

Impurezze Genotossiche e Profilo di Sicurezza del Farmaco

6 Novembre 2009
Angelini S. Palomba Research Center



Il punto di vista dell'Industria

Carla Landolfi

*Toxicologist
R&D*

Angelini S. Palomba Research Center



ANGELINI

"While the use of pharmaceuticals is always a balance of risks and benefits, the same is not true for impurities in pharmaceuticals; impurities convey only risk."



Jacobson-Kram and McGovern. Advanced Drug Delivery Rev. 2007

ICH Q3A (R2):	Impurities in New Drug Substances
ICH Q3B (R2):	Impurities in New Drug Products
ICH Q3C (R3):	Impurities: Residual Solvents
CHMP GenTox:	Guideline on Limits of Genotoxic Impurities
CHMP SWP:	Q&A on the Guideline on Limits of Genotoxic Impurities
S2A:	Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals
S2B:	Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals
S2(R1):	Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 282–293

Regulatory
Toxicology and
Pharmacology

www.elsevier.com/locate/yrtph

The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development

Krista L. Dobo ^{a,*}, Nigel Greene ^b, Michelle O. Cyr ^a, Stéphane Caron ^c, Warren W. Ku ^a



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198–211

Regulatory
Toxicology and
Pharmacology

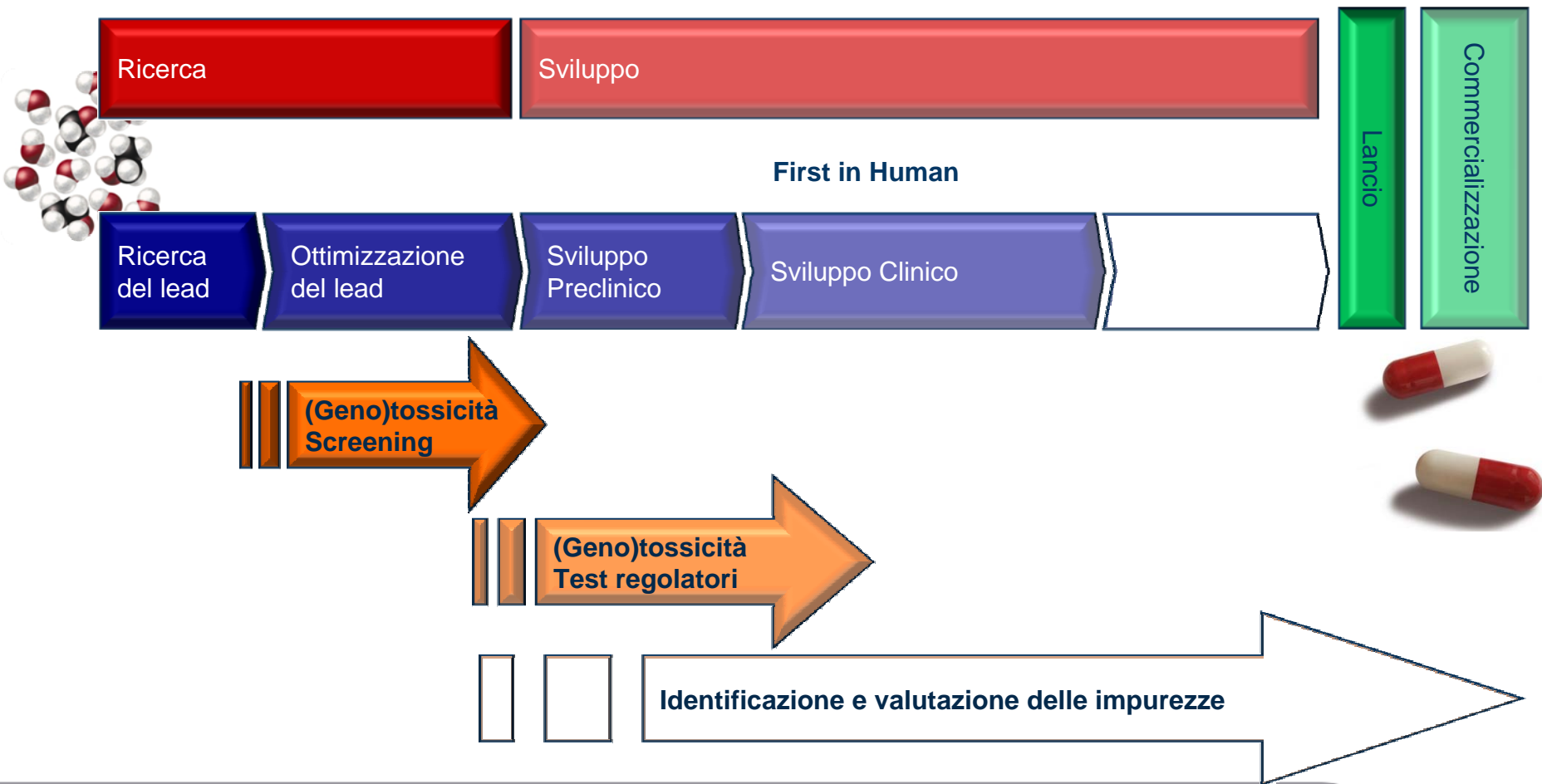
www.elsevier.com/locate/yrtph

A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity

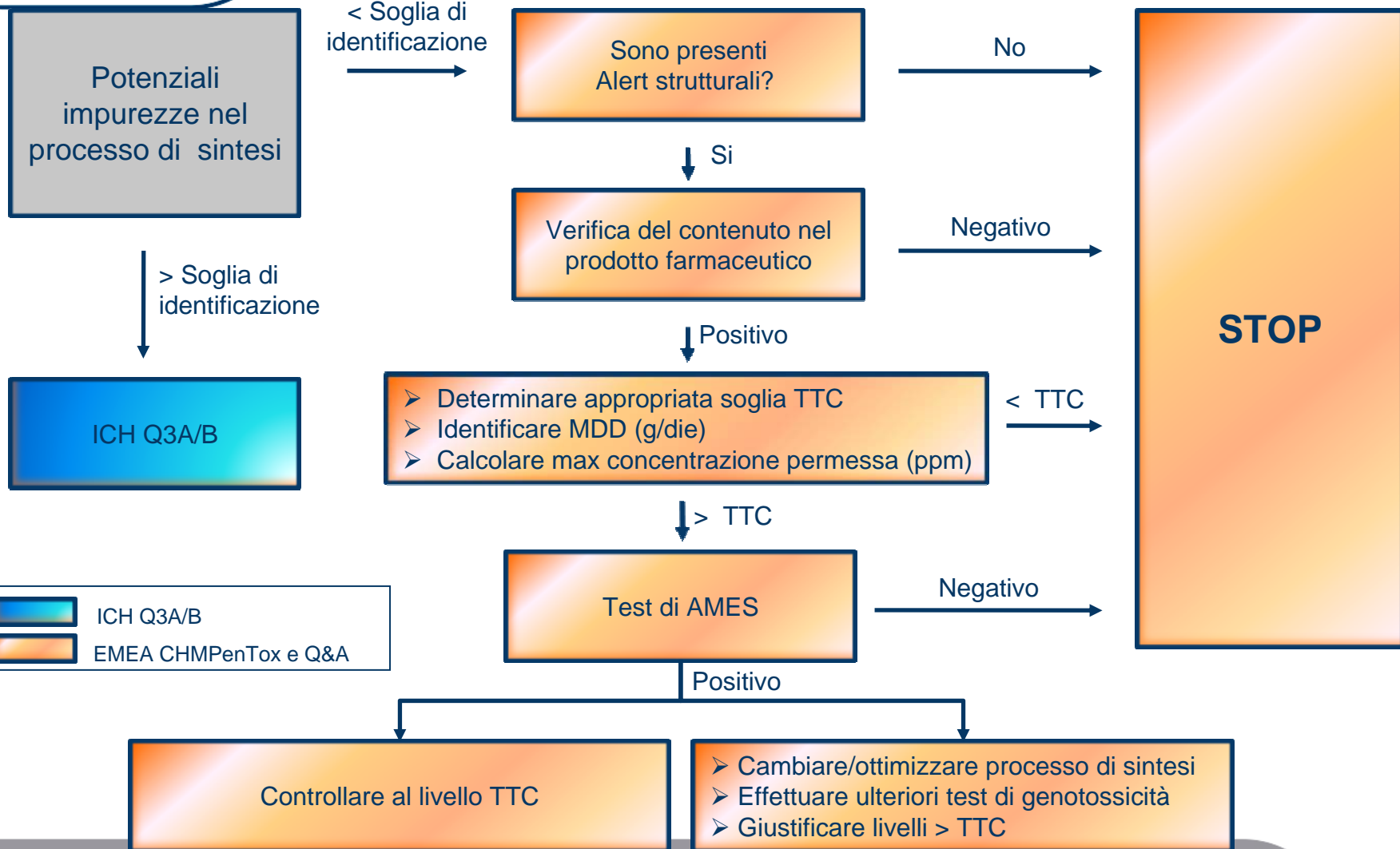
Lutz Müller ^{a,*}, Robert J. Mauthe ^b, Christopher M. Riley ^c, Marta M. Andino ^d,
David De Antonis ^d, Chris Beels ^e, Joseph DeGeorge ^f, Alfons G.M. De Knaep ^g,
Dean Ellison ^f, Jane A. Fagerland ^h, Rebecca Frank ⁱ, Betsy Fritschel ^j, Sheila Galloway ^f,
Ernie Harpur ^k, Charles D.N. Humfrey ^l, Alexander S. Jacks ⁱ, Nirdosh Jagota ^m,
John Mackinnon ^e, Ganapathy Mohan ^k, Daniel K. Ness ⁿ, Michael R. O'Donovan ^l,
Mark D. Smith ^o, Gopi Vudathala ^k, Larry Yotti ^p



