

Geneesmiddelkaping voorkomen door geneesmiddelen zelf te registreren

Kenneth van Kempen

Gedreven
door het
leven.

Doorleveren van geneesmiddelen



- Ziekenhuisapotheken produceren geneesmiddelen die niet gemaakt worden door de farmaceutische industrie maar wel noodzakelijk zijn in de kliniek.
- Wettelijk vastgelegd in de circulaire "**Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers**"
- Uitgangspunt van doorleveren
 - Collegiaal doorleveren tussen apotheken is alleen toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn

Landschap verandert

- Farmaceutische industrie registreren geneesmiddelen uit de ziekenhuisfarmacie

Waarom zelf registreren?

- Behoud van bereidingsapotheken
- Kosten van geneesmiddelen laag houden

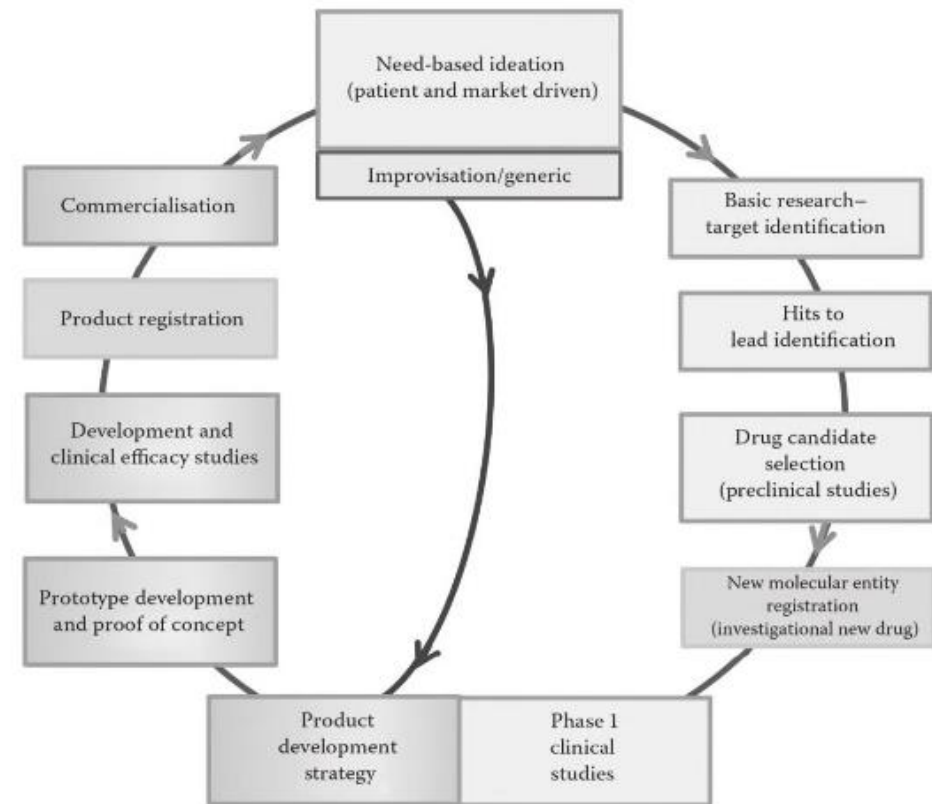


Laboratoire AGUETTANT is een farmaceutisch bedrijf dat zich toespitst op de ontwikkeling, de productie en het op de markt brengen van essentiële geneesmiddelen voor ziekenhuizen. Wij maken het verschil door het ontwikkelen van producten die zorgverleners helpen om betere, snellere en meer kosteneffectieve zorg te leveren.

Zelf registreren; wat nu?



- Ziekenhuisapotheken gaan **generieke producten** registreren
 - Producten reeds geregistreerd op de markt of al jaren in gebruik binnen het ziekenhuis
 - Geen klinische studies nodig voor registratie.



