

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SARA DEKLEVA

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SARA DEKLEVA

**VREDNOTENJE IMPLEMENTACIJE SMERNICE
ICH Q3D V ZAKONODAJI EU IN ZDA**

**EVALUATION OF ICH Q3D IMPLEMENTATION
IN EU AND US LEGISLATION**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof.dr.dr.h.c. Stanka Srčiča. Raziskovalni del magistrske naloge sem opravljala v farmacevtski družbi Lek d.d, v Sandozovem razvojnem centru Slovenija, pod somentorstvom dr. Tine Trdan Lušin.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. Stanku Srčiču in vodji razvojnega regulatornega centra Evi Škrlj, za ponujeno priložnost. Hvala tudi somentorici, dr. Tini Trdan Lušin za dosegljivost in strokovne nasvete med izdelavo magistrske naloge.

Ta pa ne bi bila enaka brez znatnega prispevka delovnega mentorja mag. Boštjana Guština, ki me je z veliko mero potrpežljivosti in razumevanja skrbno usmerjal tekom vseh korakov nastajanja naloge. Hvala za vse strokovne in življenjske nasvete, ki sem jih bila deležna.

Obenem bi se rada zahvalila tudi vsem ostalim zaposlenim na oddelku Registracija končnih farmacevtskih izdelkov za vso pomoč in spodbudne besede.

Posebna zahvala pa gre moji družini, ki me je spodbudila k študiju farmacije in mi tudi omogočila, da sem ga uspešno zaključila. Hvala za vso podporo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo "Vrednotenje implementacije smernice ICH Q3D v zakonodaji EU in ZDA" samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča in somentorstvom dr. Tine Trdan Lušin.

Ljubljana, marec 2018

Sara Dekleva

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Mitja Kos

Član komisije: doc. dr. Izidor Sosič

VSEBINA

POVZETEK.....	5
SEZNAM OKRAJŠAV	9
1 UVOD	1
1.1 Regulatorne oblasti	1
1.1.1 Združene države Amerike	2
1.1.2 Evropa.....	3
1.1.3 Japonska	4
1.2 Nečistote	5
1.2.1 Predstavitev problematike nečistot v regulatorni dokumentaciji	7
1.3 Zakonodajne zahteve	8
1.3.1 Zakonodajne zahteve elementnih nečistot skozi čas	8
1.3.2 ICH	9
1.3.3 Skupine ICH smernic	11
1.3.4 Postopek za pripravo novih ICH smernic.....	12
2 NAMEN DELA.....	15
3 MATERIALI IN METODE	16
3.1 Primerjava zahtev regulatornih organov (EMA, FDA), ki so jih za elementne nečistote postavili na podlagi nove ICH smernice	16
3.2 Primerjava odražanja zahtev regulatornih organov v farmakopejah izbranih regij (Ph.Eur. in USP).....	17
3.3 Opredelitev potencialnih problemov s katerimi se industrija sooča pri pripravi registracijske dokumentacije	17
3.4 Ovrednotenje različnih tipov analitskih tehnik, ki se lahko uporabljajo za določanje elementnih nečistot	18
4 REZULTATI.....	19
4.1 Splošna zgradba ICH smernic kakovosti Q3	19
4.2 Smernica ICH Q3D	19
4.3 Vsebina smernice.....	20
4.3.1 Poglavje 2: Področje uporabe	20
4.3.2 Poglavje 3: Ocena varnosti potencialnih elementnih nečistot.....	21

4.3.3	Poglavje 4: Razdelitev elementov	23
4.3.4	Poglavje 5: Ocena tveganja in nadzor elementnih nečistot	25
4.3.5	Poglavje 6: Nadzor elementnih nečistot	30
4.3.6	Poglavje 7: Preračunavanje med PDE in koncentracijskimi mejami	31
4.3.7	Poglavje 8: Speciacija (določanje kemijske zvrsti elementov)	33
4.3.8	Poglavje 9: Analitski postopki.....	34
4.4	Proces implementacije smernice ICH Q3D v dveh glavnih ICH regijah – ZDA in EU.....	34
4.4.1	Stanje na področju elementnih nečistot pred implementacijo smernice ICH Q3D	34
4.4.2	Implementacija smernic ICH.....	35
4.4.3	Implementacija v zakonodajo na evropskem trgu	36
4.4.4	Implementacija v zakonodajo na ameriškem trgu	38
4.4.5	Vpeljava v evropsko farmakopejo.....	42
4.4.6	Vpeljava v ameriško farmakopejo.....	43
4.5	Pregled drugih potencialnih analiznih tehnik	45
4.5.1	Analizne tehnike	45
4.5.2	Priprava vzorca	48
4.5.3	Validacije analitskih postopkov.....	49
5	RAZPRAVA.....	53
5.1	Ocena tveganja	54
5.2	Materiali z veliko naravno variabilnostjo	55
5.3	Komunikacija in usklajevanje informacij med dobaviteljem in proizvajalcem ..	56
5.4	Specifična poglavja v monografijah	57
6	SKLEP	59
7	LITERATURA	62
8	PRILOGE.....	68
8.1	Priloga 1: Monografija za železov fumarat iz Ph.Eur. 9.0	68

KAZALO SLIK

Slika 1:	Zemljevid evropskega gospodarskega prostora. Povzeto po (3).....	3
Slika 2:	Zgradba smernice ICH Q3D	19
Slika 3:	Identifikacija potencialnih virov EI v izdelku. Povzeto po (29)	26
Slika 4:	Potencialno tveganje za EI glede na izvor materiala. Povzeto po (31).....	27
Slika 5:	Možni izidi po izvedeni oceni tveganja. Povzeto po (38)	31
Slika 6:	Specifičnost farmakopejskih tekstov.....	42

KAZALO ENAČB

Enačba 1:	Izračun PDE.....	21
Enačba 2:	Izračun koncentracijske meje: Opcija 1 in 2a.....	32
Enačba 3:	Izračun PDE za Opcijo 2b	33

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1:	Seznam ICH Q smernic.....	12
Preglednica 2:	Elementi, ki jih je potrebno upoštevati pri oceni tveganja.....	23
Preglednica 3:	Časovni okvir za implementacijo konceptov ICH Q3D zastavljen v smernici: Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation.:	37
Preglednica 4:	Primerjava analiznih metod za določanje EI v vzorcih. Povzeto po (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61)	52
Preglednica 5:	Primerjava CTD sekcij, ki jo za povzetek tveganja predlagajo različne agencije	54
Preglednica 6:	Predviden pristop k specifičnim testom v monografijah.....	58

Povzetek

Nova smernica ICH Q3D o elementnih nečistotah v končnih farmacevtskih izdelkih, t.j. zdravilih, predstavlja eno izmed najbolj zapletenih sprememb v predpisih, ki se nanašajo na nečistote.

ICH Q3D prinaša nov pristop, ki temelji na oceni tveganja prisotnosti potencialnih elementnih nečistot v zdravilih. Smernica uvaja dovoljeno dnevno izpostavljenost (PDE) za posamezne toksikološko relevantne elemente, ki nadomeščajo zastarele nespecifične limitne teste za težke kovine, ki izvirajo še iz 20. stoletja. Smernica se sicer osredotoča na kakovost končnega izdelka, a dejanska ocena tveganja se dotika vseh vidikov v procesu izdelave zdravila. Potrebno je določiti in/ali količinsko opredeliti tveganja, ki jih predstavljajo vhodne surovine, ovojnina, voda, oprema ...

V okviru magistrske naloge smo določili, da se najpomembnejši izzivi za farmacevtsko industrijo nanašajo na implementacijo smernice na različnih trgih, zato smo proces implementacije raziskali, kritično ovrednotili in identificirali ključne probleme, s katerimi se industrija sooča pri pripravi registracijske dokumentacije. Pregledali smo novo evropsko in ameriško zakonodajo in ocenili razlike med njima. Po pregledu in primerjavi vsebine evropskih in ameriških smernic za implementacijo, smo pridobili informacije o vpeljavi smernice v farmakopeje. Sproti smo preverjali ujemanje med zahtevami, navedenimi v lokalnih smernicah in stanjem v ustreznih farmakopejah, kjer se je implementacija izkazala kot težavna.

Informacije o pogledih industrije na vpeljavo konceptov opisanih v ICH Q3D smo pridobili z ročnim iskanjem predstavitev, povzetkov, posnetkov, posterjev in drugih javno dostopnih gradiv z različnih kongresov in seminarjev na to tematiko.

Prepoznali smo, da največjo težavo predstavlja izvedba ocene tveganja, ki je za marsikateri razvojni tim izziv, saj gre za nov in precej drugačen pristop od doslej uporabljanega. Tudi pred datumom implementacije (1. januar 2018) je še vedno ostalo nekaj odprtih dilem s področja priprave ocene tveganja, nerazjasnjena je tudi prihodnost kontrole snovi z veliko

naravno variabilnostjo, pri kateri bo ključno vlogo igrala komunikacija med dobaviteljem in proizvajalcem končnega izdelka.

Ugotovili smo, da sama smernica ne podaja univerzalnih napotkov, ki bi bili uporabni v vseh situacijah, ampak le zahteve, katerim naj izdelek ustreza. V času implementacije se bo zato pokazala razlika med proizvajalci, ki svoj izdelek bolj ali manj poznajo in obvladajo, in tistimi, ki tega ne ali premalo poznajo.

Z odzivi regulatornih oblasti na nove registracijske vloge in pri dopolnitvah starih, ki bodo vsebovale informacije o elementnih nečistotah, bodo dileme postajale bolj jasne in bo zato tudi priprava zadevne dokumentacije za končni izdelke – zdravila – postala jasna in konkretna.

Ključne besede: elementne nečistote, implementacija, ICH Q3D, smernica, regulativa

Abstract

New ICH guideline relating to elemental impurities has presented the pharmaceutical industry with new challenges.

ICH Q3D presents a new, risk-based approach to assess the potential presence of elemental impurities in drug products. The guideline replaces outdated non-specific 20th century wet chemistry “heavy metal” limit tests by introducing toxicologically relevant permitted daily exposure (PDE) limits for individual elements. ICH is intended to focus on final drug product quality, but the actual risk assessment will address all aspects of a drug product manufacture. All factors that present a potential risk such as API, excipients, container-closure systems, water, equipment... should be assessed and/or quantified.

We have determined, that the most significant challenges are related to the practical implementation of the guideline on various markets. We studied and evaluated process of the implementation and identified key issues pharmaceutical industry is facing when preparing regulatory documentation. We have reviewed European and American legislation and assessed the differences. We have assessed European and American guidelines for implementation of the new concept and monitored implementation process in the pharmacopoeias, which has proven to be quite challenging.

As a main source of information on industry view of the risk-based approach to elemental impurities publicly available material from different congresses and conferences was used.

We have recognized that preparing a scientific risk assessment presents a crucial challenge for many development teams. Even days before implementation date (January 01, 2018) many unresolved questions remained, including preparation of risk assessment and future of materials with variable levels of elemental impurities, where communication between drug product manufacturers and ingredient suppliers will play a key role.

The guideline alone does not provide a universal plan, which is applicable in all situations but only requirements, the product should meet. During process of implementation

differences between drug product manufacturers will show based on their knowledge of their products.

With responses of regulatory authorities to new submissions and supplements to existing submissions the questions will resolve gradually, and preparation of regulatory documentation for drug product manufacturers will be less complicated.

Keywords: elemental impurities, ICH Q3D, guideline, regulatory

Seznam okrajšav

Okrajšava	Razlaga (izvorna razlaga)
-----------	---------------------------

AES	Atomska emisijska spektroskopija (Atomic Emission Spectroscopy)
API	Zdravilna učinkovina (Active Pharmaceutical Ingredient)
ASMF	Glavni dosje o zdravilni učinkovini (Active Substance Master File)
CEP	Certifikat ustreznosti monografiji evropske farmakopeje (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia)
CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CVMP	Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)
EDQM	Evropski direktorat za kakovost zdravil (European Directorate for the Quality of Medicines)
EEA	Evropski gospodarski prostor (European Economic Area)
EFPIA	Evropska zveza farmacevtske industrije in združenj (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)
EFTA	Evropski sporazum o prosti trgovini (European Free Trade Association)
EI	Elementne nečistote (Elemental Impurities)
EMA	Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency)
EU	Evropska Unija (European Union)
FAAS	Plamenska absorpcijska spektroskopija (Flame Atomic Absorption Spectroscopy)
FDA	Ameriška uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration)
FDF	Končna farmacevtska oblika (Finished Dosage Form)
GFAAS	Atomska absorpcijska spektroskopija v grafitni peči (Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy)
GMP	Dobra proizvodna praksa (Good Manufacturing Practice)
ICH	Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

Okrajšava Razlaga (izvorna razlaga)

ICP-MS	Masna spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)
ICP-OES	Optična emisijska spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy)
IFPMA	Mednarodno združenje farmacevtskih proizvajalcev (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers)
IPEC	Mednarodni svet za farmacevtske pomožne snovi (International Pharmaceutical Excipients Council)
JPMA	Japonsko združenje farmacevtskih proizvajalcev (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association)
LOD	Meja detekcije (Limit of Detection)
LOQ	Meja kvantifikacije (Limit of Quantitation)
MHLW	Japonsko ministrstvo za zdravje, delo in socialno varstvo (Ministry of Health, Labour and Welfare)
NAA	Nevtronska aktivacijska analiza (Neutron activation analysis)
PANDRH	Pan-ameriško združenje za harmonizacijo regulacije zdravil (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization)
PDE	Dovoljena dnevna izpostavljenost (Permitted Daily Exposure)
PhRMA	Združenje raziskovalcev in proizvajalcev Amerike (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)
PMDA	Agencija za zdravila in medicinske pripomočke (The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (Japonska)
TGA	Avstralska agencija za zdravila (Therapeutic Goods Administration)
VICH	Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet veterinarskih zdravil (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)
XRF	Rentgenska fluorescenčna spektrometrija (X-ray fluorescence)
ZDA	Združene države Amerike (United States of America)

1 UVOD

1.1 Regulatorne oblasti

Regulatorni organi v državi so odgovorni, da pacientom kot je le mogoče hitro zagotovijo visoko kakovostna, varna in učinkovita zdravila. Nadzor zdravil se izvaja med vsemi fazami življenjskega cikla zdravila. Skrbno so regulirani procesi proizvodnje, distribucije, promocije in uporabe. Kljub temu, da imajo vsi regulatorni organi po vsem svetu enake cilje, nimajo vsi enakega pristopa pri dodeljevanju dovoljenja za promet zdravil. Farmacevtski trg lahko glede na razlike v zahtevah držav in interes za trženje razdelimo v dve večji skupini:

(a) Regulirani trgi

Regulirani trgi vključujejo tiste države, kjer so smernice in zakonodaja na področju zdravil že zelo definirani in so zaradi svoje velikosti in večje kupne moči bolj zanimivi za industrijo. V to skupino med drugim prištevamo:

- Združene države Amerike (ZDA), ki so pod nadzorom Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration – FDA),
- Evropski gospodarski prostor, ki je pod nadzorom Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency – EMA) in
- Japonsko, ki je pod nadzorom Agencije za zdravila in medicinske pripomočke (The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA).

(b) Trgi v oblikovanju

Trgi v oblikovanju vključujejo ostale države in regije po svetu, ki zaostajajo pri pripravi natančno opredeljenih smernic in zakonodaje o zdravilih, a se nekatere zelo hitro razvijajo in bodo verjetno v prihodnosti dohitele nivo reguliranih trgov. Poimenujemo jih s skupnim imenom “Preostali svet” (Rest of the World). V to skupino vključujemo na primer:

- Latinska Amerika, posebej Brazilija,
- Rusija,
- Indija,
- Kitajska in
- Južna Afrika.

1.1.1 Združene države Amerike

ZDA so eden izmed glavnih trgov za farmacevtsko industrijo. FDA v okviru Ministrstva Združenih držav za zdravje in človeške vire ureja sistem odobritve zdravil v ZDA s pomočjo šestih centrov za zdravila. FDA je nastala kot razširitev ameriškega patentnega urada za varstvo potrošnikov sredi 19. stoletja in je bila prvotno zadolžena za zagotavljanje skladnosti med oglaševanimi učinki zdravil in njihovo dejansko učinkovitostjo. Z zveznim zakonom o živilih, zdravilih in kozmetiki iz leta 1938, je agencija dobila širša pooblastila in zadolžitve, da pacientom zagotovijo ne le učinkovita, ampak tudi varna zdravila. Kljub regulatornim spremembam, ki jih je FDA uvedla za olajšanje prehoda zdravil od ideje do trga, se pristojnosti in postopki agencije niso bistveno spreminjali od sedemdesetih let prejšnjega stoletja, zato se med strokovno javnostjo pojavljajo mnenja, da je trenutni sistem pretirano rigid. Sam postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom traja dlje kot v Evropi, saj se FDA osredotoča na področje proučevanja varnosti zdravil na račun hitre dostopnosti zdravil pacientom (1).

Združene države Amerike so vzpostavile strogo centraliziran postopek pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom preko ene same agencije. V ZDA se vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vloži na CDER (Center for Drug Evaluation and Research), in je dveh vrst:

- **Vloga za inovatorska zdravila (New Drug Application – NDA):**

Ko farmacevtsko podjetje ustvari novo oziroma inovativno zdravilo, mora za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom FDA dokazati, da je to ustrezno kakovostno, varno in učinkovito. V pregled in presojo podajo celovito in podrobno analizo podatkov o kemijskih in fizikalnih lastnostih izdelka in njegovih sestavin, pakiranju in označevanju, predkliničnih in kliničnih študijah, metodah izdelave, itd. Proces je drag in zahteven, a je po pridobitvi dovoljenja za promet pacientom na voljo prej še ne dostopno zdravilo (2).

- **Skrajšana vloga za generična zdravila (Abbreviated New Drug Application – ANDA):**

Vloga za generična zdravila se imenuje “skrajšana”, ker vanjo ni potrebno vključiti predkliničnih in kliničnih študij, s katerimi bi ugotovili varnost in učinkovitost. Namesto tega mora vlagatelj za generični izdelek znanstveno dokazati, da je njegov proizvod bioekvivalenten referenčnemu. Po odobritvi dovoljenja je tako pacientom na voljo varna, učinkovita in cenovno ugodna alternativa inovativnega zdravila (2).

1.1.2 Evropa

Tudi Evropa ima enega najbolj cenjenih regulatornih sistemov na svetu. EMA je decentralizirano telo Evropske unije, katerega sedež se v času pisanja te naloge še nahaja v Londonu, bo pa v naslednjem letu prestavljen v Amsterdam. Ustanovljena je bila leta 1995 s sredstvi EU, farmacevtske industrije in držav članic, da bi uskladila procese regulatornih agencij v državah članicah in tako poenostavili postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v državah, ki sestavljajo evropski trg (3). Evropski trg sestavlja 28 držav članic Evropske Unije: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka, Danska, Estonija, Finska, Francija, Hrvaška, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno kraljestvo in dodatno še treh držav, ki pa so le članice Evropskega sporazuma o prosti trgovini (EFTA) – Islandija, Norveška in Liechtenstein, ki skupaj tvorijo Evropski gospodarski prostor (4). Za evropske države, v katerih velja zakonodaja evropske unije, bomo zaradi poenostavitve v nadaljevanju naloge uporabljali okrajšavo EU.



Slika 1: Zemljevid evropskega gospodarskega prostora. Povzeto po (3)

Evropska unija ureja odobritev dovoljenja za promet z zdravili preko centralne agencije EMA in mreže decentraliziranih agencij v vseh državah članicah, ki omogočajo štiri različne postopke za registracijo. Proizvajalec se lahko glede na tip zdravila in svoje

preference odloči, katero pot bo izbral. Tako sta omogočeni tudi pridobitev dovoljenja v več ali vseh državah hkrati in zmanjšani stroški za proizvajalca zdravil. Vrste postopkov za pridobitev dovoljenja so:

- **Centralizirani postopek:**

Po odobritvi pridobijo enotno evropsko dovoljenje za promet s strani Evropske komisije, ki je zavezujoča v vseh državah članicah. Ta postopek je obvezen za zdravila za zdravljenje javnozdravstvenih problemov, kot so zdravila za HIV/AIDS, onkološka zdravila, zdravila za diabetike, zdravila za nevrodegenerativne motnje, avtoimunske bolezni in virusne bolezni.

