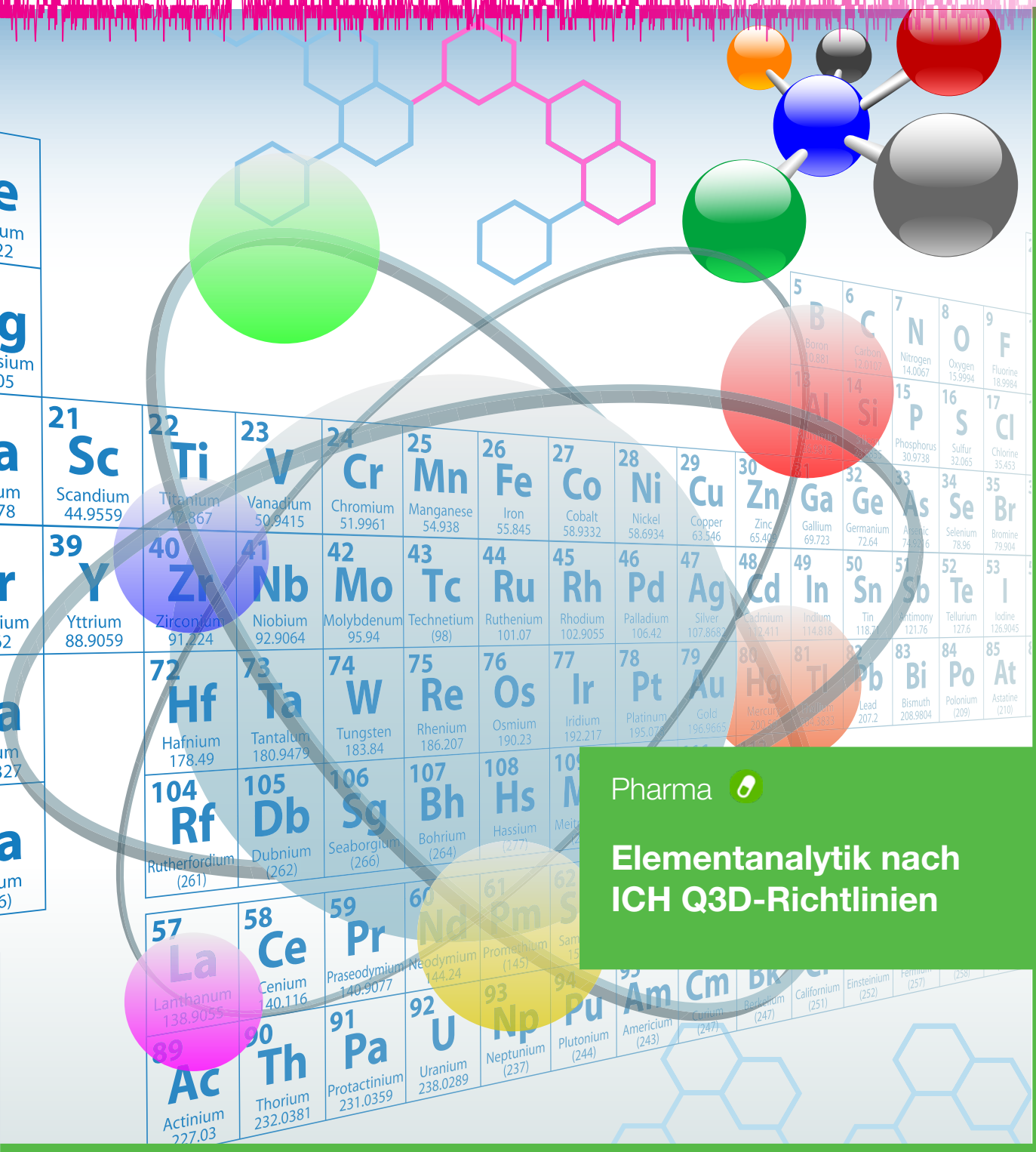
INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

März 2023



Pharma

Elementanalytik nach ICH Q3D-Richtlinien

Elementanalytik nach ICH Q3D-Richtlinien

Autorin: Swantje Pöge

Einleitung

Die ICH Q3D ist eine Qualitätsrichtlinie für die Kontrolle von elementaren Verunreinigungen (elemental impurities, EI) in Arzneimitteln. Seit der Veröffentlichung 2014 wurde nun die zweite Revision (R2)[1] vorgelegt. Dieser Artikel beschäftigt sich aus diesem Anlass mit den Neuerungen und soll zudem einen kurzen Einblick in die ICH Q3D geben.

Bei Interlabor Belp AG wurde das bestehende Konzept überarbeitet, um weiterhin individuelle Lösungen zur ICH Q3D konformen Elementanalytik zu ermöglichen. Auf diese Weise kann den Kunden ein auf die Produktart und den Herstellungsprozess massgeschneidertes Verfahren angeboten werden.

Überblick ICH Q3D

Elementare Verunreinigungen können aus unterschiedlichen Quellen in ein Arzneimittelprodukt gelangen, zum Beispiel durch Reste zugegebener Katalysatoren oder Wechselwirkungen mit Behältern und Equipment. Da diese (Schwer-)Metalle einen nicht therapeutischen oder sogar toxischen Einfluss auf die Konsumenten haben können, ist das Ziel der ICH Q3D einheitliche Regelungen zu deren Kontrolle zu definieren.

Zunächst befasst sich die Richtlinie mit Studien zur Toxizität, um eine Klassifizierung der Elemente vorzugeben, an der sich Risikobeurteilungen orientieren können. Weiterhin wird die maximale tägliche Exposition (PDE, engl. permitted daily exposure) für jedes Element festgelegt sowie ein risikobasierter Ansatz zur Kontrolle dieser Verunreinigungen vorgestellt.

Die Klassifizierung der Elemente in drei unterschiedliche Klassen (siehe Tabelle 1) soll einerseits die Toxizität und andererseits die Wahrscheinlichkeit des Auftretens in Arzneimitteln widerspiegeln und dient als Grundlage für die Risikobewertung.

Neben den in der ICH Q3D aufgeführten Elementen gibt es weitere kritische Elemente, die jedoch nicht von der Richtlinie abgedeckt werden, da sie in nationalen Gesetzgebungen unterschiedliche Grenzwerte besitzen oder eine eher geringe Toxizität aufweisen und nur bei speziellen Darreichungsformen bzw. Patientengruppen eine Rolle spielen (z. B. Al für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Mn und Zn für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion). Zu diesen weiteren Elementen gehören unter anderem Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W und Zn.

Zur Ermittlung der PDE-Werte nutzte die ICH verschiedene Verfahren zur Festlegung von Expositionswerten in Arzneimitteln sowie anerkannte Methoden zur Bewertung des Gesundheitsrisikos von Chemikalien in Abgleich mit den nationalen Regulierungsbehörden wie der FDA oder EMA. Dabei werden vier unterschiedliche Darreichungsformen unterschieden: oral, parenteral, inhalativ und (trans-)kutan. Die festgelegten Grenzwerte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Neben der Klassifizierung und Festlegung der maximalen täglichen Exposition hat die ICH Q3D einen weiteren Fokus auf die Durchführung der Risikobewertung gelegt. Diese gliedert sich in drei Schritte:

- Identifizierung möglicher Quellen von elementaren Verunreinigungen,
- Bewertung möglicher Verunreinigungen und Vergleich mit den PDEs,
- Zusammenfassung, Dokumentation sowie Beurteilung, ob die in den Prozess integrierten Kontrollen ausreichend sind.

Werden elementare Verunreinigungen im Produkt gefunden, gilt ein Kontrollschwellenwert von 30 % des jeweiligen PDE, ab dem weitere Massnahmen im Produktionsprozess implementiert werden müssen, um das Auftreten der Verunreinigungen im Produkt zu minimieren. Einige Beispiele für mögliche Massnahmen sind in der Richtlinie in Abschnitt 6 aufgeführt. Falls nach Beurteilungsabschluss das Vorkommen bestimmter Kontaminanten im Produkt in sicherheitsrelevanten Konzentrationen ausgeschlossen werden kann, besteht die Möglichkeit die Anzahl an zu untersuchenden Elementen entsprechend anzupassen.

Was ist neu in der Revision 2?

Die wichtigste Änderung mit der neuen Version der ICH Q3D (R2)[1] ist die Einführung von zusätzlichen PDEs für die Verabreichung von Arzneimitteln auf oder unter die Haut und Hinweisen zur Risikoabschätzung dieser Produkte. Bisher wurden in der Richtlinie lediglich die Verabreichungsformen oral, parenteral und inhalativ berücksichtigt.

Die Berechnung der Tagesdosen für die (trans-)kutane Anwendung erfolgt hierbei mit Hilfe des sogenannten „Cutaneous Modifing Factor“ (CMF), der die Absorptionsfähigkeit der Haut für bestimmte Elemente berücksichtigt. Es wurde im Allgemeinen angenommen, dass durch eine intakte Haut 1 % der Inhaltsstoffe gelangen. Da jedoch viele Faktoren einen Einfluss auf die Hautbarriere haben, wurde der Wert auf 10 % angehoben und für alle elementaren Verunreinigungen ein CMF von 10 festgelegt. Ausnahme bilden Arsen (CMF = 2) und Thallium (CMF = 1), da für diese in Studien eine höhere Aufnahme gefunden wurde.

Die neuen (trans-)kutanen Grenzwerte leiten sich aus den parenteralen PDEs nach folgender Formel ab[2]:
(trans-)kutane PDE = parenterale PDE * CMF

Neben der Einführung der (trans-)kutanen PDEs, wurden bei der aktuellen Revision auch Berechnungsfehler korrigiert und die PDEs für die Elemente Gold, Silber und Nickel angepasst[2]. Die PDEs werden auf Grundlage nicht-klinischer und klinischer Daten abgeleitet. Im Falle von Gold wurde z.B. fälschlicherweise angenommen, dass sich die zu Grunde liegende Studie auf Mäuse, nicht auf Ratten bezog. Dadurch ändert sich die

Tabelle 1: Grenzwerte gemäss ICH Q3D (Tabelle A.2.1 und A.5.1[1], Änderungen der Revision 2 farbig markiert)

Analyt	Klasse	max. oral [µg/Tag]	max. parenteral [µg/Tag]	max. inhalativ [µg/Tag]	max. (trans)kutan [µg/Tag]
Cadium (Cd)	1	5	2	3	20
Blei (Pb)	1	5	5	5	50
Arsen (As)	1	15	15	2	30
Quecksilber (Hg)	1	30	3	1	30
Kobalt (Co)	2A	50	5	3	50
Vanadium (V)	2A	100	10	1	100
Nickel (Ni)	2A	200	20	6	200
Thallium (Tl)	2B	8	8	8	8
Gold (Au)	2B	300	300	3	3000
Palladium (Pd)	2B	100	10	1	100
Iridium (Ir)	2B	100	10	1	100
Osmium (Os)	2B	100	10	1	100
Rhodium (Rh)	2B	100	10	1	100
Ruthenium (Ru)	2B	100	10	1	100
Selen (Se)	2B	150	80	130	800
Silber (Ag)	2B	150	15	7	150
Platin (Pt)	2B	100	10	1	100
Lithium (Li)	3	550	250	25	2500
Antimon (Sb)	3	1200	90	20	900
Barium (Ba)	3	1400	700	300	7000
Molybdän (Mo)	3	3000	1500	10	15000
Kupfer (Cu)	3	3000	300	30	3000
Zinn (Sn)	3	6000	600	60	6000
Chrom (Cr)	3	11000	11000	3	11000

Umrechnung und die tatsächliche maximale PDE liegt 3-fach höher (neu 300 µg/d statt 100 µg/d).

ICH Q3D bei Interlabor

Zur Bestimmung der Elementverunreinigungen verfügen wir derzeit über zwei qualifizierte Analysengeräte, zwei ICP-MS mit gekühlter Sprühkammer und He-Kollisionszelle, welche den Empfehlungen der USP entsprechen[3].
Interlabor Belp AG bietet für die Elementanalytik im Rahmen von ICH Q3D unter GMP zwei verschiedene Optionen an, die sich im Arbeits- und Kostenumfang wesentlich voneinander unterscheiden.

Die **Option A** richtet sich an Rohstoffe und Zwischenprodukte, die nicht zur direkten Verabreichung gedacht sind und keine festgelegten Tagesdosen haben.
Diese Option ist geeignet für Übersichtsanalysen und mögliche Risikoabschätzungen. Es wird eine halbquantitative Analyse für die 24 Elemente (siehe Tabelle 2) durchgeführt. Aus diesen Daten kann dann das Risiko potentieller Elementverunreinigungen durch Ausgangsstoffe im Fertigprodukt abgeschätzt werden. Bei Bedarf kann die Übersichtsanalyse auch um andere Elemente erweitert werden. Diese Option ist ebenfalls für die Analyse von für den Verkauf bestimmten Zwischenprodukten geeignet.

Für Produkte mit einer maximalen Tagesdosis sowie einer definierten Verabreichungsform ist **Option B** vorgesehen.
Diese Option ist geeignet für Grenzwertabsicherungen und mögliche Risikoabschätzungen. Es wird eine quantitative Analyse für 1 - 24 Elemente (siehe Tabelle 3) durchgeführt. Um auch den Kontrollschwellenwert abzusichern, empfehlen wir einen Messbereich von 30 – 150 %.

ICH Q3D unter GMP

Für die Analyse von Elementverunreinigungen in für den Verkauf bestimmten Zwischenprodukten und fertigen Arzneimitteln wird die Durchführung einer produktspezifischen Vollvalidierung empfohlen, um ein Risiko durch potentielle Matrixeinflüsse auf die Analysenergebnisse auszuschliessen. Interlabor Belp AG stützt sich hierbei auf die Vorgaben aus der USP <233> „Elemental Impurities - Procedures“[3] sowie auf die Ph. Eur. 2.4.20 „Determination of Elemental Impurities“[4]. Beide Kapitel beschreiben sowohl die Anforderungen an die Analytik, als auch den Validierungsumfang. Die Inhalte der Ph. Eur. und der USP sind bezüglich der Akzeptanzkriterien und des Validierungsumfangs nahezu identisch. Anders als bei sonstigen Rückstandsbestimmungen gelten für die Validierung der analytischen Methode zur Bestimmung von elementaren Kontaminanten vereinfachte Akzeptanzkriterien (Tabelle 4).

Tabelle 2: Übersicht der Option A zur Analytik von Rohstoffen und Zwischenprodukten

Option	A-1	A-2
Anzahl Elemente	24 (ICH Q3D)	24 (ICH Q3D)
Technik	ICP-MS	ICP-MS
Messbereich	halbquantitativ	halbquantitativ
Validierung	nicht erforderlich	erforderlich
Bestimmungsgrenze	ppm bis sub-ppm	ppm bis sub-ppm
Dokumentation	Prüfbericht	Prüfbericht, Validierungsdossier, kundenspezifische SOP
Qualitätsstandard	Stand der Technik	GMP
Eignung	Risiko- / Übersichtsanalyse **ohne** Berücksichtigung einer max. Tagesdosis oder Verabreichungsform für Rohstoffe und Zwischenprodukte	

Tabelle 3: Übersicht der Option B zur Analytik von Endprodukten mit einer maximalen Tagesdosis und definierter Verabreichungsform

Option	B-1	B-2
Anzahl Elemente	1 - 24 (ICH Q3D)	1 - 24 (ICH Q3D)
Technik	ICP-MS	ICP-MS
Messbereich	50 - 150 % des Grenzwerts gemäss EP/USP Empfehlung: unterster Messbereich 10 - 30 % für Risikomanagement	
Validierung	nicht erforderlich	erforderlich
Bestimmungsgrenze	variabel: 50 % des Grenzwerts gemäss EP/USP, auf Wunsch niedriger (siehe Messbereich)	
Dokumentation	Prüfbericht	Prüfbericht, Validierungsdossier, kundenspezifische SOP
Qualitätsstandard	Stand der Technik	GMP
Eignung	Risiko- /Grenzwertabsicherung für Produkte **mit** einer max. Tagesdosis sowie einer definierten Verabreichungsform (oral, inhalativ, parenteral oder (trans-)kutan, auch geeignet für Rohstoffe mit unbestimmter PDE (in diesem Fall wird ein theoretischer Wert von 10 g verwendet)	

Tabelle 4: Übersicht der Validierungsakzeptanzkriterien nach USP <233>[3] und Ph. Eur. 2.4.20 [4]

Parameter	Akzeptanzkriterien
Richtigkeit *n* = 3 x 3 Levels (50 %, 100 %, 150 %)	70 % - 150 % (Mittelwert pro Level)
Wiederholungspräzision *n* = 6 (100 %)	≤ 20 % RSD (*n* = 6)
Laborpräzision (anderer Tag, anderer Analytiker und zweites Messgerät) *n* = 6 (100 %)	≤ 25 % RSD (*n* = 12), Daten aus beiden Präzisions-Serien
Spezifität, Linearität, Bestimmungsgrenze (LoQ), Robustheit	Erfüllt mit Richtigkeit und Präzision
Arbeitsbereich	50 % - 150 % unterer Bereich ab 10 % möglich

Fazit

Interlabor Belp AG hat in den Jahren seit Einführung der ICH Q3D sein analytisches Konzept stetig weiter entwickelt, um den Kunden bei der Überwachung der Produktqualität bezüglich Elementverunreinigungen zu unterstützen.
Mit der Erweiterung unserer instrumentellen Ausstattung stehen unseren Kunden derzeit zwei qualifizierte, redundante Analysengeräte für die Analytik bereit. Die aktuellen Änderungen der ICH Q3D Richtlinie finden dabei ebenso Berücksichtigung wie individuelle Fragestellungen und massgeschneiderte Lösungsansätze.

Wenden Sie sich mit ihrem Anliegen an unsere Kundenberater. Sie stehen Ihnen gerne beratend zur Seite.

Referenzen

[1] *„Guideline for elemental impurities Q3D(R2)“, in: Internetseite ich.org, 26.04.2022, URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf, Abruf am 21.11.2022.*

[2] *„ICH Q3D(R2) Elemental Impurities Step 4 document – to be implemented“, in: Internetseite ich.org, 27.05.2022, URL: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3D%28R2%29_Step4Presentation_2022_0527.pdf, Abruf am 21.11.2022.*

[3] *USP-NF <233> „Elemental Impurities – Procedures“ (01.05.2018)*

[4] *Ph. Eur. 07/2018:20420 „Determination of elemental impurities“*

Autorin

Swantje Pöge
Stv. Leiterin
Elementanalytik

INTERLABOR
BELP AG

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

Öffnungszeiten
Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr