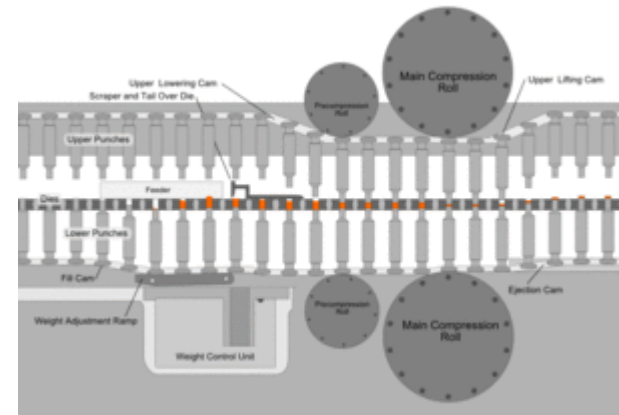
**2b võimalus** – Eraldi piirid iga komponendi kohta

- Võtab arvesse komponentide suhet ravimis
- Võrdleb iga elemendi summat vastava PDE'ga
- Võimalus aktsepteerida kõrgemaid piire mõnele komponendile, kui kogusumma ei ületa PDE'd

**3 võimalus** – Lõpp-produkti analüüs

# Tootmiseadmed

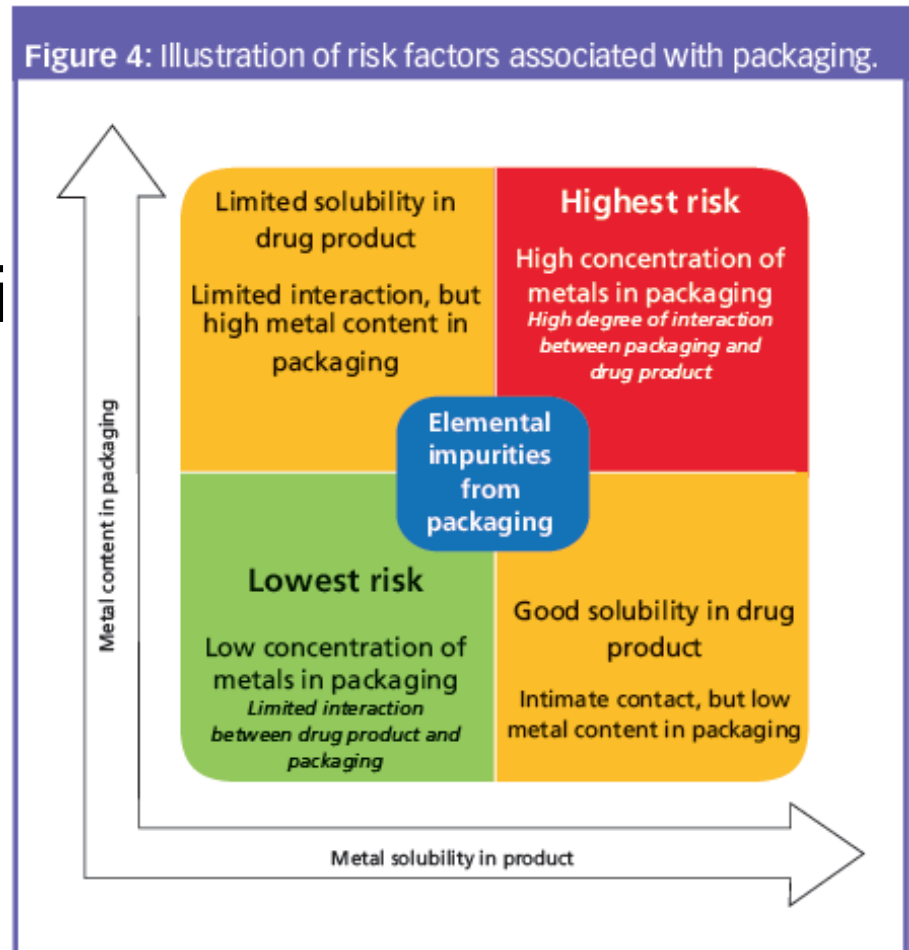
- Roostevaba metall võib sisaldada klass 1 või 2a metalle (Pb, Ni, V)
- Riskihinnang fokusseerida etappidele:
  - ✓ rakendatakse kõrget kineetilist energiat (tahketel ravimitel)
  - ✓ kasutatakse söövitavaid vedelikke (vedelatel ravimvormidel)
- Riske saab maandada
  - ✓ Teadlikkuse tõstmisega
  - ✓ Seadmete valiku ning kvalifitseerimisega
  - ✓ GMP kontrolli raames
- Kogutud teadmisi saab rakendada paljude toodete riskianalüüsil



# Lekked kasutatud konteinerist

## Hinnanguks vajalikud:

- Teaduslikud andmed võimalikust koostoimest
- Riskianalüüsi pole vaja, kui materjalid ei sisalda metallilisi lisandeid
- Tahkete ravimvormide puhul risk minimaalne
- Riske analüüsitakse konteineri sobivuse hindamise käigus



# Ravimid, millele nõue ei rakendu

- Taimsed ravimid
- Radiofarmatseutikumid
- Vaktsiinid
- Allergeenid
- Rakud, täisveri, verekomponendid
- Dialüüsilahused, mida ei viida süsteemsesse ringlusse
- Metallilised ühendid, mida kasutatakse ravi eesmärgil
- Uudsed ravimid (*advanced therapy*)



RAVIMIAMET

# Aitäh!

Laivi Saaremäel

[laivi.saaremael@ravimiamet.ee](mailto:laivi.saaremael@ravimiamet.ee)