- **Postopek vzajemnega priznavanja:**

Temelji na načelu priznavanja že obstoječe nacionalne odobritve za promet s strani ene ali več držav članic.

- **Decentralizirani postopek:**

Uporablja se za zdravila, ki še v nobeni državi članici niso prejela dovoljenja za promet z zdravilom, in ne želijo uporabiti centraliziranega postopka ali izdelek ni upravičen do centraliziranega postopka.

- **Nacionalna dovoljenja za zdravila:**

Na voljo je tudi nacionalni postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, ki se nato tržijo samo v posamezni državi članici (5).

1.1.3 Japonska

Za nadzor zdravil in medicinskih pripomočkov in spremljanje njihove varnosti za uporabnike po prihodu na trg je na Japonskem zadolžena vladna organizacija PMDA. PMDA je del Ministrstva za zdravje, delo in socialno varstvo (MHLW), ki obvladuje širok spekter dejavnosti, od odobritvenih pregledov do prodajnega nadzora.

Japonska je center nekaterih najsodobnejših znanstvenih raziskav in eden izmed treh največjih trgov za farmacevtske izdelke na svetu, a se njihov trg zdravil od evropskega in ameriškega značilno razlikuje s kulturnega in jezikovnega vidika. Jezikovne ovire velikokrat otežujejo razumevanje dolgotrajnega in zahtevnega postopka odobritve novih zdravil tujim proizvajalcem. Na oblikovanje trenutnega regulatornega sistema je hkrati vplival kulturno pogojen skepticizem do generičnih zdravil, zaradi strahu pred zmanjšano

varnostjo ali učinkovitostjo le-teh in naklonjenost poznanim lokalnim zdravilom. Glavne licence, potrebne za proizvodnjo, uvoz in trženje zdravil na Japonskem, so naslednje:

- **Licenca za trženje za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (Marketing Business Licence for Marketing Authorisation Holder):**

Namen licence je dokazati, da je imetnik dovoljenja zmožen odgovorne proizvodnje, nadzora kakovosti in nadzora trženja farmacevtskih izdelkov.

- **Dovoljenje za izdelavo zdravil (Manufacturing Business Licence):**

Dokazuje, da ima proizvajalec primerne zmogljivosti za proizvodnjo zdravil.

- **Akreditacija za tuje proizvajalce (za zdravila, proizvedena v tujini) (Accreditation for Foreign Manufacturer (of drugs manufactured overseas)):**

Tako kot licenca domačega proizvajalca je akreditacija tujega proizvajalca potrebna za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo/trženje zdravila ali za uvoz zdravilne učinkovine na Japonsko. Vlogo pregleda PMDA in rezultate presoje poroča ministrstvu za zdravje, delo in socialno varstvo, ki izda akreditacijo.

- **Dovoljenje za promet z zdravilom (Marketing Authorisation):**

Se pridobi po tem, ko so zbrani podatki v zvezi s kakovostjo, učinkovitostjo in varnostjo zdravil pregledani in odobreni s strani PMDA (ministrstva za zdravje, delo in socialno varstvo) (6).

1.2 Nečistote

Kot del dokumentacije, ki podpira vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, mora vlagatelj vložiti podporno dokumentacijo, s katero dokazuje, da je zdravilo ustrezne kakovosti in da je varno. Pomemben del teh dokumentov so tudi informacije o prisotnosti morebitnih nečistot v zdravilu. Te ICH v svojih smernicah Q3A opredeli kot katerokoli sestavino zdravilne učinkovine, ki ni kemično definirana kot zdravilna učinkovina (API) in vpliva na njeno čistost. Podobno opredelitev smernica Q3B postavi tudi za končno farmacevtsko obliko (FDF), pri kateri je nečistota vsaka sestavina zdravila, ki ni kemično definirana kot učinkovina ali pomožna snov (7). Smernica Q3C pa obravnava rezidualna topila. Tako se vsak tuj material, ki je prisoten v zdravilni učinkovini ali v FDF, opredeljuje kot nečistota, tudi če je popolnoma inerten ali če ima izboljšane farmakološke lastnosti.

ICH smernica Q3A razdeli nečistote v naslednje kategorije (8):

- **Organske nečistote:**

- Vhodni materiali,
- Stranski produkti,
- Intermediati,
- Razgradni produkti in
- Reagenti, ligandi in katalizatorji.

Najpogosteje se pojavijo med procesi sinteze, čiščenja in shranjevanjem.

- **Anorganske nečistote:**

- Reagenti, ligandi in katalizatorji,
- Težke kovine ali ostali ostanki kovin,
- Anorganske soli in
- Ostali materiali (npr. oglje, filtracijska sredstva).

Najpomembnejši vir nečistot je nepopolno očiščenje katalizatorjev.

- **Rezidualna topila:**

So nečistote, ki ostanejo kot posledica uporabe topil v postopku izdelave učinkovine, pomožne snovi ali industrijsko izdelanega zdravila in jih v postopkih čiščenja ni mogoče popolnoma odstraniti (9). Na temo rezidualnih topil obstaja tudi ICH smernica Q3C *Impurities: Residual Solvents*. Ta priporoča uporabo manj toksičnih topil pri farmacevtskih procesih in določa dovoljene vrednosti za njihove ostanke v farmacevtskih izdelkih (10).

Varnost in kakovost zdravila tako nista odvisna le od toksikoloških značilnosti same zdravilne učinkovine, ampak tudi od nečistot, ki so v zdravilu prisotne, zato so njihova identifikacija, kvantifikacija in nadzor v zdravilni učinkovini in v končni farmacevtski obliki pomemben del razvoja zdravil in regulatorne presoje. Nečistote se lahko tvorijo pod vplivom toplote, svetlobe, oksidantov, kovinskih nečistot v sledeh, sprememb v pH formulacije, interakcij z ovojnino, pomožnimi snovmi in ostalimi zdravilnimi učinkovinami (11).

Izvor in količina nečistot sta odvisni od več različnih faktorjev – na primer dve različni sintezni poti zdravilne učinkovine imata lahko zelo različen profil nečistot, sama količina nečistot je odvisna od reakcijskih pogojev pri sintezi, med različnimi proizvajalci in tudi

med različnimi izvori vhodnih spojin (vstopne surovine, reagenti, topila) prihaja do razlik v kakovosti. Na profil nečistot vplivajo tudi pogoji pri procesih izdelave določene farmacevtske oblike, predhodno čiščenje opreme, uporaba določene stične ovojnine in pogoji pri transportu in skladiščenju končnega zdravila. Nivo nečistot, ki so razkrojni produkti, v času roka uporabe tudi narašča.

1.2.1 Predstavitev problematike nečistot v regulatorni dokumentaciji

Oskrba s kakovostnimi, varnimi in učinkovitimi zdravili je osnovno načelo pri razvoju zakonodaje in smernic s področja nečistot. Vse nečistote moramo učinkovito odstraniti, saj ostanki v API, pomožnih snoveh in FDF niso zaželeni.

Proizvajalec mora zato v dosjeju navesti nečistote, ki so jih opazili med proizvodnjo ali med stabilnostnimi študijami, izvedenimi na zdravilu. Povzeti mora vse laboratorijske teste, ki so bili izvedeni za odkrivanje nečistot v novem zdravilu, in rezultate testiranja serij, proizvedenih med razvojnim procesom, in serij, ki so bile proizvedene po predlaganem komercialnem procesu. Razkrojni produkti so nečistote, ki nastanejo kot posledica kemične spremembe učinkovine zaradi zunanjih vplivov, kot so svetloba, temperatura, pH, vlaga, ali zaradi reakcije z drugimi snovmi, vključno z ovojno. Nastajajo pri stabilnostnih študijah in jih je potrebno kvantitativno določiti in preveriti, ali je njihova količina znotraj mejnih vrednosti za identifikacijo ali kvalifikacijo, ki so navedene v ICH smernici Q3B (9).

Kakovost zdravil z vidika vsebnosti nečistot je za farmakopejske substance predpisana v monografijah, kjer lahko najdemo nabor testov, namenjenih identifikaciji in kvantifikaciji nečistot, ki se predvidoma lahko najdejo v določeni API ali FDF. Če na API ali FDF opravimo dodatne teste, ali modificiramo farmakopejski postopek, moramo proces dela natančno opisati v analitskem postopku. Analitski postopek mora biti validiran, saj tako pokažemo, da z njim ustrezno določamo vsebnost nečistot (11).

Večina držav na svetu ima vzpostavljeno zakonodajo na področju farmacevtskih izdelkov. V praksi je zato pomembno, da poznamo specifične v smernicah in normah posameznih držav oziroma regulatornih regij, kjer želimo vložiti vlogo za promet z zdravilom in analizirati razlike in podobnosti med regulatornimi zahtevami in farmacevtskimi zakonodajami različnih držav sveta, saj le tako lahko pripravimo ustrezno dokumentacijo,

ki pokriva čim širši spekter držav. Izdelava enega samega registracijskega dosjeja, ki bi ustrezal vsem zahtevam, je praktično nemogoča, zato se pojavljajo močne težnje k globalni harmonizaciji reguliranja zdravil (12).

1.3 Zakonodajne zahteve

1.3.1 Zakonodajne zahteve elementnih nečistot skozi čas

Zaradi vprašljive varnosti je potencialna prisotnost kovinskih nečistot v farmacevtskih izdelkih stalna skrb tako farmacevtske industrije kot regulatornih organov. Skozi zgodovino so največ pozornosti med kovinskimi nečistotami imele težke kovine, ki so bile nadzorovane z enostavnimi testi mokre kemije. Ker ima test nekaj pomanjkljivosti, s časom pa se je tudi povečala dostopnost mnogo bolj specifičnih in občutljivih instrumentov in tehnik (npr. optična emisijska spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo - ICP-OES, masna spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo - ICP-MS, rentgenska fluorescenčna spektrometrija - XRF), so regulatorni organi in farmacevtska industrija začeli z iskanjem boljših rešitev za nadzor teh nečistot.

Ameriška farmakopeja (the United States Pharmacopeia – USP) je tako leta 1995 objavila članek ali “stimuli article”, ki se je osredotočal na specifične težave povezane z limitnim testom za težke kovine, opisanim v farmakopejski monografiji <231> *Heavy metals* (13). Članek je izpostavil, da se lahko približno 50 % kovin izgubi pri procesu žarjenja, da živo srebro, ki je zelo toksično, ni bilo zaznano v nobenem izmed testiranih vzorcev, da so razlike med posameznimi analitiki (vpliv človeškega faktorja na rezultate analize), da razlike med farmakopejami rezultirajo v razlikah v specifikacijah, in da je veljavnost rezultatov, pridobljenih po postopkih opisanih v USP, japonski farmakopeji ali evropski farmakopeji (European Pharmacopoeia – Ph.Eur.) zato vprašljiva. Poleg tega test težkih kovin ni selektivna analitska metoda, ki bi določila nivo posamezne nečistote. Drugi članek, objavljen leta 2000, že predlaga uvedbo masne spektrometrije z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS), kot alternativo stari metodi <231>, (14) tretji članek iz leta 2004 pa prvič predlaga tudi kar opustitev testa za težke kovine (15). Leta 2008 USP začne z razvojem novih monografij USP <232> *Elemental Impurities – Limits* in USP <233> *Elemental Impurities – Procedures*, ki naj bi nadomestili <231>. V monografijah so predlagane “dovoljene dnevne izpostavljenosti” (Permitted Daily Exposure – PDE) za

peroralno in parenteralno aplikacijo za širok nabor elementov, in celosten pristop k oceni tveganja, s predvideno implementacijo maja 2014.

Vzporedno z USP je z načrtovanjem sprememb začela tudi EMA. Leta 1998 se je začela priprava osnutka nove smernice: *Specification Limits for Residues of Metal Catalysts*, ki je nato postala osnova za ICH Q3D. Ta smernica je že predvidevala koncentracijske meje in uvajala PDE za peroralne, parenteralne in inhalacijske farmacevtske oblike za 14 elementov (Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, V, Ni, Cr, Cu, Mn, Zn, Fe) (16). Smernica je začela veljati za nove produkte septembra 2008, za že obstoječe produkte pa je bila predvidena implementacija do septembra 2013. Žal so se med pristopoma obeh agencij pojavila precejšnja razhajanja, ki jih je bilo potrebno pri pripravi registracijske dokumentacije obravnavati – tako pri naboru elementov, kot pri samem področju obravnave smernic.

1.3.2 ICH

Ena izmed glavnih pobudnikov globalne harmonizacije na področju regulacije zdravil je Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi. Podobno velja tudi za zdravila v veterinarski medicini, VICH. Je projekt, ki povezuje regulatorne oblasti EU, JP in ZDA in strokovnjake s področja farmacevtske industrije v teh treh regijah. Njihov namen je obravnava znanstvenih in tehničnih vidikov pri registraciji farmacevtskih izdelkov, da bi zmanjšali ali preprečili podvajanje testiranja med raziskavami in razvojem novih zdravil. Harmonizacija zahtev bi zmanjšala neekonomično uporabo človeških, živalskih in materialnih virov in zmanjšala nepotrebna podaljševanja pri globalnem razvoju in dostopnosti novih zdravil, in da se seveda zato ne bi zmanjšala kakovost, varnost ali učinkovitost zdravil in posredno raven javnega zdravja (17).

Upravni organ ICH je pripravljalni odbor, ki vključuje predstavnike treh ustanovnih regij: evropske (EMA, Evropska zveza farmacevtske industrije in združenj (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA), japonske (MHLW, Japonsko združenje farmacevtskih proizvajalcev (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association JPMA)) in ameriške (FDA, Združenje raziskovalcev in proizvajalcev Amerike (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America – PhRMA)), predstavnike Kanade (Health Canada), Švice (Swissmedic), Brazilije (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

– ANVISA), Kitajske (The China Food and Drug Administration – CFDA) in Koreje (Ministry of Food and Drug Safety – MFDS). Kot opazovalke so v njegovo delo vključene še druge različne regulatorne, upravne in zakonodajne organizacije, na primer Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization – WHO), Mednarodno združenje farmacevtskih proizvajalcev (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers – IFPMA), Evropski direktorat za kakovost zdravil (European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM), Pan-ameriško združenje za harmonizacijo regulacije zdravil (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization – PANDRH), Avstralska agencija za zdravila (Therapeutic Goods Administration – TGA), itd. Dodatne zainteresirane organizacije se lahko vključijo in sodelujejo v dejavnostih strokovne delovne skupine, če je to potrebno (18).

Na področju farmacevtskih izdelkov je po različnih državah na svetu vzpostavljena različna zakonodaja. V praksi je zato pomembno, da poznamo specifične v smernicah in zahtevah posameznih držav oziroma regulatornih regij, kjer želimo pridobiti dovoljenje. To znanje omogoča analizo razlik in podobnosti med regulatornimi zahtevami in farmacevtskimi zakonodajami različnih držav sveta, saj lahko le tako pripravimo ustrezno dokumentacijo, ki pokriva čim širši spekter držav.

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom mora vlagatelj pripraviti regulatorni dosje, ki je skupek dokumentacije, ki dokazuje, da je zdravilo primerne kakovosti, varno in učinkovito za predvideno uporabo. Vsebuje tudi administrativne podatke, podporno dokumentacijo in vzorce končnega izdelka, nečistot, standardov ali reagentov, ki so potrebni za analizo končnega izdelka. Vsebina in oblika dokumentacije morata slediti pravilom, ki jih določijo pristojni organi. Dosjeji pogosto obsegajo več tisoč strani, zato je ICH leta 1990 začela z uvajanjem standardov za elektronsko izmenjavo in vlaganje dokumentov, saj je posredovanje velike količine informacij v elektronski obliki učinkovitejše in hitreje. Hkrati se je pojavila tudi potreba s strani industrije po vpeljavi poenotenega formata za vlaganje elektronskih vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki bi bile primerne tako za FDA kot tudi za druge velike trge. Od leta 2003 je v ICH regijah (EU, ZDA, JP) tako uveljavljen skupni format CTD (Common Technical Document), ki v vlogi podaja vse informacije hkrati pa vsaka izmed regulatornih oblasti ohrani svoje visoke standarde za vrednotenje izdelkov (19).

ICH veliko prispeva k poenotenju regulacije izdelave zdravil tudi s pripravo harmoniziranih smernic, ki so namenjene širši strokovni javnosti. Vsebujejo priporočila na področju kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil, ki so namenjena za implementacijo v vseh treh ICH regijah (EU, ZDA, JP) in postavljajo zgled ostalim trgov.

1.3.3 Skupine ICH smernic

ICH razdeli smernice v štiri večje tematske skupine:

Q – Kakovost (Quality):

Na področju kakovosti predstavlja ključne mejnike usklajevanje izvajanja študij stabilnosti, opredelitev ustreznih mej za testiranje nečistot in prožnejši pristop k farmacevtski kakovosti, ki temelji na obvladovanju tveganj in dobri proizvodni praksi (Good Manufacturing Practice – GMP) (20).

S – Varnost (Safety):

ICH je pripravil obsežen nabor varnostnih smernic za odkrivanje potencialnih tveganj, kot so rakotvornost, genotoksičnost in reproduktivna toksičnost. Nedavni preboj je bila neklinična strategija preizkušanja za ocenjevanje povezave med zdravilom in podaljšanjem intervala QT, saj je ravno ta v zadnjih letih postala najpomembnejši vzrok za umik zdravil s trga (21).

E – Učinkovitost (Efficacy):

Na področju učinkovitosti se ICH osredotoča na klinična preizkušanja in njihovo načrtovanje, izvajanje, varnost in poročanje o rezultatih. Vključuje tudi nove vrste zdravil, pridobljenih iz biotehnoloških procesov, in uporabo tehnik farmakogenetike in farmakogenomike (22). Ena izmed pomembnejših smernic iz te skupine je smernica ICH E6 za dobro klinično prakso (GCP), ki je postala globalni *de facto* standard za izvajanje kliničnih preskušanj (23).

M – Multidisciplinarne (Multidisciplinary):

Opisuje multidisciplinarne teme, ki ne sodijo samo v eno izmed ostalih treh kategorij: kakovost, varnost ali učinkovitost. Vključuje ICH medicinsko terminologijo (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA), skupni tehnični dokument (Common Technical Document – CTD) in razvoj elektronskih standardov za prenos regulatornih podatkov (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information – ESTRI) (24).

ICH Q smernice, ki govorijo o kakovosti zdravil, se delijo v dvanajst skupin, glede na tematiko, ki jo obravnavajo.

Preglednica 1: Seznam ICH Q smernic

Oznaka smernice	Naslov smernice
1A–Q1F	Stabilnost
Q2	Validacija analitskih metod
Q3A–Q3D	Nečistote
Q4–Q4B	Farmakopeje
Q5A–Q5E	Kakovost biotehnoloških izdelkov
Q6A–Q6B	Specifikacije
Q7	Dobra proizvodna praksa (GMP)
Q8	Farmacevtski razvoj
Q9	Obvladovanje tveganj kakovosti
Q10	Farmacevtski sistem kakovosti
Q11	Razvoj in izdelava zdravilnih učinkovin
Q12	Upravljanje življenjskega cikla zdravil

Skupina smernic Q3, ki obravnavajo nečistote, je sestavljena iz 4 smernic:

- Q3A Nečistote v novih aktivnih substancah za zdravila,
- Q3B Nečistote v novih končnih izdelkih,
- Q3C Rezidualna topila in
- Q3D Elementne nečistote.

1.3.4 Postopek za pripravo novih ICH smernic

Formalni postopek ICH za pripravo novih harmoniziranih smernic je večstopenjski proces, sestavljen iz 5 korakov. Postopek se začne s pripravo koncepta in poslovnega načrta, ki ga mora odobriti skupščina ICH. Nato se sestavi strokovna delovna skupina (Expert Working Group – EWG), ki razvije osnutek smernice, ki se potem preko naslednjih korakov zaključi z implementacijo harmonizirane smernice v ICH regijah. Posamezni koraki so opisani v naslednjih odstavkih.

Korak 1: Ustvarjanje soglasja

EWG sodeluje pri pripravi soglasnega osnutka tehničnega dokumenta, ki temelji na ciljih, določenih v konceptu. Vmesna poročila o napredku osnutka se redno posredujejo

skupščini. Ko se strokovnjaki v okviru EWG strinjajo o osnutku, ga potrdijo s svojimi podpisi in predložijo v presojo skupščini.

