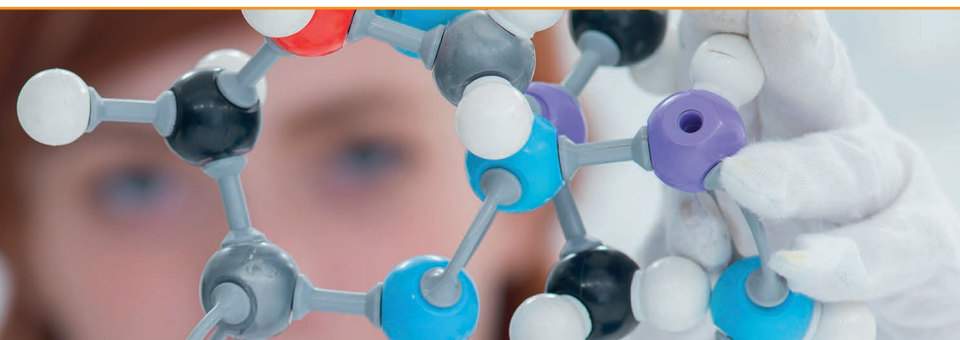


Metody odtwarzania składu leków

Chemical sciences



W niniejszej publikacji przyjrzymy się inżynierii odwrotnej istniejących produktów farmaceutycznych przy użyciu obrazowania ramanowskiego.

Dodatkowe informacje

Amerykański Instytut Żywności i Leków (FDA) oferuje szereg kanałów regulacyjnych, którymi firma może ubiegać się o zatwierdzenie leku generycznego.

Najbardziej znany z nich to przyspieszona rejestracja leku (ANDA), w ramach którego firma produkująca lek generyczny opracowuje dokładną kopię innowacyjnego produktu i może wykorzystać dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące od innowatora przy ich składaniu. Ułatwienie to zostało wprowadzone w latach 80-tych dzięki ustawie o konkurencyjności cen leków i przywracaniu praw do patentów, nieformalnie znaną jako ustawa Hatch-Waxman (od senatorów Orrina Hatcha i reprezentanta Henre'go Waxmana, którzy byli jej wnioskodawcami).

Rząd Stanów Zjednoczonych był wówczas zaniepokojony niską liczbą dopuszczeń do rejestru leków generycznych. Przed ustawą Hatch-Waxman producenci innowacyjni mogli łatwo stwarzać przeszkody prawne firmom chcącym opracowywać leki generyczne, co spowodowało, że opracowywanie leków generycznych stało się nieatrakcyjną branżą. Ustawa Hatch-Waxman usunęła wiele z tych przeszkód, skutecznie zachęcając producentów generycznych do produkcji leków generycznych po przystępnych cenach, jednocześnie chroniąc firmy innowacyjne, zapewniając im wystarczający okres wyłączności po pierwszym wprowadzeniu na rynek ich leku i utrzymanie rentowności danej innowacji.

Alternatywną ścieżką regulacyjną dopuszczania leków generycznych jest dyrektywa 505(b)(2). Ta ścieżka regulacyjna dotyczy zgłoszeń produktów leczniczych, które mogą zawierać sprawozdania z badań bezpieczeństwa i skuteczności z poprzednich badań przeprowadzonych na wybranym produkcie referencyjnym, ale format leku jest celowo inny niż format produktu referencyjnego. Klasyczne przykłady kandydatów ścieżki regulacyjnej 505(b)(2) to zmiana wykorzystania istniejących leków do nowych wskazań medycznych lub zmiana postaci istniejących leków do innego sposobu ich podawania. W takich wypadkach producenci leków mogą polegać na danych dotyczących toksyczności i bezpieczeństwa przygotowanych dla aktywnego składnika leku (API) przez wprowadzany do obrotu produkt referencyjny, ale nadal będą zobowiązani do wykazania skuteczności i skuteczności rzeczywistej ich preparatu w zastosowaniach klinicznych.

Jeśli chodzi o przyspieszone rejestracje leków (ANDA), rośnie zainteresowanie procedurami zwolnienia z wymagania przeprowadzania badań biorównoważności. „Biowaiver” to ścieżka regulacyjna, w ramach której można udowodnić, że lek generyczny jest równoważny z produktem referencyjnym wyłącznie w drodze badań *in vitro*, bez konieczności przeprowadzania badań biorównoważności. Aby lek mógł być uwzględniony do procedury zwolnienia z wymagania przeprowadzania badań biorównoważności, musi wykazywać identyczność Q1, Q2 i Q3.

Q1	Podobieństwo jakościowe: produkty testowe i produkty referencyjne zawierają te same składniki aktywne i nieaktywne.
Q2	Ilościowe podobieństwo składu: te same ilości składników aktywnych i nieaktywnych.
Q3	Identyczność strukturalna (obecnie zastrzeżona dla leków stosowanych miejscowo): równoważna mikrostruktura

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365090/>

Aby udowodnić równoważność Q1 i Q2 w postaci stałej, firma przygotowująca preparat musi udowodnić, że produkt generyczny zawiera te same składniki w tych samych stężeniach, co produkt innowacyjny.

