

Pripomienkovanie článkov Európskeho liekopisu

Štátny ústav pre kontrolu liečiv informuje odbornú verejnosť o možnosti pripomienkovania návrhov nových a revidovaných článkov pred ich zaradením do Európskeho liekopisu. Európsky liekopis stanovuje záväzné normy na posúdenie kvality liečiv, pomocných látok a liekových foriem. Pri príprave nových monografií a revízií pôvodných článkov EDQM Európska liekopisná komisia spolupracuje s výrobcami a inými zainteresovanými stranami s cieľom zosúladiť požiadavky na kvalitu so súčasnými vedeckými poznatkami. Pri vypracovaní monografií sa používajú viaceré postupy, vo všetkých prípadoch je však návrh novej monografie predložený na pripomienkovanie na stránke *Pharmeuropa*.

Aktuálne vydanie *Pharmeuropa* (28. 2) dáva možnosť pripomienkovať

- analytickú metódu **2.4.2. Arsenic**
- biologickú skúšku **2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use**
- všeobecné články:
 - **5.2.14. Substitution of *in vivo* method(s) by *in vitro* method(s) for the quality control of vaccines**
 - **5.24. Chemical imaging**
- 24 revidovaných monografií
- 4 nové monografie :
 - ***Etanercept* (2895)**
 - ***Pegfilgrastim* (2889)**
 - ***Imidacloprid for veterinary use* (2924)**
 - ***Tigecycline* (2825)**

Nižšie uvádzame revidované články a navrhované zmeny:

2.4.2. Arsenic

Modifikovaná bola metóda A s cieľom vylúčiť použitie papiera s bromidom ortuťnatým. Nová metóda je založená na rovnakom chemickom princípe.

2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use

V súlade s ustanoveniami Európskeho dohovoru o ochrane stavovcov používaných na experimentálne a iné vedecké účely bola táto kapitola revidovaná spolu s kapitolou 5.2.3. *Bunkové substráty na výrobu vakcín na humánne použitie*.

5.2.14. Substitution of *in vivo* method(s) by *in vitro* method(s) for the quality control of vaccines

Niektoré monografie vakcín v Ph. Eur. obsahujú skúšky, ktoré vyžadujú použitie laboratórnych zvierat na potvrdenie účinnosti alebo bezpečnosti vakcín. V posledných rokoch bolo zamerané úsilie na vypracovanie alternatívnych *in vitro* metód na nahradenie, redukciu a zdokonalenie

týchto skúšok s uplatnením princípov 3R (Replacement, Reduction, Refinement). Výsledkom tohto úsilia je zavedenie 3R metód do monografií vakcín.

Odborníci v pracovnej skupine Ph. Eur. vypracovali nové usmernenie, ktoré sa týka validácie in vitro metód s cieľom pomôcť používateľom splniť požiadavky 3R a uľahčiť nahradenie in vivo metód. Súčasná všeobecná kapitola obsahuje odporúčania o náhrade in vivo metód metódami in vitro, keď nie je možné priame porovnanie s existujúcou metódou in vivo. Predpokladá sa, že bude možné preukázať validitu in vitro metódy bez tohto priameho porovnania.

5.24. Chemical imaging

Cieľom tejto novej všeobecnej kapitoly je podporiť používanie chemického zobrazovania pri formulácii liekov a analytickom vývoji, pri regulovanom zabezpečení a kontrole farmaceutickej kvality a v prostredí výroby.

Basic butylated methacrylate copolymer (1975)

Definícia: relatívna molekulová hmotnosť aktualizovaná na základe vypracovania presnejšej chromatografickej metódy (size-exclusion chromatography) namiesto viskozimetrie, ktorá sa používala pri vypracovaní pôvodnej monografie.

Copovidone (0891)

Tento návrh je vypracovaný v procese harmonizácie svetových liekopisov (Ph. Eur., USP, JP). Koordinačným liekopisom je Japonský liekopis. Navrhujú sa zmeny v Skúškach totožnosti, Skúškach na čistotu (pH, Viskozita, Monoméry, Nečistoty) a v Stanovení obsahu.

