



Von der Schwermetallprüfung zur Kontrolle elementarer Verunreinigungen

Dr. Michael Türck
Swissmedic Jubiläumsveranstaltung
150 Jahre Pharmacopoea Helvetica
27. Oktober 2015, Bern



Historische Situation

- In den Stoffmonographien der Arzneibücher (z.B. Ph. Eur.) ist fast durchgängig eine Prüfung auf Schwermetalle beschrieben.
 - Der Grenzwert ist 10 ppm oder 20 ppm, abhängig von der Art der Anwendung, der Behandlungsdauer und der maximalen Dosierung.
 - Die Prüfung erfolgt durch Fällung gefärbter Sulfide mit einem Sulfid-Reagenz, als Vergleich dient eine Bleilösung mit der Konzentration des Grenzwerts.
 - Die Prüfung ist unbefriedigend, da die Empfindlichkeit der Methode nicht ausreicht, um toxische Schwermetalle, die z.B. als Katalysatoren Verwendung finden, sicher zu begrenzen.
- Einige Monographien enthalten eine spezifische Prüfung auf Arsen.
 - Kriterien für die Aufnahme der Prüfung und die Höhe des Grenzwerts existieren zumindest für die Ph. Eur. nicht.
- Einige Monographien enthalten spezifische Prüfungen auf erwartungsgemäß aus der Produktion oder der Natur stammende Kationen.
 - Die Auswahl der Kationen und die Höhe des Grenzwerts beruht auf dem Wissen der Expertengruppen und der Leistungsfähigkeit der angewandten Methoden.
- Die Situation ist insgesamt unbefriedigend, der Prüfungsaufwand steht in keinem Verhältnis zum erzielten Effekt.

Entwicklung

- Juni 2007: Diskussionsvortrag beim EDQM Kongress "New Frontiers in the Quality of Medicines".
- Februar 2008: Die „Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents“ (EMEA/CHMP/SWP/4446/2000) wird veröffentlicht. und tritt am 01. September 2008 in Kraft. Die Übergangsfrist soll am 01. September 2013 enden.
- August 2008: Die National Academy of Science der USA veranstaltet auf Anregung der FDA ein Symposium zum Thema metallische Verunreinigungen in Arzneimitteln.
- September 2008: Die „Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents“ (EMEA/CHMP/SWP/4446/2000) tritt in Kraft. Die Übergangsfrist soll am 01. September 2013 enden.

Übergangssituation

EMA Leitfaden

- Die „Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents (EMA/CHMP/SWP/4446/2000)“ gilt zunächst nur für neue Fertigarzneimittel. Für existierende Fertigarzneimittel galt eine Übergangsperiode von 5 Jahren.

Die Implementierung für alle Arzneimittel wurde von der EMA im Sommer 2013 ausgesetzt, um dem Erscheinen des ICH-Leitfadens zu diesem Thema (ICH Q3D) nicht vorzugreifen.

- Die Leitlinie listet 14 Metalle, aufgeteilt nach Toxizität, in 3 Gruppen:
 - Klasse 1 erheblich toxische Metalle: Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V
Grenzwerte (oral): 100 bzw. 250 µg/d PDE; 10 bzw. 25 ppm Konzentration
 - Klasse 2 mäßig toxische Metalle: Cu, Mn
Grenzwert (oral): 2 500 µg/d PDE; 250 ppm Konzentration
 - Klasse 3 geringfügig toxische Metalle: Fe, Zn
Grenzwert (oral) 13 000 µg/d PDE; 1 300 ppm Konzentration
- Für parenterale Anwendung gilt zusätzlich ein Sicherheitsfaktor von 10, für eine Anwendung als Inhalation gelten in 3 begründeten Fällen besondere Grenzwerte.

Übergangssituation

EMA Leitfaden

- Obwohl das Konzept der zulässigen täglichen Exposition (PDE) auf das Fertigarzneimittel ausgerichtet ist, wird ausdrücklich die Prüfung und die Einhaltung der Grenzwerte nur für die Einzelkomponenten (Wirk- und Hilfsstoffe) gefordert, da das Risiko der Kontamination mit Metallen während der pharmazeutischen Produktion für gering erachtet wird.
- Metallische Verunreinigungen aus anderen Quellen sind zwar ebenfalls unerwünscht, auf diese muss allerdings nur in begründeten Ausnahmefällen geprüft werden. Zitat:
„However, for these other sources adoption of a concentration limit and a validated method in the specification is only necessary in the very exceptional cases where these residues are known to be insufficiently limited by GMP, GDP or any other relevant provision.”
- Die Wahl der Analysenmethode wird dem Anwender überlassen. Das Verfahren soll spezifisch und validiert sein. Unspezifische Methoden (Summenparameter) sind in begründeten Ausnahmefällen zulässig, besonders, wenn nur auf Metalle der Klassen 2 und 3 geprüft werden soll.
Der Schwermetalltest des Arzneibuchs wird als ungeeignet betrachtet. Zitat:
„General semi-quantitative metal limit tests based on the precipitation at pH 3.5 of coloured metal sulfides are described in several publications (e.g. Ph. Eur.). Such tests are not suitable to quantitatively determine the actual levels of a specific metal residue in a pharmaceutical substance.”

Entwicklung

- Juli 2009: das EDQM richtet die Arbeitsgruppe HM ein.
- Juli 2009: Die ICH erstellt einen Businessplan und veröffentlicht ein Konzeptpapier für eine neue Richtlinie Q3D „Metal Impurities“
- April 2011: die ersten Entwürfe der Arbeitsgruppe HM werden in Pharmeuropa 23.2 publiziert
 - General chapter 5.20 Metal Residues
Dieses Kapitel übernimmt 1:1 den Text der EMA-Richtlinie.
 - General method 2.4.20 Metal Catalysts or Metal Reagents
Diese allgemeine Methode beschreibt keine Messverfahren, sondern gibt Hilfestellung für die Auswahl eines geeigneten Verfahrens und definiert spezifische Anforderungen an die Validierung des Verfahrens, die abweichend von der allgemeinen Validierungsrichtlinie sind.
- April 2012: Die Kommission nimmt die beiden Dokumente 2.4.20 und 5.20 an. Die Implementierung mittels eines Addendums zur allgemeinen Monographie “Substances for pharmaceutical use” (2034) wird vertagt.

Entwicklung

- April 2013: Die Ph. Eur. hat in die Ausgabe 7.7 einen allgemeinen Text „Metal Catalyst or Metal Reagent Residues“ (5.20) aufgenommen, der den EMA-Leitfaden wörtlich zitiert.
 - In der gleichen Ausgabe erschien die allgemeine Methode 2.4.20 „Determination of Metal Catalyst or Metal Reagent Residues“, die, abweichend von anderen allgemeinen Methoden, keine Referenzmethode beschreibt, sondern eine Auswahl von anderen allgemeinen Methoden vorschlägt. Entscheidungsbäume helfen dem Anwender bei der Wahl der geeigneten Methoden für die Probenvorbereitung und für die Messung. Einen breiten Raum nehmen Validierungsanweisungen ein, die von den Validierungsforderungen in den zitierten allgemeinen Methoden abweichende, dem Anwendungszweck angemessene Anforderungen stellen.
 - Beide Kapitel werden in keiner Monographie oder allgemeinen Monographie (z.B. 2034) zitiert und sind somit nicht verbindlich.

Entwicklung

- Juni 2013: ICH Q3D Step 2b Dokument veröffentlicht zur Kommentierung.
- Juli 2014: Das EDQM veröffentlicht die von der Kommission beschlossene Implementierungsstrategie für die im Sommer erwartete neue Leitlinie.
- November 2014: ICH Q3D Step 4 Dokument genehmigt vom „ICH Steering Committee“.
- Dezember 2014: Die „ICH Guideline for Elemental Impurities (Q3D)“ liegt in der unterschriebenen Fassung vor (step 4).
- Dezember 2014: Das CHMP akzeptiert am 16. Dezember 2014 diesen Leitfaden und publiziert ihn als EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

ICH Q3D

Was wird neu mit dem Leitfaden?

- Der Leitfaden setzt Grenzen für anorganische Verunreinigungen, sogenannte „Elemental Impurities“ (EI), in neu zuzulassenden Fertigarzneimitteln.
 - Fertigarzneimittel, die aus gereinigten Proteinen oder Polypeptiden bestehen, sowie deren Derivate und Konjugate, egal, ob sie rekombinanten oder nicht-rekombinanten Ursprungs sind, sowie Fertigarzneimittel aus synthetisch produzierten Polypeptiden, Polynukleotiden und Oligosacchariden, fallen in den Geltungsbereich des Leitfadens.
 - Ausgenommen sind pflanzliche Produkte, Radiopharmazeutika, Impfstoffe, Zellmetaboliten, DNA-Produkte, Allergen-Extrakte, Zellen, Vollblut, zelluläre Blutbestandteile oder Derivate einschließlich Plasma und Plasmaderivate und Dialyselösungen, die nicht zur systematischen Zirkulation gedacht sind. Ausgenommen sind ferner Produkte, die auf Genen, Zellen oder Gewebe basieren.
 - Ausgenommen sind Elemente, die in einem Produkt wegen eines therapeutischen Nutzens enthalten sind.
 - Ausgenommen sind Fertigarzneimittel im Stadium der klinischen Prüfung.

ICH Q3D

Was wird neu mit dem Leitfaden?

- Grenzwerte wurden ausschließlich auf Basis toxikologischer Überlegungen etabliert.
- Im Gegensatz zur EMEA-Leitlinie fokussiert sich die ICH Q3D nicht auf den Produktionsprozess als Ursache der Kontamination mit einer EI, sondern schließt explizit alle möglichen Quellen ein. Exemplarisch als mögliche andere Verunreinigungsquellen werden genannt:
 - die Produktionsanlagen
 - Behälter und Verschlüsse
 - Einschleppung durch die einzelnen Bestandteile des Fertigarzneimittels.
- Grenzwerte werden in Form der PDE angegeben und zwar für jede EI für die orale und parenterale Anwendung und für die Anwendung als Inhalation.

ICH Q3D

Was wird neu mit dem Leitfaden?

- Die Grenzwerte für die einzelnen EIs wurden mit solchen Sicherheitsfaktoren berechnet, dass sie für alle Patientenpopulationen gültig sind (also inklusive Geriatrie und Pädiatrie).
- Es wird nicht erwartet, dass die EI-Niveaus unter das der Grenzwerte abgesenkt werden, wenn der Herstellprozess das zulässt, es sei denn, die Kontamination mit einer spezifischen EI hat andere als toxikologische Effekte auf die Qualität des Fertigarzneimittels. Ebenso können für EI mit sehr hoher PDE andere Qualitätsüberlegungen (vgl. ICH Q3A) zu niedrigeren Grenzwerten führen.

ICH Q3D

Was wird neu mit dem Leitfaden?

- Höhere EI-Niveaus als die Grenzwerte sind zulässig bei
 - Arzneimitteln mit intermittierender Dosierung
 - Arzneimitteln zur Kurzzeitbehandlung (maximal 30 Tage)
 - speziellen Indikationen (z.B. lebensgefährlichen Erkrankungen, bisher nicht abgedecktem medizinischem Bedarf oder seltenen Erkrankungen).

Die dafür zulässigen Grenzwerte können z.B. durch sinnvolle Variation der Sicherheitsfaktoren errechnet werden.

- Die parenteralen PDEs gelten für alle Parenteralia bis zu einer maximalen täglichen Gabe von 2 L. Für parenterale Produkte mit einer erwarteten Anwendungsmenge von mehr als 2 L (z.B. phys. Kochsalzlösung, parenterale Ernährung, Spüllösungen) wird die zulässige Konzentration für EI so berechnet, als wäre die tägliche Gabe 2 L.
 - Das führt bei Anwendung der Option 2a Umrechnung zu extrem niedrigen Grenzwerten für die individuellen EI in den Einzelkomponenten des Arzneimittels: z.B. Cd: 1 ppb !

ICH Q3D

Klassifizierung der EI

- Die Elemente, die in dem Leitfaden aufgeführt sind, werden auf Basis ihrer Toxizität (PDE) und der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens in Arzneimitteln in Klassen eingeteilt. Für die Auftrittswahrscheinlichkeit werden mehrere Faktoren berücksichtigt. Genannt sind:
 - Die Möglichkeit der Verwendung in pharmazeutischen Herstellprozessen.
 - Die Wahrscheinlichkeit, mit anderen EI in pharmazeutisch verwendeten Materialien co-isoliert zu werden.
 - Die Häufigkeit des natürlichen Vorkommens und die Verteilung in der Geosphäre.

ICH Q3D

Klassifizierung der EI

Klasse 1

- Für den Menschen giftige Elemente mit unbedeutender oder keiner Anwendung in der Herstellung von Pharmazeutika.
As, Cd, Hg und Pb
- Diese Elemente können über die Rohstoffe (z.B. Hilfsstoffe mineralischer Herkunft) in das Fertigarzneimittel gelangen.
- Diese Elemente müssen in eine Risikobetrachtung (RA) auf jeden Fall einbezogen werden und zwar für alle möglichen Kontaminationsquellen und für alle Anwendungsarten des Fertigarzneimittels.
- Eine chargenbezogene Analyse dieser Elemente ist jedoch nicht in jedem Fall erforderlich, auch dann nicht, wenn auf andere EI geprüft wird. Sie ist nur dann erforderlich, wenn das RA ergibt, dass eine chargenbezogene Prüfung die angemessene Maßnahme ist, um die Einhaltung der PDE sicherzustellen.

ICH Q3D

Klassifizierung der EI

- Klasse 2
Für den Menschen in Abhängigkeit vom Applikationsweg giftige Elemente; die Klasse ist nach der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Elemente im Arzneimittel in die Klassen 2a und 2b unterteilt.
- Klasse 2a
Elemente mit einer hohen Auftrittswahrscheinlichkeit in Arzneimitteln
Co, Ni und V
Diese Elemente müssen ins RA auf jeden Fall für alle Applikationswege einbezogen werden.
- Klasse 2b
Elemente mit geringer Auftrittswahrscheinlichkeit in Arzneimitteln
Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se und Tl
Diese Elemente müssen ins RA nur einbezogen werden, wenn sie bei der Synthese einer Komponente des Arzneimittels absichtlich zugesetzt wurden, z.B. als Katalysator oder Reagenz, dann aber müssen sie für alle Applikationswege betrachtet werden.

ICH Q3D

Klassifizierung der EI

- Klasse 3
Elemente mit für den Menschen relativ geringer oraler Toxizität (PDE > 500 µg/d), die jedoch für andere Applikationswege im RA betrachtet werden müssen.
Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb und Sn
- Für oral angewandte Arzneimittel müssen diese Elemente nur dann ins RA einbezogen werden, wenn sie bei der Synthese einer Komponente des Arzneimittels absichtlich zugesetzt wurden. Dasselbe gilt für andere Applikationswege, wenn die PDE für diese Applikationsart > 500 µg/d ist.

ICH Q3D

Klassifizierung der EI

- Andere Elemente (im Vorgängerentwurf Klasse 4)
Einige Elemente wurden in dem Leitfaden nicht berücksichtigt auf Grund ihrer geringen Humantoxizität oder weil es unterschiedliche regionale Regelungen gibt.
Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W und Zn
- Trotzdem kann es erforderlich sein, auf Basis anderer Leitfäden oder regionaler Gesetze für einzelne dieser Elemente Grenzwerte zu etablieren, dabei können auch Qualitätsaspekte eine Rolle spielen.

ICH Q3D

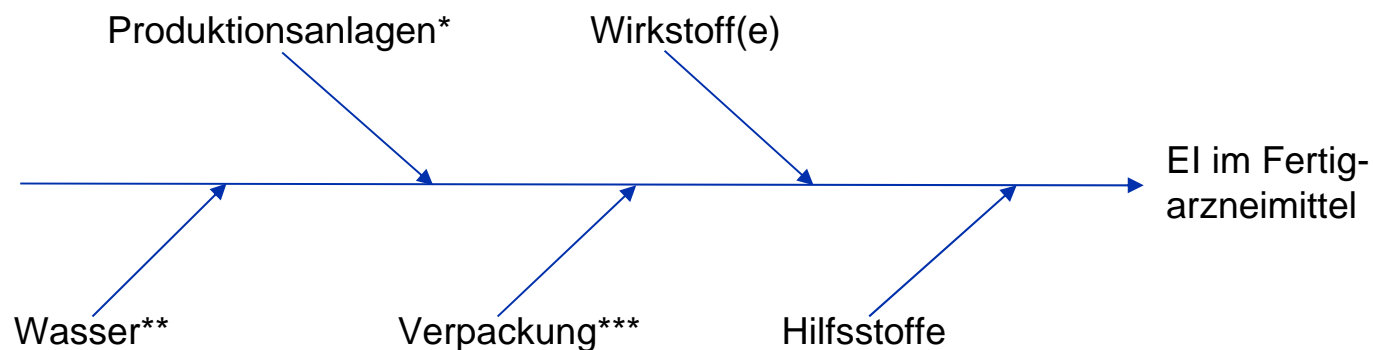
Risikobetrachtung (RA)

- Das RA soll nach den Prinzipien der ICH Q9 durchgeführt werden und auf anerkanntem Wissen und wissenschaftlichen Regeln begründet sein. Dazu können/sollen Daten aus allen verfügbaren Quellen (z.B. pharmazeutischer Hersteller, Wirk- oder Hilfsstofflieferanten/-hersteller und Literaturdaten) herangezogen werden. Ziel ist es, das Risiko abzuschätzen, wie sich das erwartete Konzentrationsniveau einer bestimmten EI im Vergleich zur in dem Leitfaden festgesetzten PDE verhält.
- Der Einreicher eines Zulassungsdossiers muss das RA und die daraus abgeleiteten Maßnahmen in geeigneter Weise dokumentieren.
- Prinzipiell läuft das RA im Rahmen dieses Leitfadens als dreistufiger Prozess ab. Die einzelnen Schritte können auch simultan oder als iterativer Prozess durchgeführt werden.
- Das Ziel ist es, ein Vorgehen sicherzustellen, damit mögliche EI im Fertigarzneimittel nicht die PDE überschreiten.

ICH Q3D

Risikobetrachtung (RA)

Mögliche EI im Fertigarzneimittel identifizieren



* Das Risiko kann durch angemessene Anlagenqualifizierung minimiert werden. Die Risikobewertung bei der Anlagenqualifizierung gilt bei ähnlichen Prozessen für alle auf der Anlage hergestellten Produkte.

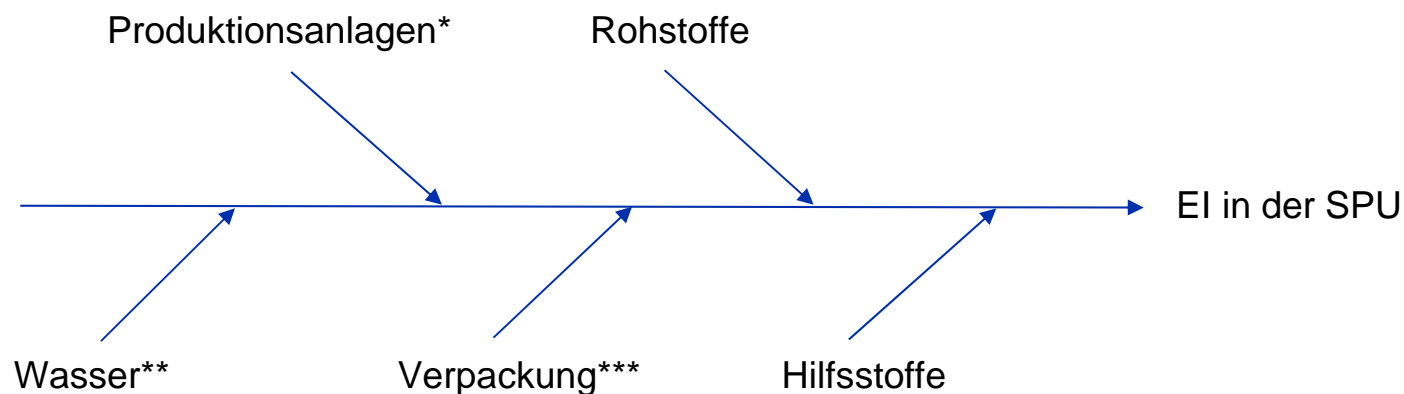
** Die Risikobewertung kann bei ausschließlicher Verwendung von Wasser in Arzneibuchqualität (gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke) entfallen.

*** Die Risikobewertung der Verpackung entfällt für feste Darreichungsformen.

ICH Q3D

Risikobetrachtung (RA)

Mögliche EI in einer Substanz für den pharmazeutischen Gebrauch (SPU) identifizieren:



* Das Risiko kann durch angemessene Anlagenqualifizierung minimiert werden. Die Risikobewertung bei der Anlagenqualifizierung gilt bei ähnlichen Prozessen für alle auf der Anlage hergestellten Produkte.

** Die Risikobewertung kann bei ausschließlicher Verwendung von Wasser in Arzneibuchqualität (gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke) entfallen.

*** Die Risikobewertung der Verpackung entfällt für feste Darreichungsformen.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Die ICH Q3D soll im Europäischen Arzneibuch mit dem in Kraft treten der 9. Ausgabe umgesetzt werden.

- Im Kapitel 5.20 wird der EMA-Leitfaden durch den ICH-Leitfaden ersetzt.
- Durch eine Referenz in der allgemeinen Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“ <2619> wird der Leitfaden verbindlich gemacht
- Das Kapitel 2.4.20 wird überarbeitet und an die Erfordernisse der ICH Q3D angepasst. Gleichzeitig mit der Arbeitsgruppe HM hat die PDG die Arbeit daran aufgenommen. Ziel ist es diese Methode bereits vor dem in Kraft treten zu harmonisieren.
- Die Expertengruppen und Arbeitsgruppen haben den Auftrag alle Monographien, die von der ICH Q3D betroffen sind, zu prüfen, ob Revisionsbedarf besteht, und gegebenenfalls bei der Kommission die Revision zu beantragen.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Prüfung auf Schwermetalle

- Der bisherige Schwermetalltest und die Referenz zur allgemeinen Methode 2.4.8 wird aus allen betroffenen Monographien gestrichen.
- Ausgenommen sind Monographien von Stoffen zur ausschließlich veterinärmedizinischen Anwendung, da die ICH Q3D nur für die Humanmedizin gilt.
- Eine Liste aller von dieser Streichung betroffenen Monographien wird in Pharmeuropa mit einer Erklärung des geplanten Vorgehens publiziert.
- Falls es individuelle Einwände gegen die Streichung des Schwermetalltests geben sollte, wird diese Monographie zur Diskussion an die zuständige Expertengruppe gegeben.
- Die revidierten Monographien werden nach Beschluss durch die Kommission in der 9. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs veröffentlicht.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle

- Das Sekretariat erstellt für jede Experten-/Arbeitsgruppe eine Liste aller Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle.
- Die Gruppe prüft, ob der Test relevant ist, d.h. ob zu erwarten ist, dass das jeweilige Metall in einer Konzentration größer/gleich 30 % des nach Option 1 oder 2a aus der PDE errechneten Wertes (control threshold = CT) auftritt.
 - Falls zu erwarten ist, dass die Konzentration des Metalls stets unterhalb des CT liegt, kann die Prüfung ersatzlos gestrichen werden
 - Falls zu erwarten ist, dass das Metall in Konzentration größer/gleich des CT auftritt, muss geprüft werden, ob eine Ausnahme gemäß der Leitlinie vorliegt. In diesem Fall soll die Prüfung mit einem möglichst niedrigen an Marktdaten orientierten Grenzwert beibehalten werden..
- Prüfungen auf Metalle, die nicht aus Sicherheitsgründen sondern aus Qualitätsgründen in den Monographien enthalten sind (in der Regel Prüfungen auf Elemente der Gruppe 4), können ebenfalls hinterfragt werden, sollen aber in der Regel bestehen bleiben.
- Geänderte Monographien werden in Pharmeuropa publiziert und durchlaufen das übliche Revisionsprozedere.
- Für Monographien ohne Revisionsbedarf wird das Ergebnis der Diskussion archiviert.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle –
Beispiel 1: Parnaparin sodium

- Die Monographie enthält eine spezifische Prüfung auf Cu (10 ppm).
- Die Substanz wird parenteral verabreicht.
 - Der parenterale Grenzwert berechnet nach Option 1 für Cu liegt bei 30 ppm.
 - Cu wird in der Synthese von Parnaparin eingesetzt.
- Die Prüfung auf Cu kann aus der Monographie gestrichen werden.

Kritische Anmerkung:

Die Information, dass Cu eine kritische Verunreinigung sein kann, geht für den Benutzer des Arzneibuchs verloren.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle – Beispiel 2: Meglumine

- Die Monographie enthält spezifische Prüfungen auf Al (5 ppm) Fe (10 ppm) und Ni (5 ppm) und eine Prüfung auf Schwermetalle (10 ppm; Methode 2.4.8).
- Der Test auf Schwermetalle wird gestrichen; die Prüfungen auf Al und Fe bleiben erhalten (Klasse 4 Elemente).
- Die Prüfung auf Ni muss auf ihre Kompatibilität mit den Regeln der Q3D geprüft werden.
 - Die Substanz wird zwar parenteral und sogar in Mengen > 10 g/d gegeben, allerdings ist die Anwendung in Röntgenkontrastmitteln in der Regel eine einmalige Anwendung.
 - Der parenterale Grenzwert berechnet nach Option 1 liegt bei 2 ppm.
 - Der Test wurde erst vor kurzem auf Grund von Chargendaten (2 ppm bis 4 ppm) in die Monographie aufgenommen. Es ist sehr schwierig, den Ni-Gehalt weiter zu reduzieren.
- Der Test auf Nickel soll mit dem Grenzwert bestehen bleiben. Der pharmazeutische Hersteller muss die Abweichung von Q3D gemäß Abschnitt 3.3 des Leitfadens begründen.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle –
Beispiel 3: Ramipril

- Die Monographie enthält eine spezifische Prüfung auf Pd (20 ppm).
- Die Substanz wird oral verabreicht als Langzeittherapeutikum. Die maximale Tagesdosis ist 10 mg (ca. 300 mg Fertigarzneimittel).
 - Der orale und parenterale Grenzwert berechnet nach Option 1 liegt bei 10 ppm.
 - Auf Grund der geringen Tagesdosis kann der Grenzwert auch nach Option 2a berechnet werden. Der Grenzwert nach Option 2a ist 10 ppt.
- Der Test auf Palladium kann gestrichen werden.