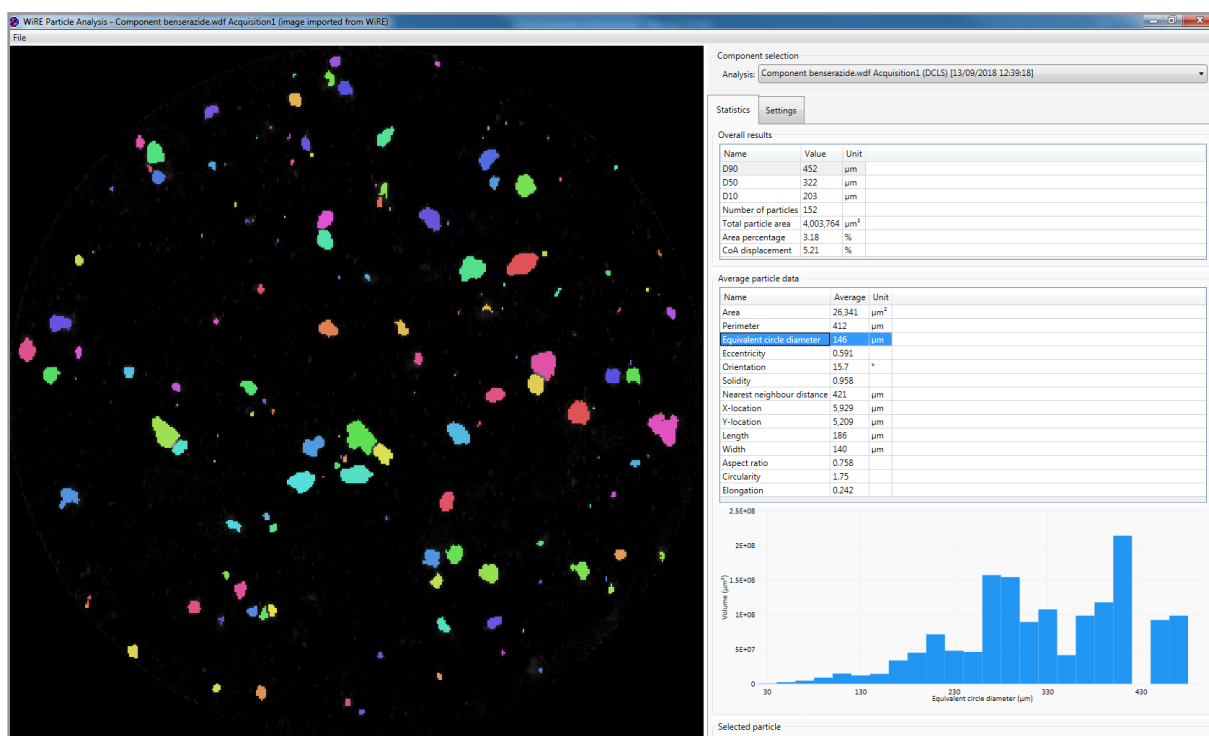
Zazwyczaj analizę przeprowadza się przy użyciu technik ilościowych, takich jak HPLC.

Jak dotąd identyczność Q3 — ostatnie drzwi do procedury zwolnienia z wymagania przeprowadzania badań biorównoważności — była zarezerwowana dla preparatów do stosowania miejscowego, w których ryzyko narażenia organizmu jest niewielkie, a zatem niewielkie zmiany profilu podawania nie stanowią prawdopodobnie ryzyka dla pacjenta.

Obrazowanie ramanowskie

Obrazowanie ramanowskie jest w stanie zidentyfikować składniki i określić ich ilości, co sprawia, że nadaje się do potwierdzenia identyczności Q1 i Q2.

Q3 — identyczność mikrostrukturalna — nie ma jeszcze zastosowania do przyjmowanej doustnie dawki w postaci stałej. Technika Ramana umożliwia jednak określenie ilości mikrostruktury dawek stałych, w tym wielkość cząstek/granulatu, jednorodność i pokrycie procentowe. Być może demonstracja identyczności Q3 z wykorzystaniem obrazowania ramanowskiego mogłaby stanowić jeden z aspektów serii testów, które z kolei utworzyłyby drogę dla przyszłych procedur zwolnienia



Informacje statystyczne dotyczące cząstek z oprogramowania WIRE firmy Renishaw

z wymagania przeprowadzania badań biorównoważności dla przyjmowanej doustnie dawki w postaci stałej.

W celu określenia mikrostruktury preparatu zbieramy tysiące widm Ramana na powierzchni próbki. Każdy piksel obrazu składa się z pełnego widma Ramana i dlatego zawiera wszystkie informacje chemiczne dotyczące danego punktu pomiarowego próbki.

Dzięki technologiom StreamLine™ i LiveTrack™ firmy Renishaw, analizator farmaceutyczny RA802 Pharmaceutical Analyser umożliwia analizowanie każdej powierzchni — bez względu na nierówności jej powierzchni — z dużą prędkością i przy zachowaniu ostrości obrazu. Przy pełnej prędkości system może zarejestrować do 1500 widm na sekundę, co znacząco skraca czas analizy w porównaniu z tradycyjnymi systemami Ramana.

Po zebraniu wystarczającej liczby widm można wygenerować kompletny obraz składu chemicznego próbki, w tym aktywnego składnika leku (API), polimorfów, substancji pomocniczych, produktów rozkładu i zanieczyszczeń, a następnie rozdzielić wszystkie wymagane składniki przy użyciu kolorów nierzeczywistych.

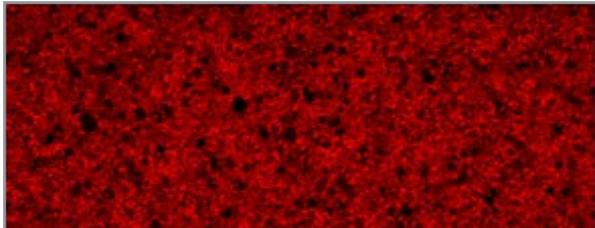
Porównanie produktu innowacyjnego i generycznego

Porównaliśmy obrazy ramanowskie dwóch tabletek leku — innowacyjnego i generycznego.