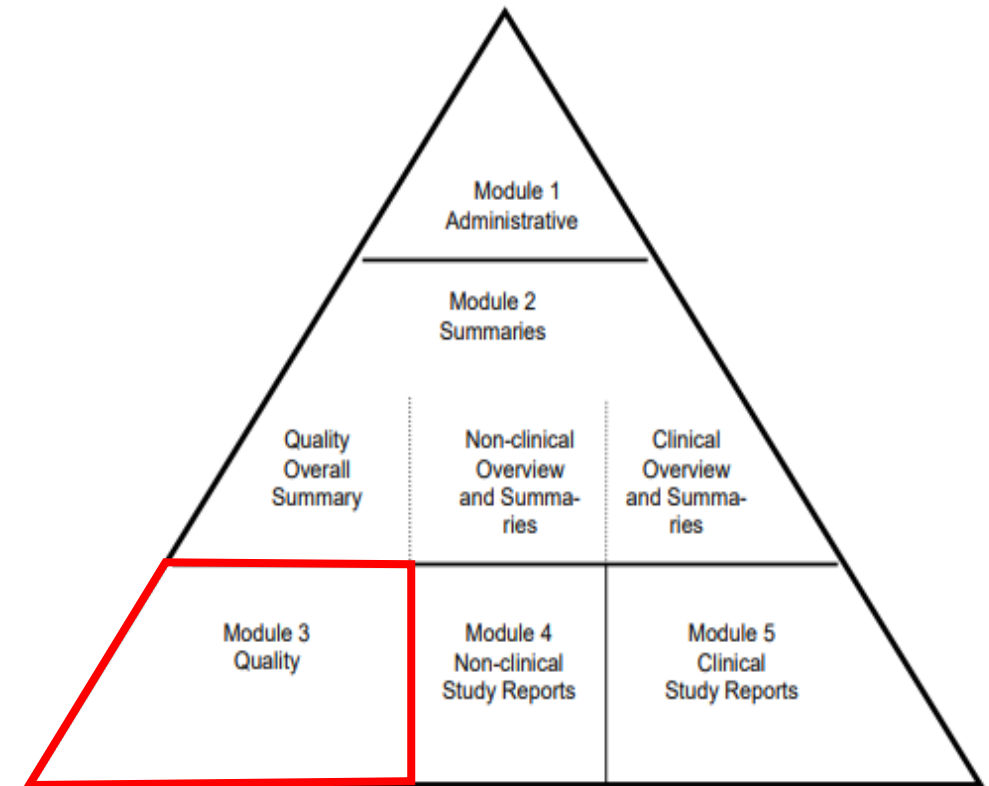
(b)

Opzet Registratie dossier

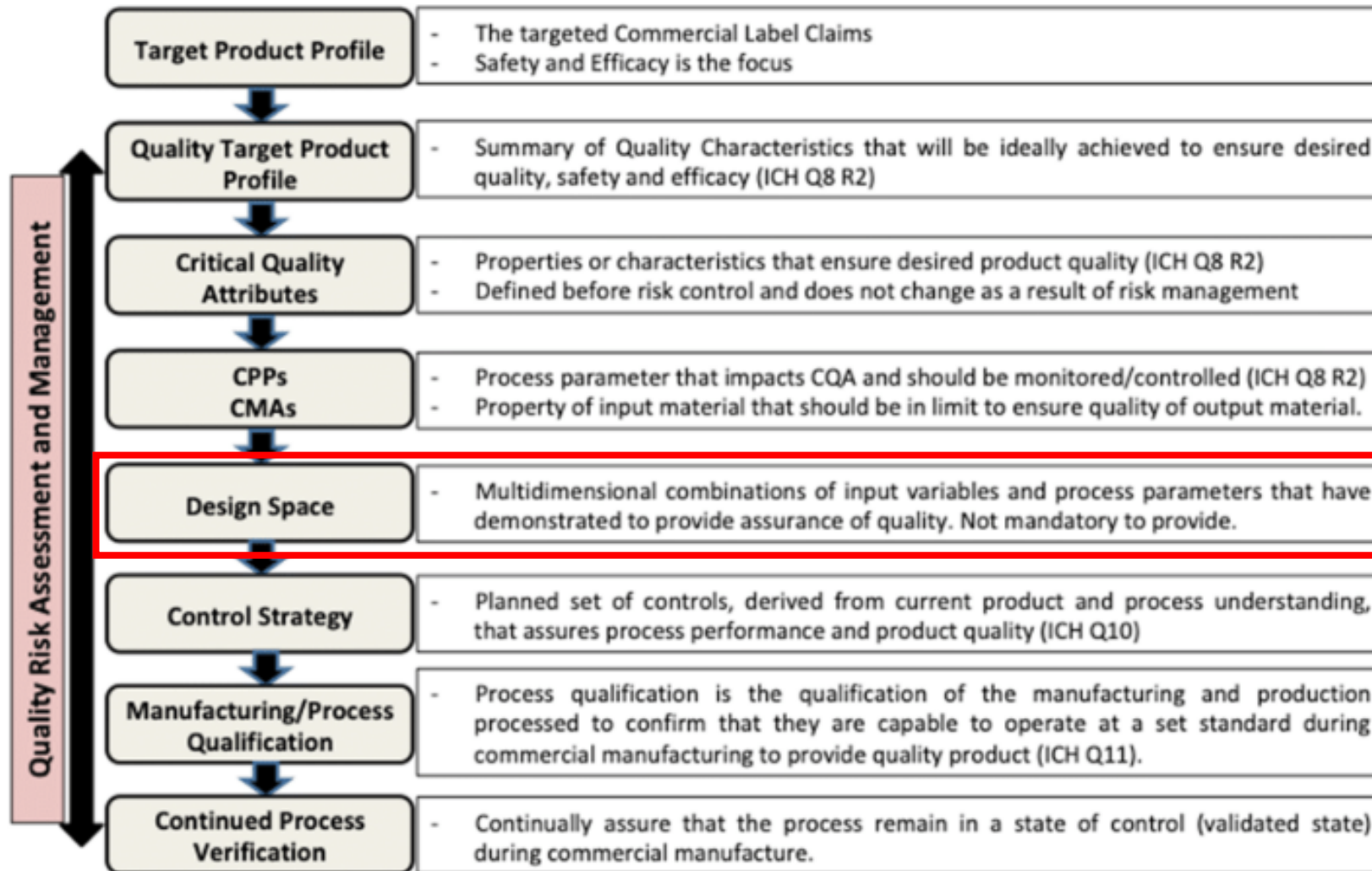


De 5 modules

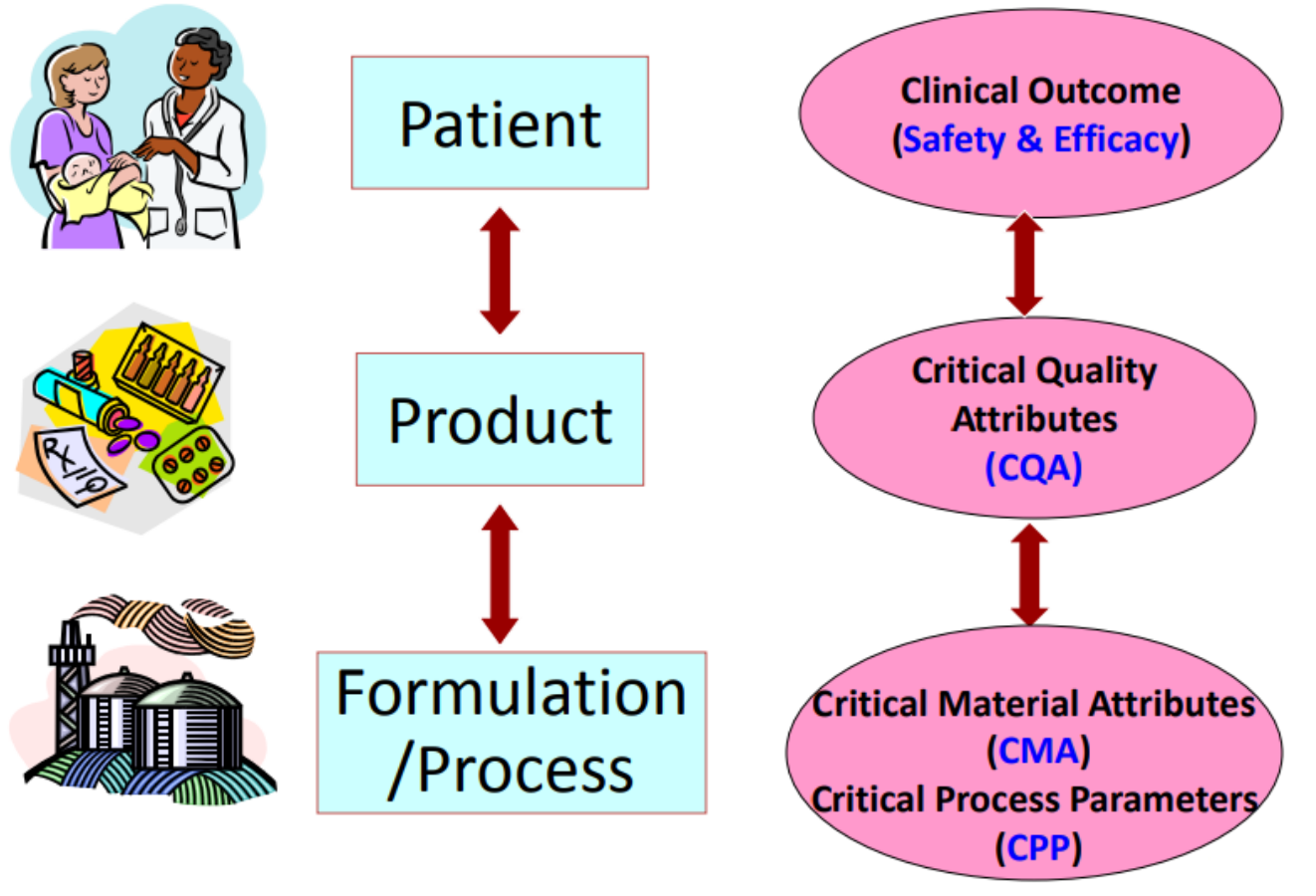
- **Module 1** bevat administratieve gegevens, waaronder de samenvatting van de productkenmerken, de patiëntenbijsluiter en de verpakkingstekst. In het Europese jargon wordt meestal de term SmPC gebruikt als afkorting van "Summary of Product Characteristics" (samenvatting van de productkenmerken). Hierin staan de belangrijkste wetenschappelijke gegevens van het geneesmiddel voor artsen en apothekers.
- In **Module 2** zijn de samenvattingen van het chemisch-farmaceutische-, farmacologisch-toxicologisch- en het klinisch-farmacologisch dossier opgenomen.
- **Module 3** omvat de chemisch-farmaceutische gegevens, dat wil zeggen alle gegevens omtrent de samenstelling en bereiding en kwaliteitscontrole van een geneesmiddel.
- **Module 4** bestaat uit farmacologisch-toxicologische gegevens. Dit zijn alle gegevens van een geneesmiddel verzameld bij dieren (proefdieronderzoek) met betrekking tot de toxiciteit en werkingsmechanisme van een geneesmiddel.
- In **Module 5** zijn de klinisch-farmacologische gegevens verzameld. In dit dossierdeel staan de gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel bij de mens.



Product development (ICH Q8)



Link tussen patiënt – product - proces



Quality target product profile

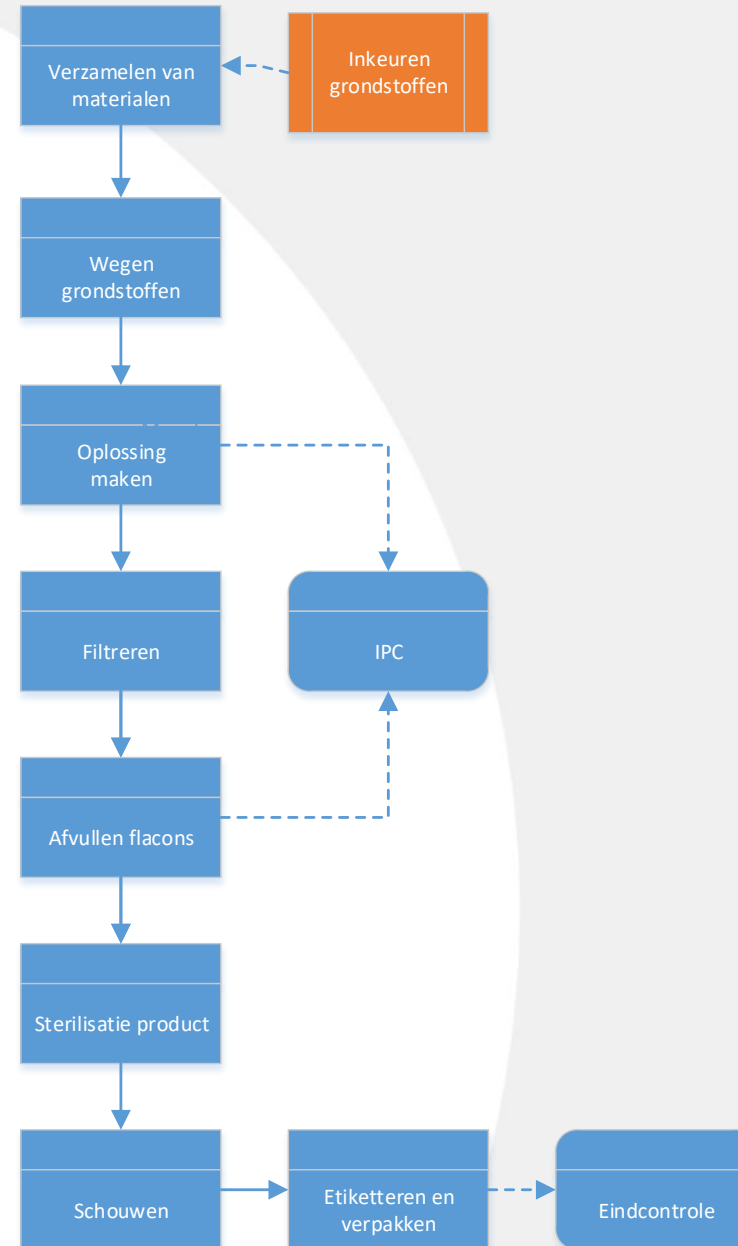
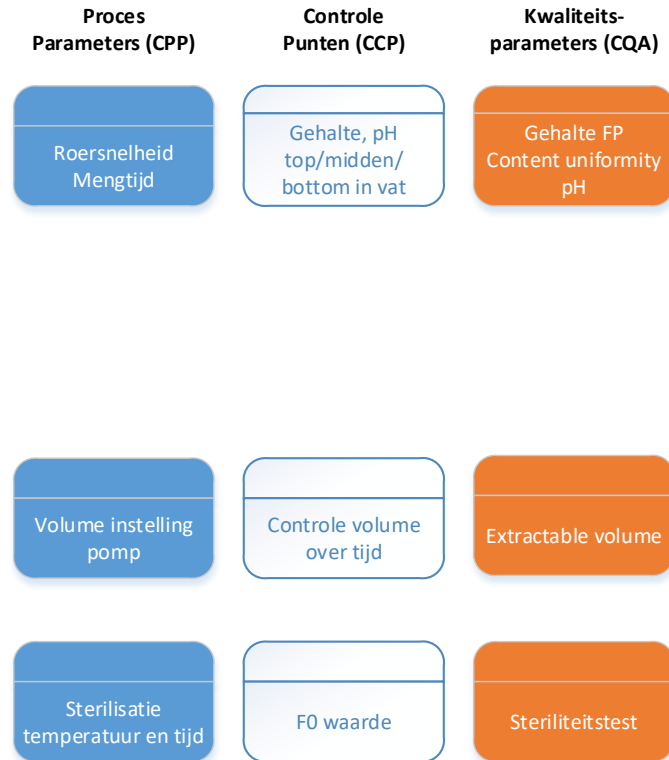
Ibuprofen injectie 800 mg/8 ml



QTPP element	Product profiel
Farmaceutische vorm	Oplossing voor infusie
Wijze van toediening	Intraveneuze toediening
Therapeutische indicatie	Ontstekingsremmende Pijnstiller
Sterkte	800 mg ibuprofen in 8 ml
Uiterlijk	Heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor infusie
pH	6,8 – 7,8
Ibuprofen assay	95 – 105% van label claim
Impurities	Impurity J: NMT 0,15% Impurity L: NMT 0,15% Impurity M: NMT 0,15% Any individual unspecified impurity NMT 0,10% Total impurities: NMT 0,5%
Primaire verpakking	Glazen flacon met rubber stopper en felscap
Farmacokinetische eigenschappen	Gelijk aan product op de markt



Productieproces



Specificaties eindproduct

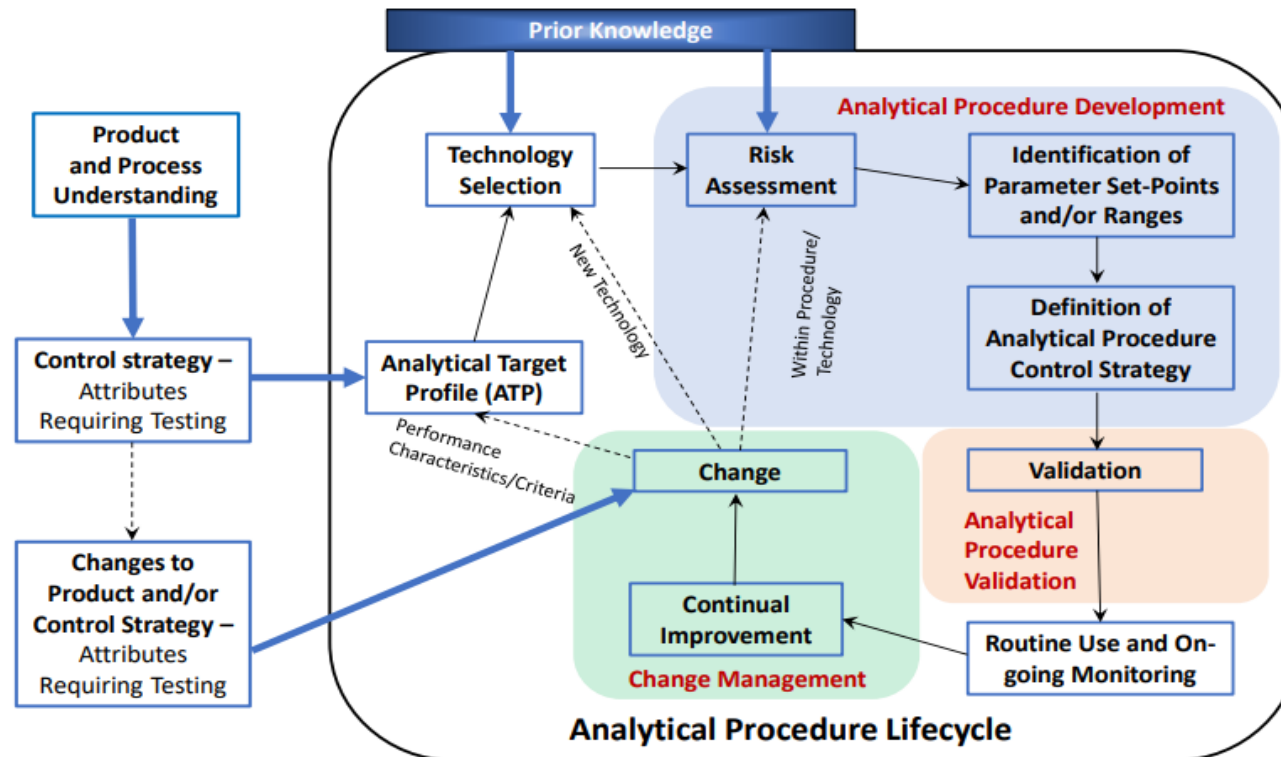


Parameter	Acceptatie criteria	Methode
Uiterlijk	Heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing	Visueel
Extractable volume	≥ 8 ml	Ph. Eur. 2.9.17.
pH	6,8 – 7,8	Ph. Eur 2.2.3.
Identiteit Ibuprofen	Rt komt overeen met Ibuprofen standaard	UPLC
Gehalte Ibuprofen	95 – 105%	UPLC
Impurities	Impurity j: NMT 0,15% Impurity L: NMT 0,15% Impurity M NMT 0,15% Any individual unspecified impurity NMT 0,10%, Total impurities: NMT 0,5%	UPLC
Endotoxine gehalte	NMT 0,56 IU/ML	Ph. Eur. 2.6.14
Steriliteit	Geen microbiële groei na 14 dagen incubatie	Ph. Eur 2.6.1
Particle contamination (visible)	In essentie vrij van zichtbare deeltjes	Ph. Eur. 2.9.20
Particle contamination (subvisible)	≥ 10µm NMT 6000 per container ≥ 25µm NMT 600 per container	Ph. Eur 2.9.19

Ontwikkelen van analytische methodes (ICH Q14)



Figure 1: The Analytical Procedure Lifecycle



Let op:

Ontwikkelde methode wordt in het registratie dossier opgenomen.



Stabiliteits-indicerende methodes ontwikkelen (ICH Q2/Q14)

Wat is een stabiliteits-indicerende methode?

Een stabiliteits-indicerende methode meet nauwkeurig de veranderingen in de concentratie van actieve ingrediënten zonder interferentie van andere afbraakproducten, onzuiverheden en hulpstoffen.

Hoe toon je dit aan?

- Forced degradation studies (temperatuur, licht, oxidatie (peroxide), hydrolyse (pH))
- Product spiken met bekende impurities en andere interfereerde stoffen

Table 1: Typical performance characteristics and related validation tests for measured product attributes

Type of measured product attribute	IDENTITY	IMPURITY (PURITY) Other quantitative measurements (1)		ASSAY content/potency
		Quantitative	Limit	Other quantitative measurements (1)
Analytical Procedure Performance Characteristics to be demonstrated (2)				
Specificity (3) Specificity Test	+	+	+	+
Working Range Suitability of Calibration model Lower Range Limit verification	- - -	+ QL (DL)	- DL	+ -
Accuracy (4) Accuracy Test	-	+	-	+
Precision (4) Repeatability Test Intermediate Precision Test	- - -	+ + (5)	- -	+ + (5)

Stabiliteitsonderzoek (ICH Q1)



Storage temperature:
25°C +/- 2°C (60%RH)

Test:	T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36
Assay	X	X	X	X	X	X	X	X
Extractable volume	X	X	X	X	X	X	X	X
ph	X	X	X	X	X	X	X	X
Impurities	X	X	X	X	X	X	X	X
Sterility	X	X	X	X	X	X	X	X
Particulate matter	X	X	X	X	X	X	X	X
Bacterial endotoxines	X	X	X	X	X	X	X	X

Storage temperature:
40°C +/- 2°C (75%RH)

Test:	T0	T1	T3	T6
Assay	X	X	X	X
Extractable volume	X	X	X	X
ph	X	X	X	X
Impurities	X	X	X	X
Sterility	X	X	X	X
Particulate matter	X	X	X	X
Bacterial endotoxines	X	X	X	X

- Photostability studie uitvoeren conform ICH Q1B

Dank voor het luisteren

**Gedreven
door het
leven.**