Dr. Georg Hartmann, Laborleiter Elementanalytik bei der UFAG Laboratorien AG.

NEUE RICHTLINIEN FÜR DIE KONTROLLE VON ELEMENTVERUNREINIGUNGEN IN ARZNEIMITTELN

Schwermetallen nicht die Spur einer Chance lassen

Neue Zulassungsrichtlinien erhöhen die Anforderungen an die Schwermetall-Spurenanalytik in Arzneimitteln markant. Anstelle der derzeit üblichen nasschemischen Grenztests werden spektrometrische Elementanalysen obligatorisch. Die ICH Guideline Q3D, deren Bestimmungen Mitte 2016 für Neuzulassungen in Kraft treten, hat noch weitere Konsequenzen. Unter anderem verpflichtet sie Pharmaunternehmen dazu, komplexe Risikobewertungen in Bezug auf Elementverunreinigungen durchzuführen und zu dokumentieren. Die UFAG Laboratorien AG unterstützt ihre Kunden auf diesem Weg mit umfassenden Dienstleistungen.

RALF MAYER

Spuren von Schwermetallen können über verschiedene Wege in ein Arzneimittel gelangen. So werden bei der Wirkstoff-Synthese häufig schwermetallhaltige Katalysatoren eingesetzt. Auch durch Interaktionen mit Prozessanlagen, Containern oder Verpackungen (Abrieb und Leaching) können Arzneimittel kontaminiert werden. Bereits die aktuell gültigen Pharmakopöen schreiben daher Schwermetall-Prüfungen in pharmazeutischen Produkten vor. Diese Untersuchungen werden heute in der Regel als Grenztests durchgeführt: In den aufbereiteten Proben werden die Schwermetalle mit Thioacetamid komplexiert bzw. als Sulfide ausgefällt. Anschliessend vergleicht man die entstandene Färbung mit derjenigen einer Blei-Referenzlösung. Diese Methode lässt aber lediglich eine semiquantitative Aussage über den Gesamtgehalt von Schwermetallen in der Probe zu. Auch können nur solche Elemente detektiert werden, die dunkle Komplexe oder Sulfide bilden. Diese nasschemischen Grenztests werden – obwohl sie die derzeitigen regulatorischen Anforderungen noch vollumfänglich erfüllen – bald der Vergangenheit angehören. Im Zuge der internationalen Harmonisierung der Regelwerke im Pharmabereich wird schon bald der routinemässige Einsatz spektrometrischer Verfahren erforderlich, mit denen der Gehalt jedes einzelnen Schwermetalls quantitativ analysiert werden kann. ➔

ICH Guideline Q3D wird Mitte 2016 in der EU und der Schweiz implementiert

Die ICH Guideline Q3D wurde Ende 2014 vom Steuerungskomitee der «International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use» (ICH) verabschiedet. Die in der Richtlinie definierten Anforderungen repräsentieren in den ICH-Regionen EU, Japan und USA seitdem den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Anfang 2015 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zeitachse für die Implementierung der ICH Richtlinie in die europäischen Regelwerke festgelegt. Die neuen Regeln gelten per

- Juni 2016 für neue Zulassungsanträge. Davon betroffen sind sowohl neue Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen als auch neue Präparate mit bereits bekannten Wirkstoffen
- Dezember 2017 für alle auf dem Markt befindlichen Arzneimittel, unabhängig vom Zulassungsdatum.

Die Schweizer Zulassungsstelle Swissmedic orientiert sich gemäss Mitteilung vom April 2015 an den Implementierungsdaten der EMA.

Die relevanten Inhalte der ICH Guideline Q3D werden in das Europäische Arzneibuch übertragen. Unter anderem werden die bisherigen Kapitel 5.20 («Metal catalysator or metal reagent residues») sowie Kapitel 2.4.20 («Determination of metal catalysator and metal reagent residues») den neuen Anforderungen entsprechend umgeschrieben. Mit gravierenden Folgen für die pharmazeutische Industrie und deren Zulieferer: So hat die ICH insgesamt 24 potenziell gesundheitsschädigende Elemente definiert, die als Rückstände in Arzneimitteln vorhanden sein können. Dazu zählen insbesondere Schwermetalle sowie weitere Elemente wie etwa Arsen oder Selen *(siehe Tabelle)*. Neu sind die Hersteller von pharmazeutischen Produkten verpflichtet, eine Risikobewertung (Risk Assessment) für die regulierten Elemente vorzunehmen. Dabei muss zunächst das allgemeine Risiko beurteilt werden, ob ein Arzneimittel mit den betreffenden Elementen verunreinigt sein kann. In einem weiteren Schritt müssen auf Basis dieser generellen Abschätzung tatsächliche Verunreinigungen – z. B. in Rahmen eines Screenings – quantitativ ermittelt werden. Falls das Risiko besteht, dass die Konzentrationen einzelner Elemente die erlaubten Grenzwerte überschreiten, müssen für diese Elemente matrixspezifische Prüfmethoden entwickelt und validiert werden.

Die ICH Guideline Q3D teilt die 24 Elemente unter Berücksichtigung ihrer Toxizität und der Wahrscheinlichkeit ihres Vorkommens in Arzneimitteln in vier Risikoklassen ein. So ist für die stark toxischen Elemente Arsen, Cadmium, Quecksilber und Blei (Klasse 1) sowie die Metalle Kobalt, Nickel und Vanadium (Klasse 2A) zwingend eine Risikobewertung vorgeschrieben – unabhängig von der potenziellen Quelle der Verunreinigung und unabhängig vom Verabreichungsweg des Arzneimittels. Andere Elemente müssen nur dann bewertet werden, wenn sie absichtlich während des Produktionsprozesses hinzugefügt werden (z. B. Katalysatoren). Bei einigen wird darüber hinaus zwischen den Verabreichungswegen des Medikaments (oral, parenteral und inhalativ) unterschieden *(siehe Tabelle)*.

Elemente, die gemäss ICH Q3D eine Risikobewertung erfordern

Quelle: ICH Guideline for Elemental Impurities Q3D

Elemente	Risiko-klasse	Risk Assessment zwingend bei oraler Verabreichungsform	Risk Assessment zwingend bei parenteraler Verabreichung	Risk Assessment zwingend bei inhalativer Verabreichung
Cd, Pb, As, Hg	1	Ja	Ja	Ja
Co, V, Ni	2 A	Ja	Ja	Ja
Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	2 B	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess
Li, Sb, Cu	3	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess	Ja	Ja
Sn, Ba, Mo, Cr	3	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess	Nur bei gezielter/ absichtlicher Verwendung im Herstellungsprozess	Ja

Der Hersteller ist verpflichtet, bereits während der Entwicklung eines neuen Arzneimittels eine Kontrollstrategie zu etablieren, die sicherstellt, dass die Konzentrationen der als kritisch identifizierten Elemente die Grenzwerte im fertigen Produkt nicht überschreiten. Die Grenzwerte basieren auf den sogenannten Permitted Daily Exposures (PDE). Der PDE wird für jedes Element aufgrund toxikologischer Daten festgelegt und definiert die maximale tägliche Belastung, welche die Gesundheit eines 50 kg schweren Menschen nicht beeinträchtigt. Der Grenzwert (die maximal zulässige Konzentration des Elements im Arzneimittel, cmax) wird durch das Verhältnis von PDE und maximaler Tagesdosis des Arzneimittels (DD) beschrieben:

$$PDE \geq c \times D_D \rightarrow C_{max} = PDE/D_D$$

Nur in besonderen Fällen können Verunreinigungen akzeptiert werden, welche die PDE der betreffenden Elemente übersteigen. Beispielsweise dann, wenn ein Medikament nur in periodischen Abständen oder nur während einer kurzen Zeitperiode eingenommen wird oder wenn es in lebensbedrohlichen Situationen verabreicht werden muss.
Werden nur die einzelnen Ausgangsstoffe eines pharmazeutischen Produkts, nicht aber das Endprodukt selbst untersucht, muss die Summe der ins Endprodukte gelangenden Verunreinigungen durch ein Additionsverfahren ermittelt werden. Der Hersteller kann von der Prüfung des Endprodukts freigestellt werden, wenn er durch validierte Prozesse und durchgängige Überwachung der Zuliefererkette nachweisen kann, dass keine unerlaubten Verunreinigungen in seinem Produkt vorkommen und dass zusätzliche Kontaminationen im Herstellungsprozess auszuschliessen sind.

UFAG bietet Unterstützung bei Kontrollstrategie und Analytik

Die UFAG Laboratorien AG in Sursee ist auf die Implementierung der ICH Guideline Q3D gut vorbereitet: «Wir verfügen sowohl über die gerätetechnische Ausstattung als auch über das analytische Know-how, um unsere Kunden aus der Pharmaindustrie bei der Umsetzung der neuen Regeln wirkungsvoll zu unterstützen», sagt Dr. Rainer Walz, Leiter Analytik Pharma bei UFAG. Das notwendige regulatorische und technische Wissen haben sich die UFAG-Mitarbeiter in zahlreichen Schulungen sowie in praktischen Übungen erworben. Mit diesem Fachwissen beraten UFAG Ihre Kunden hinsichtlich einer Kontrollstrategie laut Risk-Assessment und allfälliger Analytik. So haben die Surseer Spezialisten bereits eine vielfältig einsetzbare Screening-Methode entwickelt, welche quantitative Daten zu allen in einem Wirkstoff, Excipient oder Fertigprodukt vorhandenen Elementen liefert, die durch ICH Q3D-reguliert werden. Anhand des so ermittelten Verunreinigungsprofils lässt sich beurteilen, für welche Elemente Nachweismethoden validiert und durchgeführt werden müssen. Methodenvalidierung, spurenanalytische Routine-Messungen sowie die regelkonforme Dokumentation der Prozesse gehören zu den Kernkompetenzen der UFAG Laboratorien AG.

Plasmaspektrometrische Verfahren bevorzugt

In ihrem Screeningverfahren wenden die UFAG-Spezialisten die Massenspektrometrie mit Induktiv Gekoppelten Plasma (ICP-MS) an. «Mit ICP-MS können wir die verschiedensten Elemente simultan über einen grossen Konzentrationsbereich quantitativ und selektiv erfassen», hebt Dr. Georg Hartmann, Laborleiter Elementanalytik

Probenaufschluss – wichtiger Arbeitsschritt in der Elementanalytik.

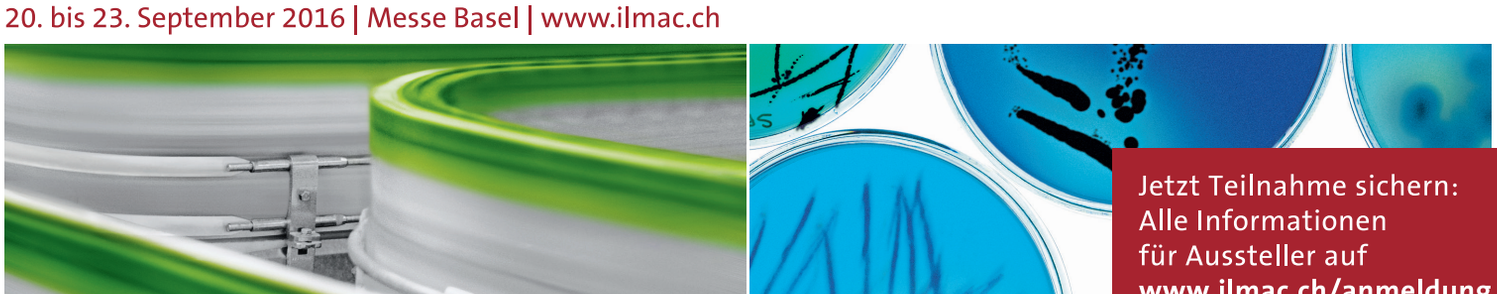
bei UFAG, die Vorteile dieser Methode hervor. Wegen ihrer Möglichkeit zur simultanen Multielement-Bestimmung dürften sich die plasmaspektrometrischen Verfahren ICP-OES und ICP-MS als bevorzugte Methoden der Elementanalytik gemäss ICH Guideline Q3D etablieren. Wobei sich ICP-MS zusätzlich durch sehr hohe Nachweisempfindlichkeiten auszeichnet – und diese werden gebraucht: «Aufgrund der sehr niedrigen Grenzwerte für einzelne Elemente bewegen wir uns zum Teil im Bereich der Ultraspurenanalytik», umreisst Dr. Hartmann die Anforderungen. Zudem müsse man in der Lage sein, auch unterhalb der Grenzwerte noch quantitative Ergebnisse zu erzielen, um beispielsweise Verunreinigungstrends aufzeigen zu können. Viele Arzneimittel liegen in fester Form vor. Die dadurch erforderlichen Aufschlussverfahren führen mitunter zu extremen Verdünnungen, was die Anforderungen an Empfindlichkeit und Selektivität der Nachweismethode noch weiter erhöht. Als komplementäres Verfahren dürfte die (zeitaufwendige) Einzelement-Bestimmung mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) zum Einsatz kommen – etwa dann, wenn hohe Nachweisempfindlichkeit gefragt ist, ICP-MS aber z. B. wegen des hohen Salzgehalts der Probe nicht angewendet werden kann.

Zeit drängt

In allen Zulassungsdossiers, die nach dem Juni 2016 eingereicht werden, müssen die Daten zum Risk Assessment, zur Kontrollstrategie sowie zu den Schwermetall-Prüfungen regelkonform dokumentiert sein. Ein Hersteller, der keine Verzögerung bei der Marktlancierung seines neuen Arzneimittels riskieren will, sollte sich also frühzeitig mit der Materie befassen. Für die GMP-gerechte Validierung und Durchführung von spektrometrischen Schwermetall-Analysen in einem neuen pharmazeutischen Produkt ist derzeit mindestens ein Monat zu veranschlagen. Auch wenn eine Methode bereits in der relevanten Monografie des Arzneibuches beschrieben und validiert wurde, ist in den meisten Fällen eine produktspezifische Verifizierung unverzichtbar, insbesondere dann, wenn das komplexe Verunreinigungsprofil der Probe die spektrometrische Analyse interferenzanfällig macht. Elementanalytik-Spezialist Dr. Georg Hartmann verweist auf eine weitere, spezielle Herausforderung: «Das Leaching aus Verpackungsmaterial könnte ein weiterer Eintragsweg für Elementverunreinigungen in pharmazeutische Produkte sein. Um diese langfristigen Prozesse zuverlässig zu erfassen, sind Langzeitstudien erforderlich.» UFAG kann solche Studien durchführen und verfügt über grosse Erfahrungen mit Stabilitätstests, in denen die chemische und physikalische Stabilität von pharmazeutischen Produkten unter definierten Lagerbedingungen und über lange Zeiträume hinweg analysiert wird.

Spätestens wenn ab Januar 2018 auch alle auf dem Markt befindlichen Arzneimittel gemäss der neuen Guideline bewertet werden müssen, könnte der Andrang in den Labors gross werden. Entsprechende Vorlaufzeiten sollten daher eingeplant werden. Oft ist es mit einer einmaligen Prüfung nicht getan, denn die Schwermetall-Problematik wird zum festen Bestandteil des Changemanagements werden. Jede Veränderung im Herstellungsprozess oder in der Lieferkette erfordert auch eine Neu-Evaluierung des Verunreinigungsprofils. ■

KONTAKT
UFAG LABORATORIEN AG
CH-6210 Sursee
Telefon 058 434 43 00
info@ufag-laboratorien.ch
www.ufag-laboratorien.ch

Competence in Process and Laboratory Technology
ILMAC
20. bis 23. September 2016 | Messe Basel | www.ilmac.ch

Jetzt Teilnahme sichern: Alle Informationen für Aussteller auf www.ilmac.ch/anmeldung
Im Mittelpunkt Sie. Im Fokus Ihr Erfolg.
Veranstalter: MCH Messe Schweiz (Basel) AG | ILMAC | CH-4005 Basel | info@ilmac.ch
Presented by: Endress+Hauser