

Impurezze Genotossiche e Profilo di Sicurezza del Farmaco

6 Novembre 2009

Angelini S. Palomba Research Center

Dr.ssa Serena Cinelli
Senior Scientist, Expert in Genetic Toxicology
RTC S.p.A.

Valutazione della potenziale genotossicità

- ✓ **Valutazione dei dati esistenti (letteratura, banche dati, MSDS...)**
 -
- ✓ **Valutazione *in silico*:**
“commonly used QSAR assessment software such as DEREK or MCASE”



Valutazione della potenziale genotossicità

Dei numerosi software esistenti

DEREK

MCASE

MDL-QSAR

OECD (Q)SAR

TOPKAT

ecc.....

Sono tutti validi ed adeguati?

Valutazione della potenziale genotossicità

Gli alert strutturali identificati per l'impurezza sono gli stessi dell'API.



.



L'impurezza può essere considerata qualificata?

Test di genotossicità

- ✓ Quando la valutazione *in silico* indica un alert strutturale deve essere effettuato un test di mutazione genica in batteri (Ames test).

Nel caso in cui non sia possibile la sintesi/purificazione dell'impurezza



E' necessario che il minimo quantitativo sia 250 μg /piastra

Un risultato negativo nel test di Ames ha maggior peso del dato *in silico*

Ames test

Quale protocollo utilizzare?



OECD 471?

ICH S2(R1)?



Test di genotossicità

.. e se



è un antibiotico?



L'impurezza può essere sintetizzata/purificata ed ha anch'essa proprietà antibiotiche

Ames test?

Entrambi? (ICH S2B)

Test di mutazione in cellule di mammifero (MLA)?

Test di genotossicità



L'impurezza non può essere sintetizzata/purificata...



Quale test effettuare?

Quale deve essere il minimo livello di dose dell'impurezza?

Campo di applicazione

- ✓ **nuovi principi attivi;**
- ✓ **prodotto farmaceutico esistente:**
 - **nuova via di sintesi** ■
 - **variazioni nel profilo delle impurezze (introduzione di nuovi o maggiori livelli di impurezze)**
- ✓ **un'analisi retrospettiva per i prodotti autorizzati è necessaria solo nel caso di elementi di “concern”**

Campo di applicazione

Una nuova impurezza



è stata identificata

in seguito all'introduzione di strumenti/metodi analitici più sensibili e non a modifiche del processo di produzione.



In questo caso è necessario procedere con la valutazione del suo potenziale genotossico?

Identificazione e classificazione dei potenziali GTI

- ✓ i risultati dei test eseguiti sul prodotto (con livelli di impurezza $<1\%$) sono inadeguati
- ✓ la valutazione “structure-based” del potenziale genotossico delle impurezze deve prendere in considerazione tutte le fasi del processo produttivo

Identificazione e classificazione dei potenziali GTI

E' necessario analizzare e classificare anche le impurezze identificate per i reagenti e "starting materials"?

Identificazione di potenziali GTI

L'impurezza identificata:

- è particolarmente reattiva/instabile;



- è identificata a monte di un processo di sintesi con numerosi step;



Un robusto razionale chimico sul “destino” dell’ipotetica impurezza può essere accettato per non procedere con le successive fasi (sviluppo di metodi analitici, sintesi/purificazione)?

Guidance for Industry

Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches

DRAFT GUIDANCE

December 2008



...nel caso di particolari vie di somministrazione (topica e oftalmica), il TTC di 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ può non essere appropriato...

Quanto sopra vale anche per l'  ?