

MEJNE VREDNOSTI OSTANKOV ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN POMOŽNIH SNOVI PO ČIŠČENJU V PROIZVODNIH PROSTORIH

EXPOSURE LIMITS OF RESIDUES OF ACTIVE INGREDIENTS AND EXCIPIENTS AFTER CLEANING IN PRODUCTION FACILITIES

AVTOR / AUTHOR:

Nevenka Kragelj Lapanja, mag. farm.
prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
marija.sollner@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Pri proizvodnji različnih zdravil v istih objektih ali na isti opremi lahko pride do prenosa zdravilne učinkovine ali drugih sestavin farmacevtskega izdelka v naslednji izdelek. Da bi preprečili negativen vpliv na učinkovitost in/ali varnost zdravila, moramo izvajati redno čiščenje proizvodne opreme, vrednosti ostankov zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi po čiščenju pa ustrezno zamejiti. Leta 2014 izdana smernica EMA za določanje mejnih vrednosti pri izdelavi različnih zdravil v skupnih objektih (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) opisuje pristop določitve mejne vrednosti na podlagi pregleda in vrednotenja farmakoloških in toksikoloških podatkov posameznih zdravilnih učinkovin. Kot osnovo za izračun varnih mej smernica EMA navaja principa dovoljene in sprejemljive dnevne izpostavljenosti, možna pa je tudi uporaba drugih znanstveno utemeljenih pristopov. Eden izmed pristopov je uporaba podatkov, ki so bili pridobljeni za oceno varnosti delavcev. V članku prikazujemo razlike v določanju mejne vrednosti ostankov zdravil ali pomožnih snovi med obema pristopoma, kot tudi med pristopom dovoljene dnevne izpostavljenosti in pristopom, ki se je uporabljal pred izdajo smernice EMA. Čeprav je stara metoda za nekatere primere povsem ustrezna ali celo bolj konservativna od novega pristopa, je pristop v skladu s smernico EMA bolj primeren za določitev mejnih vrednosti zdravilnih učinkovin.

KLJUČNE BESEDE:

mejne vrednosti ostankov zdravil, NOAEL, proizvodni prostori, PDE

ABSTRACT

When producing different medicinal products in shared facilities or equipment, the potential for cross-contamination is a concern. To prevent the effect of contaminants to the effectiveness and/or safety of medicines, the manufacturing equipment needs to be cleaned regularly and the carry-over limits for cleaning validation studies need to be adequately determined. In 2014, an EMA 'Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA/CHMP/CVMP/ SWP/169430/2012) was published. The

guideline describes an approach to review and evaluate pharmacological and toxicological data of individual active substances and thus enable determination of threshold levels. The derivation of such a threshold should be based on the use of PDE and ADE. However, other scientifically justified approaches can be used. One of them is the approach that is based on the use of occupational safety data. This article summarises the differences in setting the exposure limits between the two approaches, as well as between the PDE approach and approach used before EMA guideline. The approach in line with EMA guideline is considered more appropriate to establish appropriate exposure limits. In some cases, however, the old method is still suitable, or even more conservative than the new approach.

KEY WORDS:

exposure limits of medicinal products residues, LOAEL, manufacturing facilities, NOAEL, PDE

1 UVOD

V primeru proizvodnje različnih zdravil v istih objektih ali na isti opremi lahko pride do navzkrižne kontaminacije oz. prenosa zdravilne učinkovine ali drugih sestavin farmacevtskega izdelka v naslednji izdelek. To lahko negativno vpliva na učinkovitost in/ali varnost zdravila. Zato moramo po vsakem končanem procesu proizvodnje zdravilnih učinkovin ali farmacevtskih izdelkov izvesti čiščenje proizvodne opreme, vrednosti ostankov zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi v proizvodnji zdravil pa ustrezno zamejiti. Zahteva po čiščenju proizvodne opreme se je prvič pojavila leta 1963 znotraj predpisov dobre proizvodne prakse (GMP), ki jih je objavil Ameriški urad za prehrano in zdravila (FDA) (1). Posledično so podjetja začela več pozornosti posvečati tudi tej fazi proizvodnje zdravil.

Novembra 2014 je EMA izdala smernico za določanje mejnih vrednosti pri izdelavi različnih zdravil v skupnih objektih (*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*) (2). Smernica je v veljavo stopila junija 2015 za nova in decembra 2015 za obstoječa zdravila. Januarja 2015 je Evropska komisija prav tako re-

vidirala poglavji 3 in 5 v evropski Dobri proizvodni praksi, ki opisujeta preprečevanje navzkrižne kontaminacije (3). Oktobra 2015 je v veljavo stopil nov Dodatek 15 (Validacija in kvalifikacija) k Dobri proizvodni praksi (4). Revidiran Dodatek 15 v poglavju Validacija čiščenja določa, da morajo mejne vrednosti ostankov komponent farmacevtskih izdelkov temeljiti na toksikoloških podatkih. Pri tem se Dodatek neposredno sklicuje na smernico EMA za določanje mejnih vrednosti za prepoznavo tveganj pri izdelavi različnih zdravil v skupnih objektih (2), s čimer je slednja dobila pravno podlago v proizvodnji zdravil. Namen smernice EMA je predlagati pristop določitve mejne vrednosti ostankov zdravilnih učinkovin ali pomožnih snovi na podlagi pregleda in vrednotenja farmakoloških in toksikoloških podatkov posameznih zdravilnih učinkovin. Na ta način določene mejne vrednosti lahko uporabimo za določitev tveganja ali utemeljitev mej v validacijah čiščenja (2). Pred tem so meje dovoljenega ostanka določali po metodi, ki sta jo predlagala Fourman in Mullen (5), in temelji na naslednjih kriterijih:

- največ 1/1000 minimalnega terapevtskega odmerka zdravilne učinkovine se lahko prenese v največji odmerek naslednjega farmacevtskega izdelka;
- največja dovoljena vrednost v naslednjem farmacevtskem izdelku je 10 ppm;
- po končanem postopku čiščenja je oprema vizualno čista.

V nasprotju s prvotno metodo, ki je mejo določila na podlagi nespecifičnih in neselektivnih kriterijev, je glede na sedaj veljavno smernico EMA potrebno pri določanju za zdravje varne meje oz. dovoljene dnevne izpostavljenosti (PDE, *permitted daily exposure*) upoštevati vse farmakološke in toksikološke podatke, ki so na voljo (tako klinične kot ne-klinične). Do navzkrižne kontaminacije med proizvodnjo zdravil lahko pride zaradi nenadzorovanega izpusta prašnih delcev, plinov ali par, aerosolov, pomožnih snovi, genetskega materiala ali organizmov iz zdravilnih učinkovin. Ostanki zdravilnih učinkovin ali pomožnih snovi lahko izvirajo tudi iz opreme ali oblačil zaposlenih. V nadaljevanju predstavljamo način izračuna dovoljene dnevne izpostavljenosti, kot ga narekuje smernica EMA.

2 IZRAČUN DOVOLJENE DNEVNE IZPOSTAVLJENOSTI (PDE)

PDE predstavlja odmerek določene substance, pri katerem je tveganje za nastanek neželenih učinkov zelo majhno.



Pri tem se upošteva vsakodnevno doživljenjsko izpostavljenost. Za njeno določitev moramo najprej oceniti tveganje na podlagi ustreznih podatkov. Nato moramo prepoznati najbolj tvegan učinek ter določiti t. i. vrednost NOAEL oz. najvišji testni odmerek, pri katerem ni moč zaznati nobenih škodljivih učinkov (*no-observed-adverse-effect-level*). Na koncu moramo upoštevati različne korekcijske oz. varnostne faktorje, ki omogočajo ublažitev razlik med človeško in živalsko vrsto.

Pri izračunu PDE moramo upoštevati tudi odmerek zdravila glede na telesno maso bolnika. Zato je priporočljiva uporaba enote mg zdravila/kg telesne mase.

Tveganje določimo na podlagi pregleda vseh ustreznih podatkov, pridobljenih na živalih ali ljudeh. Ti podatki vključujejo neklinične farmakodinamske študije, toksikološke študije pri ponavljajočih se odmerkih, študije rakotvornosti, *in vivo* in *in vitro* študije genotoksičnosti, študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ter klinične študije. Med vsemi študijami nato identificiramo najbolj škodljive učinke. Zanje nato določimo vrednosti NOAEL. Če le-teh ne moremo določiti, lahko uporabimo vrednost LOAEL oz. najnižji testni odmerek, pri katerem smo opazili škodljive učinke (*lowest-observed-adverse-effect-level*). V imenovalcu enačbe nato upoštevamo še pet različnih varnostnih faktorjev:

- F1: faktor, ki upošteva razlike med živalskimi vrstami (vrednosti 2-12);
- F2: faktor, ki upošteva razlike med posamezniki znotraj človeške vrste (vrednost 10);
- F3: faktor, ki upošteva kratkotrajne študije s ponavljajočimi se odmerki (vrednost 10);
- F4: faktor, ki se upošteva v primeru resnih toksičnih učinkov, npr. nevrotoksičnost, teratogenost, negenotoksična kancerogenost (vrednosti 1-10);
- F5: faktor, ki se upošteva, ko vrednosti NOEL ne moremo določiti (vrednosti 1-10).

Ko v istih proizvodnih prostorih zaporedoma proizvajamo dve zdravili, ki imata različni poti vnosa in se to odraža v različni biološki uporabnosti, moramo upoštevati dodaten korekcijski faktor za omilitev teh razlik. Ker se biološka uporabnost razlikuje tudi med vrstami, je priporočljivo, da korekcijski faktor temelji na podatkih na človeku oz. ustrezni živalski vrsti v primeru veterinarskih zdravil.

Nekatere zdravilne učinkovine moramo obravnavati ločeno. Tak primer so učinkovine z genotoksičnim potencialom. Smernica EMA za določanje mejnih vrednosti genotoksičnih nečistot (6) je opredelila t. i. prag toksikološkega tveganja oz. mejo TTC (*threshold of toxicological concern*). Le-ta

ustreza vrednosti 1,5 µg/dan, pri kateri je tveganje za rakotvornost ali druge toksične učinke katere koli neraziskane snovi zelo nizko (1 pojav raka na 100.000 bolnikov). Ker je izpostavljenost zaostankom zdravilnih učinkovin v proizvodnji običajno zelo nizka (vrednost zaostanka zdravilne učinkovine se namreč zmanjšuje z vsako serijo), mejo TTC uporabljamo kot primeren pristop tudi za določitev mejnih vrednosti po čiščenju v proizvodnih prostorih. Genotoksične zdravilne učinkovine, za katere obstaja dovolj podatkov o rakotvornosti, moramo zamejiti v skladu z mejo, pri kateri specifična spojina še ne dosega toksičnosti. Pri obravnavi genotoksičnih oz. mutagenih nečistot moramo slediti smernici ICH M7, ki je bila izdana junija 2014 (7). Enako kakor smernica EMA tudi ICH M7 opredeljuje uporabo pristopa TTC.

Ločeno moramo obravnavati tudi učinkovine, ki povzročajo preobčutljivost. Dobra proizvodna praksa predpisuje, da je potrebno take učinkovine proizvajati v posebej za to namenjenih, ločenih prostorih.

V primeru proizvodnje terapevtskih makromolekul in peptidov proizvodno opremo običajno čistimo pod ekstremnimi pogoji (pH, visoka temperatura), saj s tem povzročimo denaturacijo oz. razpad molekul. Zato določitev mejnih vrednosti ni potrebna, razen če obstaja možnost kontaminacije iz drugih virov.

V primeru zdravilnih učinkovin, za katere obstaja zelo malo ali nič podatkov o toksičnosti na sposobnost razmnoževanja in razvoj, je priporočljivo uporabiti dodaten varnostni faktor 10. Za zdravila v zgodnjih fazah razvoja prav tako zelo pogosto nimamo veliko podatkov. V tem primeru uporabimo pristop, ki temelji na pričakovanem farmakološkem učinku in toksičnosti (2).