Dalla Molecola al Farmaco



Strategia di qualifica per le IPG

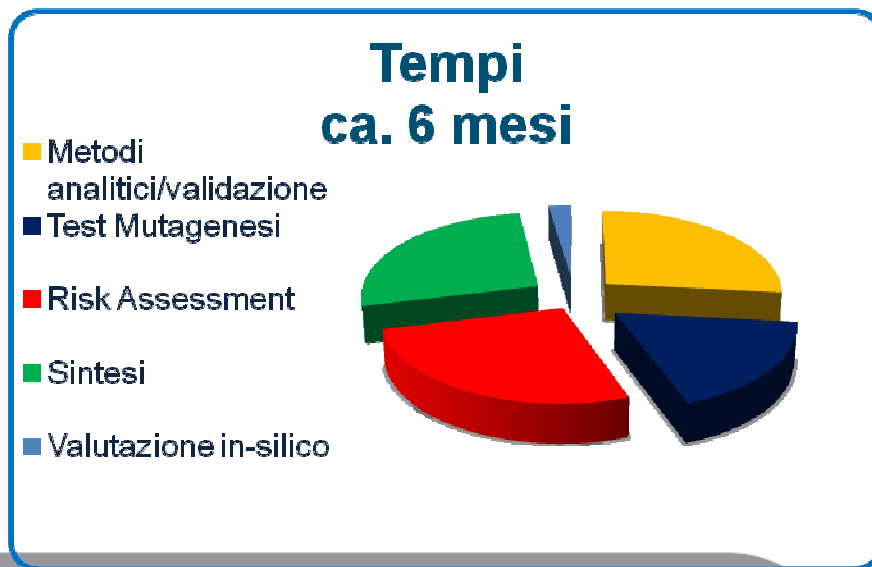
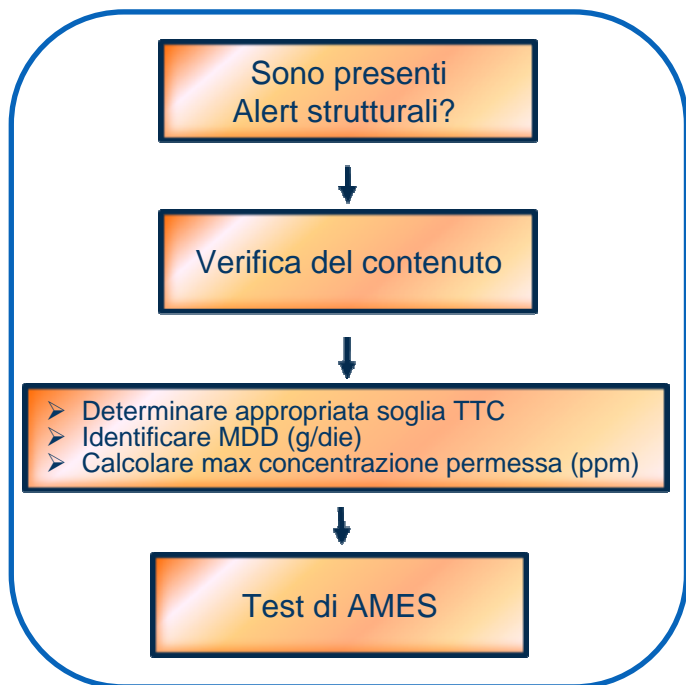