Kritische Anmerkung:

Die Information, dass Pd eine kritische Verunreinigung sein kann, geht für den Benutzer des Arzneibuchs verloren.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle – Beispiel 4: Calcium carbonate

- Die Monographie enthält spezifische Prüfungen auf As (4 ppm) Ba (? ppm) und Fe (200 ppm) und eine Prüfung auf Schwermetalle (20 ppm; Methode 2.4.8).
- Der Test auf Schwermetalle wird gestrichen; die Prüfung auf Fe bleibt erhalten (Klasse 4 Element).
- Die Prüfungen auf As und Ba müssen auf ihre Kompatibilität mit den Regeln der Q3D geprüft werden.
 - Die Substanz ist ein Hilfsstoff. Die täglich verabreichte Menge kann >> 10 g sein. Eine parenterale Gabe ist unwahrscheinlich.
 - Die oralen Grenzwerte berechnet nach Option 1 liegen bei As: 1,5 ppm; Ba: 140ppm.
 - Chargendaten zeigen in allen Proben As und Ba < CT.
 - Chargendaten zeigen indessen Cd (0,2 ppm); Pb (0,1-1,2 ppm); Co (1,2-1,3 ppm) und V (< NWG – 3 ppm).
- Die Tests auf As und Ba können gestrichen werden.
- Ist es sinnvoll, Tests für die EI, die in Höhe des control thresholds bzw. des Grenzwerts auftreten können, aufzunehmen?

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Monographien mit spezifischen Prüfungen auf Metalle

- Erste Erfahrungen in den Gruppe 9 und 10D zeigen, dass es Ziel des Sekretariats (und des Präsidiums?) ist, möglichst viele spezifische Tests zu eliminieren, d.h. analog zu dem Vorgehen nach der Regelung für Restlösemittel (ICH Q3C) alle Verunreinigungen, die durch diesen Leitfaden abgedeckt werden, nicht mehr in der Monographie aufzuführen.
 - Für organisch synthetische Arzneistoffe erscheint dieses Vorgehen sinnvoll, auch wenn dadurch für den Benutzer relevante Information verloren geht.
 - In Analogie zum Vorgehen bei den Restlösemitteln können während der Synthese verwendete Substanzen, die das Potential haben, als EI im Endprodukt aufzutreten, in das CEP aufgenommen werden.
- Im Unterschied zum Leitfaden ICH Q3C, der auf Verunreinigungen aus der Synthese fokussiert ist, bezieht der Leitfaden ICH Q3D Verunreinigungen aus allen möglichen Quellen ein.
- Das hat schwerwiegende Auswirkungen auf EI als Verunreinigungen in anorganischen Stoffen.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Elemental Impurities in anorganischen pharmazeutischen Substanzen

- Anorganische Substanzen werden in der Regel aus natürlichen Rohstoffen (bergmännisch gewonnenen Mineralien) durch Umkristallisieren oder Umsalzen oder eine Kombination von beidem hergestellt.
- Im Gegensatz zur organisch synthetischen Substanzen werden EI selten in der Synthese als Reagenz oder Katalysator verwendet (die Hauptquelle von EI bei dieser Stoffgruppe).
- Die EI in anorganischen Substanzen sind vielmehr die Reste natürlicher Beimengungen der Ausgangsmineralien.
- Eine Risikobetrachtung, wie bei den organisch-synthetischen Stoffen gefordert, ist daher bei Anorganika nicht zielführend.

ICH Q3D

Geplante Umsetzung im Europäischen Arzneibuch

Elemental Impurities in anorganischen pharmazeutischen Substanzen

- EI in anorganischen Substanzen entsprechen eher den „verwandten Substanzen“ in organischen Substanzen.
- Anorganische Substanzen müssen ergo chargenbezogen auf EI geprüft werden.
- Das Konzentrationsniveau von EI in anorganischen Substanzen ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal.
- Arzneibuchmonographien sollten die wesentlichen Qualitätsmerkmale der Substanz in marktüblicher, für den pharmazeutischen Gebrauch geeigneter Qualität beschreiben.
- Ein Verzicht auf die Prüfung auf EI in anorganischen Substanzen unter Verweis auf den Leitfaden ICH Q3D bedeutet eine erhebliche Qualitätsminderung des Arzneibuchs.