3 PRIMERJAVA MEJ DOVOLJENEGA OSTANKA, DOLOČENIH PO STAREM IN NOVEM PRINCIPU

Glavna novost določanja mej dovoljenega ostanka je vplejta toksikološko utemeljenih meja. Rapuševa (8) je v svojem delu primerjala meje dovoljenega ostanka, določene po stari in novi smernici. Izbrala je štiri različne zdravilne učinkovine, ki predstavljajo izzive pri validaciji čiščenja (npr. slabo topne zdravilne učinkovine, zdravilne učinkovine, ki so same po sebi toksične ali pa lahko povzročijo preobčutljivost). Za izbrane zdravilne učinkovine je določila meje tako po principu ene tisočinke minimalnega terapevtskega

odmerka kot tudi po principu PDE. Meje, določene po starem principu, so bile v dveh primerih višje (manj stroge) od mej, določenih po principu PDE, v enem primeru je bila določena enaka meja, v enem primeru pa je bila meja določena po starem principu nižja (strožja) od meje, izračunane po PDE principu. Razlog za nižjo mejo v zadnjem primeru je v nizkem odmerjanju zdravilne učinkovine (8).

4 ALTERNATIVNI PRISTOPI ZA DOLOČANJE VARNIH MEJ

Po objavi smernice EMA se je oblikovala delovna skupina, sestavljena iz toksikologov in strokovnjakov za čiščenje proizvodne opreme, z namenom raziskati novo smernico in njene pristope k določitvi mejnih vrednosti ostankov zdravil (9). Skupina je ocenila, da je rok za implementacijo smernice precej strog, upoštevajoč veliko število obstoječih vlog. Smernica namreč predpisuje ponovno določitev mej v skladu z vrednostmi PDE za vse vloge. To se lahko odraža tudi v potrebi po ponovni izvedbi validacije čiščenja, nižjih mejah za analizo določanje ter ponovni validaciji analiznih metod. Kot osnovo za izračun varnih mej smernica EMA navaja princip PDE in princip sprejemljive dnevne izpostavljenosti (ADE, *acceptable daily exposure*). Obe vrednosti predstavljata odmerek, pri katerem ni moč zaznati neželenih učinkov niti pri doživljenjski uporabi.

Smernica omogoča tudi uporabo drugih znanstveno utemeljenih pristopov, ki jih je podrobneje raziskala omenjena delovna skupina. Alternativni pristop za določanje varnih mej temelji na obstoječih podatkih o jakosti delovanja in toksičnosti, ki so bili pridobljeni za oceno varnosti delavcev. Vrednost ADE se na ta način lahko določi na podlagi omejitve poklicne izpostavljenosti (OEL, *occupational exposure limits*) ali vrednosti OEB (*occupational exposure banding*). Določitev OEL temelji na enaki osnovi kakor določitev ADE ali PDE. Ko je vrednost OEL izpeljana na znanstveno utemeljen način, jo lahko uporabimo za določitev mejnih vrednosti. Monografije OEL običajno vključujejo podatke o jakosti delovanja in toksičnosti substanc, ki so bili določeni na podlagi relevantnih kliničnih in nekliničnih preizkušanj. Ker je vrednost OEL pogosto izpeljana ravno iz minimalnega terapevtskega odmerka, je vrednost ADE, določena kot ena tisočinka minimalnega terapevtskega odmerka, povsem dovolj konzervativna za večino spojin. Izjema so tiste, ki lahko povzročijo neželene učinke blizu minimalnim terapevtskim odmerkom ali celo pod njimi (npr. onkološka

zdravila). Ko ni na voljo dovolj podatkov za določitev vrednosti OEL, lahko uporabimo vrednost OEB. Slika 1 prikazuje odločitveno drevo, ki pomaga pri oceni ustreznosti obstoječih mejnih vrednosti na podlagi OEL in OEB. Delovna skupina je na podlagi odločitvenega drevesa prišla do zaključka, da sta pristop OEL in pristop ene tisočinke minimalnega terapevtskega odmerka primerna za določanje mejnih vrednosti pod naslednjimi pogoji:

- za obstoječa zdravila z dovoljenjem za promet, za katera je bila mejna vrednost določena na podlagi ene tisočinke minimalnega terapevtskega odmerka;
- ko je na voljo monografija OEL, ki vključuje toksikološko oceno relevantnih kliničnih in nekliničnih podatkov;
- ko je farmakološka aktivnost zdravila hkrati tudi najbolj kritičen učinek (9).

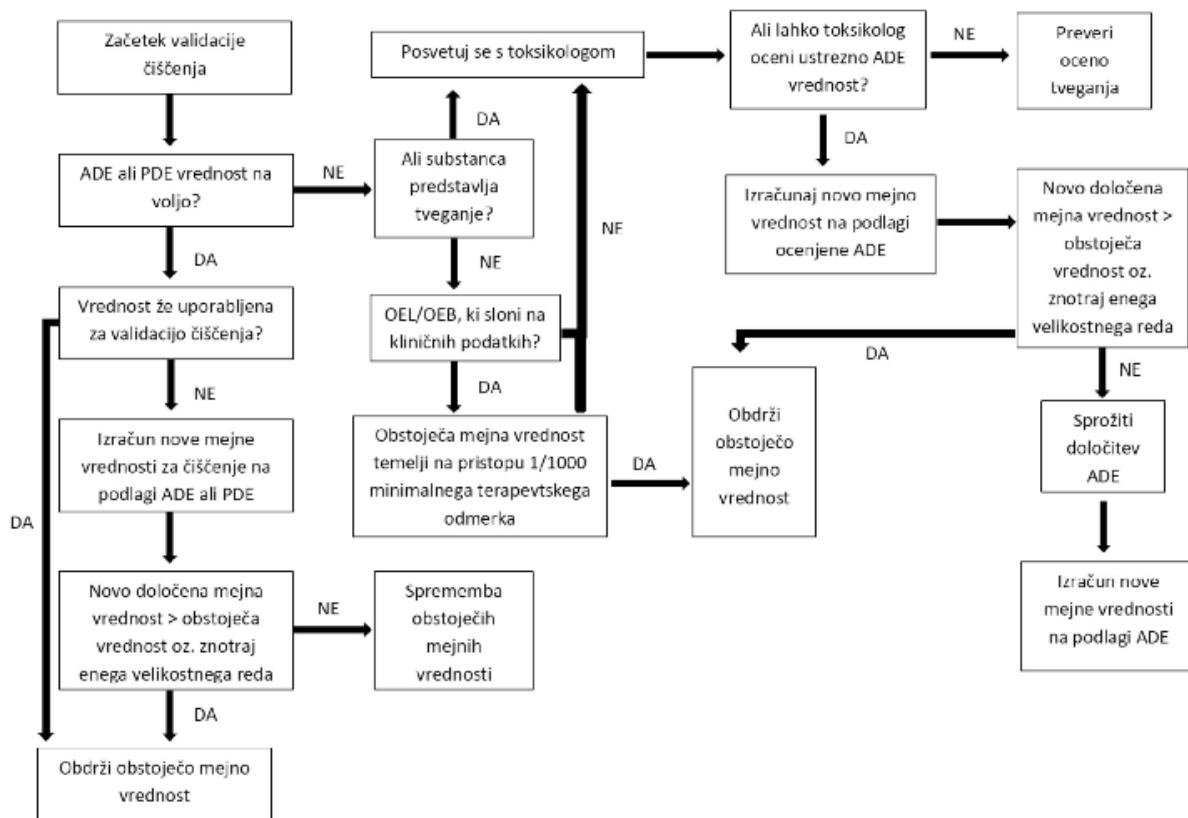
PRIMER IZRAČUNA SPREJEMLJIVE DNEVNE IZPOSTAVLJENOSTI (ADE) NA PODLAGI OMEJITVE POKLICNE IZPOSTAVLJENOSTI (OEL)

Spojina A ima minimalni terapevtski odmerek 2,5 mg/dan. Vrednost OEL je 2,5 µg/m³ pri povprečni izpostavljenosti 8 ur. Vrednost ADE ocenimo na sledeč način:

Če primerjamo vrednost ADE, ki je bila ocenjena na podlagi OEL, lahko vidimo, da je le-ta 10-krat večja od ene tisočinke minimalnega terapevtskega odmerka (25 µg v primerjavi z 2,5 µg). Na podlagi tega lahko ocenimo, da določitev vrednosti ADE za spojino A ne bi bila nujno potrebna, saj je obstoječa mejna vrednost za čiščenje povsem ustrezna (9).