Attività/Unità

	Medicinal Chemistry	Toxicology	Analytical Research	Process Development	Quality Control	Quality Assurance	Senior Management
Identificazione delle potenziali impurezze nel processo di sintesi: prodotti di partenza, reagenti, intermedi, solventi, by-product	C			P		C	
Ricerca bibliografica	C	P					
Valutazione in-silico	P	P					
Sviluppo metodi analitici per ricerca impurezze			P	P	C		
Determinazione TTC		P					C
Sntesi/purificazione delle IPG			P	P			
Studi di genotossicità/Risk Assessment		P					C
Valutazione di modifiche nel processo di sintesi: eliminazione/riduzione delle IPG				P	P	C	P
Attività regolatorie	C	C	C	C	C	C	P

P: primaria responsabilità; C: cooperazione

Costi vs Tempi



ESEMPIO

“Gastone”



Nuova Line Extension di:

Farmaco in commercio da più di 10 anni

Dose Massima Giornaliera: 600 mg/die

Durata del trattamento: da 1 a 7 giorni

STRATEGIA: Approccio a Step

Step 1

Identificazione delle IPG nella via sintetica di
"Gastone"



Step 2

Analisi della letteratura e analisi in-silico
(SAR) delle IPG



Step 3

Classificazione



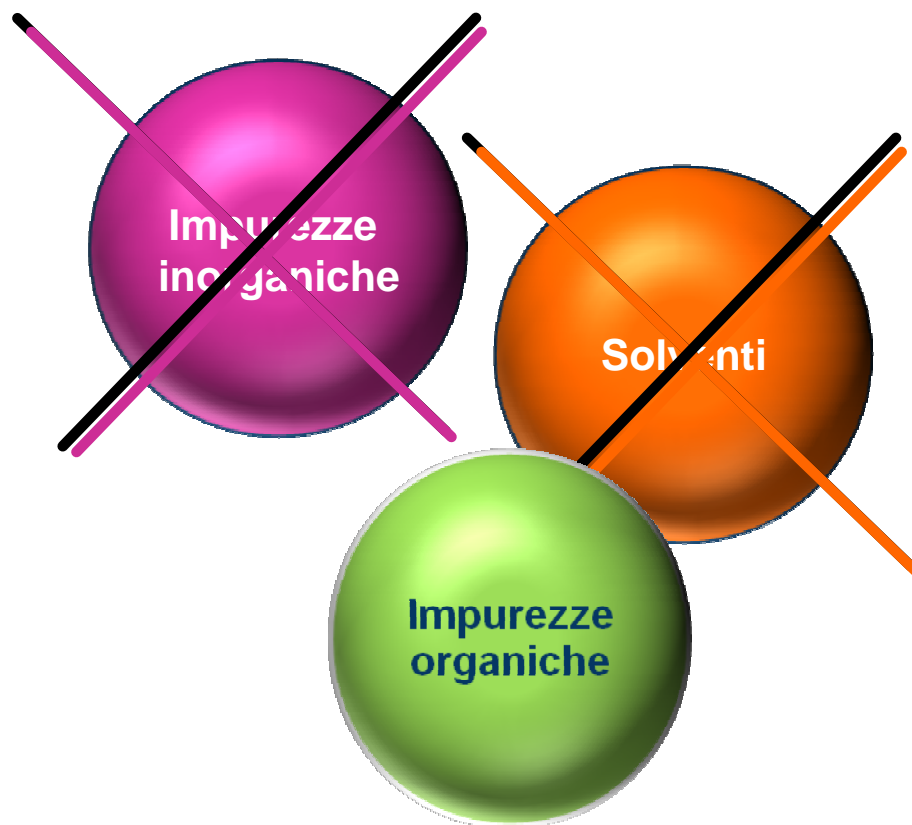
Step 4

Risk Assessment - Determinazione dei limiti



Step 1

Identificazione delle IPG nella via sintetica di "Gastone"



Step 1

Identificazione delle IPG nella via sintetica di "Gastone"



Classificazione delle impurezze (ICH)

Impurezze Organiche (processo- e farmaco-correlate)

- Prodotti di partenza
- By-products
- Intermedi
- Prodotti di degradazione
- Reagenti

Step 2

Analisi della letteratura e analisi in-silico (SAR) delle IPG



Toxicological Literature and public/commercial databases:

- **NTP** (National Toxicology Program) <http://ntp.niehs.nih.gov>
- **ToxNet** (Toxicology Data Network) <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- **IUCLID** (International Uniform Chemical Information Database) <http://iuclid.echa.europa.eu>
- **RTECS** <http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
- **SciFinder** <http://cas.org/SCIFINDER/scicover2.html>

Material Safety Data Sheet

PHA ToxBboxes/Genotoxicity v2.9 (tutte le strutture)

DEREK™ for Windows Version 11.0.0 from Lhasa Ltd <http://www.lhasalimited.org/index.php> (strutture selezionate)