Human plasma (pooled and treated for virus inactivation) (1646)

Výskyt hepatitídy A v priemyselných krajinách v minulých rokoch poklesol, najmä vďaka zvýšenej hygiene a kvalite vody a dostupnosti HAV vakcíny. Dôsledkom toho je asi 10-násobne znížený titer protilátok anti-HAV u očkovaných darcov plazmy oproti tým, ktorí prekonali infekciu HAV. Viacerí výrobcovia v Európe a USA hlásili pokles anti-HAV titra vo veľkých nádržiach plazmy, ktorá sa používa na výrobu vírusovo inaktivovanej ľudskej plazmy. Výrobky, ktoré sú už na trhu ako aj tie, ktoré sú v procese spracovania môžu ťažko splniť požiadavky špecifikácie 1.0 IU/mL uvedenej v monografii 1646. V tomto kontexte Ph. Eur. navrhuje revidovať súčasný limit a znížiť ho na 0,6 IU/mL. Ph. Eur. bude zvažovať ďalšie zníženie tohto limitu, ak budú k dispozícii relevantné údaje; preto EDQM vyzýva na zaslanie návrhov spolu s príslušnými údajmi do 30 júna 2016 na adresu <https://www.edqm.eu/en/have-question-about-ph-eur-texts>

Olive oil, refined(1456), Olive oil, virgin(0518) a Soya-bean oil, refined (1473)

Skúšky totožnosti: pridaný odkaz na skúšku Zloženie mastných kyselín, keďže je viac špecifická ako Skúška totožnosti mastných olejov chromatografiou na tenkej vrstve; táto bola ponechaná ako druhotná skúška totožnosti. Zloženie mastných kyselín: v limite pre kyselinu olejovú bol zaradený termín „a izomér“, keďže separácia kyseliny olejovej a jej častejšie sa vyskytujúceho stereoizoméru (cis-vaccenic acid) sa súčasnou metódou nedá dosiahnuť.

Sodium cetostearyl sulfate (0847)

Voda: veľkosť vzorky znížená kvôli problémom s rozpustnosťou a kompatibilitou so štandardnými KF titračnými bunkami.

Tiotropium bromide monohydrate (2420)

Príbuzné látky: množstvo a rozmanitosť možných nečistôt bolo významne zredukované vypracovaním nového syntetického procesu. Niektoré nečistoty boli odstránené ako irelevantné a iné boli pridané do zoznamu ako iné detegovateľné nečistoty (A,C, E, F), keďže podľa posledných údajov sú vždy pod hranicou 0,05 %.

Capsules (0016)

Definícia: zosúladená so Standard Terms. Skúšanie: jasnejšia formulácia pri skúške na disolúciu. Gastrorezistentné kapsuly: odstránená skúška na disolúciu, keďže je už uvedená v časti všeobecných skúšok. Škrobové kapsuly: odstránené označovanie.

Chewing gums, medicated (1239)

Disolúcia: požiadavky odstránené z časti Výroba, keďže sú teraz uvedené v Skúškach.

Sticks (1154)

Výroba, Skúšky: požiadavky na rovnorodosť odstránené z časti Výroba a presunuté do časti Skúšky.

Intraruminal devices delivery systems (1228)

Zmena názvu: „Intraruminálne inzerty“ (Intraruminal delivery systems) sa považuje za vhodnejší názov pre túto liekovú formu, „pomôcky“ (devices) skôr pripomínajú zdravotnícke pomôcky.

Liquid preparations for oral use (0672)

Skúšky: jednodávkové emulzné prípravky sa navrhujú skúšať na obsahovú rovnorodosť, nie hmotnostnú rovnorodosť; jasnejšia formulácia pre odsek Dávka a rovnorodosť dávky perorálnych kvapiek. Definícia (Prášky a granuláty na perorálne roztoky a suspenzie, Prášky na perorálne kvapky, Prášky a granuláty na sirup): odstránené odkazy na monografie *Perorálne prášky (1165)* a *Granuláty (0499)*, keďže v nich nebola ďalšia informácia.

Tablets (0478)

Odsek Tablety: ryhy musia byť funkčné; ak je potrebné deliť tablety na získanie dávky určenej na obale, účinnosť ryhy sa hodnotí s ohľadom na hmotnostnú rovnorodosť oddelených častí. Skúšky: jasnejšia formulácia pri skúške na disolúciu. Gastrorezistentné tablety: odstránená skúška na disolúciu, keďže sa už uvádza v časti Všeobecné skúšky; doplnená definícia. Tablety na použitie v ústach: tento odsek bol odstránený, keďže spadá pod *Orálne lieky (1807)*. Tablety s riadeným uvoľňovaním: odstránená časť Výroba. Perorálne lyofilizáty: upravená definícia.

Oromucosal preparations (1807)

Dávkované orálne aerodisperzie a sublingválne aerodisperzie: skúška na dávkovú rovnorodosť odstránená pre suspenzie a emulzie, keďže pri týchto liekoch sa za vhodnejšiu považuje skúška na rovnorodosť uvoľnenej dávky

Lisované pastilky; Sublingválne tablety a bukálne tablety; Mukoadhezívne lieky; Orodispergovateľné filmy: pri skúške disolúcie sa uvádza odkaz na všeobecnú kapitolu 2.9.3 (harmonizované s monografiami *Kapsuly (0016)* a *Tablety (0478)*).

Preparations for inhalation (0671)

V súvislosti so smernicou EMA pre farmaceutickú kvalitu inhalačných a nosových liekov sa navrhujú nasledujúce zmeny:

Kvapaliny na rozprašovanie: pridané požiadavky na rovnorodosť

Lieky na inhaláciu v tlakových dávkovacích obaloch: pridaná skúška na tesnosť

Prášky na inhaláciu: formulácia zmenená na vopred dávkované inhalátory a inhalátory s dávkovacím zariadením

Výroba: jasnejšie inštrukcie ku skúšaniam dávkového rovnomernosti (skúšanie inter- a intra-inhaler)

Lieky určené na premenu na paru: definícia harmonizovaná s liekovými formami v Standard terms. Zpracované pripomienky k časti Označovanie a Definícia (uverejnené v Pharmeuropa 23.4).

Pharmaceutical preparations (2619)

V súlade so stratégiou implementácie smernice ICH Q3D bol do tejto monografie pridaný nový odsek o nečistotách prvkov. Taktiež bol pridaný krížový odkaz na všeobecnú kapitolu 5.20, ktorá bude reprodukovat' princípy smernice ICH Q3D.

Substances for pharmaceutical use (2034)

V súlade so stratégiou implementácie smernice ICH Q3D bol do tejto monografie pridaný nový odsek o nečistotách prvkov s cieľom objasniť požiadavky pre látky na farmaceutické použitie, ktoré sa používajú na prípravu liekov mimo rámca všeobecnej kapitoly 5.20 (ktorá bude reprodukovat' smernicu ICH Q3D). Pre lieky spadajúce pod kapitolu 5.20 platia limity pre nečistoty prvkov. Okrem toho sa do časti výroba pridáva veta zdôrazňujúca potrebu pri posudzovaní rizika vziať do úvahy potenciálne nečistoty prvkov, ktoré by mohli pochádzať z pridaných katalyzátorov a reagentov.

Magnolia flower bud (2742)

EDQM poskytne počas publikácie v Pharmeuropa zdarma kvalifikované vzorky spolu s chromatogramom na overenie vhodnosti systému, aby užívatelia mohli overiť metódu stanovenia obsahu navrhovanú v monografii (požiadať treba na stránke <http://www.edqm.eu/en/EDQM-FAQ-and-HelpDesk-521.html>). V texte Ph. Eur. bude kvalifikovaná vzorka nahradená HRS (Herbal Reference Standard).

Platycodon root (2660)

Táto monografia bola publikovaná v Pharmeuropa 25.3. V súlade s pripomienkami boli vykonané zmeny v častiach Definícia, Skúšky totožnosti A, B, C a Stanovenie obsahu.

EDQM poskytne počas publikácie v Pharmeuropa zdarma kvalifikované vzorky spolu s chromatogramom na overenie vhodnosti systému, aby užívatelia mohli overiť metódu stanovenia obsahu navrhovanú v monografii (požiadať treba na stránke <http://www.edqm.eu/en/EDQM-FAQ-and-HelpDesk-521.html>). V texte Ph. Eur. bude kvalifikovaná vzorka nahradená HRS (Herbal Reference Standard).

V nasledujúcich monografiách sa do časti Identifikácia B pridáva vyobrazenie práškovej drogy spolu s legendou:

Angelica dahurica root (2556)

Angelica pubescens root (2557)

Barbary wolfberry fruit (2612)

Clematis armandii stem (2463)

Úplné znenie aj s vyznačením zmien je dostupné na stránke EDQM <http://pharmeuropa.edqm.eu>. Termín pripomienkovania je do 30. júna 2016.

Pripomienky posielajte do 25. júna 2016 na Liekopisné oddelenie ŠÚKL (erika.rezuchova@sukl.sk), ktoré sprostredkuje ich doručenie do EDQM.