

INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

Nr. 2
September 2017

Nickel
28
Ni



Kupfer
29
Cu



Zink
30
Zn



Palladium
46
Pd



Silber
47
Ag



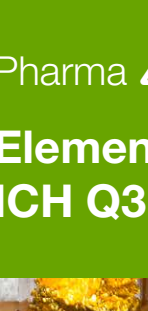
Cadmium
48
Cd



Platin
78
Pt



Gold
79
Au



Quecksilber

Pharma 

Elementanalytik nach
ICH Q3D-Richtlinien

Darmstadtium
110



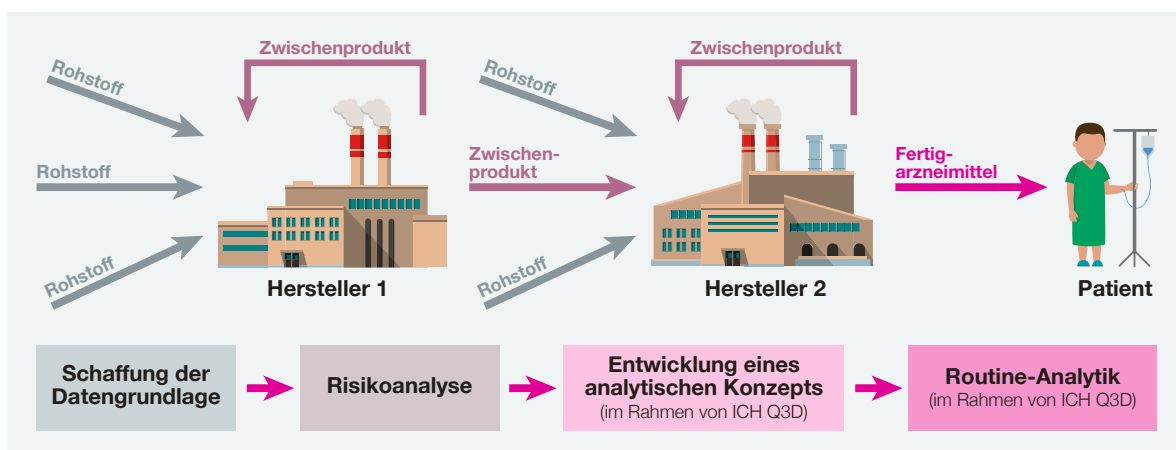
Roentgium
111



Copernicium
112



Vorgehensweise bei der Umsetzung der ICH Q3D-Richtlinien



Autor: Marcel Blaser

Seit Bekanntgabe der neuen ICH Q3D-Richtlinien zur Bestimmung von Elementverunreinigungen in Arzneimitteln Ende 2014 stellt deren konkrete Umsetzung für viele Akteure in der Pharmabranche eine Herausforderung dar¹⁾. Insbesondere, da die ICH Q3D-Vorgaben mit tiefgreifenden Veränderungen bezüglich zu untersuchender Analyten, Spezifikationen und Analysetechniken verbunden sind.

Bei Interlabor Belp AG wurde daher ein Konzept ausgearbeitet, das individuelle Lösungen im Rahmen der ICH Q3D-konformen Elementanalytik ermöglicht. Damit kann Interlabor Belp AG ein auf Produktart und Herstellungsprozess massgeschneidertes Verfahren anbieten. Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung, da die ICH Q3D-Leitlinien auf Prinzipien des Risikomanagements beruhen²⁾. Das heisst, es gibt im Gegensatz zu den bisherigen Limit-Tests der Ph.Eur. 2.4.8 und USP <231> keine feststehende Anzahl an Elementen, auf die ein Produkt entsprechend fixer Spezifikationen analysiert werden muss. Stattdessen wird für die 24 von den Richtlinien betroffenen Elemente eine Risikobeurteilung durchgeführt. Falls nach Beurteilungsabschluss das Vorkommen bestimmter Kontaminanten im Produkt in sicherheitsrelevanten Konzentrationen ausgeschlossen werden kann, besteht die Möglichkeit, die Anzahl an zu untersuchender Elemente entsprechend anzupassen.

Ein weiterer Unterschied zu den vorherigen Limit-Tests besteht in der Festlegung der Grenzwerte. Die ICH Q3D-Guideline definiert Grenzwerte für 24 elementare Kontaminanten in Fertigarzneimitteln in Abhängigkeit der Verabreichungsform (oral, parenteral oder inhalativ) und der maximalen Tagesdosis des entsprechenden Medikaments. Die grösste Veränderung betrifft allerdings nicht die Analyten oder die Spezifikationen, sondern die Methodik selbst. Das simple jahrzehntealte nass-chemische Verfahren der sulfidischen Schwermetallfällung wird durch moderne instrumentelle Techniken, wie beispielsweise ICP-MS, ersetzt. Ziel ist es, dergestalt potentielle Schwachstellen der unspezifischen sulfidischen Fällung, wie unterschiedliche Wiederfindungsraten der Schwermetalle, zu minimieren und die spezifische Bestimmung einer Vielzahl an Elementen zu ermöglichen. Folglich liegt die Schwierigkeit bei der Umsetzung der ICH Q3D-Richtlinien in der Akkumulation der beschriebenen Veränderungen, welche die Entwicklung eines individuellen analytischen Konzepts bedingen.

Elementanalytik zur Risikoanalyse und zum Wissensaufbau

Der erste Schritt bei der Entwicklung eines analytischen Konzepts zur Umsetzung der ICH Q3D-Vorgaben ist die Durchführung einer Risikoanalyse. Im Vordergrund steht hier zunächst die Schaffung der notwendigen Datengrundlage,

1 Die Schlüsselfaktoren der drei verschiedenen Screening-Optionen

Screening	Option A	Option B	Option C
Anzahl Elemente	Bis zu 70	24 (ICH Q3D)	24 (ICH Q3D)
Technik	ICP-MS	ICP-MS	ICP-MS
Messbereich	Ohne Einschränkung	Ohne Einschränkung	Ohne Einschränkung
Validierung	Nein	Nein	Verifizierung
Bestimmungsgrenze	ppm bis sub-ppm	ppm bis sub-ppm	ppm bis sub-ppm
Qualitätsstandard	Stand der Technik	Stand der Technik	GMP
Eignung	Risikoanalyse (Rohstoffe und Zwischenprodukte)	Risikoanalyse (Rohstoffe und Zwischenprodukte)	Risikoanalyse unter GMP (Rohstoffe, Zwischen- und Fertigprodukte) sowie Routine-Freigabe von Rohstoffen

um das Risiko potentieller Elementverunreinigungen des Fertigproduktes durch Ausgangsstoffe oder den Herstellungsprozess abzuschätzen und zu berechnen. Grundlage für diese Risikoanalyse sind entweder Erfahrungswerte oder Übersichtsanalysen der betroffenen Substanzen. Zu diesem Zweck hat Interlabor Belp AG eine Screening-Methode entwickelt, bei der bis zu 70 Elemente über einen weiten Arbeitsbereich quantifiziert werden können (Option A). Die Methode kann sowohl auf Rohstoffe und Zwischenprodukte als auch auf fertige Arzneimittel angewendet werden, um zu ermitteln, ob der Kontaminantengehalt weit unterhalb des Grenzwertes liegt, den Grenzwert möglicherweise gefährdet oder ihn gar überschreitet. Es besteht auch die Möglichkeit das Screening mit reduziertem Umfang durchzuführen (Option B und C). Dabei werden nur die 24 von den ICH Q3D-Vorgaben betroffenen Elemente untersucht (siehe **1**). Da der Messbereich der in der Ph.Eur. und UPS beschriebenen Methoden für fertige Arzneimittel stark eingeschränkt ist (50 % – 150 % des Grenzwertes), bedeutet diese Form des Vorab-Screenings einen eminenten Mehrwert und ist folgerichtig unbedingt zu empfehlen.

Überdies lässt sich dank der Screeningdaten die Zahl der Elemente, die im analytischen Konzept für das Fertigarzneimittel berücksichtigt werden müssen, begründet einschränken, womit es sich deutlich zeit- und kostengünstiger gestalten lässt.

Elementanalytik für Zwischen- und Fertigprodukte unter GMP

Für die Analyse von Elementverunreinigungen in für den Verkauf bestimmten Zwischenprodukten und fertigen Arzneimitteln wird eine produktspezifische Verifizierung oder Vollvalidierung der ICP-MS-Methode empfohlen. Interlabor Belp AG stützt sich hierbei auf die Vorgaben aus der USP <233> «Elemental Impurities – Procedures» sowie auf die Ph.Eur. 2.4.20 «Determination of metal catalyst or metal reagent residues». Beide Kapitel beschreiben zum einen die Anforderungen an die Analytik, zum anderen den Validierungsumfang. Inhaltlich sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen der Ph.Eur. und der USP zu

2 Validierungsakzeptanzkriterien nach USP <233> und Ph.Eur. 2.4.20

Parameter	Akzeptanzkriterium
Richtigkeit n = 3 x 3 Levels (50 %, 100 %, 150 %)	70 % – 150 % (Mittelwert pro Level)
Wiederholpräzision n = 6 (100 %)	≤ 20 % RSD (n = 6)
Laborpräzision (anderer Tag, anderer Analytiker oder anderes Messgerät) n = 6 (100 %)	≤ 25 % RSD (n = 12), Daten aus beiden Präzisions-Serien
Spezifität, Linearität, Bestimmungsgrenze (LoQ)	Erfüllt mit Richtigkeit und Präzision
Arbeitsbereich	50 % – 150 %

konstatieren. Anders als bei sonstigen Rückstandsbestimmungen gelten für die Validierung der analytischen Methode zur Bestimmung von elementaren Kontaminanten vereinfachte Akzeptanzkriterien (siehe **2**).

Für die Festlegung der Grenzwerte der 24 Elemente wird gemäss ICH Q3D zwischen drei Verabreichungsformen (oral, parenteral, inhalativ) unterschieden sowie die maximale Tagesdosis berücksichtigt. Auf Basis dieser Angaben und der PDE (Permitted Daily Exposure) in [µg/Tag] (siehe **3**), erfolgt die produktspezifische Grenzwertbestimmung. Beispielsweise liegt der PDE von Cadmium für die orale Verabreichung bei 5 µg/Tag. Ist die maximale Dosierung des Wirkstoffes bei 10 g/Tag, so ergibt sich ein produktspezifischer Grenzwert von 0.5 ppm (µg/g). Der produktspezifische Grenzwert liegt folglich umso tiefer, je höher die maximale Tagesdosierung ist respektive umgekehrt.

3 PDE (Permitted Daily Exposure) gemäss ICH Q3D, Tabelle A.2.1

Analyt	max.oral [µg/Tag]	max. parenteral [µg/Tag]	max. inhalativ [µg/Tag]
Antimon (Sb)	1200	90	20
Arsen (As)	15	15	2
Barium (Ba)	1400	700	300
Blei (Pb)	5	5	5
Cadmium (Cd)	5	2	2
Chrom (Cr)	11000	1100	3
Gold (Au)	100	100	1
Iridium (Ir)	100	10	1
Kobalt (Co)	50	5	3
Kupfer (Cu)	3000	300	30
Lithium (Li)	550	250	25
Molybdän (Mo)	3000	1500	10
Nickel (Ni)	200	20	5
Osmium (Os)	100	10	1
Palladium (Pd)	100	10	1
Platin (Pt)	100	10	1
Quecksilber (Hg)	30	3	1
Rhodium (Rh)	100	10	1
Ruthenium (Ru)	100	10	1
Selen (Se)	150	80	130
Silber (Ag)	150	10	7
Thallium (Tl)	8	8	8
Vanadium (V)	100	10	1
Zinn (Sn)	6000	600	60