Classificazione delle impurezze

Classe 1: mutageni e cancerogeni

Classe 2: mutageni ma con sconosciuto potenziale cancerogeno

Classe 3: alert non correlati all'API

Classe 4: alert correlati all'API

Classe 5: no alert o indicazione di potenziale mutageno



Dobo et al. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2006



Classe 1



Classe 2



Classe 3

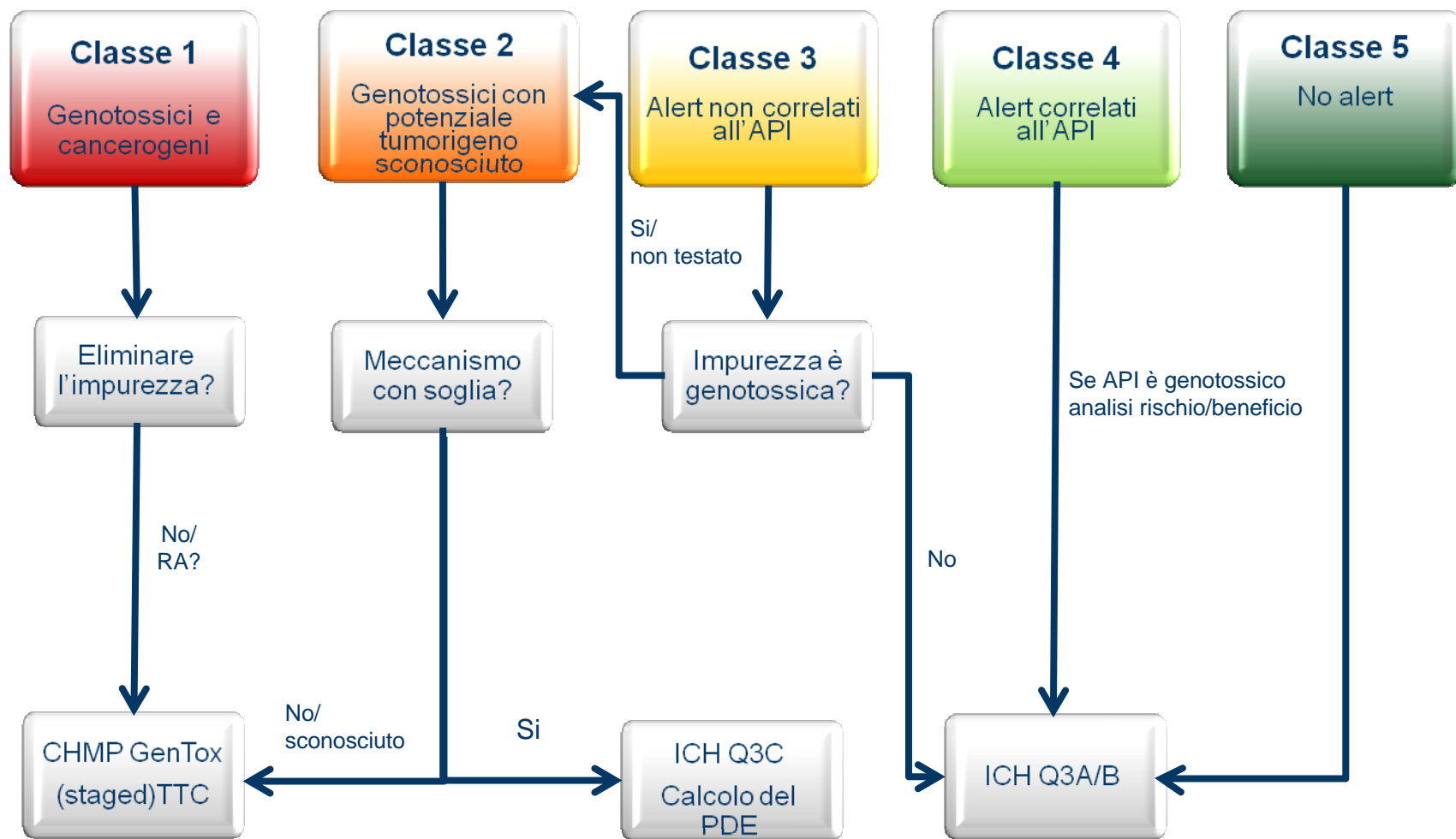


Classe 4



Classe 5






Step 4







Risk Assessment

Determinazione dei limiti di qualifica



- Applicazione dello “Staged Threshold of Toxicological Concern” (TTC)
- Limiti maggiori potrebbero essere proposti seguendo una valutazione “case-by-case” tenendo in considerazione la durata dell’esposizione (**Staged TTC** - Question & Answers - CHMP)

 600 mg/die 1-7 giorni	Durata dell’esposizione					
	Dose singola	≤1 mese	≤3 mesi	≤6 mesi	≤12 mesi	≥12 mesi
Assunzione giornaliera permessa	120 µg/die	60 µg/die	20 µg/die	10 µg/die	5 µg/die	1.5 µg/die