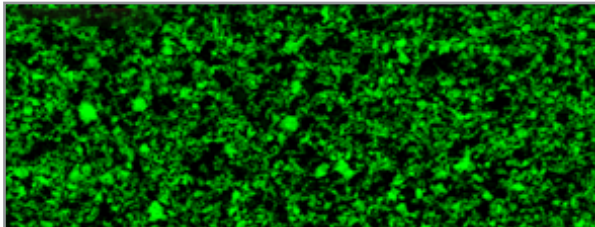
Zbrane widm Ramana wykorzystano do zidentyfikowania różnych składników. Kolory składników przedstawiono przy użyciu fałszywych kolorów i wyświetlono oddzielnie w celu ułatwienia porównania.

Po zidentyfikowaniu każdego składnika można przeprowadzić analizę statystyki cząstek w dziedzinach i cząstek na obrazie. Statystyki te można wykorzystać do porównywania tabletek, partii i produktów w celu zidentyfikowania kluczowych różnic i zdiagnozowania przyczyn tych różnic.

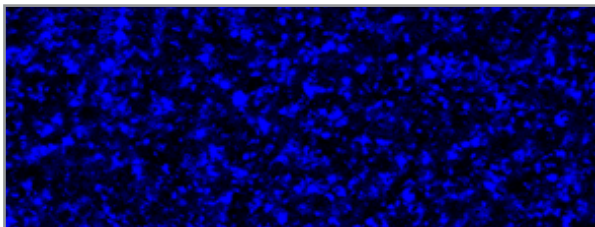
Produkt innowacyjny



Czynny składnik leku (API)



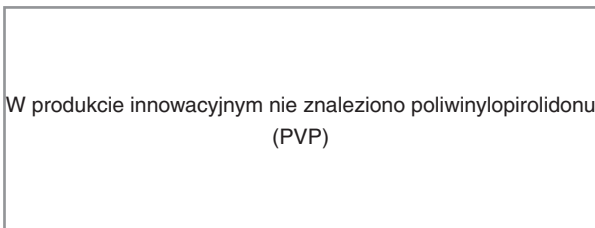
Laktoza jednowodna



Celuloza mikrokrystaliczna

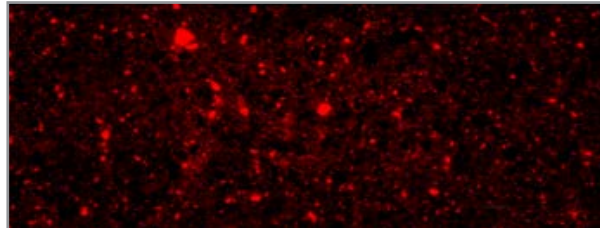


Dwutlenek tytanu (anataz)

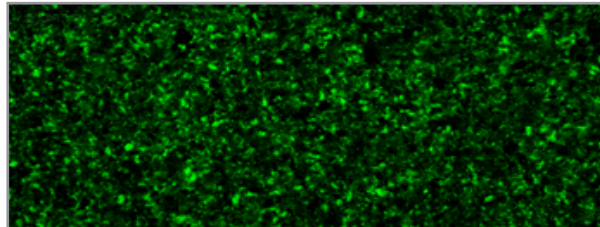


Poliwinylpirolidon (PVP)

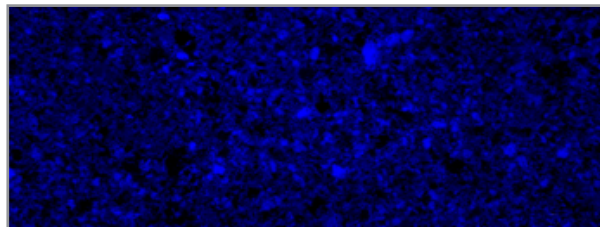
Produkt generyczny



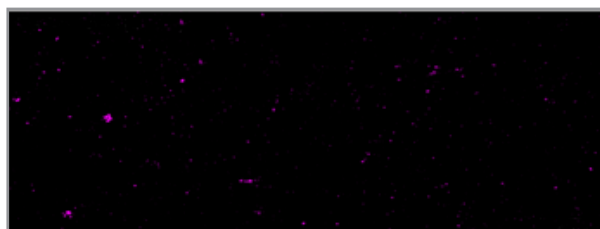
Aktywny składnik leku (API)



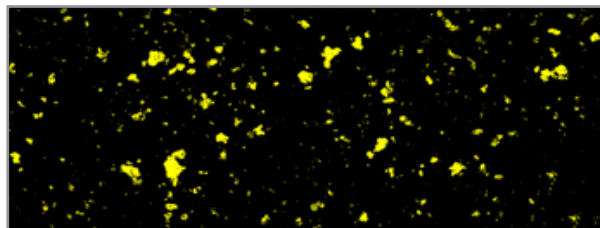
Laktoza jednowodna



Celuloza mikrokrystaliczna



Dwutlenek tytanu (anataz)