5 SKLEP

Smernica EMA (2) je v izračun mejnih vrednosti ostankov zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi po čiščenju v proizvodnih prostorih vpeljala pristop, ki temelji na farmakoloških in toksikoloških podatkih zdravilnih učinkovin. Na ta način določene vrednosti so vsekakor bolj relevantne za posamezne zdravilne učinkovine kakor predhodno določene meje, ki niso bile toksikološko utemeljene. Kljub temu pa njihova določitev še zdaleč ni enostavna. Za določitev vrednosti PDE je namreč potrebno veliko ekspertnega znanja in izkušenj, ki nam pomagajo pri določitvi tveganja na podlagi pregleda vseh toksikoloških študij, ki so na voljo. Vse prej kot enostavna je tudi izbira varnostnih faktorjev, ki jih upoštevamo



Slika 1: Odločitveno drevo za oceno primernosti mejnih vrednosti za čiščenje, določenih na podlagi omejitve poklicne izpostavljenosti (OEL).
Figure 1: Decision tree for evaluating the effectiveness of existing cleaning limits using the occupational exposure limits (OEL).

pri izračunu PDE. Poleg tega so tako določene meje pogosto izredno nizke, kar predstavlja velik izziv za farmacevtsko industrijo (ponovna izvedba validacije čiščenja, ponovna validacija analiznih metod). Pri tem moramo poudariti, da nas uporaba pristopa PDE ne pripelje vedno do strožjih meja. Kot je v primerjavi mej dovoljenega ostanka, določenih po stari in novi smernici pokazala Rapuševa (8), je lahko meja, določena po pristopu PDE, tudi višja oz. manj stroga od meje, določene po starem pristopu. Na podlagi tega lahko ocenimo, da po principu ene tisočinke minimalnega terapevtskega odmerka ne moremo vedno določiti mejnih vrednosti za posamezne zdravilne učinkovine, ki bi odražale dejansko tveganje za varnost in učinkovitost zdravil. Čeprav je stara metoda za nekatere primere povsem ustrezna ali celo bolj konservativna od novega pristopa, je pristop v skladu s smernico EMA bolj primeren za določitev mejnih vrednosti zdravilnih učinkovin. Pri vsem tem ostaja nedvoumno, da moramo čiščenje skrbno načrtovati ter temeljito izvajati, saj lahko le tako zagotovimo skladnost z veljavno regulativo, predvsem pa varnost zdravila.

6 LITERATURA

1. Food and Drug Administration (FDA). Guide to inspections validation of cleaning processes. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>. Dostop: 01-09-2016.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf. Dostop: 01-09-2016.
3. European Compliance Academy (ECA). Revision of the EU GMP Guide: EU Commission Publishes Proposals for Chapters 3, 5, 6 and 8. http://www.gmp-compliance.org/enews_3518_Revision%20of%20the%20EU%20GMP%20Guide%3A%20EU%20Commission%20Publishes%20Proposals%20for%20Chapters%203,%205,%206%20and%208.html. Dostop: 04-09-2016.
4. European Commission. EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation.

- http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf. Dostop: 17-01-2017.
5. Fourman GL, Mullen VM. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharm Tech* 1993; 54-60.
 6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the limits of genotoxic impurities. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf. Dostop: 07-09-2016.
 7. International Conference on Harmonisation (ICH) M7 Tripartite Guideline. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf. Dostop: 07-09-2016.
 8. Rapuš M. Primerjava regulatornih zahtev za vrednotenje dovoljenih ostankov kontaminantov po čiščenju opreme v farmacevtski proizvodnji (Magistrsko delo). http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2015/Rapus_Mateja_mag_nal_2015.pdf. Dostop: 16-01-2017.
 9. Teasdale A. EMA guideline on setting health-based exposure limits. *Pharm Tech* 2016; 40(1): 58-62.