Korak 2a: Potrditev soglasja o tehničnem dokumentu

Korak 2a je dosežen, ko se skupščina na podlagi poročila EWG strinja, da obstaja zadostno znanstveno soglasje glede tehničnih in strokovnih vprašanj, in odobri prehod osnutka na naslednjo stopnjo.

Korak 2b: Sprejetje osnutka smernice s strani regulatornih članov

Na podlagi tehničnega dokumenta regulatorni člani ICH sprejmejo ukrepe, za katere menijo, da so potrebni za pripravo osnutka smernice. Korak 2b je dosežen, ko regulatorni člani potrdijo osnutek smernice.

Korak 3: Regulatorno posvetovanje in razprava

Korak 3 se odvija v treh različnih fazah: regulatorno posvetovanje, razprava in dokončanje osnutka smernic za 3. korak.

Faza I: Regionalno regulatorno posvetovanje: Smernica, ki vsebuje znanstveno soglasje, zapusti proces ICH in postane predmet običajnega obsežnega regulatornega posvetovanja v regijah ICH. Regulatorni organi in industrijska združenja v drugih regijah lahko predložijo pripombe na osnutek sekretariatu ICH.

Faza II: Razprava o pripombah regionalnega posvetovanja: Po pridobitvi vseh pripomb iz postopka posvetovanja EWG obravnava prejete pripombe in jih upošteva pri pripravi vmesnega dokumenta, ki se imenuje Izvedenski osnutek smernic v tretjem koraku.

Faza III: Dokončanje Izvedenskega osnutka smernic v tretjem koraku: Strokovnjaki za regulativo potrdijo Izvedenski osnutek smernic v tretjem koraku, in ga predložijo v presojo regulatornim članom skupščine.

Korak 4: Sprejetje usklajene smernice ICH

Korak 4 je dosežen, ko se skupščina strinja, da obstaja dovolj veliko soglasje glede osnutka smernice. Dokončni dokument za četrti korak sprejmejo regulatorni člani ICH.

Korak 5: Izvedba

Po doseženem koraku 4 se usklajena smernica premakne v zadnjo fazo postopka, ki je regulatorna izvedba. Ta korak se izvaja v skladu z istimi nacionalnimi / regionalnimi postopki, ki veljajo za druge regionalne regulatorne smernice in zahteve v regijah ICH (25).

Tako je seveda potekal tudi razvoj smernice ICH Q3D. Na zahtevo proizvajalcev, ki so si želeli mednarodne harmonizacije mej za nadzor elementnih nečistot (Elemental Impurities – EI) v farmacevtskih izdelkih, je ICH na podlagi objavljenega koncepta (ICH Concept Paper) oktobra 2009 ustanovil EWG (26). EWG sestavljajo strokovnjaki s področja kemije in toksikologije, zastopanih je vseh šest članov organizacijskega odbora ICH (FDA, PhRMA, EMA, EFPIA, MHLW, JPMA) in tudi članice opazovalke (EFTA, WHO, Health Canada...). Vključeni so tudi predstavniki treh globalno najpomembnejših farmakopej (Ph.Eur., USP, in JP), da bi poenostavili usklajevanje med farmakopejami in regulatornimi oblastmi.

Usklajevanje različnih idej in pričakovanj je bilo zahtevno, zato je EWG dosegla Korak 2b šele v juniju 2013, ko je bil osnutek poslan v regulatorni posvet članicam. Takrat sta tudi EMA in USP odložili implementacijo *Specification Limits for Residues of Metal Catalysts* in poglavij USP <232> *Elemental Impurities – Limits* in USP <233> *Elemental Impurities – Procedures*, dokler Q3D ni bil zaključen. Celoten postopek finalizacije smernice Q3D je trajal kar pet let, saj so jo članice ICH potrdile šele decembra 2014, kar predstavlja pomembno prelomnico v časovnici smernice, saj pomeni začetek procesa implementacije. Takrat je bila tudi ustanovljena ICH IWG (Implementation Working Group), ki jo sestavlja širok nabor predstavnikov regulatornih oblasti, industrije in farmakopej. Njihova naloga je priprava gradiva za usposabljanje, ki bi olajšalo implementacijo smernice v prakso. V ta namen so pripravili 10 modulov, s katerimi so zagotovili osnovne usmeritve in principe za vzpostavitev strategije za nadzor nad elementnimi nečistotami v farmacevtskih izdelkih tekom celotnega življenjskega cikla izdelka (27). Gradivo je bilo objavljeno marca 2016 (28).

2 NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je kritično ovrednotenje vpeljave nove smernice ICH Q3D o elementnih nečistotah v evropsko in ameriško zakonodajo.

Primerjali bomo zahteve regulatornih organov (EMA, FDA), ki so jih za elementne nečistote postavili na podlagi nove smernice in kako se te odražajo v farmakopejah (Ph.Eur. in USP).

Opredelili bomo potencialne probleme, s katerimi se industrija sooča pri pripravi registracijske dokumentacije, in ugotovili, ali smernica da dovolj informacij za harmonizirano implementacijo na različnih trgih.

Ob tem bomo ovrednotili različne tipe analitskih tehnik, ki se lahko uporabljajo za določanje elementnih nečistot.

3 MATERIALI IN METODE

V namenu magistrske naloge smo definirali štiri ključna raziskovalna vprašanja oziroma teme, ki smo jih na različne načine preučevali v magistrski nalogi.

3.1 Primerjava zahtev regulatornih organov (EMA, FDA), ki so jih za elementne nečistote postavili na podlagi nove ICH smernice

Informacije o aktualni zakonodaji smo pridobili s pregledom spletnih strani regulatornih organov v posamezni regiji in ICH organizacije:

EMA	www.ema.europa.eu
FDA	www.fda.gov
ICH	www.ich.org
JPMA	www.jpma.or.jp/english

Zajeli smo javno dostopne podatke v obdobju med januarjem 2014 in decembrom 2017, saj je bila v tem obdobju, po navodilih ICH, predvidena izvedba faze implementacije smernice ICH Q3D. Za iskanje smo uporabili ključne besede: “elemental impurities”, “ICH Q3D”, “heavy metals”. Sprva smo nameravali preučiti implementacijo v vseh treh ICH regijah (Evropa, ZDA in Japonska), a ker je Japonska že z implementacijo konceptov za nova zdravila pričela z zamikom (april 2017), datum implementacije za že obstoječa zdravila pa še ni znan, smo se odločili da se v nalogi osredotočimo le na Evropo in ZDA.

Pridobili smo podatke o izdanih regionalnih smernicah za zdravila za humano rabo (*Implementation strategy of ICH Q3D guideline, Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation* in *FDA Guidance on Elemental Impurities in Drug Products – Guidance for Industry*) in primerjali tako vsebino kot tudi samo besedilo smernice za implementacijo z besedilom osnovne ICH Q3D smernice. Nato smo primerjali še vsebino evropskih in ameriških smernic med seboj in povzeli ključne razlike.

3.2 Primerjava odražanja zahtev regulatornih organov v farmakopejah izbranih regij (Ph.Eur. in USP)

Po pregledu in primerjavi vsebine evropskih in ameriških smernic za implementacijo, smo pridobili informacije o vpeljavi smernice v farmakopeje na spletnih straneh farmakopej:

EDQM	www.edqm.eu
Pharmacopoeial Forum	http://www.uspnf.com/pharmacopoeial-forum
USP	www.usp.org

Tudi tukaj smo iskali in obravnavali javno dostopne podatke med letoma 2014 in 2018, po enakem ključu kot pri zgornji točki. Sledeče ključne besede so bile uporabljene pri iskanju podatkovnih baz: “elemental impurities”, “ICH Q3D”, “heavy metals”. Obravnavali smo relevantna poglavja in monografije, na katera je vpeljava koncepta vplivala in spremljali njihov razvoj od objave koncepta do datuma implementacije. Sproti smo preverjali ujemanje med zahtevami, navedenimi v lokalnih smernicah, in farmakopejskimi monografijami.

3.3 Opredelitev potencialnih problemov s katerimi se industrija sooča pri pripravi registracijske dokumentacije

Informacije o pogledih industrije na vpeljavo konceptov opisanih v ICH Q3D smo pridobili z ročnim iskanjem predstavitev, povzetkov, posnetkov, posterjev in drugih javno dostopnih gradiv z različnih kongresov in seminarjev na to tematiko.

Informacije smo iskali na različnih spletnih straneh:

AAM	https://www.accessiblemeds.org
EDQM	www.edqm.eu
EFPIA	www.efpia.eu
EMA	www.ema.europa.eu
FDA	www.fda.gov
Health Canada	www.canada.ca/en/health-canada.html
ICH	www.ich.org
IPEC	http://www.ipec.org
PhRMA	https://www.phrma.org
USP	www.usp.org

Za iskanje smo uporabili ključne besede: “elemental impurities”, “ICH Q3D”, “heavy metals”, “implementation”, “industry”. Pri iskanju smo se osredotočili na kongrese iz območja EU in ZDA v obdobju med januarjem 2014 in decembrom 2017, s poudarkom na raziskavo vpliva smernice na proizvajalce zdravil.

3.4 Ovrednotenje različnih tipov analitskih tehnik, ki se lahko uporabljajo za določanje elementnih nečistot

Ugotovili smo, da nobena izmed smernic ne podaja informacij o različnih analitskih tehnikah, ki so primerne za določanje elementnih nečistot. Po drugi strani pa farmakopeje za določanje elementnih nečistot izpostavijo dve tehniki, dopuščajo pa tudi druge primerne tehnike, ki zadostijo v monografiji navedenim kriterijem. Poleg farmakopejskih metod za določanje EI smo obravnavali tudi ustrezne alternativne tehnike in ovrednotili njihove prednosti in slabosti. Informacije o posameznih tehnikah smo pridobili s pregledom člankov iz podatkovne baze PubMed pod naslednjimi iskalnimi pogoji: “elemental impurities”, “heavy metals”, “analysis”. Osredotočili smo se na članke od leta 2000 naprej, ko je bil v *Pharmacopoeial forum* objavljen prvi “stimuli article”, ki je predlagal uvedbo masne spektrometrije z induktivno sklopljeno plazmo, kot alternativne metode za določanje težkih kovin.

4 REZULTATI

4.1 Splošna zgradba ICH smernic kakovosti Q3

Zgradba smernic je zasnovana tako, da omogoča razumevanje vsebine zelo širokemu naboru strokovnjakov iz različnih področij. Vse smernice kakovosti Q3 so sestavljene iz štirih osnovnih sklopov:

- **Naslovnica in administrativni podatki:**

Vsebuje vse osnovne informacije: naslov, korak v katerem se smernica nahaja, datum, številka verzije dokumenta in zgodovina dokumenta, kazalo vsebine.

- **Uvod:**

Sestavljen je iz kratkega opisa vsebine, predvsem je osredotočen na razjasnitev namena smernice in pojasni njeno ozadje. Na ta način dobimo hiter vpogled v vsebino smernice in umestitev vsebine, ki jo smernica obravnava, v širšo sliko.

- **Vsebina smernice:**

V začetku vsebinskega dela so v relativno preprostem jeziku razdelane nekatere definicije in osnovni principi, uporabljeni v smernici, ki olajšajo nadaljnje branje in razumevanje smernice, tudi če bralec ni strokovnjak iz tega področja.

- **Slovar uporabljenih izrazov in okrajšav in priloge**

4.2 Smernica ICH Q3D

Smernica ima skupaj 73 strani, glavnino smernice vključno s slovarjem in referencami predstavlja prvih 17 strani. Ostali del smernice so različni dodatki.

Slika 2: Zgradba smernice ICH Q3D

1. Uvod
2. Področje uporabe
3. Ocena varnosti potencialnih elementnih nečistot
 - 3.1. Principi ocenjevanja varnosti EI za peroralno, parenteralno in inhalacijsko pot aplikacije
 - 3.2. Druge poti aplikacije
 - 3.3. Utemeljitev v primeru, da raven EI presega določen PDE
 - 3.4. Parenteralni izdelki

4. Razdelitev elementov
5. Ocena tveganja in nadzor elementnih nečistot
 - 5.1. Splošna načela
 - 5.2. Potencialni viri elementnih nečistot
 - 5.3. Identifikacija potencialnih elementnih nečistot
 - 5.4. Priporočila za elemente, ki jih je potrebno upoštevati pri oceni tveganja
 - 5.5. Vrednotenje
 - 5.6. Povzetek procesa priprave ocene tveganja
 - 5.7. Biotehnološki izdelki
6. Kontrola elementnih nečistot
7. Preračunavanje med PDE in koncentracijskimi mejami
8. Speciacija in drugi dejavniki
9. Analitski postopki
10. Upravljanje življenjskega cikla izdelka

Slovar

Reference

Dodatek 1: Metoda za določanje dovoljenih mejnih vrednosti izpostavljenosti

Dodatek 2: Določeni PDE za elementne nečistote

Dodatek 3: Posamezne ocene varnosti

Dodatek 4: Ilustrativni primeri

4.3 Vsebina smernice

4.3.1 Poglavje 2: Področje uporabe

ICH Q3D je namenjena izdelkom, ki se že tržijo, in ne izdelkom, ki so v različnih fazah razvoja, a je kot za vse druge podobne smernice ICH, načela te smernice potrebno upoštevati že med samim razvojem ter popolno oceno tveganja in strategijo nadzora vzpostaviti pred oddajo vloge za trženje zdravila. Pomembno je, da smernica pojasnjuje, da se uvedba načel za že tržene izdelke pričakuje šele 36 mesecev po objavi, s čimer je nakazano, da so tudi avtorji smernice pri implementaciji pričakovali izzive.

Smernica je namenjena tako zdravilom s sintetično pridobljenimi zdravilnimi učinkovinami (majhne molekule) kot tudi biološkimi postopki, saj so mnogi potencialni viri EI, na primer voda in proizvodna oprema, skupni tako enim kot drugim vrstam zdravil.

Iz področja uporabe smernice so izključeni izdelki za gensko in celično terapijo, rastlinski proizvodi, radiofarmaki, cepiva, celični metaboliti, izdelki iz DNA, polna kri in krvni derivati.

V smernici je navedeno, da se opredeljene dovoljene vrednosti uporabljajo ne glede na populacijo bolnikov, kar pomeni, da za različne skupine pacientov (otroci, starejši...) ni potrebe po nadaljnjih spremembah zaradi previdnega pristopa pri vzpostavitvi PDE.

4.3.2 Poglavje 3: Ocena varnosti potencialnih elementnih nečistot

Ta del smernice posebej obravnava način izpeljave in določanja mej in opisuje osnovna načela, na katerih temelji celoten proces, in se navzkrižno sklicuje na Dodatek 1. Predložen je podroben pregled uporabljene metodologije, vključno z izbiro faktorjev, uporabljenih pri izračunu. Dovoljene vrednosti v smernici so opredeljene kot PDE, in so tako usklajene s postopkom, uporabljenim za določitev dovoljenih vrednosti za rezidualna topila, opredeljena v ICH Q3C (10).

4.3.2.1 Poglavje 3.1: Principi ocenjevanja varnosti elementnih nečistot za peroralno, parenteralno in inhalacijsko pot aplikacije

PDE je bil izračunan iz odmerka, pri katerem ni več mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level), ali najnižjega odmerka, pri katerem se opazi neželeni učinek (LOAEL – Lowest Observed Adverse Effect Level) v najbolj relevantni študiji na živalih, kot sledi:

Enačba 1: Izračun PDE

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{masna spremenljivi vka}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Masna spremenljivka pri izračunu je bila za oba spola določena na 50 kg. Če je možno, za izračun PDE izračunamo iz NOAEL. LOAEL uporabimo le, če NOAEL ni določen. Pri izračunu uporabimo tudi različne varnostne faktorje. Varnostni faktor je izraz stopnje negotovosti pri prenosu eksperimentalnih podatkov na omejenem številu vrst in osebkov ene vrste v kompleksne naravne sisteme. V splošnem velja, da se z obsežnostjo podatkov in trajanjem preskusov zmanjšuje eksperimentalna negotovost in s tem tudi varnostni faktor. Pri izračunu PDE uporabimo:

- F1 = faktor, ki omogoča ekstrapolacijo med vrstami, na primer F1 = 5 za ekstrapolacijo od podgan na ljudi.

- F2=faktor 10, ki upošteva variabilnost med posamezniki iste vrste. Za vse EI navadno velja faktor 10, ki se tudi dosledno uporablja v smernici.
- F3=faktor, ki upošteva študije toksičnosti kratkotrajne izpostavljenosti.
- F4=faktor, ki se nanaša na resnost ugotovljene toksičnosti.
- F5=faktor, ki se lahko uporabi, če za izračun ni bil uporabljen NOEL. Na primer, $F5 = 1$ za NOEL in $F5 = 10$ za LOAEL.

S tem pristopom so bile določene meje za skupno 24 elementov, postopki posamezne določitve pa so natančno opisani v Dodatku 3. Dodatek 2 opisuje dejanske posamezne dovoljene vrednosti, ki so predvidene za peroralne, parenteralne in inhalacijske poti aplikacije.

4.3.2.2 Poglavje 3.2: Druge poti aplikacije

Smernica podaja dovoljene vrednosti za peroralno, parenteralno in inhalacijsko pot aplikacije. Če imamo farmacevtsko obliko, ki je predvidena za drugo pot aplikacije, smernica podaja splošna načela za določanje dovoljene vrednosti za specifično pot. Za druge poti aplikacije smernica kot začetno točko predlaga uporabo peroralne PDE, ki je navedena za posamezen element, a dopušča, da se lahko po znanstveni presoji uporabi kot izhodišče parenteralni ali inhalacijski PDE. V primeru izdelkov z lokalnim učinkom dovoljuje tudi spremembo določenega PDE.

V primeru, da je za določeno pot aplikacije znana biološka uporabnost elementa, jo lahko primerjamo z biološko uporabnostjo elementa po aplikaciji z znanim PDE in uporabimo pri izračunu PDE korekcijski faktor.

4.3.2.3 Poglavje 3.3: Utemeljitev v primeru, da raven elementnih nečistot presega določen PDE

Smernica dovoljuje, da se v določenih primerih določi meja, ki presega vrednost PDE. Podoben primer najdemo tudi v smernici ICH M7, ki se uporablja za mutagene nečistote, vendar za ICH Q3D ni omejitve trajanja izpostavljenosti, ampak so predvidene posebne okoliščine, v katerih je uporaba povišane meje primerna. Te so:

- prekinjeno/občasno odmerjanje,
- kratkotrajno odmerjanje (30 dni ali manj) in
- specifične indikacije (npr. življenje ogrožajoča stanja, neizpolnjene zdravstvene potrebe, redke bolezni).

Smernica vsebuje primere, ki upravičijo povečano raven EI z uporabo pod-faktorskega pristopa. Ta vključuje spremembo faktorja F2 (ki je navadno enak 10), ki ga lahko razdelimo na dva podfaktorja: enega za toksikokinetiko (TK) in eno za toksikodinamiko (TD) zdravila, vsak od podfaktorjev ima tako razpon med 1 in 3,16. Faktor TD je vedno enak, saj se s spremembo doziranja farmakodinamika zdravila ne spreminja. Faktor TK, lahko glede na pogostost doziranja in razpolovno dobo zmanjšamo na 1,58 (doziranje na približno 1 razpolovno dobo) ali 1 (približno 5 razpolovnih dob.) V praksi se to lahko izkaže za izziv, saj je potrebno za modifikacijo poznati razpolovno dobo elementa v plazmi.

4.3.2.4 Poglavje 3.4: Parenteralni izdelki

Parenteralne izdelke smernica deli na dve skupini: z največjim dnevnim odmerkom, ki je nižji od 2 L, in z največjim dnevnim odmerkom, ki presega 2 L. Če izdelek spada v prvo skupino, se pri izračunu PDE uporabi dejanski največji dnevni odmerek, če pa v drugo, se uporabi za izračun odmerek 2 L.

4.3.3 Poglavje 4: Razdelitev elementov

EI so razvrščene na podlagi dveh faktorjev – toksičnosti in prisotnosti v naravi – in so razdeljene v tri osnovne razrede. Smernica poleg tega omeni tudi vrsto nerazvrščenih elementov, na primer Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W in Zn.