Interlabor Belp AG bietet für die Elementanalytik im Rahmen von ICH Q3D unter GMP zwei verschiedene Verifizierungsbeziehungswise Validierungsoptionen an, die im Arbeits- und Kostenumfang wesentlich divergieren (siehe **4**). Unabhängig davon, welche Option gewählt wird, sollte vorab ein Screening mit weitem Messbereich durchgeführt werden; es dient als fundierte Datengrundlage für die Determinierung der Anzahl der zu untersuchenden Elemente. Die erste Option der produktspezifischen Verifizierung ist als Alterna-

4 Die Schlüsselfaktoren der zwei unterschiedlichen Optionen zur Routine-Analytik unter GMP

Validierung	Option D (Verifizierung)	Option E (Vollvalidierung)
Anzahl Elemente	1 – 24 (ICH Q3D)	1 – 24 (ICH Q3D)
Technik	ICP-MS	ICP-MS
Messbereich	50 – 150 % des Grenzwerts gemäss EP/USP	50 – 150 % des Grenzwerts gemäss EP/USP
Validierung	Ja, Verifizierung	Ja, Validierung
Bestimmungsgrenze	50 % des Grenzwerts gemäss EP/USP	50 % des Grenzwerts gemäss EP/USP
Qualitätsstandard	GMP	GMP
Eignung	Routine-Analytik unter GMP von Zwischen- und Fertigprodukten mit verifizierter Methode	Routine-Analytik unter GMP von Zwischen- und Fertigprodukten mit validierter Methode

tive zur produktspezifischen Vollvalidierung zu verstehen. Hierbei wird eine Grundvalidierung der ICP-MS-Methode für drei typische Matrices (organische Verbindung, Pflanzendroge und anorganische Verbindung) zur Verfügung gestellt und als Basis für die Durchführung einer produktspezifischen Verifizierung mit reduziertem Umfang (Wiederfindungsexperimente ($n = 6$) gespiked auf den Grenzwert für die Parameter Richtigkeit, Präzision & Spezifität) verwendet. In der Dokumentation sind die Daten der Grundvalidierung sowie der produktspezifischen Verifizierung enthalten. Vorteil dieser Vorgehensweise ist der im Vergleich zur produktspezifischen Vollvalidierung geringere Aufwand bezüglich der Dokumentation und der praktischen Laborarbeiten. Die Aussagekraft der Daten ist allerdings abhängig von der Vergleichbarkeit der Matrices aus der Grundvalidierung und derjenigen des Produkts. Um jegliches potentielle Risiko, das mit den nicht identischen Matrices einhergeht, auszuschliessen, ist es aber gegebenenfalls erforderlich, eine produktspezifische Vollvalidierung mit Validierungsumfang gemäss den Vorgaben der Arzneibücher (siehe 2) durchzuführen. Beide Optionen ermöglichen die Routine-Analytik im Rahmen von GMP für 1 bis 24 Elemente.

Ausblick

Für eine langfristig erfolgreiche Umsetzung der ICH Q3D-Vorgaben ist in der Praxis neben detaillierten Kenntnissen über Produkt und Herstellungsprozess spezifisches analytisches Know-how unabdingbar. Einerseits muss zu Beginn ein analytisches Konzept entwickelt werden, andererseits ist mittels entsprechender Kontrollstrategien in der Routine-Analytik die Überwachung der Produktqualität mit Blick auf Elementverunreinigungen zu gewährleisten. □

Literatur

- 1) http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf
- 2) <https://www.gmp-verlag.de/de/gmp-news/gmp-aktuell/ICHQ3D-finale-version-metallische-verunreinigungen/page/9.html>

Zum Autor



Marcel Blaser
Leiter Element-analytik

Wissenschaftler
mit langjähriger
Erfahrung in der
Elementanalytik

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Schweiz
Tel. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Öffnungszeiten

Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr