

PROJEKTOWANIE PROCESÓW BIOTECHNOLOGICZNYCH

Wymagania prawne we wdrażaniu procesów (bio)technologicznych w skali technicznej

Paweł Ruśkowski

Plan wykładu

- Wprowadzenie nowego leku na rynek
- GMP
- REACH

WPROWADZENIE NOWEGO LEKU NA RYNEK

Etapy wprowadzania na rynek substancji leczniczej

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- Badania kliniczne
 - Faza I
 - Faza II
 - Faza III
- Wprowadzenie na rynek
- Badania kliniczne – Faza IV

Etapy wprowadzania na rynek substancji leczniczej

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- Badania kliniczne
 - Faza I
 - Faza II
 - Faza III
- Wprowadzenie na rynek
- Badania kliniczne – Faza IV

Badania przedkliniczne

Badania na komórkach *in vitro*:

- Laboratoryjna symulacja warunków w zdrowym organizmie (temperatura, pH, skład jonowy itp.)
- Zbadanie wpływu substancji na aktywność enzymów, zawartość białek, tłuszczów, cukrów itp.

Badania przedkliniczne

Badania na zwierzętach doświadczalnych:

- Przeprowadzane na co najmniej 3 gatunkach zwierząt:
 - 2 gatunki zwierząt niższych (myszy, szczury, świnki morskie, chomiki)
 - 1 gatunek zwierząt wyższy (króliki, koty , psy wyjątkowo małpy)
- Określenie losów substancji w organizmie (LADME) i ewentualnych działań ubocznych.
- Określenie toksyczności (ostrej, podostrej i przewlekłej).

Badania przedkliniczne

Badania na zwierzętach doświadczalnych:

- Badania przedkliniczne nie dają gwarancji pomyślnego zakończenia badań klinicznych.
 - Fialurydyna – pozytywny wynik badań przedklinicznych zabójcza dla ludzi

Nie istnieje model zwierzęcy zastępujący eksperymentalne podawania nowego produktu leczniczego ludziom.

Badania przedkliniczne

Tylko **1 na tysiąc** badanych związków
przechodzi fazę badań
przedklinicznych

Etapy wprowadzania na rynek substancji leczniczej

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- **Badania kliniczne**
 - Faza I
 - Faza II
 - Faza III
- Wprowadzenie na rynek
- Badania kliniczne – Faza IV

Badania kliniczne

Badanie z udziałem ludzi
pozwalające określić skuteczność
i bezpieczeństwo leku trafiającego
na rynek.

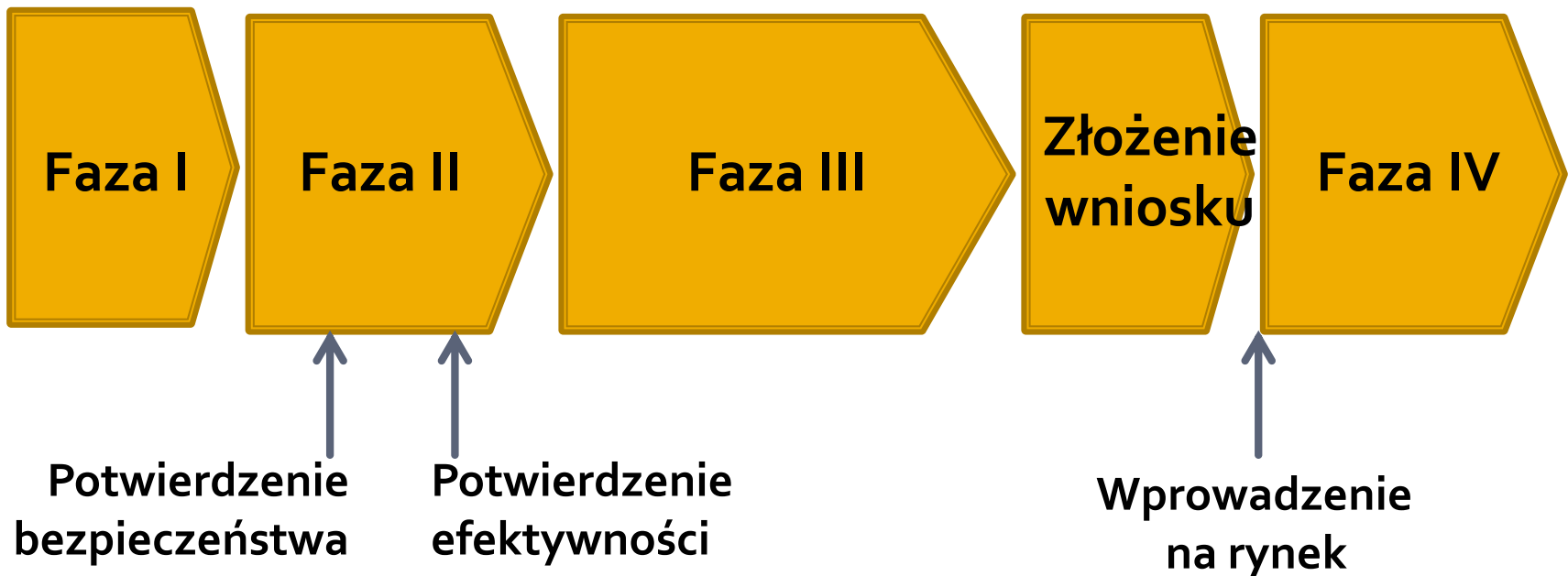
Badania kliniczne

Aby przeprowadzić badanie kliniczne konieczna jest:

- Zgoda Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Opinia komisji bioetycznej koordynatora badania
 - Sprawdzenie kwalifikacji badacza
 - Weryfikacja ośrodka badawczego
- Opinia komisji bioetycznej o badaniu klinicznym:
 - Zasadność, wykonalność i plan badania klinicznego
 - Analiza przewidywanych korzyści i ryzyka wynikających z badania

Badania kliniczne

Czas trwania poszczególnych faz badań klinicznych



Badania kliniczne – Faza I

FAZA I

1. Pierwsze podanie leku ludziom
2. Cel: bezpieczeństwo produktu leczniczego
3. Uczestnicy: zdrowi ochotnicy, wyjątek onkologia
4. Liczba badanych: niewielka (10-100 osób)
5. Czas trwania: kilkanaście miesięcy
6. Wstępne ustalenie dawki
7. Interakcje z pożywieniem i innymi powszechnie stosowanymi lekami

Badania kliniczne – Faza II

FAZA II

1. Cel: Potwierdzenie działania leku u grupy chorych i ocena jego bezpieczeństwa
2. Uczestnicy: pacjenci cierpiący na dane schorzenie
3. Liczba badanych: kilkuset (50-500 osób)
4. Czas trwania: ok. 2 lat
5. Badania porównawcze działania nowego leku i *placebo* lub terapeutyku standardowo stosowanego w leczeniu danego schorzenia

Badania kliniczne – Faza III

FAZA III

1. Cel: Potwierdzenie skuteczności leku w dużej i różnorodnej populacji pacjentów
2. Uczestnicy: pacjenci cierpiący na dane schorzenie
3. Liczba badanych: kilka tysięcy (1 000-5 000 osób)
4. Czas trwania: ok. 3-5 lat
5. Określenie związku pomiędzy jego bezpieczeństwem, a skutecznością podczas krótkotrwałego i długotrwałego stosowania – profil bezpieczeństwa

Badania kliniczne – Faza III

Wynik fazy III jest **podstawą rejestracji**
leku i wprowadzenia go na rynek

Badania kliniczne

	Liczba pacjentów	Czas trwania	Cel	% subst. zaakcep.
Faza I	10–100	Kilkanaście m-c	Głównie bezpieczeństwo	70
Faza II	50–500	2 lata	Bezpieczeństwo i efektywność (u chorych)	33
Faza III	1000–5000	3–5 lat	Bezpieczeństwo i efektywność w dużej populacji pacjentów	25

Etapy wprowadzania na rynek substancji leczniczej

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- Badania kliniczne
 - Faza I
 - Faza II
 - Faza III
- Wprowadzenie na rynek
- Badania kliniczne – Faza IV

Rejestracja produktu leczniczego

Wniosek do Prezesa URPLWMPB musi zawierać:

- dane podmiotu odpowiedzialnego
- nazwę produktu leczniczego
- szczegółowe dane ilościowe i jakościowe substancji czynnej/(ych)
- postać farmaceutyczną, moc i drogę podania oraz okres ważności produktu leczniczego

Rejestracja produktu leczniczego

Wniosek do Prezesa URPLWMPB musi zawierać:

- wyniki, streszczenia oraz sprawozdania z badań:
 - przedklinicznych
 - klinicznych fazy I, II i III
- streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
- plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego
- Charakterystykę Produktu Leczniczego

Rejestracja produktu leczniczego

Wniosek do Prezesa URPLWMPB musi zawierać:

- opis wytwarzania produktu leczniczego
- opis metod kontroli stosowanych w procesie wytwarzania
- potwierdzenie przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) przez wytwórcę substancji czynnej

Rejestracja produktu leczniczego

Pełna dokumentacja rejestracyjna nowego produktu leczniczego może liczyć **kilkanaście tysięcy stron!!!**

Etapy wprowadzania na rynek substancji leczniczej

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- Badania kliniczne
 - Faza I
 - Faza II
 - Faza III
- Wprowadzenie na rynek
- **Badania kliniczne – Faza IV**

Badania kliniczne – Faza IV

Faza IV badań klinicznych dotyczy
leków już zarejestrowanych
i obecnych w sprzedaży

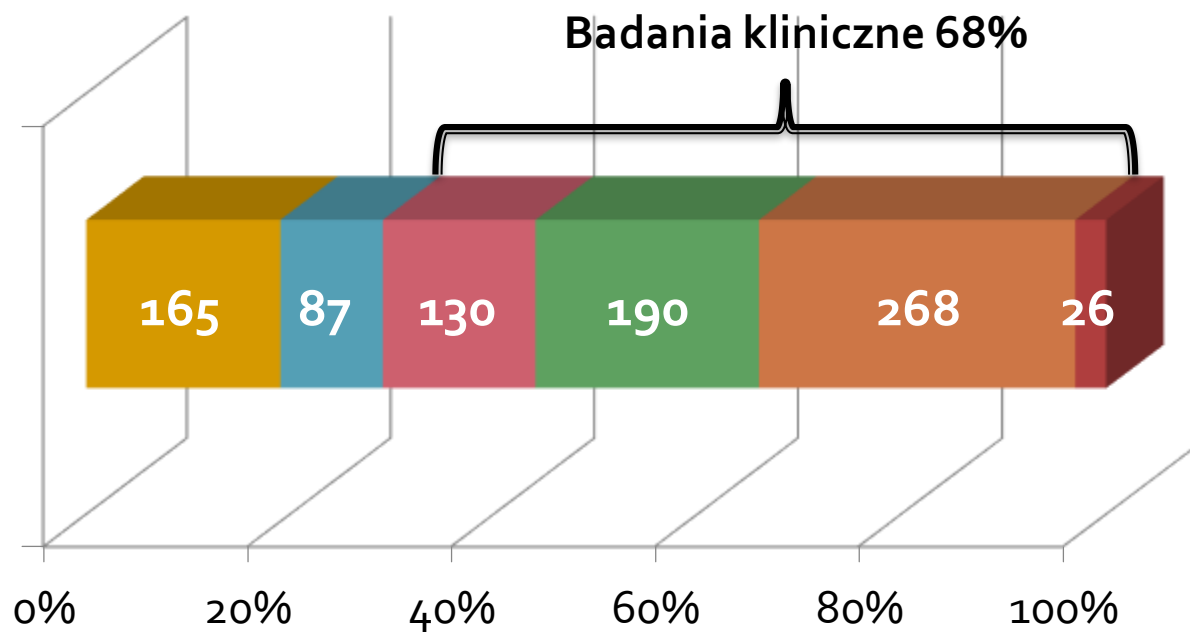
Badania kliniczne – Faza IV

FAZA IV

1. Cel: potwierdzenie bezpieczeństwa leku we wszystkich wskazaniach zalecanych przez producenta i dla wszystkich grup chorych
2. Uczestnicy: pacjenci cierpiący na dane schorzenie
3. Liczba badanych: bardzo duża
4. Czas trwania: > 2 lat
5. Ewentualne dodatkowe informacje o bezpieczeństwie, tolerancji i skuteczności; nowe (przeciw)wskazania
6. Dodatkowe informacje o interakcjach z innymi lekami

Koszty

Średni koszt wprowadzenia cząsteczki na rynek



■ Badania podstawowe

■ Badania przedkliniczne

■ Faza I

■ Faza II

■ Faza III

■ Zatwierdzenie leku

DOBRA PRAKTYKA WYTWARZANIA

(GMP)

Good Manufacturing Practice - GMP

Good Manufacturing Practice - GMP

(Dobra Praktyka Wytwarzania)

połączenie efektywnych procedur produkcyjnych oraz skutecznej kontroli i nadzoru produkcji gwarantujące powtarzalność, jednorodność i bezpieczeństwo wyrobu

Good Manufacturing Practice - GMP

Nadrzędnym celem GMP jest zapewnienie bezpieczeństwa i identyfikowalności produkowanych wyrobów.

Co nie zostało zapisane nie zostało wykonane

Good Manufacturing Practice - GMP

Stosowanie wymogów GMP jest obowiązkowe w przemyśle:

- farmaceutycznym
- kosmetycznym
- spożywczym
- chemicznym produkującym na potrzeby farmacji

**REJESTRACJA OCENA I
AUTORYZACJA CHEMIKALIÓW
(REACH)**

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals;
Rejestracja, Ocena i Autoryzacja Chemikaliów)

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE 1907/2006) dotyczące **bezpiecznego stosowania chemikaliów poprzez ich rejestrację, ocenę** oraz w niektórych przypadkach **udzielanie zezwoleń lub ograniczeń obrotu**

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Podstawowe cele REACH

1. Ochrona zdrowia ludzkiego i środowiska naturalnego
2. Ograniczenie do minimum badań na zwierzętach kręgowych
3. Utrzymanie i wzmocnienie konkurencyjności europejskiego przemysłu chemicznego
4. Zapobieganie fragmentaryzacji rynku wewnętrznego

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Obowiązek rejestracji substancji w REACH dotyczy:

- Producentów substancji chemicznych z EOG i wytwarzających te substancje w EOG **w ilościach ponad 1 tonę rocznie**
- Importerów substancji chemicznych z EOG i wprowadzających te substancje na obszar celny EOG **w ilościach ponad 1 tonę rocznie**

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Obowiązek rejestracji substancji w REACH dotyczy:

- Wytwórców i importerów **wyrobów** w których substancja zawarta jest w ilości łącznej **ponad 1 tonę rocznie i zamierzone jest jej uwalnianie podczas normalnych warunków stosowania**
- Wytwórców i importerów **wyrobów** w których zawarte są **substancje wzbudzająca szczególne obawy w ilości >0,1%** i łączne ilości tych substancji w wyrobach wynosi **ponad 1 tonę rocznie**

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

REACH nie dotyczy substancji do produkcji

- środków ochrony roślin
- produktów biobójczych
- produktów leczniczych
- kosmetyków
- dodatków do żywności lub pasz
- substancji pozyskiwanych z przyrody, o ile nie są niebezpieczne i nie zostały chemicznie zmodyfikowane

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Obowiązki nakładane przez REACH

- Rejestracja wstępna
- Wymiana informacji
- Dyskusje w SIEF
- Rejestracja właściwa

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Wymagania dla substancji o tonażu 1 – 10 ton

Właściwości fizykochemiczne (Stan skupienia, Temperatura topnienia, Temperatura wrzenia, Gęstość, Prężność par, Napięcie powierzchniowe, Rozpuszczalność w wodzie, Współczynnik podziału *n*-oktanol/woda, Temperatura zapłonu, Palność, Właściwości wybuchowe, Temperatura samozapłonu, Właściwości utleniające, Granulometria)

Informacje toksykologiczne (Działanie drażniące lub żrące na skórę (in vitro), Działanie drażniące na oczy (in vitro), Działanie uczulające na skórę (in vivo), Działanie mutagenne (mutacja genów bakterii), Toksyczność ostra (droga pokarmowa))