Parti per milione (ppm)	200 ppm	100 ppm	33.3 ppm	16.7 ppm	8.3 ppm	2.5 ppm

Step 1 Identificazione	Step 2 In-silico/Letteratura	Step 3 Classificazione	Step 4 RA - Limiti	AMES	Metodi analitici	Limiti
	No alert	5	Starting material No alert No ulteriori azioni Seguire ICH Q3A	➡ No	No	1.5 %
	Alert correlato all'API	4	By-product Alert correlato all'API No ulteriori azioni Seguire ICH Q3A	➡ No	No	1.5 %
	Alert non correlato all'API	3	Intermedio Alert non correlato all'API Seguire CHMP GenTox	➡ Si	SI	100 ppm 0.01 %
	Mutageno	2	Reagente Mutagenicità nota Analisi del meccanismo d'azione Seguire CHMP GenTox/Q3C	➡ No ma.....	SI	100 ppm 0.01%
	Cancerogeno	1	Reagente Cancerogenicità nota Seguire CHMP GenTox	➡ No	SI	100 ppm 0.01%
	Alert (N-nitroso)	3	Intermedio Alert non correlato all'API Seguire CHMP GenTox	➡ SI	SI	???

"Ogni strada è soltanto una tra un milione di strade possibili....."

Carlos Castaneda. Gli insegnamenti di don Juan (A Scuola dello Stregone)



Massimo Capozzoli