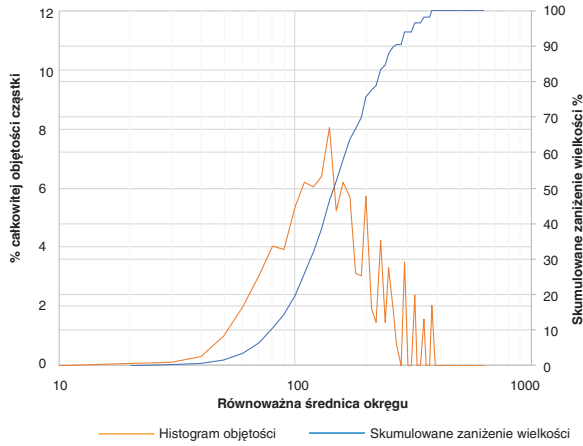


Poliwinylpirolidon (PVP)

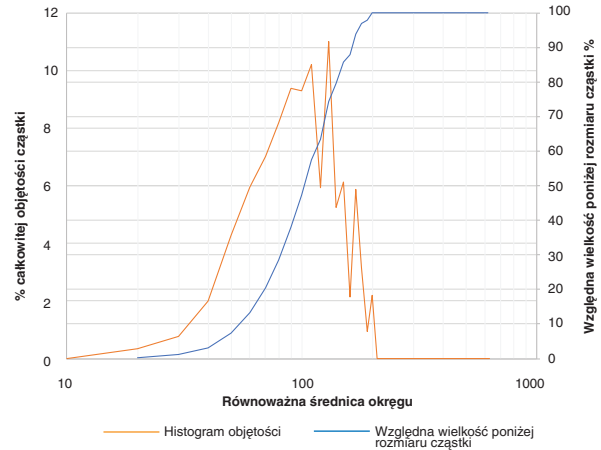
Wielkość cząstki

Wykorzystując dane z obrazów Ramana porównaliśmy wielkości cząstek celulozy mikrokrystalicznej (MCC) i laktozy w celu ustalenia, czy występują znaczące różnice.

Histogramy objętości laktozy — produkt innowacyjny i generyczny

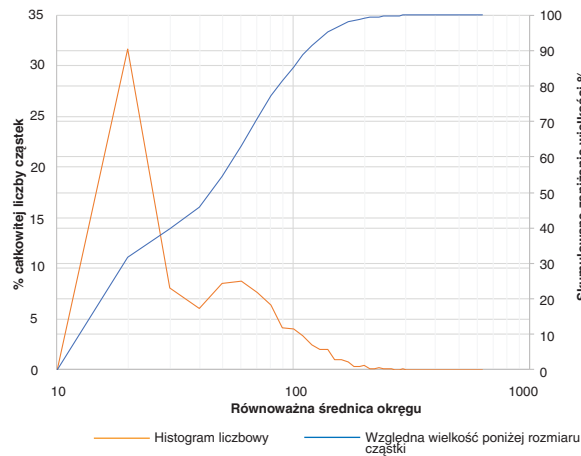


Histogram objętości i skumulowane zaniżenie wielkości laktozy w produkcie innowacyjnym

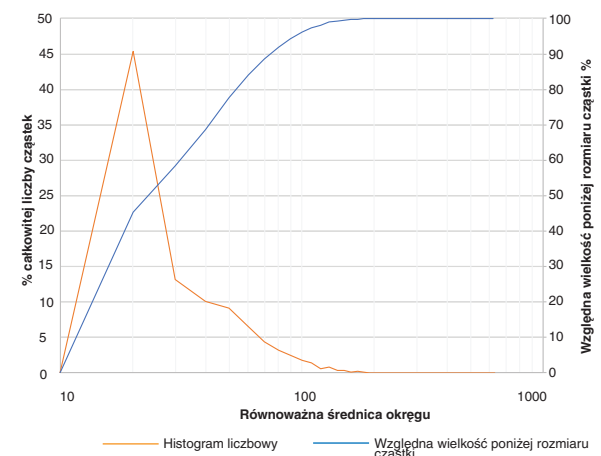


Histogram objętości i względna wielkość poniżej rozmiaru cząstki laktozy w produkcie generycznym

Histogramy liczbowy laktozy — produkt innowacyjny i generyczny

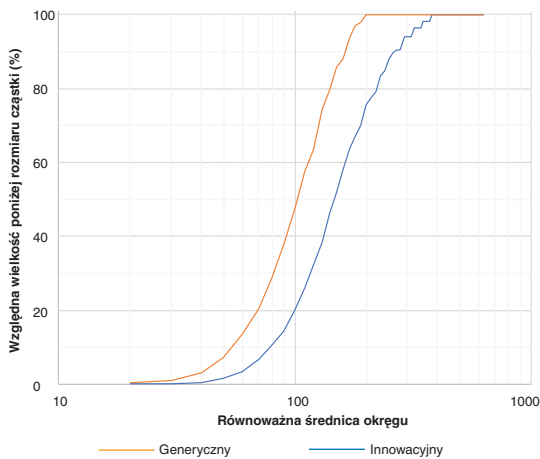


Histogram liczbowy i skumulowane zaniżenie wielkości laktozy w produkcie innowacyjnym

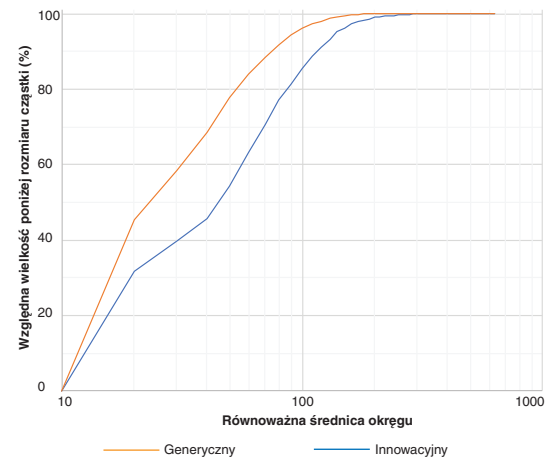


Histogram liczbowy i skumulowane zaniżenie wielkości laktozy w produkcie generycznym

Porównanie — laktoza w produkcie innowacyjnym i generycznym — skumulowane zaniżenie wielkości

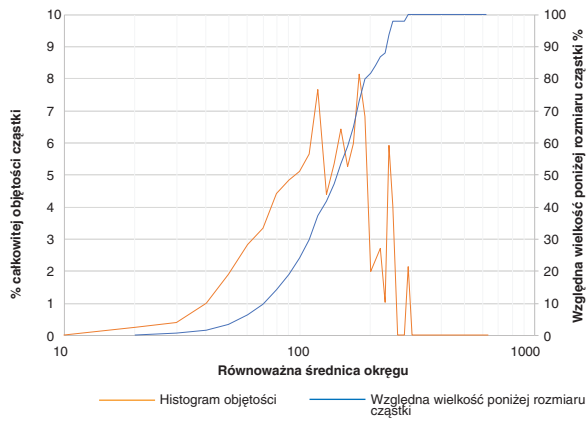


Porównanie z objętością ważoną laktozy w produkcie innowacyjnym i generycznym

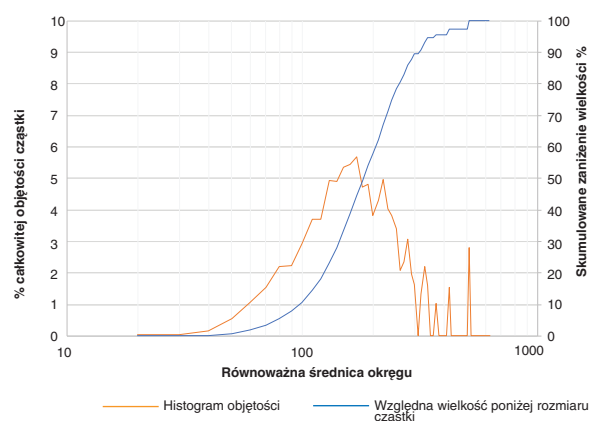


Porównanie z ważoną liczbą laktozy w produkcie innowacyjnym i generycznym

Histogramy objętości celulozy mikrokrystalicznej — produkt innowacyjny i generyczny

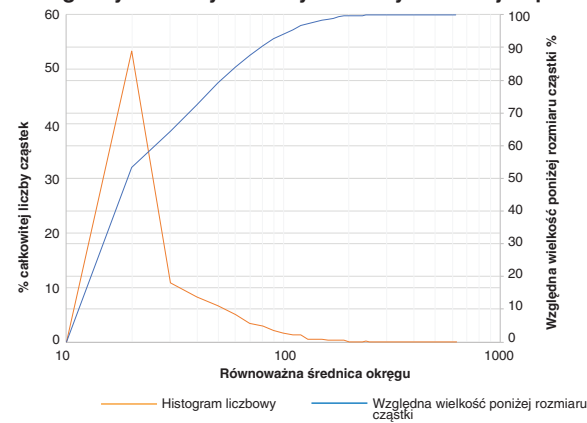


Histogram objętości i względna wielkość poniżej rozmiaru cząstki celulozy mikrokrystalicznej w produkcie innowacyjnym

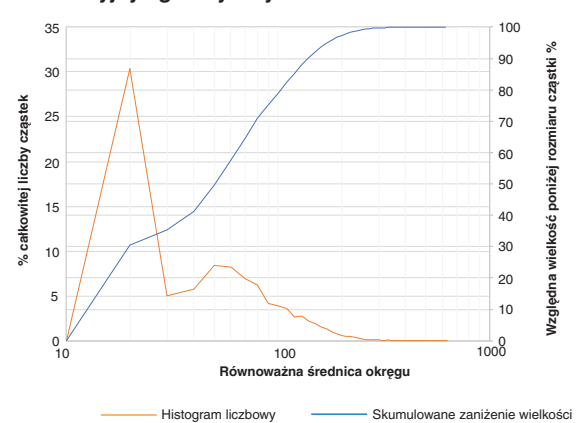


Histogram objętości i względna wielkość poniżej rozmiaru cząstki celulozy mikrokrystalicznej w produkcie generycznym

Histogramy liczbowy celulozy mikrokrystalicznej — produkt innowacyjny i generyczny

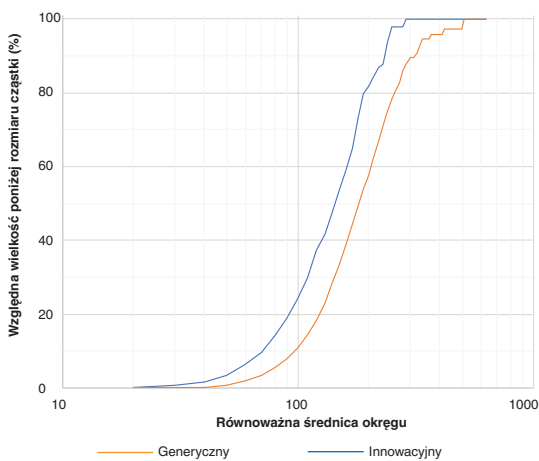


Histogram liczbowy i względna wielkość poniżej rozmiaru cząstki celulozy mikrokrystalicznej w produkcie innowacyjnym

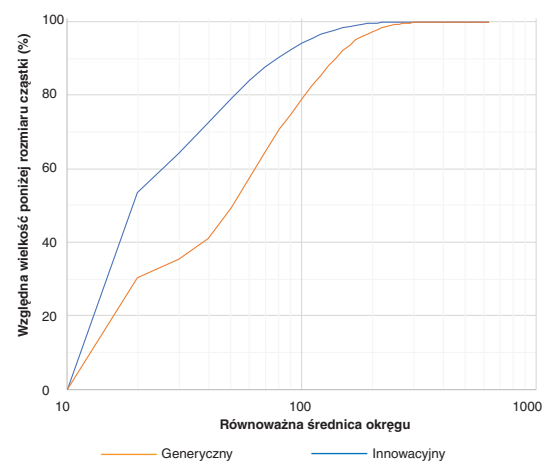


Histogram liczbowy i względna wielkość poniżej rozmiaru cząstki celulozy mikrokrystalicznej w produkcie generycznym

Porównanie — celuloza mikrokrystaliczna w produkcie generycznym i innowacyjnym — skumulowane zaniżenie wielkości



Porównanie z objętością ważoną celulozy mikrokrystalicznej w produkcie innowacyjnym i generycznym



Porównanie z ważoną liczbą celulozy mikrokrystalicznej w produkcie innowacyjnym i generycznym

Porównanie produktu generycznego i innowacyjnego

	Laktoza		Celuloza mikrokrystaliczna	
	Generyczny	Innowacyjny	Generyczny	Innowacyjny
D90	164 μm	253 μm	298 μm	218 μm
D50	100 μm	142 μm	178 μm	135 μm
D10	49 μm	76 μm	92 μm	63 μm
Liczba cząstek	7385	4702	4614	5936
Środek obszaru (CoA)	1,37%	1,13%	0,18%	3,16%

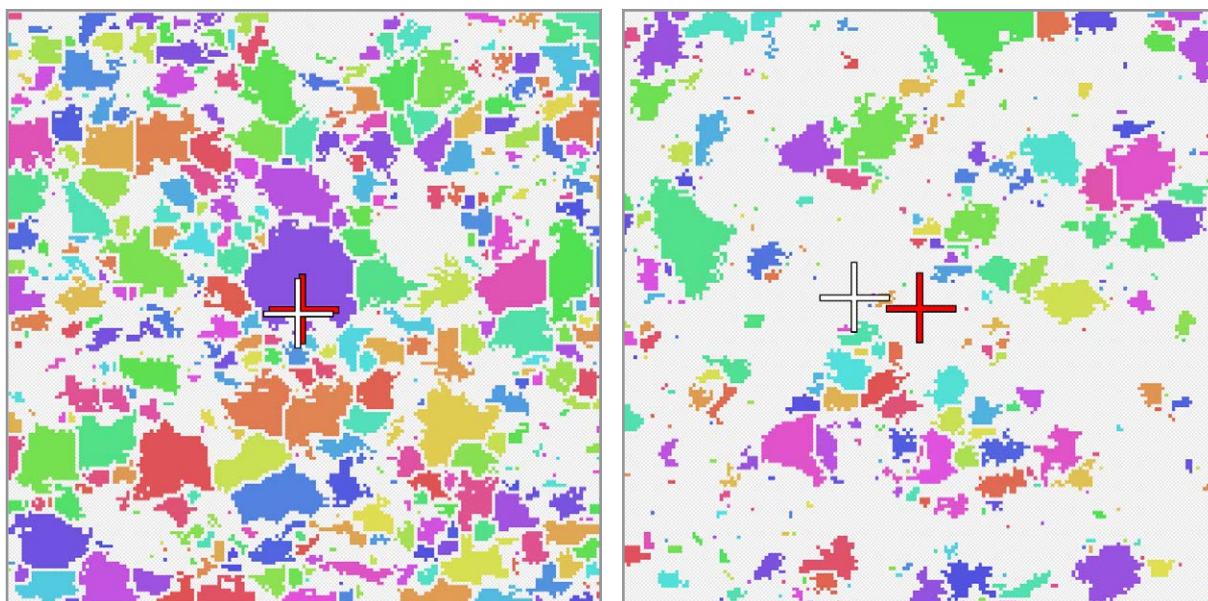
Wielkość cząstek laktozy w produkcie generycznym jest mniejsza niż cząstek w produkcie innowacyjnym. W przypadku celulozy mikrokrystalicznej (MCC) wielkość cząstek produktu innowacyjnego jest mniejsza od wielkości cząstek w produkcie generycznym, choć różnica nie jest tak wyraźna, jak w przypadku laktozy. Zmienność histogramów objętości przy wyższych wielkościach cząstek wskazuje na niewielką liczbę bardzo dużych skupisk/zlepeków, które zajmują dużą część objętości całkowitej.

Dane graficzne wskazują, że zarówno cząstki celulozy mikrokrystalicznej, jak i cząstki laktozy w produktach generycznych i innowacyjnych są wysoce polidyspersyjne; liczbowo większość cząstek zawiera się w przedziale 10–20 μm (10 μm to minimalna rozdzielczość wielkości cząsteczek ustalona dla tego konkretnego zbioru próbek), przy czym cząstki te zajmują jedynie ułamek całkowitej objętości. Laktoza i celuloza mikrokrystaliczna w produktach generycznych i innowacyjnych mają ważone objętościowo wartości D50 z zakresu od 100–200 μm .

Histogramy liczbowe dla laktozy w produkcie innowacyjnym i celulozy mikrokrystalicznej w produkcie generycznym wykazują pewien bimodalny charakter — większość cząstek ma wielkość od 10 μm do 20 μm , jednakże na obu wykresach widać drugorzędną wartość szczytową między 50 μm do 60 μm , co sugeruje, że cząstki mogły zostać przesiane w celu osiągnięcia określonego rozkładu wielkości cząstek przed dodaniem ich do mieszanki tabletek.

Środka obszaru (CoA) używa się jako wskaźnika jednorodności składnika. Wartość 0% CoA oznacza, że interesujący składnik jest równomiernie rozłożony na całym obrazie w taki sposób, że środek obszaru wszystkich cząstek znajduje się na środku obrazu. Jakiegokolwiek odchylenie od 0% oznacza, że składnik nie jest równomiernie rozłożony i że większa część składnika jest ważona poza środkiem.

Środek obszaru dla laktozy w produkcie generycznym i innowacyjnym w recepturach jest bardzo podobny. Zaznaczono jednak różnicę środków obszaru celulozy mikrokrystalicznej w produkcie generycznym i innowacyjnym. Z obrazów jasno wynika, dlaczego tak się dzieje — produkt generyczny ma strukturę bardziej zbliżoną do sieci, a odległości między sąsiadującymi cząstkami są dużo mniejsze niż w produkcie innowacyjnym.



Powiększone fragmenty obrazów środka obszaru (CoA) celulozy mikrokrystalicznej w produkcie generycznym (z lewej) i innowacyjnym (z prawej). Czerwone krzyżyki oznaczają środek obrazu, białe krzyżyki oznaczają środek obszaru (CoA). Na obrazie produktu innowacyjnego widać większe przesunięcie.

Dyskusja

Składniki produktu innowacyjnego	Składniki produktu generycznego
Czynny składnik leku (API)	Czynny składnik leku (API)
Laktoza jednowodna	Laktoza jednowodna
Dwutlenek tytanu (anataz)	Dwutlenek tytanu (anataz)
	Poliwinylopirolidon (PVP)

Ciekawostką tych dwóch produktów jest to, że tak bardzo się od siebie różnią.

Nawet wizualnie rozkład aktywnych składników leku (API) wygląda zupełnie inaczej. To doskonała demonstracja mocy obrazowania ramanowskiego — nie mając żadnej, innej wiedzy na temat tych dwóch tabletek, oczywistym jest, że te dwa produkty wytworzono przy użyciu bardzo różniących się procesów produkcyjnych.

Można się zastanawiać nad różnicami między metodami mieszania i produkcji tabletek, które mogły spowodować powstanie takich różnic. Czynny składnik leku w produkcie innowacyjnym ma wysoce rozproszoną, mglistą strukturę, podczas gdy aktywny składnik leku w produkcie generycznym tworzy widoczne, skupione domeny. Produkt generyczny wygląda bardziej typowo ze względu na rodzaje dystrybucji czynnego składnika leku, które byłyby normalnie widoczne.

Być może produkt innowacyjny przeszedł przez etap mokrej granulacji, w którym czynny składnik leku ulega całkowitemu lub częściowemu rozpuszczeniu, a następnie ponownie krystalizuje, w wyniku czego rozprzestrzenia się on znacznie równomierniej w całym preparacie.

Jest to produkt generyczny, który naprawdę pozwala zademonstrować czułość obrazowania Ramana tam, gdzie występuje mieszanina cząstek czynnego składnika leku (API) o wielkości 1 μm , jak również ich dużych skupisk/zlepeków. Tego rodzaju identyfikacja jest bardzo trudna przy użyciu innych technik. Wygląda na to, że tabletkę produktu generycznego przygotowano poprzez proste zagęszczanie suchego proszku, ponieważ czynny składnik leku nie jest związany w granulkach.

Obie tabletki zawierają laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną i dwutlenek tytanu. Przyrząd RA802 ma wbudowaną bazę widm powszechnie stosowanych substancji pomocniczych, które są łatwe do zidentyfikowania.

Co ciekawe, dowiedzieliśmy się również, że tabletkę produktu generycznego zawiera dodatkowy składnik: poliwinylpirolidon (PVP).

Jest to raczej niezwykle, ponieważ początkowo uważaliśmy, że produkt generyczny ma być bezpośrednią kopią. Być może chodziło o rynek, na którym produkt innowacyjny jeszcze nie został wprowadzony, a może plan zakładał wejście produktu ścieżką 505(b)(2).

Poliwinylopirolidon jest środkiem wiążącym. Może się zdarzyć, że polimorf generyczny jest mniej „lepki” i dlatego producent wprowadził dodatkowy środek wiążący, aby poprawić wytrzymałość tabletki. To tylko spekulacje.

Chociaż jest to wysoce nieprawdopodobne, w pewnych, wyjątkowych okolicznościach Instytut Żywności i Leków może zaakceptować wniosek ANDA z inną substancją pomocniczą pod warunkiem, że producent leku generycznego będzie mieć solidne uzasadnienie dla jego włączenia i będzie w stanie wiążąco wykazać równoważność farmaceutyczną w odniesieniu do produktu innowacyjnego pod względem rozpuszczania i biorównoważności.

Wnioski

Przyrząd RA802 można z powodzeniem stosować do przygotowywania charakterystyk produktów innowacyjnych i generycznych oraz ułatwienia procesu odtwarzania składu leków.

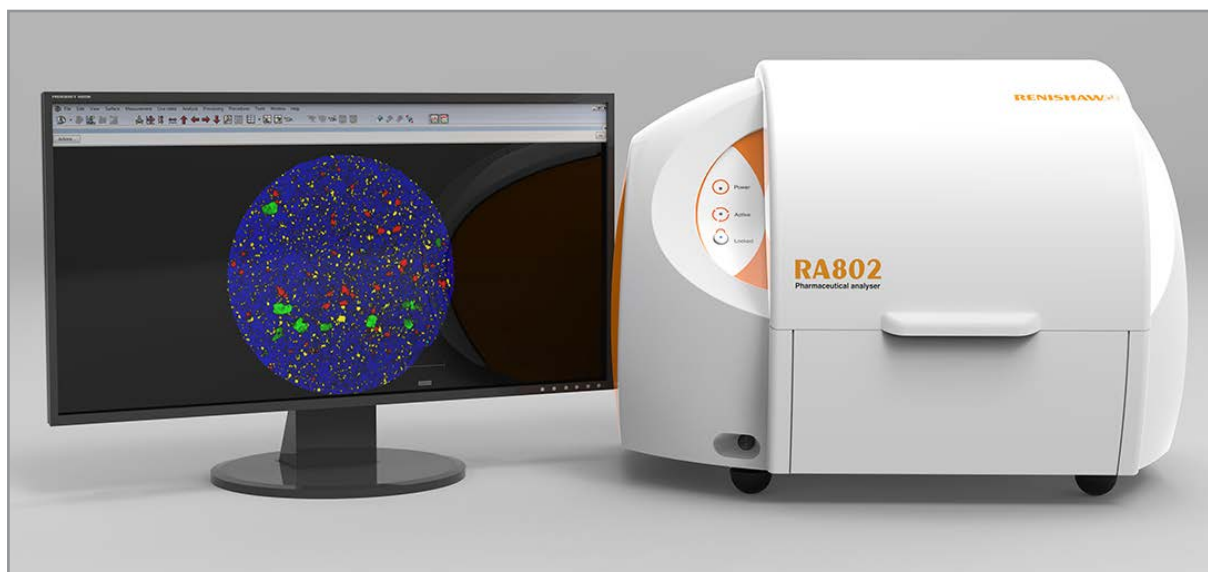
RA802 umożliwi scharakteryzowanie składników, stężeń, wielkości cząstek i rozkładu preparatu innowacyjnego, dzięki czemu producenci leków generycznych mogą dostosować procesy produkcyjne w celu uzyskania równoważnych produktów lub produktów, które są strategicznie różne.

Renishaw Sp. z o.o.

Dział spektroskopii ramanowskiej
ul. Osmańska 12
02-823 Warszawa
Polska

T +48 22 577 11 80
F +48 22 577 11 81
E raman@renishaw.pl
www.renishaw.pl

RENISHAW 
apply innovation™



Analizator farmaceutyczny RA802 Pharmaceutical Analyser firmy Renishaw

Renishaw. Innowatorzy techniki Ramana

Firma Renishaw produkuje szeroką gamę wysokowydajnych produktów spektroskopii optycznej, w tym ramanowskie mikroskopy konfokalne z techniką szybkiego obrazowania chemicznego, dedykowane analizatory ramanowskie, interfejsy do skaningowych mikroskopów elektronowych i mikroskopów sił atomowych, lasery półprzewodnikowe do spektroskopii oraz supernowoczesne detektory CCD.

Przyrządy oferują najwyższy poziom wydajności, czułości i niezawodności w różnych dziedzinach i zastosowaniach. Zaprojektowano je tak, aby spełnić wymagania użytkowników, dzięki czemu mogą oni rozwiązywać nawet najbardziej wymagające problemy analityczne z wysokim poziomem zaufania.

Światowa sieć filii i dystrybutorów zapewnia najwyższy poziom usług i obsługi swoich klientów.

Więcej informacji można znaleźć w witrynie www.renishaw.pl/chemicals.

Dostępna jest powiązana literatura Renishaw. Skontaktuj się z lokalnym przedstawicielem firmy Renishaw, aby uzyskać więcej informacji.

FIRMA RENISHAW DOŁOŻYŁA WSZELKICH STARAŃ, ABY ZAPEWNIĆ POPRAWNOŚĆ TREŚCI TEGO DOKUMENTU W DNIU PUBLIKACJI, JEDNAK NIE UDZIELA ŻADNYCH GWARANCJI ODNOŚNIE TEJ TREŚCI. FIRMA RENISHAW NIE PONOSI ŻADNEJ ODPOWIEDZIALNOŚCI, W JAKIMKOLWIEK STOPNIU, ZA EWENTUALNE BŁĘDY ZAWARTE W NINIEJSZYM DOKUMENCIE.

© 2018 Renishaw plc. Wszelkie prawa zastrzeżone. Firma Renishaw rezerwuje prawo do zmian danych technicznych bez powiadomienia.

RENISHAW, symbol sondy wykorzystany w logo firmy Renishaw oraz Qontor są zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Renishaw plc w Wielkiej Brytanii i innych krajach. apply innovation oraz inne nazwy i oznaczenia produktów i technologii Renishaw są znakami towarowymi firmy Renishaw plc oraz jej filii.

Wszelkie inne nazwy marek oraz nazwy produktów użyte w niniejszym dokumencie są nazwami towarowymi, znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi należącymi do ich właścicieli.