Informacje ekotoksykologiczne (Krótkotrwała toksyczność dla środowiska wodnego na bezkręgowcach (rozwiłtka), Hamowanie wzrostu roślin wodnych (glony), Zdolność do biodegradacji)

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Dodatkowe wymagania dla substancji o tonażu 10 – 100 ton

Właściwości toksykologiczne (Działanie drażniące na skórę (in vivo), Działanie drażniące na oczy (in vivo), Badanie cytogenetyczne na komórkach ssaków (in vitro), Badanie mutacji genowych w komórkach ssaków (in vitro), Toksyczność ostra (przez drogi oddechowe) i (przez skórę), Badanie krótkookresowej toksyczności dawki powtórzonej (28 dni), Przesiewowe testy na szkodliwe działanie na rozrodczość/rozwój, Toksykokinetyka)

Informacje ekotoksykologiczne (Badanie ekotoksyczności krótkookresowej na rybach, Test zahamowania oddychania osadu czynnego, Hydroliza jako funkcja pH, Test przesiewowy adsorpcji/desorpcji)

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Dodatkowe wymagania dla substancji o tonażu 100 – 1000 ton

Właściwości toksykologiczne (Działanie drażniące na skórę (in vivo), Działanie drażniące na oczy (in vivo), Badanie cytogenetyczne na komórkach ssaków (in vitro), Badanie mutacji genowych w komórkach ssaków (in vitro), Toksyczność ostra (przez drogi oddechowe) i (przez skórę), Badanie krótkookresowej toksyczności dawki powtórzonej (28 dni), Przesiewowe testy na szkodliwe działanie na rozrodczość/rozwój, Toksykokinetyka)

Informacje ekotoksykologiczne (Badanie ekotoksyczności krótkookresowej na rybach, Test zahamowania oddychania osadu czynnego, Hydroliza jako funkcja pH, Test przesiewowy adsorpcji/desorpcji)

Informacje ekotoksykologiczne (Badanie toksyczności przedłużonej dla środowiska wodnego na bezkręgowcach (rozwiłtka) i na rybach, Badanie symulacyjne całkowitego rozkładu w wodach powierzchniowych, w glebie i w osadzie, Identyfikacja produktów rozkładu, Biokumulacja w gatunkach wodnych (ryby), Dalsze informacje na temat adsorpcji/desorpcji, Toksyczność krótkookresowa dla bezkręgowców lądowych i dla roślin, Skutki działania na mikroorganizmy glebowe)

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Koszty REACH

- Stwierdzenia jakie chemikalia podlegają rejestracji
- Zgromadzenie istniejących danych (informacji o możliwych zastosowaniach, scenariusze ekspozycji).
- Wyniki testów laboratoryjnych, które **nie były wymagane** przed wprowadzeniem REACH.
- Opłata rejestracyjna
- Uzyskanie od innych rejestrujących danych niezbędnych do rejestracji substancji (wymiana danych)

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Koszty REACH

Opłata rejestracyjna

Wielkość produkcji (ton/rok)	Duże przedsiębiorstwo		Średnie przedsiębiorstwo		Mikro przedsiębiorstwo	
	Indywidual	Wspólne	Indywidual	Wspólne	Indywidual	Wspólne
1–10	1 714	1 285	1 114	835	86	64
10–100	4 605	3 454	2 993	2 245	230	173
100–1000	12 317	9 237	8 006	6 004	616	462
>1000	33 201	24 901	21 581	16 185	1 660	1 245

Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals - REACH

Koszty REACH

Opłata za dane – przykład rzeczywisty

Full dossier for tonnage band (t/a)	Estimated Fee (excl. CSR) assuming additional members (€)		
	1	5	10
1–10	43 300	26 800	23 000
10–100	106 900	48 000	34 600
100–1000	157 100	64 700	43 700

Wszystkie wykłady z przedmiotu

Projektowanie Procesów Biotechnologicznych
dostępne są pod adresem:

<http://lpt.ch.pw.edu.pl/>

Dziękuję za uwagę