Preglednica 2: Elementi, ki jih je potrebno upoštevati pri oceni tveganja

Element	Razred	Če je EI namerno dodana	Če EI ni namerno dodana		
			Peroralna	Parenteralna	Inhalacija
Cd	1	da	da	da	da
Pb	1	da	da	da	da
As	1	da	da	da	da
Hg	1	da	da	da	da
Co	2A	da	da	da	da
V	2A	da	da	da	da
Ni	2A	da	da	da	da
Tl	2B	da	ne	ne	ne
Au	2B	da	ne	ne	ne
Pd	2B	da	ne	ne	ne
Ir	2B	da	ne	ne	ne
Os	2B	da	ne	ne	ne
Rh	2B	da	ne	ne	ne
Ru	2B	da	ne	ne	ne

Element	Razred	Če je EI namerno dodana	Če EI ni namerno dodana		
			Peroralna	Parenteralna	Inhalacija
Se	2B	da	ne	ne	ne
Ag	2B	da	ne	ne	ne
Pt	2B	da	ne	ne	ne
Li	3	da	ne	da	da
Sb	3	da	ne	da	da
Ba	3	da	ne	ne	da
Mo	3	da	ne	ne	da
Cu	3	da	ne	da	da
Sn	3	da	ne	ne	da
Cr	3	da	ne	ne	da

Trije razredi elementov po ICH Q3D so naslednji:

4.3.3.1 Razred 1

V ta razred spadajo štiri elementi: arzen (As), živo srebro (Hg), kadmij (Cd) in svinec (Pb), imenovani tudi “veliki 4”. So zelo toksični, v splošnem jih v proizvodnih procesih ne najdemo, hkrati so v naravi pogosto prisotni, posebno pri nekaterih pomožnih snoveh, ki izvirajo iz rudnin. Pri oceni tveganja za “velike 4” si pristop pogosto napačno razlagamo – smernica navaja, da je potrebno tveganje, ki ga predstavljajo ti štiri elementi, oceniti ne glede na način aplikacije in ne navaja, da morajo biti rutinsko analitsko testirani. Testiranje je zahtevano samo, kot pri vseh drugih elementih, kjer ocena tveganja izrecno določa potrebo po nadzoru in opazovanju, da meje PDE niso presežene.

4.3.3.2 Razred 2

Je nadalje razdeljen na dva podrazreda, ki se razlikujeta v pogostosti pojavljanja posameznega elementa v naravi:

Razred 2A: Vključuje tiste elemente, ki predstavljajo tveganje zaradi svoje pogostosti pojavljanja v naravi. Ti elementi so kobalt (Co), nikelj (Ni) in vanadij (V).

Razred 2B: Vključuje tiste elemente, za katere na splošno velja, da v naravi niso pogosto prisotni, in jih moramo pri oceni tveganja upoštevati le, ko so namerno dodani tekom proizvodnega procesa, navadno kot katalizatorji. Ti elementi so srebro (Ag), zlato (Au), iridij (Ir), osmij (Os), paladij (Pd), platina (Pt), rodij (Rh), rutenij (Ru), selen (Se) in talij (Tl). Številni od njih imajo zelo specifične in zato omejene aplikacije.

4.3.3.3 Razred 3

Za elemente znotraj tega razreda velja, da so zelo malo toksični, če so aplicirani peroralno, zato je ocena tveganja potrebna le pri inhalacijskih in parenteralnih izdelkih. Elementi, vključeni v ta razred, so barij (Ba), krom (Cr), baker (Cu), litij (Li), molibden (Mo), antimon (Sb) in kositer (Sn). Smernica (glej Preglednica 2) predvideva vrednotenje vseh elementov iz tega razreda za izdelke za inhalacijo; litij, antimon in baker pa morajo biti nadzorovani tudi pri parenteralnih izdelkih.

V začetnih osnutkih smernice je bil dodatno opredeljen še razred 4, v katerega so poskušali vključiti elemente, ki so nizko toksični in/ali regulirani z regionalnimi predpisi, a je bil ta razred v končni verziji smernice odstranjen.

Sistem razvrstitve, ki je opisan v smernici, povzema, katere elemente je potrebno ovrednotiti pri oceni tveganja. Elemente, ki v naravi niso pogosto prisotni, je potrebno ovrednotiti le, če so namenoma dodani tekom proizvodnega procesa, elementov z nizko peroralno toksičnostjo pa ni potrebno vrednotiti pri peroralnih zdravilih.

4.3.4 Poglavje 5: Ocena tveganja in nadzor elementnih nečistot

Ocena tveganja je kvalitativni in kvantitativni opis tveganja, ki ga za človeško zdravje povzroča prisotnost ali uporaba določenih snovi. Q3D definira znanstveno podprt proces za identifikacijo in vrednotenje EI v farmacevtskih izdelkih na podlagi ocene tveganja. Ti pristopi so sestavljeni iz procesov, ki jih priporočajo različne ICH smernice.

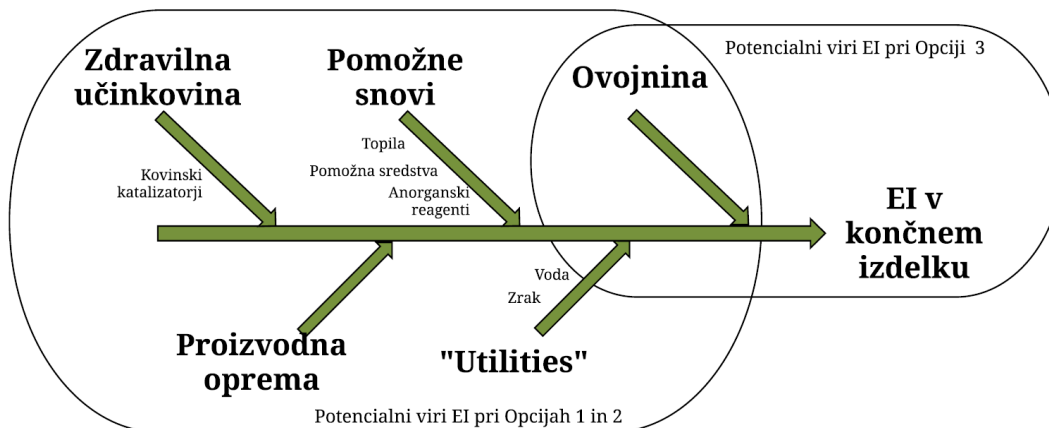
4.3.4.1 Poglavje 5.1: Splošna načela

Brez dvoma je najbolj zahteven del praktičnega izvajanja ICH Q3D priprava ocene tveganja. Smernica pojasnjuje, da naj le ta temelji na razumevanju procesa, usklajenem z načeli ICH Q8 (FDF) in ICH Q11 (API). Smernica ICH Q3D pri oblikovanju strategije za omejevanje EI v zdravilih predlaga uporabo štirih osnovnih korakov: identifikacijo, analizo, vrednotenje in nadzor.

- **Identifikacija:** prepoznati znane in potencialne vire EI, ki jih lahko najdemo v zdravilu.
- **Analiza:** določiti verjetnost pojava določene EI v zdravilu.
- **Vrednotenje:** primerjati izmerjene ali napovedane ravni EI z določenim PDE mejami.

- **Nadzor:** dokumentacija in implementacija strategije nadzora, ki omejuje EI v zdravilu.

4.3.4.2 Poglavje 5.3: Identifikacija potencialnih EI



Slika 3: Identifikacija potencialnih virov EI v izdelku. Povzeto po (29)

4.3.4.2.1 Zdravilna učinkovina

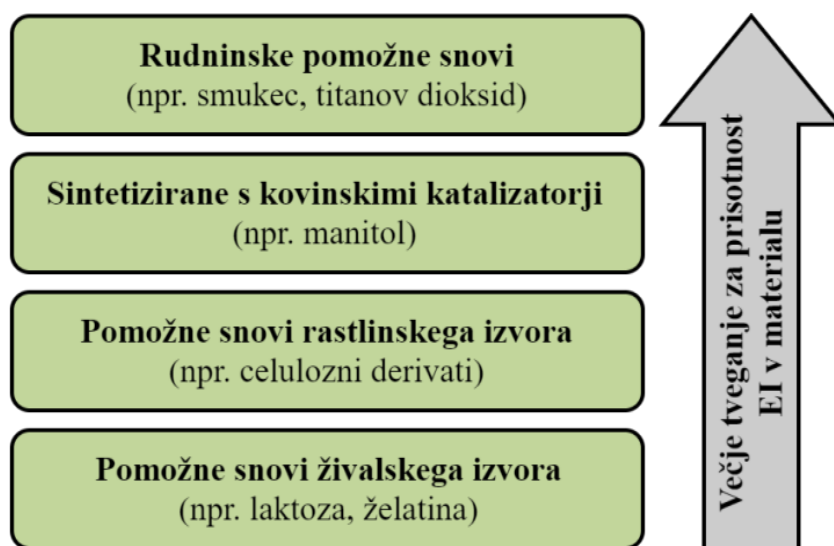
Pri prepoznavanju virov EI v zdravilni učinkovini se pojavi vprašanje, kje z analizo sploh začeti, saj je proizvodni proces pri veliko substancah dolg in kompleksen, sintezna pot ima pogosto tudi več kot 20 korakov. Smiselno je, da tveganje presodimo za vsak primer posebej, v splošnem lahko rečemo, da je dobro upoštevati zadnjih nekaj korakov sinteze pred končno spojino, saj obstaja možnost, da se tekom čiščenja in izolacije EI ne očistijo v zadostni meri.

Posebno pozornost zahtevajo kovinski katalizatorji, saj so najverjetnejši vir EI v učinkovinah. V takih primerih je sama identifikacija jasna, določiti je potrebno le višino tveganja, saj se to razlikuje glede na količino uporabljenega katalizatorja in njegovo naravo (homogeni/heterogeni katalizatorji, lažje se očistijo heterogeni katalizatorji). Potencialno težavo lahko predstavljata kompleksiranje ali keliranje, saj so nekatere učinkovine močni kelatorji.

4.3.4.2.2 Pomožne snovi

Smernica predvideva, da pomožne snovi predstavljajo bistveno tveganje za pojav EI, saj lahko vsebujejo visoko in spremenljivo raven kovin iz okolja, zlasti kovin razreda 1 in 2a. Največje tveganje predstavljajo pomožne snovi, ki izvirajo iz rudnin, kot prikazuje Slika 4, saj je količina EI v materialu odvisna od lokacije rudnika in naravne geologije. Tveganje

pri pomožnih snoveh, proizvedenih s kovinskimi reagenti je lažje obvladljivo, saj so ravni EI manj spremenljive zaradi natančno določenih proizvodnih postopkov in kontrol uporabljenih kovin. Podobno kot pri rudninskih materialih je tudi pri pomožnih snoveh rastlinskega in živalskega izvora prisoten faktor naravne variacije – prisotnost EI je lahko zelo nepredvidljiva, saj nanjo vpliva številni nabor dejavnikov – od rastišča, sestave prsti, načina pridelave, podnebja, onesnaženosti tal, zraka in vode pri rastlinskih materialih, do krme pri živalskih. Kljub temu, so nedavne študije s strani FDA in IPEC-Americas (International Pharmaceutical Excipient Council - Americas), ki so vključevale vrsto različnih pomožnih snovi iz vseh razredov pomožnih snovi pokazale, da v večini primerov raven EI ustreza zahtevam ICH Q3D (30). Izmerjene so bile manjše količine elementov razreda 1 in 2a v pomožnih snoveh, ki v farmacevtskih izdelkih predstavljajo manjši odstotek sestave in zato verjetno ne bodo presegli dovoljenega PDE. Elementov iz razreda 2b v vzorcih niso zasledili, razen v pomožnih snoveh, kjer so bili namenoma uporabljeni. Ugotovljeno je bilo še, da več rudninskih pomožnih snovi vsebuje elemente razreda 3, kot so Cr, Mo, Sn in Ba, vendar nobeden ni presegel omejitve Opcije 1. Sama študija tako podpira splošno stališče, da je za večino zdravil, tudi tistih, v katerih so uporabljene rudninske pomožne snovi, tveganje verjetno nizko. Velikost študije in nabor podatkov, ki jih ta povzema, na tej točki še ne zadoščajo za kakršnekoli dokončne zaključke.



Slika 4: Potencialno tveganje za EI glede na izvor materiala. Povzeto po (31)

Topila

Na splošno ni zelo verjetno, da bi topila pomembno prispevala k vsebnosti EI v produktu, saj se večina topil očisti z destilacijo, ki odstrani vse ostanke kovinskih katalizatorjev.

Izjema so nekatera organska topila, ki se proizvajajo z uporabo kovinskih katalizatorjev. Med procesom proizvodnje zdravila se ostanki topil koncentrirajo.

Pomožna sredstva pri proizvodnji/anorganski reagenti

Na splošno je tveganje pri pomožnih sredstvih pri proizvodnji kot so oglje, diatomejska zemlja, natrijev klorid (NaCl), in cezijev karbonat (Cs_2CO_3) nizko. Težava nastane, če ti materiali vsebujejo sledove EI iz okolja in če se reagent uporablja v večjih količinah in/ali pri agresivnih reakcijskih pogojih (ekstremni pH, visoke temperature...).

4.3.4.2.3 Proizvodna oprema

Smernica navaja, da je tveganje, povezano s proizvodno opremo, na splošno večje pri proizvodnji API kot pri proizvodnji FDF zaradi agresivnejših pogojev, ki se uporabljajo pri sintezi. Pri oceni tveganja moramo upoštevati ključno vlogo GMP, ki zahteva ustrezen sistem nadzora opreme in osebja in pisno dokumentacijo vseh faz proizvodnje. Ocena tveganja, ki ga predstavlja odpuščanje EI iz proizvodne opreme, lahko temelji le na literaturnih podatkih, saj obstaja znatna zbirka podatkov o koroziji materialov in o dobaviteljih opreme, s katerimi je mogoče oceniti združljivost specifičnih proizvodnih materialov z običajnimi procesnimi topili (32). Takšne študije kažejo, da EI ne izhajajo iz proizvodne opreme v tekočine uporabljene med proizvodnjo in s tem v zdravila. Ocena je dodatno podkrepljena s podatki, pridobljenimi med predhodnim testiranjem API, ki potrjuje, da to ni pomemben vir tveganja v nadzorovanih procesih, ki delujejo v okviru GMP. Kljub temu, da je tveganje za kontaminacijo z EI pri procesu izdelave FDF manjše, kot pri proizvodnji API, to navadno še vedno vključuje uporabo topil ali izdelavo tekočih faz oziroma formulacij, in je zato potrebno upoštevati morebitno odpuščanje EI iz opreme. Pri uporabi nekaterih strojev (mlinov ali mikronizatorjev) prihaja tudi do fizikalno agresivnih pogojev, kar lahko vodi do abrazije proizvodne opreme (31).

4.3.4.2.4 “Utilities”

Voda

Tako kot pri proizvodni opremi je tudi pri vodi GMP sestavni del celotnega upravljanja tveganja. Tveganje je neposredno povezano s kakovostjo uporabljene vode. Pri proizvodnji zdravilne učinkovine GMP zahteva uporabo najmanj pitne vode po standardih WHO, in za končno izolacijo vodo, ki ustreza farmakopejskim standardom (33). Splošno vprašanje,

kako kakovost vode vpliva na EI, je bilo obravnavano v članku USP, kjer so avtorji zaključili, da, če je voda pitna po standardih WHO, in nato dodatno prečiščena v obratu s sodobnimi tehnikami čiščenja, potem zelo verjetno ustreza zahtevam ICH Q3D (34).

Zrak

Zrak zelo verjetno ne predstavlja bistvenega tveganja za pojav EI, poleg tega se kakovost zraka v proizvodnih obratih upravlja z GMP, npr. z uporabo High Efficiency Particulate Air - HEPA filtrov, zato posebna ocena tveganja za zrak ni predvidena.

4.3.4.2.5 Ovojnina (Container Closure Systems – CCS)

Eden od možnih virov EI, opredeljenih v ICH Q3D, je ovojnina izdelkov. Smernica navaja vrsto dejavnikov, ki jih je potrebno upoštevati pri oceni tveganja. Fizikalno-kemijski parametri, povezani z zdravilom, so osredotočeni predvsem na tekoče formulacije; na primer hidrofilnost/hidrofobnost, prisotnost ionov, pH, temperatura (hladna veriga/sobna temperatura), kontaktna površina, sestava vsebnika, končna sterilizacija, postopek pakiranja, sterilizacija komponent in trajanje skladiščenja.

Smernice FDA za industrijo navajajo, da je zelo malo verjetno, da bi do kontaminacije lahko prišlo pri FDF, kjer je fizični stik omejen na stike trdno-trdno (na primer tablete v steklenički ali v pretisnem omotu) in zato nadaljnja ocena tveganja v takem primeru ni potrebna (35). V letu 2013 je bil objavljen tudi obsežen pregled materialov v proizvodnih in pakirnih sistemih, preučen z vidika EI, v katerem so povzeti razpoložljivi podatki iz literature za številne embalažne materiale. Ugotovljeno je bilo, da nekateri materiali sicer vsebujejo EI, a je njihova prisotnost povezana z namerno uporabo kovinskih katalizatorjev (na primer uporaba antimona pri proizvodnji polietilen tereftalata (PET)). V takih primerih je ključnega pomena oceniti učinkovito “razpoložljivost” EI (ali je nečistoto mogoče ekstrahirati iz materiala) (36).

4.3.4.3 Biotehnološki proizvodi

Smernica vsebuje poseben odstavek o biotehnoloških izdelkih, ki pojasnjuje, da je zaradi narave teh proizvodov ter proizvodnih procesov in postopkov, ki se uporabljajo za njihovo izdelavo, tveganje kontaminacije z EI na splošno nizko. Proces v splošnem ne predvideva uporabe kovinskih katalizatorjev in produkt je prečiščen z natančnimi postopki, na primer s kromatografijo, ultrafiltracijo itd. Smernica nakazuje, da je pri

biotehnoloških izdelkih največji dejavnik tveganja proizvodna oprema, ki jo lahko obvladujemo z ustreznimi kontrolami GMP. ICH Q3D je osredotočen na EI z vidika toksikološke varnosti in zagotavlja, da se ravni EI nadzirajo pod dovoljenimi mejami; vendar obstajajo tudi druga potencialna tveganja, povezana s kakovostjo in celo varnostjo. Kovinski ioni, na primer Fe, Ni in W lahko katalizirajo oksidativno razgradnjo API ali pomožnih snovi, kar je še posebej verjetno pri tekočih formulacijah (37).

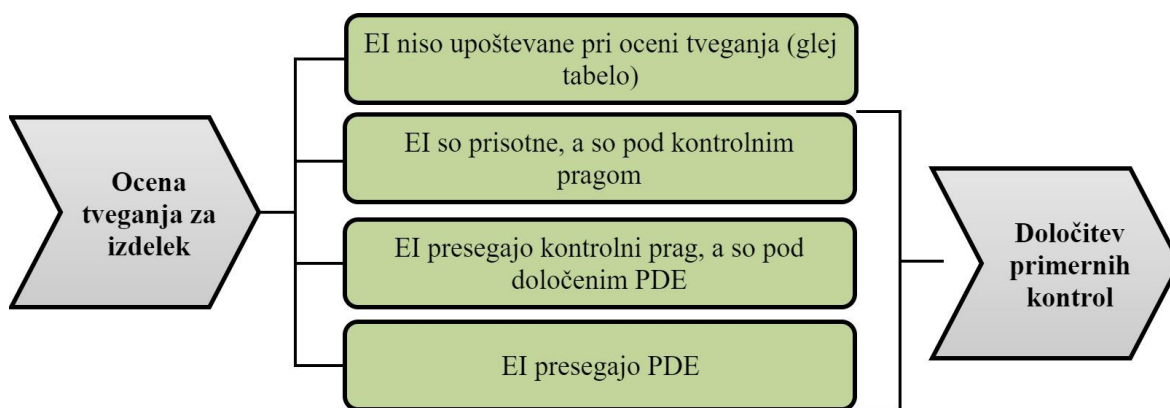
4.3.4.4 Vrednotenje

Po opravljeni začetni oceni tveganja lahko sklepamo, katere komponente zdravil imajo veliko potencialno tveganje za kontaminacijo z EI, zato za boljše razumevanje tveganja opravimo nadaljnjo oceno. V mnogih primerih je to rutinski postopek, ki se izvaja vzporedno s fazo identifikacije tveganja. Če je potrebno dodatno testiranje, se navadno uporablja večelementna analiza, običajno ICP-MS ali XRF.

Naslednja faza procesa vključuje oceno tveganja, pri čemer se upoštevajo vsi specifični podatki, pridobljeni s pomočjo analiz, informacij pridobljenih s strani dobavitelja ali drugih virov, na primer podatkov iz literature. IWG gradivo za usposabljanje, zlasti modul 5, razdeli rezultate ocene tveganja na štiri možne izide. Ne glede na izid mora biti ocena tveganja uradno dokumentirana in dovolj izčrpna, da se zagotovi popoln opis postopka ocene tveganja, v katerem so navedeni upoštevani dejavniki, pridobljeni podatki in končni zaključki o vplivu na končni izdelek. Določena bi morala biti vsa pomembna tveganja in poznejše kontrole, ki jih je potrebno vpeljati. Za ustrezen nadzor EI, smernica zagotavlja referenčno raven 30 % PDE za posamezen element kot osnovo za določanje pomena EI in morebitno potrebo po rutinskem nadzoru.

4.3.5 Poglavje 6: Nadzor elementnih nečistot

Čeprav IWG predpostavlja 4 možne izide po fazi vrednotenja, se po dosedanjih izkušnjah strokovnjakov navadno pojavita dva izida: ali ni ugotovljeno nobeno znatno tveganje, ali je tveganje ugotovljeno in je potreben dodaten nadzor.



Slika 5: Možni izidi po izvedeni oceni tveganja. Povzeto po (38)

Če je nadzor potreben, na primer za zdravilno učinkovino, pomožno snov ali končni izdelek, bo to zahtevalo testiranje, usklajeno z ustreznimi specifikacijami. Kljub temu, da z oceno tveganja zaključimo, da ni znatnega tveganja in da so vse EI pod 30 % PDE, je še vedno potrebno ohranjati učinkovit nadzor s celotnim sistemom kakovosti, ki je usklajen z načeli, opisanimi v ICH Q10. V življenjskem ciklu izdelka je zelo pomemben tudi nadzor sprememb. Predlog za spremembo je potrebno vrednotiti za vse spremembe, ki bi lahko vplivale na kakovost izdelka. Pomembno je, da nadzor EI vzpostavimo preko principa načrtovanja kakovostnih izdelkov in procesov (QbD – Quality by Design) in da se ne uvede ponavljajoče testiranje, dokler ne dosežemo želenega rezultata (Testing into Compliance).

4.3.6 Poglavje 7: Preračunavanje med PDE in koncentracijskimi mejami

Smernica PDE navaja v odmerkih ($\mu\text{g}/\text{dan}$), kot je prikazuje Preglednica 2, vendar je pogosto bolj priročno pretvoriti PDE v koncentracijo ($\mu\text{g}/\text{g}$), saj tako lažje ocenimo raven EI v izdelkih ali njihovih sestavinah. Smernica opisuje vrsto opcij za pretvorbo med PDE in koncentracijskimi mejami. Nekatere so bolj praktične med fazo “analiziranja” (za določitev primernih koncentracij, da bi dosegli zahtevane dovoljene vrednosti detekcije), nekatere med fazo ocenjevanja in nadzora (določanje koncentracij EI, ki zagotovijo, da izdelek ne presega PDE). Opciji 1 in 2 se uporabljata za komponentni pristop k oceni tveganja, opcija 3 pa za pristop testiranja končnega izdelka.

4.3.6.1 Opcija 1: Skupne dovoljene mejne koncentracije elementov po komponentah za zdravila z dnevnimi vnosi, ki ne presegajo 10 gramov

Ta možnost predvideva, da je celokupni dnevni vnos zdravila 10 g ali manj. Z uporabo Enačba 2 in dnevnega vnosa 10 g zdravila, ta možnost izračuna skupno dovoljeno koncentracijo EI za vsako sestavino zdravila:

Enačba 2: Izračun koncentracijske meje: Opcija 1 in 2a

$$\text{koncentracija } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/dan})}{\text{dnevni vnos izdelka } (\text{g/dan})}$$

Prednost tega pristopa je, da če vse sestavine v zdravilu ne presegajo koncentracijskih mej za Opcijo 1 za vse ciljne elemente, opredeljene v oceni tveganja, se vse te sestavine lahko uporabijo v katerem koli razmerju v zdravilu. Seveda se pomožna snov, ki ne dosega koncentracijskih mej Opcije 1 še vedno lahko uporablja v večini formulacij, pod pogojem, da so ravni EI kompenzirane (nižje) v drugih sestavinah formulacije ali je dnevni odmerek zdravila < 10 g.

4.3.6.2 Opcija 2a: Skupne dovoljene mejne koncentracije po komponentah za zdravila z določenim dnevnim vnosom

Ta opcija je enaka opciji 1, razen da se pri izračunu uporablja dejanski dnevni vnos zdravila v nasprotju z določenim splošnim odmerkom 10 g. Ta možnost omogoča bolj prilagodljive omejitve za večino zdravil, ki se odmerjajo <10 g/dan. Možnosti 1 in 2a so uporabne za določanje skupnih ciljnih mejnih vrednosti za zdravila ali sestavine zdravila med identifikacijsko/analizno fazo ocene tveganja, če dejanske ravni EI ali kvantitativna sestava formulacije morda še niso znani.

4.3.6.3 Opcija 2b: Dovoljene mejne koncentracije elementov v posameznih komponentah izdelka z določenim dnevnim vnosom

Ta možnost omogoča vlagatelju, da določi dovoljene koncentracije na podlagi porazdelitve elementov znotraj posameznih komponent. Prednost takega pristopa je ta, da omogoča določitev višjih koncentracij za določene elemente znotraj določenih komponent, in jo uravnoteži odsotnost ali nižje ravni tega elementa v drugih komponentah. Nato se izračuna najvišja pričakovana raven glede na odmerek (μg). Celotna vsebnost EI v zdravilu mora

ustrezati PDE, navedenim v smernici razen če to ni upravičeno v skladu z drugimi ustreznimi načeli te smernice (na primer kratkoročno odmerjanje/posebna indikacija). Opcija 2b je še posebej uporabna za vrednotenje analitičnih podatkov, ki sledijo fazam identifikacije/analize ocene tveganja ali za določitev prilagojenih specifikacij za komponente zdravila (kjer je po oceni tveganja ugotovljena potreba po nadzoru).

Enačba 3: Izračun PDE za Opcijo 2b

$$\text{PDE } (\mu\text{g/dan}) = \sum_{k=1}^N C_k * M_k$$

Legenda: k = indeks za vsako od N komponent zdravila

C_k = dovoljena koncentracija za vsako EI v komponenti k ($\mu\text{g/g}$)

M_k = masa komponente k v maksimalnem dnevnem vnosu zdravila (g)

4.3.6.4 Opcija 3: Analiza končnega izdelka

Ta možnost vključuje merjenje koncentracije vsakega elementa v končnem zdravilu. Za izračun največje dovoljene koncentracije EI ($\mu\text{g/g}$) se običajno uporabi enačba za izračun opcije 1 (Enačba 2). Na prvi pogled se zdi to najpreprostejša možnost, a v primeru neustreznega zdravila, nam ne da tovrstna analiza nobenih informacij o možnem vzroku.

Večina podjetij bo v svoje procese ocene tveganja verjetno vključila vidike vseh štirih opcij. Na primer, ciljne vrednosti za okvirno analizo se lahko izračunajo z uporabo Opcije 1. Vrednosti, izmerjene v posameznih komponentah zdravila, se lahko primerjajo s PDE z uporabo Opcije 2a ali 2b. Med fazo razvoja se lahko za katerikoli izdelek z visokim tveganjem uporabi Opcija 3, rezultati nam podajo prvi vtis o splošni oceni tveganja in se uporabijo za izboljšanje procesa in opredelitev strategije dolgoročne kontrole.

4.3.7 Poglavje 8: Speciacija (določanje kemijske zvrsti elementov)

Smernica jasno navaja, da od vlagatelja ni pričakovati, da bo zagotovil podatke o točnih vrstah EI prisotnih v izdelku, na primer o valentnosti posameznega elementa, razen če vlagatelj izrecno ne želi upravičiti višjih ali nižjih omejitev na podlagi teh dejavnikov. Verjetna vrsta elementa je obravnavana z individualnimi ocenami tveganja, opisanimi v Dodatku 3 smernice ICH Q3D. Eden konkretnih primerov vpliva vrste kovine v izdelku sta arzen in živo srebro. Trenutno popularni prehranski dodatki iz alg (kelp), lahko vsebujejo zelo visoke koncentracije organskega arzena, ki je v primerjavi z anorganskim arzenom relativno neškodljiv (39). Podobno je živo srebro v obliki amalgamov relativno

neškodljivo, medtem ko je metil živo srebro zelo strupeno in je lahko koncentrirano v materialih, pridobljenih iz morskega okolja (40).

4.3.8 Poglavje 9: Analitski postopki

USP je razvil splošno poglavje USP <233> *Elemental Impurities – Procedures* (41), evropska farmakopeja pa bo objavila splošno poglavje 2.4.20 *Determination of Elemental Impurities*, ki zajema analitsko testiranje (42). USP <233> opisuje dva postopka za ovrednotenje ravni nečistot in dovoljuje uporabo alternativnih postopkov.

Smernica ne vsebuje posebnih navodil katere postopke oziroma tehnike je potrebno uporabljati, niti zahtev glede njihove validacije. Navaja le, da je treba, kjer je to mogoče, uporabiti farmakopejske postopke ali ustrezne validirane alternativne postopke, ki so primerni za določanje ravni EI. Splošni poglavji USP <233> *Elemental Impurities – Procedures* in Ph.Eur. 2.4.20 *Determination of Elemental Impurities*, smo podrobneje preučili v poglavjih:

- 4.4.6.1.2 Splošno poglavje USP <233> *Elemental Impurities – Procedures* in
- 4.4.5.1.2 Splošna metoda 2.4.20: *Determination of elemental impurities*

4.4 Proces implementacije smernice ICH Q3D v dveh glavnih ICH regijah – ZDA in EU

4.4.1 Stanje na področju elementnih nečistot pred implementacijo smernice ICH Q3D

Standardna metoda za določanje EI v farmacevtskih izdelkih je bila več kot 100 let, “Test težkih kovin”, ki temelji na sulfidnem obarvanju elementov v vzorcu z raztopino tioacetamida (C_2H_5NS) in predpostavlja, da se vsi analiti obnašajo podobno kot standard svinca, s katerim se primerjajo vzorci. Ko je bila metoda prvič objavljena, je bila namenjena le kot orodje za presejanje, pri čemer so bili rezultati navedeni le kot <10 ppm ali <20 ppm Pb. Test je bil najprej namenjen določanju večje skupine elementov, kot so Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu, Mo, in Se, vendar ni bilo jasne opredelitve, katere posamezne elemente naj bi z metodo zaznali. Ena od mnogih omejitev tega pristopa je predpostavka, da je reakcijski mehanizem za tvorbo sulfidov v vzorcu zelo podoben tvorbi svinčevega sulfida v standardni raztopini in da sestava vzorca na posamezen element ne vpliva. Ker lahko mnogi sulfidi kovin tvorijo koloide, ki se obnašajo zelo različno od

raztopin, metoda zahteva, da se vizualna primerjava izvede v relativno kratkem času (<5 minut) po nastanku oborine, preden vzorec postane nestabilen. Težava je tudi v tem, da je metoda optična in subjektivna, tako se različni analitiki pri interpretaciji rezultatov med seboj razlikujejo, in predvsem za manj izkušene analitike je značilno, da manj dosledno interpretirajo vzorec in standard. Druga omejitev tehnike je, da sta za doseganje ustrezne detekcije potrebna 2 g vzorca, saj se že pri samem postopku priprave vzorca za analizo zaradi žarjenja pri 600°C in raztapljanja ostanka po žarjenju v kislini, izgubijo velike količine (14). Nekatere študije so pokazale, da se med postopkom žarjenja lahko izgubi do 50 % kovin, zlasti hlapnih elementov, kot so selen (Se) in živo srebro (Hg). Takšno veliko količino vzorca je tudi pogosto težko pridobiti v zgodnjih fazah razvoja zdravil (13).

Test težkih kovin je bil v različnih izvedbah predpisan v vseh treh farmakopejah, veljavnih v ICH regijah.

- Ph.Eur. poglavje 2.4.8. *Heavy metals*: 8 metod
- USP poglavje <231> *Heavy metals*: 3 metode
- JP poglavje 1.07 *Heavy metals Limit Test*: 4 metode

4.4.2 Implementacija smernic ICH

Čeprav vpeljava ICH smernic načeloma ni obvezna, se te navadno uvedejo v vse tri ICH regije, članice jih vključijo kot domače (pravno nezavezujoče) smernice. Kljub temu jih upoštevajo tako regulatorne oblasti kot tudi proizvajalci v številnih državah, ki niso del ICH regij, in veljajo za *de facto* svetovne standarde. V državah, ki niso del glavnih ICH regij, a vseeno implementirajo ICH smernice, razlikujemo med dvema glavnimi skupinami:

- **Države s tradicijo implementacije smernic ICH:**

Vključujejo države kot so Kanada, države EFTA, Avstralija in druge, saj je njihova farmacevtska industrija tesno povezana s tistimi v regijah ICH.

- **Države, ki so pomembni proizvajalci API:**

Te države izvozijo večino svojih produktov na ICH trge, zato zaradi konkurenčnosti sledijo smernicam ICH, tudi če delujejo na področju, kjer smernice niso uradno sprejete. V to skupino spadajo npr. Brazilija, Kitajska in Indija (43).

Lokalna prilagoditev internacionalnih standardov je pojav, ki prevladuje tudi na drugih področjih usklajevanja zakonodaj, saj se države v svojih zmogljivostih, infrastrukturi in preferencah močno razlikujejo med seboj. Univerzalna vpeljava tako ni smiselna, se tudi redko izvaja, in globalni standardi pogosto potrebujejo

prilagoditve v lokalnih regijah, če ne *de jure*, pa zagotovo *de facto*. Regulatorne oblasti zato v ta namen izdajo dodatna navodila v obliki smernic, ki pojasnjujejo njihovo stališče do mednarodnih ICH smernic in kaj pričakujejo od vlagateljev (44). V primeru ICH Q3D je EMA tako izdala dve dodatni smernici:

- *Implementation strategy of ICH Q3D guideline in*
- *Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation.*

In FDA eno:

- *FDA Guidance on Elemental Impurities in Drug Products – Guidance for Industry*

4.4.3 Implementacija v zakonodajo na evropskem trgu

Pred letom 2008 na področju EU ni obstajala nobena smernica za varnostne omejitve na področju EI, v uporabi je bil nespecifični limitni test za težke kovine. Rezultat je bil podan kot <10 ppm ali <20 ppm, (v primerjavi s standardom – svinec).

Z letom 2008 stopi v veljavo EMA smernica *Specification Limits for Residues of Metal Catalysts*, ki opisuje koncentracijske meje in uvaja PDE za peroralne, parenteralne in inhalacijske farmacevtske oblike. V EMA smernici je glavni poudarek na nadzoru nad kovinami, ki so tekom sinteze aktivnih snovi namerno dodane, medtem ko smernica ICH Q3D priznava, da je to sicer eden od najpomembnejših virov EI, in hkrati upošteva tudi druge vire in zato vključuje tudi elemente, ki se ne uporabljajo kot katalizatorji ali reagenti (16). Implementacija novih ICH smernic v Evropi poteka tako, da se te predložijo Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) in veterinarski medicini (CVMP) v potrditev, ko dosežejo 4. korak postopka ICH. CHMP in CVMP nato določita še časovni okvir za implementacijo (običajno 6 mesecev). Po sprejetju na obeh Odborih so smernice ICH enakovredne drugim evropskim smernicam in nadomestijo dotlej obstoječe smernice za obravnavane teme.

Za olajšanje procesa implementacije ICH Q3D je EMA izdala dve krajši smernici, ki sta predstavljeni v nadaljevanju.

4.4.3.1 Smernica EMA – Elementne nečistote v trženih izdelkih. Priporočila za implementacijo. (Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation.)

EMA je omenjeno smernico izdala februarja 2015 (45). Smernica podaja informacije, ki so regulatorno-proceduralne narave, in večinoma opisuje načine, na katere naj vlagatelji na agencijo podajajo informacije o EI, in v katerih delih dosjeja naj se te informacije nahajajo. Smernica najprej vzpostavi časovni okvir za implementacijo konceptov.

Preglednica 3: Časovni okvir za implementacijo konceptov ICH Q3D zastavljen v smernici: Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation.

Izdelek	Skladen s smernico od
Novo zdravilo z novim ali že obstoječim API	Junij 2016
Zdravilo, ki že ima dovoljenje za promet z zdravilom	December 2017

Smernica se osredotoči na zdravila, ki že imajo dovoljenje za promet, in predvideva implementacijo v treh korakih:

- Nacionalna regulatorna agencija obvesti imetnike dovoljenja za promet o novi smernici v skladu z nacionalnimi informativnimi postopki.
- Med prehodnim obdobjem proizvajalec FDF izvede oceno tveganja skladno z ICH Q3D, in pripravi dokumentacijo, ki bo na voljo regulatornim organom med inšpekcijo.
- Če ocena tveganja pokaže, da niso potrebne nobene dodatne kontrole EI in da ni potrebna nobena sprememba v proizvodnem procesu, proizvajalcu FDF nove dopolnitve dosjeja (t.i. variacije) agenciji ni potrebno poslati v odobritev. Če ocena tveganja pokaže, da je potrebna dodatna kontrola EI in da je potrebna sprememba v proizvodnem procesu, mora proizvajalec FDF prijaviti variacijo v skladu s smernicami za variacije (46).

4.4.3.2 Smernica EMA – Strategija za implementacijo smernice ICH Q3D. (Implementation strategy of ICH Q3D guideline)

EMA jo je izdala julija 2016 (47). Vsebina se osredotoča predvsem na svetovanje proizvajalcem učinkovin (API), ki sicer niso vezani na izpolnjevanje zahtev ICH Q3D.

Smernica začne s kratkim uvodom, sestavljenim iz povzetka glavnih točk ICH Q3D, nato kratko opiše različne pristope k oceni tveganja. Pri pristopu končnega produkta še enkrat

svetuje, da vlagatelj pripravi oceno tveganja in utemeljitev kontrolnih strategij. Predlaga tudi, da se kot del kontrolne strategije vključijo specifikacije produkta, opozori, da analitski podatki sami po sebi niso dovolj, da bi iz specifikacije odstranili določen element in da se število testiranih serij določi glede na izid ocene tveganja, skladno z tveganjem, ki ga določen element predstavlja.

Smernica jasno spodbuja vlagatelja, da, kjer je primerno, uporabi komponentni pristop k oceni tveganja. Izpostavi tudi, da se bo ocena tveganja razlikovala glede na izvor komponent. Posebej omeni razliko med lastnimi učinkovinami in učinkovinami zunanjih proizvajalcev, kjer se mora FDF proizvajalec opirati na dosje o zdravilni učinkovini (Active Substance Master File – ASMF) ali certifikat ustreznosti monografiji evropske farmakopeje (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia - CEP) za informacije o EI. Proizvajalce ostalih komponent, pomožnih snovi in ovojnine, smernica spodbuja, da najdejo način, da proizvajalcem FDF predajo informacije o EI, ki jih ti potrebujejo. Smernica predlaga, da proizvajalci učinkovin in pomožnih snovi specifikacijske meje vzpostavijo v skladu z Opcijo 1 za določeno pot aplikacije.

EMA v smernici predvideva dva scenarija za CEP/ASMF dosjeje:

Proizvajalec učinkovin ne izvede nobene ocene tveganja za EI:

Kljub temu, mora proizvajalec učinkovin zagotoviti natančen opis sinteze učinkovine, vključno z informacijami o vseh uporabljenih kovinskih katalizatorjih in reagentih.

Proizvajalec učinkovin pripravi oceno tveganja za EI:

Smernica proizvajalce učinkovin spodbuja, da pripravijo tudi povzetek ocene tveganja za vse namerno dodane EI, ki je na voljo tako proizvajalcem FDF kot tudi regulatornim organom. Priporoča tudi, da se v povzetek ocene tveganja vključi EI, ki so prisotne iz drugih virov.

4.4.4 Implementacija v zakonodajo na ameriškem trgu

Implementacija novih ICH smernic v ZDA poteka tako, da FDA objavi obvestilo s celotnim besedilom smernice v zveznem registru (Federal Register). Postopek za implementacijo smernic FDA določa v “Good Guidance Practices” (GGP), ki so bile razvite, da bi zagotovile večjo preglednost, sodelovanje javnosti in formalnost v procesu razvoja smernic. Ko smernica doseže ICH korak 2, FDA izda obvestilo v zveznem registru,

organizira javno srečanje, na katerem pridobi mnenje javnosti o aktualni temi, in velika večina komentarjev pričakovano izhaja iz industrije. Ko je dosežen Korak 4, so usklajene smernice na voljo za uporabo na dan, ko so objavljene v Zveznem registru.

Za olajšanje procesa implementacije ICH Q3D je FDA izdala smernico, ki je predstavljena v nadaljevanju.

4.4.4.1 Smernica FDA: Smernice za elementne nečistote v farmacevtskih izdelkih – navodila za industrijo. (Guidance on Elemental Impurities in Drug Products – Guidance for Industry)

FDA jo je izdala julija 2016 (48). Smernica najprej na kratko povzame osnove ICH Q3D, sledi opis novih poglavij USP <232> *Elemental Impurities – Limits* in USP <233> *Elemental Impurities – Procedures* z datumom, ko uradno postaneta del USP (1. december 2015). Sledi poglavje s priporočili FDA (49):

Priporočila za zdravila na recept, ki imajo svojo monografijo

Po implementaciji splošnih poglavij USP <232> in USP <233> morajo vse nove vloge za NDA in ANDA za zdravila z uradno monografijo USP izpolnjevati zahteve za nadzor EI, ki so v njih opisane. Ker v času nastanka smernice seznam EI še ni bil usklajen med ICH Q3D in USP <232>, a je bila predvidena harmonizacija, FDA svetuje, da za EI, ki so navedene v ICH Q3D, vendar ne v poglavju USP <232>, prosilec upošteva priporočila v ICH Q3D.

Vlagatelji, ki predložijo nove NDA in ANDA po 1. juniju 2016, a pred implementacijo v USP, morajo upoštevati meje v ICH Q3D za vse navedene EI.

Priporočila za zdravila na recept, ki nimajo svoje monografije

Prosilci, ki predložijo nove NDA in ANDA po 1. juniju 2016 za zdravila brez uradne monografije v USP, morajo upoštevati priporočila za nadzor nad EI, kot so opisana v ICH Q3D.

Priporočila za zdravila brez recepta, ki imajo svojo monografijo

Za izdelke, ki niso odobreni v okviru NDA ali ANDA (npr. zdravila brez recepta), a imajo svojo USP monografijo, veljajo določbe zakona FD&C, splošni poglavji USP <232> in <233> in veljavne zahteve GMP. Zato se po implementaciji splošnih poglavij USP <232> in USP <233> pričakuje, da bodo ti izdelki izpolnjevali

zahteve za nadzor EI, opisanih v splošnih poglavjih USP <232> in USP <233>. Na mestu proizvodnje je potrebno vzdrževati ustrezno dokumentacijo, ki bo na voljo za pregled agencije med inšpekcijskim pregledom. Ker v času nastanka smernice seznam EI še ni bil usklajen med ICH Q3D in USP <232>, a je bila predvidena harmonizacija, FDA svetuje, da za EI, ki so navedene v ICH Q3D, vendar ne v poglavju USP <232>, prosilec upošteva priporočila v ICH Q3D.

Priporočila za zdravila brez recepta, ki nimajo svoje monografije

Za izdelke, ki niso odobreni v okviru NDA ali ANDA (npr. zdravila brez recepta) in nimajo svoje USP monografije, morajo upoštevati priporočila za nadzor nad EI, kot so opisana v ICH Q3D. FDA priporoča, da proizvajalci implementirajo priporočila ICH Q3D do 1. januarja 2018.

Spremembe pri že odobrenih NDA in ANDA

FDA predvideva, da večina odobrenih zdravil, ki se tržijo v ZDA ne vsebuje EI, ki bi presegle PDE. Za ta zdravila se v skladu s priporočili iz ICH Q3D izvede ocena tveganja in ali vzpostavitev novih kontrol. V primeru, da so nivoji EI v skladu z ICH Q3D vlagatelj to lahko dokumentira šele v naslednjem letnem poročilu. Če pa se pojavi potreba po večji spremembi, ker izdelek ni v skladu z zahtevami ICH Q3D ali USP <232> mora vlagatelj utemeljiti višjo mejo za EI ali spremeniti način proizvodnje izdelka, da se količina EI zmanjša na sprejemljivo. Takšno spremembo je potrebno prijaviti v skladu z veljavnimi predpisi (50). FDA vlagateljem svetuje, da se v primeru, da izdelek ne ustreza zahtevam ICH Q3D ali USP <232>, posvetujejo z oddelkom za farmacevtsko kakovost (Office of Pharmaceutical Quality).

Dokumentacija za nadzor EI

FDA svetuje, naj proizvajalci pripravijo povzetek ocene tveganja in jo ustrezno vključijo v dokumentacijo ob prijavi variacij, v letnem poročilu ali v novi ANDA oz. NDA. Polna ocena tveganja z vsemi informacijami mora biti za pregled na voljo na mestu proizvodnje.

Kvantitativni analitski postopki za EI

Poglavje USP <233> *Elemental Impurities – Procedures*, opisuje analitske postopke, ki se običajno uporabljajo za določanje količine EI v zdravilih ali komponentah zdravila. Te analitske postopke lahko uporabimo za rutinsko testiranje materialov ali za oceno tveganja. Splošno poglavje USP <233> opisuje tudi pogoje za validacijo alternativnih postopkov. Alternativne postopke je potrebno ustrezno opisati in, če se uporabljajo za rutinsko testiranje, je potrebno njihovo ustreznost preveriti v dejanskih pogojih uporabe z validacijo.

Za zdravila brez monografije, morajo proizvajalci upoštevati priporočila iz ICH Q3D. Ker ICH Q3D ne opisuje specifičnih analitskih postopkov za rutinsko testiranje materialov ali za oceno tveganja, FDA priporoča proizvajalcem, da uporabijo poglavje USP <233>.

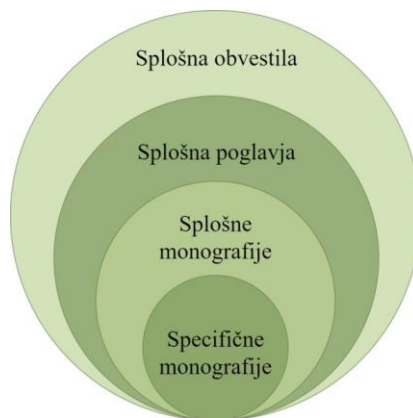
Validacija analitskih postopkov

FDA svetuje, da se validacija postopkov opravi v skladu s smernicami opisanimi v USP <233> in ICH Q2, in naj se izvaja pri dejanskih pogojih uporabe.

Zgodnja implementacija

Ker ICH Q3D in splošni poglavji USP <232> *Elemental Impurities – Limits* in USP <233> zagotavljajo znatne izboljšanje v primerjavi z obstoječimi pristopi, FDA podpira in spodbuja njihovo sprejetje pred datumom dejanske implementacije. Pri izdelkih ki bodo v skladu s poglavji USP <232> in USP <233> ni pričakovati, da se testi izvajajo skladno s poglavjem <231> *Heavy metals*.

Med regionalnimi smernicami (EMA, FDA) načeloma ni pomembnih razlik, in bi pravilno razviti procesi in proizvodi morali izpolnjevati pričakovanja EMA in FDA. Osnovna pričakovanja EMA in FDA so se tekom razvoja smernic zelo harmonizirala, in bodo v prihodnosti zelo verjetno še bolj usklajena.



Slika 6: Specifičnost farmakopejskih tekstov

Vpeljava v zakonodajo se odraža tudi s spremembami v farmakopejah. Teksti, povezani z elementnimi nečistotami se nahajajo na različnih delih farmakopej. Vpeljava nove smernice bo tako zahtevala revizijo različnih tekstov, od splošnih poglavij, do posameznih monografij. Specifičnost posameznih tekstov, v katere bodo vpeljane spremembe, prikazuje Slika 5.

4.4.5 Vpeljava v evropsko farmakopejo

4.4.5.1 Splošna poglavja

Delijo se na splošne metode, ki vsebujejo priporočila za analitske postopke in na splošne tekste, ki podajajo informacije in smernice z različnih področij. Teksti sami po sebi niso obvezujoči, dokler niso citirani v posamezni monografiji.

4.4.5.1.1 Splošni tekst 5.20: Elemental impurities

V njem se je nahajala EMA smernica *Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents*, ki jo je 1. januarja 2018 zamenjal izvleček smernice ICH Q3D.

4.4.5.1.2 Splošna metoda 2.4.20: Determination of elemental impurities

Revizija metode je prilagodila uporabljeno izrazoslovje (“elemental impurities”). Monografija se osredotoča na teme, ki jih ICH Q3D ne pokriva. Opisuje način priprave vzorcev, kjer svetuje pri uporabi primernih topil in različnih razklopnih tehnik, podaja tudi širok nabor metod merjenja EI. Če za določen primer ne ustreza nobena izmed ponujenih tehnik, monografija natančno podaja tudi zahteve za validacijo druge ustrezne metode

določanja EI. Te so specifičnost, točnost, območje, ponovljivost, natančnost, meja detekcije in meja kvantifikacije. Objavljena je bila 1. januarja 2018.

4.4.5.2 Splošne monografije

Opisujejo posamezne farmacevtske oblike in združene skupine produktov, za katere so povzeti bistveni vidiki kakovosti. Teksti so obvezujoči.

4.4.5.2.1 Splošna monografija 2034 Substances for pharmaceutical use

Revizija ni bila nujno potrebna, saj se smernica nanaša na končne izdelke, ne na učinkovine. S 1. januarjem 2018 je bil uveden neobvezujoč stavek, ki opozarja na uporabo ICH Q3D.

4.4.5.2.2 Splošna monografija 2619 Pharmaceutical preparations

S 1. januarjem 2018 je bila vključena referenca na splošni tekst 5.20

4.4.5.3 Specifične monografije

43 % (754) farmakopejskih monografij ima med nabor testov vključen tudi limitni test na težke kovine. Za zdravila za humano uporabo so bile s 1. januarjem 2018 izbrisane reference na klasičen test na težke kovine (reference na poglavje 2.4.8) iz posameznih monografij. Za veterinarska zdravila do nadaljnjega reference ostajajo, in se monografije ne bodo spreminjale.

4.4.5.4 Ostala poglavja (na primer 2.4.9 Iron; 2.4.10 Lead in Sugars) in individualni testi na kovine, ki so zajeti v ICH Q3D

Sistematičen izbris iz posameznih monografij ni predviden. Skupina strokovnjakov bo za vsak primer posebej preverila smiselnost in dodano vrednost testa in odprla razpravo o tem, ali se test ohrani ali izbriše.

4.4.6 Vpeljava v ameriško farmakopejo

Teksti, povezani z elementnimi nečistotami se nahajajo na različnih delih farmakopeje. Vpeljava nove smernice v USP bo tako zahtevala revizijo različnih tekstov, od splošnih poglavij, do posameznih monografij. Na poglavje <231> *Heavy metals* je znotraj USP več kot 1200 referenc, katerih seznam je USP objavila že julija 2014.

4.4.6.1 Splošna poglavja

USP bo koncept ICH Q3D implementirala z izbrisom poglavja <231> in uvedbo treh novih splošnih poglavij:

4.4.6.1.1 Splošno poglavje USP <232> *Elemental Impurities – Limits*

Poglavje vsebuje ameriškemu trgu in zakonodaji prilagojen izvleček smernice ICH Q3D. Iz obsega uporabe poglavja so v nasprotju z ICH Q3D izključeni izdelki popolne parenteralne prehrane. Poglavje USP <232> za dokazovanje skladnosti z ICH Q3D predvideva tri možnosti: opcija analize končnega izdelka, opcija vsote, in opcija posameznih komponent. Koncept je sicer enak ICH Q3D, razen da sta opciji 2a in 2b združeni pod skupno točko. Poglavje bralca glede analitskega testiranja napoti na poglavje USP <233>.

4.4.6.1.2 Splošno poglavje USP <233> *Elemental Impurities – Procedures*

Poglavje se osredotoča na pomembno temo analitskega testiranja, ki je ICH Q3D ne pokriva in se le sklicuje na ustrezne farmakopeje. Poglavje USP <233> tako opisuje tri glavna področja: priprava vzorca, postopki določanja in validacijske zahteve. Priprava vzorca obsega opis tipov vzorca in razklopne tehnike, glede na vrsto materiala za analizo. Opisani so postopki za pet različnih vrst vzorca: brez predpriprave – čist vzorec, direktna vodna raztopina, direktna organska raztopina, indirektna raztopina, razklop v zaprti posodici.

Za merjenje EI farmakopeja določa dve tehniki: optično emisijsko spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-OES) in masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS). Kjer so EI v vzorcu tipično prisotne v rangi ppm, je priporočena uporaba ICP-OES. Za EI, prisotne v ppb ali manj, je bolj primerna uporaba ICP-MS. Če za določen primer ne ustreza nobena izmed ponujenih tehnik, monografija natančno podaja tudi zahteve za validacijo druge ustrezne metode določanja EI. Ne glede na to, katera tehnika se uporablja, mora analitik preveriti, ali je postopek primeren za instrument in vzorce, ki se analizirajo, tako da izpolnjujejo zahteve za validacijo.

Raven validacije je odvisna od tega, ali je v posamezni monografiji določen limitni test ali kvantitativna določitev. Zahteve za validacijo postopka določanja EI za limitne metode so zaznavnost, natančnost in specifičnost, za kvantitativna določanja, pa zahteva točnost, natančnost, specifičnost, območje, limito kvantifikacije in linearnost.

4.4.6.1.3 Splošno poglavje <2232> Elemental Contaminants in Dietary Supplements

Je le informativno in nezavezujoče poglavje. V nasprotju s poglavjem USP <232> se USP <2232> osredotoča izključno na “velike štiri” (As, Cd, Hg in Pb), saj ti predstavljajo največjo nevarnost s toksikološkega vidika. USP <2232> opisuje dve možnosti za določanje EI; ali pristop preko neposredne analize FDF ali preko posamezne komponente, za prehranska dopolnila, ki imajo največji dnevni odmerek <10 gramov.

4.4.6.2 Ostala poglavja

4.4.6.2.1 Specifična poglavja: Arsenic <211>, Iron <241>, Lead <251>, Mercury <261>, Selenium <291>

Strokovnjaki se za vsako izmed poglavij dogovorijo ali obstajajo razlogi, povezani s kakovostjo ali varnostjo, da bi ohranili specifično mejo za EI.

4.5 Pregled drugih potencialnih analiznih tehnik

Eden izmed zahtevnejših in nerazjasnenih vidikov implementacije ICH Q3D je zagotovo tudi analitika EI. Smernica ICH Q3D na to temo ne poda nikakršnih informacij in bralca le napoti na farmakopeje, ki so tako zadolžene za vzpostavitev analiznih metod, ki bodo ustrezale zahtevam. Farmakopeje za določanje EI izpostavijo dve tehniki: ICP-OES in ICP-MS. V primeru, da proizvajalcu ne ustreza nobena izmed predlaganih metod, Ph.Eur. in USP dopuščata možnost testiranja s katerokoli metodo, ki je enakovredna farmakopejskima. Da je metoda enakovredna, mora zadostiti vsem zahtevam za validacijo, ki jih za druge metode določanja EI navajata farmakopeji.

4.5.1 Analizne tehnike

Ker so EI prisotne le v sledovih in dovoljene koncentracije v ICH Q3D nizke, mora biti metoda zelo občutljiva. Smernica podaja širok nabor elementov, ki jih je potrebno določiti, zato je pomembno, da je metoda uporabna za čim večje število različnih elementov. Pomembno je, da je analiza hitra ali jo je možno avtomatizirati, da se zmanjša obremenitev analitikov, a hkrati dovolj specifična, da z njo zagotovo določimo posamezen element. Ker je ena izmed možnosti določanja tudi analiza FDF, ki je pogosto kompleksna mešanica API, polnil, veziv, drsljivcev, barvil in oblog, mora imeti metoda visoko toleranco za

različne matrikse in možnost sklapljanja z drugimi tehnikami (npr. HPLC). Glede na zahtevane lastnosti so za določanje EI primerne naslednje tehnike:

Plamenska absorpcijska spektroskopija (FAAS)

FAAS je primerna tehnika za določanje kovin pri koncentracijah 100-1000 ppb, z dobro natančnostjo pri številnih elementih. V razpršilec vpihavamo vzorce kot aerosol. Tehnika FAAS omogoča hitro analizo, z zmernimi interferencami, ki jih je mogoče enostavno popraviti in sorazmerno nizkimi stroški. FAAS je bil uspešno uporabljen za določanje težkih kovin v različnih matriksih. Nekaterih elementov, kot sta arzen (As) in cirkonij (Zr), s FAAS ne moremo določiti, ker najvišja temperatura ne zadošča za popolno atomizacijo.

Atomska absorpcijska spektroskopija v grafitni peči (GFAAS)

GFAAS je tehnika, ki se uporablja za določanje koncentracij analitov v vzorcih s sprejemljivo mejo natančnosti pri zelo nizkih koncentracijah 10-100 ppt. Pri tej tehniki se vzorcem zaradi boljše stabilnosti pred atomizacijo dodajo modifikatorji. Ta poteka v grafitni cevi, ki je programirana za segrevanje v več korakih, vključno s sušenjem in žarjenjem, da se odstranijo komponente topil in matriksa ter atomizira preostali vzorec. Razpršeni vzorec ostane v cevi in na poti svetlobe za daljši čas, kar vodi k boljši občutljivosti. Kemične motnje so relativno nizke zaradi uporabe modifikatorjev za stabilizacijo analita in povečanja hlapnosti matriksa. GFAAS ima zelo nizke meje detekcije (Limit of Detection – LOD) za večino elementov, za analizo pa je potreben zelo majhen vzorec. Vendar ima tehnika nekaj slabosti, kot so relativno ozko delovno območje, počasna analiza in visoki stroški.

Atomska emisijska spektroskopija (AES)

V tehniki AES dovedena energija spodbuja atome v vzbujena elektronska stanja, ki nato oddajajo svetlobo, ko se vrnejo v osnovno stanje. Vsak element oddaja svetlobo z značilno valovno dolžino, ki jo izolira monokromatorska rešetka in zazna spektrometer. Valovna dolžina atomske spektralne črte zagotavlja identiteto elementa, medtem ko je intenziteta oddajane svetlobe sorazmerna s številom atomov elementa. Metoda nudi široko delovno območje in stabilen in ponovljiv signal pri nizkih koncentracijah analita.

Masna spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS)

ICP-MS je kvantitativni večelementni merilni sistem, ki ponuja širok razpon elementov. Kot vir plazme se uporablja argon, ki vzorec razdeli v svoje osnovne atome in ione. Ioni se

sprostijo iz plazme in se v masnem spektrometru ločijo glede na atomsko razmerje med maso in nabojem s kvadropolnim ali magnetnim analizatorjem. Vzorce vnesemo v plinasti ali aerosolni obliki, zato moramo tekoče vzorce nebulizirati. Zaradi zelo nizkih ozadij so LOD izjemno nizki za večino elementov (območje ppt). Z ICP-MS lahko določamo vse elemente po ICH Q3D, razen Os. Kljub temu, pa je ICP-MS še vedno ena izmed predlaganih farmakopejskih metod za določanje EI, saj je Os najbolj redek stabilni element v zemeljski skorji (51). Tako razen v izjemnih primerih ne predstavlja znatnega tveganja in njegovo določanje niti ni potrebno.

Optična emisijska spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-OES)

ICP-OES je spektroskopska tehnika, ki je primerna za analizo elementov v sledovih v več vrstah vzorcev. Tehnika temelji na oddajanju fotonov iz atomov in ionov, ki so bili vzbujeni z radiofrekvenčnim sevanjem. Raztopino vzorca pretvorimo v aerosol in atomiziramo v plazmi, ki ima lahko tudi 10.000 K. Ta pretvori ione v vzbujeno stanje, ki se nato preko oddajanja fotonov vračajo v osnovno stanje. Identificiramo jih lahko preko specifične valovne dolžine oddane svetlobe, število fotonov pa je sorazmerno s koncentracijo elementa v vzorcu. Tehnika lahko zahteva številne zahtevne metode priprave vzorcev, kot so razprševanje, tvorjenje hidrida, za nekatere elemente, kot so arzen, selen in antimon, tudi elektrotermično uparitev ali lasersko ablacijo.

Rentgenska fluorescenčna spektrometrija (XRF)

Vzorec pri XRF izpostavimo rentgenskemu sevanju, kar povzroči premik enega ali več tesno vezanih elektronov, ki se nahajajo v notranjih orbitalah. Prazne prostore v notranjih orbitalah zapolnijo elektroni iz zunanje lupine, ki imajo višjo energijo. Posledica prehodov je emisija značilne rentgenske svetlobe, katere energija ustreza energetskim razlikam posameznih elektronskih stanj. Ker so elektronske ravni energije za vsak element drugačne, se lahko energija rentgenskega fluorescenčnega vrha poveže s specifičnim elementom. Uporablja se lahko za testiranje različnih elementov v različnih matriksih, ki običajno zahtevajo minimalno pripravo vzorca, saj je tehnika primerna za vzorce trdnih, tekočih in uprašenih snovi.

Nevtronska aktivacijska analiza (NAA)

NAA je druga vrsta analitskih postopkov, ki se uporabljajo za zaznavanje koncentracije elementov v sledovih v različnih matriksih. Pri tej tehniki je vzorec izpostavljen nevtronskemu toku, pri katerem nastajajo radioaktivni izotopi za določen element. Ker ti

radioaktivni izotopi razpadejo v stanja z nižjo energijo, oddajajo gama žarke z značilnimi energijami za vsak element. Kvantitativno merjenje koncentracij različnih elementov se lahko doseže z določitvijo intenzivnosti teh gama žarkov, ki se oddajajo iz radioaktivnih izotopov in so sorazmerni s količino elementa v vzorcu. Ta metoda ima številne prednosti, kot so sposobnost analiziranja številnih elementov hkrati brez uničenja vzorca in visoke občutljivosti za različne elemente v številnih matriksih.

Tabelarično primerjavo različnih analiznih tehnik predstavlja Preglednica 4. Izbira najbolj smotrne metode za določanje EI je tako na strani proizvajalca. Dobro poznavanje produktov omogoča proizvajalcu izbiro ustrezne metode glede na zmogljivosti in potrebe (52).

4.5.2 Priprava vzorca

Postopek priprave vzorca je ključen za uspeh analize EI, a uporaba tehnik spektroskopije in posledično priprava primernih vzorcev v farmacevtski industriji ni tako rutinska kot kromatografske tehnike in tovrstni postopki priprave vzorcev. S predstavitvijo novega koncepta za testiranje EI je tako večina farmacevtske industrije pričela z iskanjem optimalnega načina analize. Poglavji USP <233> in Ph.Eur. 2.4.20 zagotavljata veliko širino in fleksibilnost pri pripravi vzorca. Za izvajanje analiz lahko analitiki prenesejo izkušnje in postopke, pridobljene iz drugih industrij na farmacevtske izdelke. S časom, se bo farmacevtska industrija privadila na testiranje EI v izdelkih, in tudi analitiki bodo bolj prepričani v svoje izkušnje.

Za veliko zdravil in vhodnih materialov je razvoj priprave vzorca zahteven proces. Nekatere komponente vzorca pogosto niso enostavno topne in je potreben kislini razklop in tudi redčenje prvotnega vzorca, da je dobljena raztopina primerne koncentracije za analizo z npr. ICP-MS. Takšen proces priprave materiala lahko zahteva večjo količino porabljenega materiala (reagentov in vzorcev). Mnogi novi izdelki vsebujejo vse bolj izpopolnjene in drage API, ki so za testiranje pogosto na voljo le v zelo majhnih količinah. Vzorci so navadno miligramski, in analitiki morajo skrbno zasnovati eksperimentalno delo, da bi zmanjšali napake in porabo vzorca (53). Raziskovalce skrbi tudi določanje Os, saj ta pod pogoji, ki so prisotni ob kislini razklopu, tvori različne hlapne substance. Nedavna študija na to temo kaže, da je kvantifikacija Os z ICP-MS skupaj z vsemi elementi, ki jih zahteva ICH Q3D po razklopu nenatančna in nagnjena k napakam (54).

4.5.3 Validacije analitskih postopkov

Farmakopeji v poglavjih Ph.Eur. 2.4.20 in USP <233> za analizo EI izpostavita dve analizni metod: ICP-MS in ICP-OES. Ker farmacevtska industrija zaradi različnih izdelkov in zmožnosti analize potrebuje več fleksibilnosti pa poglavji dopuščata možnost uporabe alternativnih metod. Alternativni postopki morajo biti validirani in farmakopeji opisujeta več kriterijev, ki jim mora metoda zadostiti, da je sprejemljiva. Nivo validacije, ki je potreben za potrditev alternativnega postopka, je odvisen od dejstva, ali je za spremljanje nivoja EI določen limitni ali kvantitativni test. Za limitni test je zahtev manj kot kvantitativni.

4.5.3.1 Validacijske zahteve v ameriški farmakopeji

Limitni test

Eksperimentalno moramo dokazati, da limitni test izpolnjuje naslednje zahteve:

Zaznavnost (Detectability):

Za določanje zaznavnosti pripravimo standardno raztopino (koncentracija analita je 100 % tarčne koncentracije), raztopino vzorca in dva vzorca s standardnim dodatkom (enega s 100 % ciljne vrednosti, drugega z 80 % ciljne vrednosti). Merila za sprejemljivost se razlikujejo glede na to, ali uporabljamo instrumentalno metodo ali ne.

- Instrumentalna metoda: povprečna vrednost treh ponovljenih meritev vzorca s standardnim dodatkom (100 % ciljne vrednosti) je znotraj ± 15 % povprečne vrednosti, ki jo izmerimo pri standardni raztopini (100 % ciljne vrednosti). Povprečen signal pri vzorcu s standardnim dodatkom 2 (80 % ciljne vrednosti) mora biti nižji kot pri standardni raztopini (100 % ciljne vrednosti).
- Neinstrumentalna metoda : signal pri vzorcu 1 (100 % ciljne vrednosti) je višji ali enak kot pri standardni raztopini (100 % ciljne vrednosti). Signal pri vzorcu 2 (80 % ciljne vrednosti) je nižji kot pri standardni raztopini (100 % ciljne vrednosti).

Ponovljivost (Repeatability):

Za neinstrumentalne metode se ponovljivost dokaže že z izpolnjevanjem kriterija za zaznavnost. Za instrumentalne metode pripravimo 6 neodvisnih vzorcev s standardnim dodatkom (100 % ciljne koncentracije).

Kriterij sprejemljivosti: relativni standardni odklon ne sme biti višji od 20 % za posamezen element.

Specifičnost (Specificity):

Z metodo moramo nedvoumno določiti posamezen analiziran element, ne glede na morebitno prisotnost drugih komponent ali tarčnih elementov v vzorcu.

Kvantitativni testi

Eksperimentalno moramo dokazati, da kvantitativni test izpolnjuje spodnje zahteve in če metoda ustreza tem zahtevam, velja, da je enakovredna farmakopejskim metodam.

Točnost (Accuracy):

Za določanje točnosti pripravimo standardne raztopine tarčnega elementa in vzorce s standardnim dodatkom, z razponom koncentracij od 50 % do 150 %. Za pripravo raztopin uporabimo referenčne materiale.

Kriterij sprejemljivosti: povprečni izkoristek treh paralelk raztopin pri vsaki izmed koncentracij je med 70 % in 150 %.

Ponovljivost (Repeatability):

Za določanje ponovljivosti pripravimo 6 neodvisnih vzorcev s standardnim dodatkom (100 % ciljne koncentracije).

Kriterij sprejemljivosti: relativni standardni odklon ne sme biti višji od 20 % za posamezen element.

Natančnost (Intermediate precision):

Za določanje natančnosti ponovimo test ponovljivosti na nadaljnjih 6 vzorcih, na drugi dan, z drugimi instrumenti ali drugim osebjem (lahko tudi kombinacijo vseh treh). Skupno število vrednotenih vzorcev je tako 12.

Kriterij sprejemljivosti: relativna standardna deviacija ne sme biti višja od 25 % za posamezen element.

Specifičnost (Specificity):

Z metodo moramo nedvoumno določiti posamezen analiziran element, ne glede na morebitno prisotnost drugih komponent ali tarčnih elementov v vzorcu.

Meja kvantifikacije, območje in linearnost (Limit of Quantitation, Range, Linearity):

Velja, da se ustreznost tem zahtevam dokaže že z izpolnjevanjem kriterija za točnost.

4.5.3.2 Validacijske zahteve v evropski farmakopeji

Zahteve za validacijo kvantitativnih postopkov se ne razlikujejo od USP, zato smo se osredotočili le na validacijo limitnih testov.

Limitni test

Eksperimentalno moramo dokazati, da limitni test izpolnjuje naslednje zahteve. Za dokazovanje ustreznosti limitnega testa Ph.Eur. zahteva le test za specifičnost in limitno detekcije.

Meja detekcije (LOD – Limit of Detection):

Za določanje LOD določimo najnižjo koncentracijo, pri kateri analit še daje jasen signal v primerjavi s slepo raztopino, v kateri analita ni.

Kriterij sprejemljivosti: Meja detekcije ne sme biti višja kot 1/2 koncentracije specifikacijske meje.

Specifičnost (Specificity):

Z metodo moramo nedvoumno določiti posamezen analiziran element, ne glede na morebitno prisotnost drugih komponent ali tarčnih elementov v vzorcu.

Preglednica 4: Primerjava analiznih metod za določanje EI v vzorcih. Povzeto po (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61)

	FAAS	GFAAS	AES	ICP-MS	ICP-OES	XRF	NAA
LOD	~100-1000 ppb	~ 10-100 ppt	~ 1-10 ppb	< ppt	~ 100-1000 ppt	~ ppm območje	~ 1-10 ppt
Območje delovanja	10 ³	10 ²	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁹
Priprava vzorca	Tekoče vzorce lahko testiramo direktno, filtriramo, ali redčimo do območja delovanja. Trdne vzorce navadno drobno zmeljemo, raztopimo ali razklopimo (kislinski razklop, razklop z mikrovalovi, žarjenje...).	Tekoče vzorce lahko testiramo direktno, filtriramo, ali redčimo do območja delovanja. Trdne vzorce navadno drobno zmeljemo, raztopimo ali razklopimo (kislinski razklop, razklop z mikrovalovi, žarjenje...).	Tekoče vzorce lahko testiramo direktno, filtriramo, ali redčimo do območja delovanja. Trdne vzorce navadno drobno zmeljemo, raztopimo ali razklopimo (kislinski razklop, razklop z mikrovalovi, žarjenje...).	Tekoče vzorce lahko testiramo direktno, filtriramo, ali redčimo do območja delovanja. Trdne vzorce navadno drobno zmeljemo, raztopimo ali razklopimo (kislinski razklop, razklop z mikrovalovi, žarjenje...).	Tekoče vzorce lahko testiramo direktno, filtriramo, ali redčimo do območja delovanja. Trdne vzorce navadno drobno zmeljemo, raztopimo ali razklopimo (kislinski razklop, razklop z mikrovalovi, žarjenje...).	Trde vzorce je mogoče analizirati brez priprave ali jih razrežemo in poliramo. Prahove lahko stisnemo v pelete ali pripravimo stopljene diske. Testiramo lahko tudi nekatere tekoče vzorce.	Enostavna, vzorci so lahko trdne snovi, tekočine, suspenzije, poltrdni pripravki in plini.
Prednosti metode	Nizka cena analize, hitra analiza, enostavna za uporabo, dobra natančnost metode enostavna za uporabo.	Majhna količina vzorca, velika občutljivost, analiza lahko poteka avtomatizirano.	Večelementna analiza, nizke kemične motnje ter stabilen in ponovljiv signal, široko območje delovanja.	Zelo majhna količina vzorca, zelo hitra analiza, večelementna analiza, široko območje delovanja, možnost testiranja kompleksnih matrikov.	Hitra analiza, hkrati lahko testiramo do 73 elementov, široko območje delovanja, možnost testiranja kompleksnih matrikov.	Nedestruktivna metoda, enostavna analiza, enostavna priprava vzorca.	Visoka občutljivost in specifičnost, minimalna možnost kontaminacije vzorca, široko območje delovanja.
Slabosti metode	Velika količina vzorca, slaba občutljivost, ozko območje delovanja, vzorec ne sme vsebovati preveč trdnih delcev.	Zelo počasna analiza, omejen nabor elementov, ki jih lahko testiramo, ozko območje delovanja.	Interference v spektru, manj občutljiva metoda, počasnejša analiza.	Zelo visok strošek analize, matriks vpliva na rezultate.	Visok strošek analize, veliko interferenc.	Ne zaznava dobro elementov z nižjo molekularno maso od fluora, slaba občutljivost.	Tvorijo se radioaktivni odpadki, malo laboratorijev, ki izvajajo meritve – draga analiza.

5 RAZPRAVA

Smernica ICH Q3D za elementne nečistote predstavlja regulatornim oblastem le splošni postopek oziroma orodje za oceno in nadzor elementnih nečistot v farmacevtskih izdelkih. Žal pa standardi, ki so jih na njihovi podlagi določili različni organi, vključeni v ICH, niso popolnoma usklajeni. V času harmonizacijskih postopkov se je ameriški trg aktivno vključeval v pogajanja in sooblikovanje lokalne smernice, saj ima smernica nanj večji vpliv. Evropske smernice so bile razen manjših odstopanj že zelo podobne konceptu zastavljenemu v ICH Q3D in se zato v usklajevanje niso tako močno vključevale. Velike spremembe so se pokazale tekom let v USP, ki je svoje tekste od prve objave leta 2013 revidirala dvakrat.

Prva revidirana verzija je bila objavljena v USP 38-NF 33 decembra 2015 (62). Uvaja delitev odgovornosti za nadzor EI med proizvajalce in dobavitelje, saj je dodan stavek, ki navaja, da morajo biti podatki o EI v API in pomožnih snoveh poznani, dokumentirani in na zahtevo dani v vpogled. V tej reviziji se tudi prvič pojavi izključitev izdelkov popolne parenteralne prehrane iz namena uporabe poglavja. Strokovna komisija USP je namreč presodila, da je referenčni volumen 2 L, ki ga za parenteralne izdelke z velikim volumenom predlaga ICH preveč zapleten za nekatere izdelke popolne parenteralne prehrane, saj so njihovi matriksi pogosto veliko bolj kompleksni kot za ostale parenteralne izdelke z velikim volumenom. Vsebujejo lahko visoke koncentracije raztopljenih elektrolitov, ogljikovih hidratov, aminokislin in lipidov. Komisija je izrazila zaskrbljenost tudi nad specifičnim načinom doziranja popolne parenteralne prehrane, saj lahko pacienti v krajšem časovnem obdobju prejemajo večje količine raztopin.

Druga revidirana verzija, ki je bila objavljena v *Pharmacopoeial forum* uvaja dve pomembni spremembi – iz nje je bil na željo dobaviteljev odstranjen stavek, ki deli odgovornost za nadzor EI med dobavitelje in proizvajalce FDF. Zamenjal ga je širše zastavljen odstavek, ki dobavitelje učinkovin in pomožnih snovi navede le kot potencialen vir informacij o EI in tako dodatno preloži polno odgovornost za EI in njihov nadzor na proizvajalce FDF. Druga pomembna sprememba je pri analitskem testiranju, kjer je bila izbrisana dikcija, ki zahteva, da so pri vsakem testiranju EI minimalno vključeni arzen,

kadmij, svinec in živo srebro. Dopolnjen je tudi seznam EI, ki se sedaj v polnosti ujema z naborom EI in njihovimi PDE objavljenim v ICH Q3D (63).

5.1 Ocena tveganja

Brez dvoma je najbolj zahteven vidik praktičnega izvajanja ICH Q3D ocena tveganja. Smernica ne opredeljuje posebne oblike ali navodil za povzetek ocene tveganja, tudi s strani agencij ni jasnih informacij, kaj se od prosilca v povzetku pričakuje, niti kakšna naj bo raven podrobnosti podanih informacij, kar sicer ni presenetljivo, saj je narava ocene odvisna od posameznega primera. Prosilec mora tako sam presoditi, kaj je v določenem primeru relevantno.

Smernice agencij so vlagateljem v pomoč predvsem pri samem administrativnem procesu vlaganja sprememb. Zanimivo je, da so se agencije odločile za različne sekcije v dosjeju, kjer naj bo vključen povzetek ocene tveganja.

Preglednica 5: Primerjava CTD sekcij, ki jo za povzetek tveganja predlagajo različne agencije

Agencija	Predlagana sekcija
FDA	3.2.P.2 Pharmaceutical Development
EMA	Ne poda točne lokacije
Health Canada	3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)

Po našem mnenju, je v primeru sprememb v strategiji nadzora EI primerna vključitev povzetka ocene tveganja v sekcijo 3.2.P.5.6 *Justification of Specification(s)*, kot predlaga Health Canada. To poglavje nam namreč poda informacije o utemeljitvi zastavljenih specifikacijskih mej. Ravno tako je smiselna vključitev povzetka v sekcijo 3.2.P.2 *Pharmaceutical Development*, kot jo predlaga FDA, saj je farmacevtski razvoj tisti, ki diktira primerno izbiro materialov, vhodnih surovin in postopkov, ki zagotavljajo kakovosten izdelek. V primeru vključitve povzetka v poglavje o farmacevtskem razvoju moramo biti še posebej pozorni na upravljanje nadzora EI tekom celotnega življenjskega cikla izdelka. Pristop EMA, ki ne predvideva točne lokacije povzetka v dosjeju, tako proizvajalcem FDF pušča proste roke, da sami izberejo lokacijo.

5.2 Materiali z veliko naravno variabilnostjo

Največjo neznanko pri oceni tveganja predstavljajo pomožne snovi, ki izvirajo iz naravnih materialov, saj je zanje značilna velika variabilnost. Pri rudninskih snoveh je količina v materialu močno odvisna od naravne geologije območja in vpliva človeka na okolje (64). Znano je, da imajo nekatere izkopane pomožne snovi (npr. smukec in titanov dioksid) nizke, a variabilne ravni določenih EI (npr. As in Pb), katerih vsebnosti pogosto ni mogoče zmanjšati zaradi narave izolacije. Nekatere pomožne snovi kažejo razlike v vsebnosti EI glede na lokacijo rudnika; prihaja pa tudi do razlik pri izkopih v istem rudniku, zato je predvidevanje količin EI zelo težavno ali praktično nemogoče (65).

Pomembno vlogo pri kroženju elementov v naravnih sistemih igrajo rastline, ki EI privzemajo iz okolja (predvsem okoliške prsti, in v manjši meri tudi iz vode, zraka in spodaj ležečih kamnin), jih nalagajo in skladiščijo v tkivih in tako delujejo kot vmesni naravni rezervoarji. Koncentracije EI v rastlinah tako navadno korelirajo s koncentracijo EI v okolju, kjer se nahajajo, in so sorazmerne s koncentracijo v pomožnih snoveh rastlinskega izvora. Rastline se nato vključujejo v prehranjevalno verigo preko rastlinojedih živali, in vplivajo na nivo EI, ki jih lahko najdemo v živalskih materialih.

Želatina je hidrolizirana oblika kolagena, ki jo pridobivamo s prekuhavanjem s kolagenom bogatega živalskega materiala (navadno se uporabijo prašičje ali goveje kosti in kože) in se uporablja v več farmacevtskih izdelkih. Zaradi tega je pomembno, da ima proizvajalec FDF zanesljive vire pomožne snovi. Ker se težke kovine lahko skladiščijo v teh živalskih materialih, na njihovo količino vpliva kakovost krme, vode in okolja v katerem živijo, je podobno kot pri rastlinah njihovo vsebnost zelo težko napovedati. Pojavi se vprašanje – koliko serij variabilnega materiala je potrebno testirati, in v kakšnih presledkih, da lahko zagotovimo, da ima izdelek konsistentne lastnosti in lahko zaupamo periodičnemu testiranju? Jasno je, da mora biti formalnost in pogostost testiranja sorazmerna s tveganjem, ki ga material predstavlja (bolj toksične EI ali EI, ki se pojavljajo v višjih koncentracijah potrebujejo več pozornosti kot ostale EI, enako velja, če se material uporablja v večjih količinah v FDF), a enoznačnih odgovorov ni in je presoja v rokah proizvajalcev FDF.

5.3 Komunikacija in usklajevanje informacij med dobaviteljem in proizvajalcem

Pri oceni tveganja največjo negotovost predstavljajo materiali, ki jih proizvajalec FDF ne proizvaja sam. Danes je farmacevtski industriji na voljo zelo malo podatkov o pomožnih snoveh, ki bi omogočale pripravo znanstvene ocene tveganja EI, saj večina pomožnih snovi ni rutinsko testirana. To pomeni, da so koncentracije in spremenljivost kovin proizvajalcu FDF neznane.

FDF proizvajalci, za katere veljajo nove zahteve na področju EI, bi si za olajšanje ocene tveganja želeli rutinskega testiranja surovin ali ožje specifikacijske meje za pomožne snovi, a to je za številne proizvajalce pomožnih snovi neekonomično. Ti pogosto proizvajajo svoje izdelke v velikih količinah namenjeni industrijski izdelavi prehrane, pijač in kozmetike, in zato so testi in specifikacije prilagojeni glavnemu tržišču. Pomožne snovi za farmacevtsko uporabo navadno predstavljajo le majhen del njihove prodaje. Tako bi lahko pritiski s strani FDF proizvajalcev privedli do višanja cen surovin zaradi dodatnih stroškov ob novih zahtevah, ali celo prenehanja prodaje izdelkov za namene farmacevtske uporabe.

Tudi v primeru, da so dobavitelji pomožnih snovi in učinkovin pripravljeni sodelovati, se kljub temu pojavljajo številna vprašanja, na katera še ni odgovora, npr.: katere informacije bi morali dobavitelji posredovati proizvajalcem FDF, da bi ti lahko uspešno pripravili oceno tveganja? Kako pridobiti dostop do DMF/ASMF za že uveljavljene API? Kaj storiti v primeru, ko dobavitelj pomožnih snovi spremeni proizvodni proces? Ali lahko proizvajalec FDF zaupa testiranju dobaviteljev in zunanji verigi dobave, ali je potrebno ponovno preverjanje materiala ob dobavi?

Kot eno izmed rešitev težav s komunikacijo med proizvajalci in izdelovalci je farmacevtska industrija ustanovila *Coalition for the Rational Implementation of the USP Elemental Impurities Requirements* (Koalicija za racionalno implementacijo zahtev o EI). Ta je razvila standardizirane obrazce za olajšanje izmenjave informacij med uporabniki in izdelovalci učinkovin in pomožnih snovi. Predloga naj bi bila v pomoč farmacevtskim podjetjem pri zbiranju podatkov o EI morebitno prisotnih v materialih in podpori ocene tveganja, ki jo izvajajo. Ko je IPEC-Americas leta 2012 razposlala standardizirane obrazce

100 različnim dobaviteljem pomožnih snovi jih 24 ni odgovorilo, 64 dobaviteljev je poslalo izjave na podlagi EMA smernice o kovinskih katalizatorjih ali monografij o težkih kovinah, od 12 dobaviteljev, ki so vrnilo vsaj deloma izpolnjen vprašalnik, sta le 2 vprašalnika zagotavljala dovolj podatkov, ki bi jih proizvajalec FDF lahko uporabil pri svoji oceni tveganja (66). Kljub neobetavnim začetkom bo komunikacija med farmacevtsko industrijo in dobavitelji gotovo tudi v prihodnje bistvenega pomena in bo zahtevala čas in potrpežljivost. Z nadaljnjim sodelovanjem se bodo strategije testiranja in izmenjave informacij o materialih še izboljševale.

5.4 Specifična poglavja v monografijah

V farmakopejah ostaja tudi kar nekaj monografij, ki imajo med nabori testov vključene tudi različne specifične teste na elemente, ki so zajeti v ICH Q3D na primer 2.4.9 Iron; 2.4.10 Lead in Sugars, ... ICH Q3D je vezana le na zdravila za humano uporabo, a je veliko monografij namenjenih tako veterinarski kot tudi humani uporabi, sploh monografije za pomožne snovi in nekatere API. Strokovnjaki so v dilemi, kako pristopati k temu problemu, saj sistematičen izbris posamičnih specificiranih elementov iz posameznih monografij ni smiseln.

To lahko vidimo na primeru izvlečka monografije za železov fumarat po Ph.Eur., ki je API rudninskega izvora (glej 8.1 Priloga 1: *Monografija za železov fumarat iz Ph.Eur. 9.0*). V monografiji je za dokazovanje njegove varnosti in kakovosti predvidenih deset testov, med njimi tudi za različne elemente: arzen, kadmij, svinec, živo srebro, nikelj in cink. V primeru, da bi odstranili iz monografije vse teste, ki so zajeti v ICH Q3D, bi ostala monografija železovega fumarata, ki bi vsebovala sulfatni test, test na železove ione, test na cink in test na izgubo pri sušenju. Pojavi se vprašanje, kaj nam v takem primeru pove izjava, da je API skladen z Ph.Eur.? Skupina strokovnjakov bo za vsak primer posebej preverila smiselnost in dodano vrednost testa in odprla razpravo o tem, ali se test ohrani ali izbriše. Za nekatere teste je rešitev enostavna, na primer za EI brez PDE, ki niso navedeni v ICH Q3D (železo, kalcij, aluminij) se morajo testi ohraniti, saj so to edine omejitve, ki obstajajo v monografijah. Za ostale teste je situacija manj jasna, predvidene rešitve za Ph.Eur. pa navaja Preglednica 6.

Preglednica 6: Predviden pristop Ph.Eur. k specifičnim testom v monografijah

	Predviden pristop
Namerno dodane EI	Testi se izbrišejo, v primeru dvoma se test ohrani
Potencialno prisotne EI	Pobrišejo se samo testi za EI, ki so utemeljeno odvečni (v večini primerov elementi iz skupine 2B, saj je verjetnost, da so te EI prisotne zelo majhna)
EI izvira iz proizvodne opreme	Nadzorovane z GMP
EI izvira iz CCS	Nadzorovane s kompatibilnostnimi študijami za ovojnino
EI, ki nima določenega PDE (ICH: ostali elementi)	Test ostane, saj definira kakovost substance

Tudi strokovnjaki USP so se spopadali s podobnim problemom – kako razrešiti problematiko poglavij, namenjenih posameznim elementom (na primer arzen, železo, svinec, živo srebro). Na to temo je bil izdan tudi članek, v katerem so ocenili posledice sistematičnega izbrisa poglavij (67). Dokončna usoda teh poglavij še vedno ni znana, in strokovnjaki še vedno ocenjujejo, ali obstajajo razlogi, povezani z kakovostjo ali varnostjo, da bi ohranili specifično mejo za EI.

Opazili smo, da se obe farmakopeji ozirata v dva ekstrema – sistematičen izbris vseh testov ali njihova ohranitev. Menimo, da je možna tudi srednja pot pri razrešitvi tega problema. Po našem mnenju, bi ena izmed potencialnih rešitev bila premik specifikacij za EI pod odstavek “*Labeling*” v posamezni monografiji. Ta nam pove, katere izmed informacij naj navaja deklaracija konkretne snovi. Dobavitelji bi tako zagotovili vsaj osnovne informacije o kakovosti materiala z vidika EI, ki so za proizvajalce FDF pomembne. Drugo možnost vidimo v navedbi testov kot “Dodatni testi”, saj menimo, da bi bil izbris posameznih mej iz monografij korak nazaj za kakovost uporabljenih materialov.

6 SKLEP

Dostop do varnih, kakovostnih in učinkovitih zdravil je ključnega pomena in smernica ICH Q3D predstavlja korak v pravo smer, saj novosti na področju elementnih nečistot poostrujejo njihov nadzor in pacientom je tako zagotovljeno manjše oz. zanemarljivo tveganje pri izpostavljenosti elementnim nečistotam v zdravilih. V opravljenem magistrskem delu smo raziskali proces implementacije smernice in prišli do naslednjih ugotovitev.

1. Kljub temu, da se ob branju zdi, da splošna načela, opisana v smernici, obravnavajo večino scenarijev ali vrst izdelkov, ostaja še veliko odprtih vprašanj. Ob implementaciji koncepta mora v končni fazi vsak proizvajalec zdravila razviti sistem, ki bo ustrezal njihovim specifičnim izdelkom.
2. Prepoznali smo, da največjo težavo predstavlja izvedba ocene tveganja, ki je/bo za marsikateri razvojni tim izziv, saj gre za nov in precej drugačen pristop, s katerim se še niso srečali. V pomoč pri praktičnih težavah na področju analitike so farmacevtski industriji bile farmakopeje, ki so se reševanja vprašanj lotile prej kot regulatorne oblasti, ki so podale predvsem informacije z administrativnega področja. Zaradi tega je tekom obdobja implementacije smernice ICH Q3D prihajalo do več vsebinskih sprememb, tako v farmakopejah kot tudi v lokalnih smernicah agencij. Tudi tik pred datumom implementacije (1. januar 2018) je še vedno ostalo nekaj odprtih dilem.
3. Ocena tveganja
Smernica ICH Q3D ne opredeljuje posebne oblike ali navodil za povzetek ocene tveganja. Tudi s strani agencij (lokalne smernice) ni jasnih informacij, kaj se od vlagatelja v povzetku pričakuje, niti kakšna naj bo raven podrobnosti podanih informacij. Med agencijami se razlikuje tudi predvidena lokacija za povzetek ocene tveganja (EMA – ni točno določena, FDA – 3.2.P.2 *Pharmaceutical Development*, Health Canada – 3.2.P.5.6 *Justification of Specification(s)*).

4. Snovi z veliko naravno variabilnostjo

Ker lahko imajo nekatere pomožne snovi naravnega izvora nizke, a variabilne ravni določenih EI, je predvidevanje njihovih količin zelo težavno ali praktično nemogoče. Natančno določanje koliko serij variabilnega materiala je potrebno testirati, in v kakšnih presledkih, da lahko zagotovimo, da ima izdelek konsistentne lastnosti in lahko zaupamo periodičnemu testiranju, je zato pereče vprašanje, s katerim se trenutno ukvarja predvsem farmacevtska industrija.

5. Komunikacija in usklajevanje informacij med dobaviteljem in proizvajalcem FDF

Komunikacija med proizvajalci FDF in dobavitelji materialov bo v prihodnje bistvenega pomena, saj zahteve ICH Q3D in lokalnih smernic za proizvajalce učinkovin in pomožnih snovi ne veljajo. Celotno breme nadzora elementnih nečistot tako pade na proizvajalce FDF, ki pa imajo na voljo zelo malo podatkov o pomožnih snoveh, ki bi omogočali izdelavo ocene tveganja EI. Ker s strani regulatornih oblasti ni bilo nobenih navodil ali smernic za lažjo komunikacijo in izmenjavo informacij, je bila zato ustanovljena t.i. Koalicija za racionalno implementacijo zahtev o elementnih nečistotah, ki združuje farmacevtsko industrijo.

6. Implementacija v farmakopeje

Problematične so predvsem monografije, ki imajo vključene tudi različne specifične teste za elemente, ki so zajeti v ICH Q3D. Opazili smo, da se obe farmakopeji glede teh testov ozirata v dva ekstrema – sistematičen izbris vseh testov ali njihova ohranitev. Menimo, da je možna tudi srednja pot pri razrešitvi tega problema. Po našem mnenju bi ena izmed potencialnih rešitev bila premik specifikacij za EI pod odstavek “*Labeling*” v posamezni monografiji. Drugo možnost vidimo v navedbi testov kot “Dodatni testi”, saj menimo, da bi bil izbris posameznih mej iz monografij korak nazaj za kakovost materialov.

7. Analitika elementnih nečistot

Smernica ICH Q3D na to temo ne poda nikakršnih informacij in bralca le napoti na farmakopeje, ki so tako zadolžene za vzpostavitev analiznih metod, ki bodo ustrezale zahtevam. Glede na naravo elementnih nečistot v materialih so farmakopeje določile primerne tehnike in validacijske zahteve za alternativne metode. Analitike skrbi uporaba spektroskopskih tehnik, ki so v uporabi za določanje elementnih nečistot v farmacevtski industriji, saj ni tako rutinska kot kromatografske tehnike.

Če povzamemo, smernica torej ne podaja univerzalnega načrta, ki bi bil uporaben v vseh situacijah, ampak le zahteve, katerim naj izdelek ustreza. V času implementacije se bo tako pokazala razlika med proizvajalci, ki svoj izdelek bolj ali manj poznajo in obvladajo, od tistih, ki ga ne.

Z odzivi regulatornih oblasti na nove vloge in dopolnitve starih, ki bodo vsebovale informacije o elementnih nečistotah, se bodo dileme vse bolj razjasnjevale in tako bo tudi priprava dokumentacije za FDF proizvajalce postajala bolj jasna in obvladljiva.

7 LITERATURA

1. Van Norman G: **Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes.** *JACC: Basic to Translational Science* 2016; 1(5): 399-412.
2. Nitin Kashyap U, Gupta V, Raghunandan H V et al.: **Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe.** *J. Pharm. Sci. & Res.* 2013; 5(6): 131-136.
3. **How European Countries are Bound Together.**
<https://www.washingtonpost.com/graphics/world/how-european-countries-are-bound-together/>. [Navedeno: 5. november 2017]
4. **European Union – Countries.** https://europa.eu/european-union/about-eu/countries_en. [Navedeno: 5. november 2017]
5. **EFTA – EU Agencies.** <http://www.efta.int/eea/eu-agencies>. [Navedeno: 5. november 2017]
6. Dabney J: **An Investor's Guide to the Japanese Pharmaceutical Market.**
<https://marketrealist.com/2016/04/challenges-pharmaceutical-industry-japan>
[Navedeno: 5. november 2017]
7. ICH: **Q3A Impurities in New Drug Substances.** 2008.
8. ICH: **Q3B Impurities in New Drug Products.** 2006.
9. Lakshmana Prabu S, Suriyaprakash T N K: **Impurities and its importance in pharmacy.** *IJPS* 2010; 3(2): 66-71.
10. ICH: **Q3C: Guideline for Residual Solvents.** 2016.
11. Basak A K, Raw A S, Al Hakimb A H: **Pharmaceutical impurities: Regulatory perspective for Abbreviated New Drug Applications.** *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007; 59(1): 64-72.
12. Handoo S., Arora V., Khera D., et al.: **A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally.** *Int J Pharm Investig* 2012; 2(3): 99–105.
13. Blake K: **Harmonization of the USP, EP, and JP Heavy Metals Testing Procedures.** *Pharmacopeial Forum* 1995; 21(6), 1632–1637.

14. Wang T, Wu J, Jia X, et al: **An Atomic Spectroscopic Method as an Alternative to Both USP Heavy Metals <231> and USP Residue on Ignition <281>.**
Pharmacopeial Forum 2003; 29(4), 1328-1331.
15. Schenkenberger M, Lewen N: **Inductively Coupled Plasma–Optical Emission Spectroscopy as an Alternative to the Heavy Metals Test.** *Pharmacopeial Forum* 2004; 30(6): 2271.
16. EMA: **Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents.** 2008.
17. ICH – **Mission.** <http://www.ich.org/about/mission.html>. [Navedeno: 5. november 2017]
18. ICH – **Current Members and Observers.** <http://www.ich.org/about/members-observers.html>. [Navedeno: 5. november 2017]
19. **The Common Technical Document.** <http://www.ich.org/products/ctd.html>.
[Navedeno: 5. november 2017]
20. ICH – **Quality Guidelines.**
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
[Navedeno: 5. november 2017]
21. ICH – **Safety Guidelines.**
<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>.
[Navedeno: 5. november 2017]
22. ICH – **Efficacy Guidelines.**
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
[Navedeno: 5. november 2017]
23. Berman A, Duquet S, Pauwelyn J: **Informal International Lawmaking: Case Studies.** Torkel Opsahl Academic Epublisher, The Hague 2012.
24. ICH – **Multidisciplinary Guidelines.**
<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>. [Navedeno: 5. november 2017]
25. **Formal ICH Procedure.** <http://www.ich.org/products/process-of-harmonisation/formalproc.html>. [Navedeno: 5. november 2017]
26. ICH: **Q3D: Impurities: Guideline for Elemental Impurities Final Concept Paper.** 2009.

27. **Implementation of guideline for elemental impurities.**
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html#3-5>.
[Navedeno: 5. november 2017]
28. **ICH – The Q3D Training Modules 0 to 7 available now on the ICH Website.**
<http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/the-q3d-training-modules-0-to-7-available-now-on-the-ich-website.html>. [Navedeno: 20. november 2017]
29. **ICH: Q3D – Guideline for Elemental Impurities.** 2014.
30. Li G, Schoneker D, Ulman K et al.: **Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients.** *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015; 104(12): 4197-4206.
31. Teasdale A, Chéry C C, Cook G, et al.: **Implementation of ICH Q3D Elemental Impurities Guideline: Challenges and Opportunities.** *Pharm. Tech.* 2015; 39(3): 36-49.
32. Craig B, Anderson D: **Handbook of Corrosion Data.** Druga izdaja. ASM International, Materials Park, OH, 1995.
33. WHO: **Guidelines for Drinking Water Quality.** 2011.
34. Bevilacqua A, Soli T C: **Elemental Impurities in Pharmaceutical Waters.** *Pharmacopeial Forum* 2013; 39(1): 34.
35. FDA: **Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.** 1999.
36. Jenke D R, Stults C L, Paskiet D M et al.: **Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review.** *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015; 69(1): 1-48.
37. Markovic I: **Risk Management Strategies for Safety Qualification of Extractable and Leachable Substances in Therapeutic Biologic Protein Products: a risk-based perspective.** *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6(5): 487-491.
38. ICH: **Q3D training module.** 2016.
39. **WHO fact sheet: Arsenic.** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/>.
[Navedeno: 5. november 2017]
40. **WHO fact sheet: Mercury.** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/en/>.
[Navedeno: 5. november 2017]
41. U.S. Pharmacopoeia: <233> **Elemental Impurities – Procedures.** USP 41 – NF 36. 2018.

42. European Pharmacopoeia: **2.4.20 Determination of Elemental Impurities**. Ph. Eur. Supp. 9.3. 2018.
43. Berman A, Duquet S, Pauwelyn J: **The Exercise of Public Authority through Informal International Lawmaking: An Accountability Issue?** Jean Monnet Working Paper 06/11, 2011.
44. Pauwelyn J, Wessel R, Wouters J: **Informal International Lawmaking**. OUP Oxford, Oxford 2012.
45. EMA: **Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation**. 2015.
46. EMA – **New variations regulation: Regulatory and procedural guidance**.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000104.jsp&mid=WC0b01ac0580025b88. [Navedeno: 20. november 2017]
47. EMA: **Implementation strategy of ICH Q3D guideline**. 2016.
48. Federal Register – **Draft Guidance for Industry; Availability**.
<https://www.federalregister.gov/documents/2016/07/01/2016-15704/elemental-impurities-in-drug-products-draft-guidance-for-industry-availability>. [Navedeno: 15. november 2017]
49. FDA: **FDA Guidance on Elemental Impurities in Drug Products – Guidance for Industry**. 2016.
50. ICH: **Guidance for Industry. Changes to an Approved NDA or ANDA**. 2004.
51. Girolami G: **Osmium weighs in**. *Nature Chemistry* 2012; 4.
52. Helaluddin A, Khalid R, Alaama M. et al: **Main Analytical Techniques Used for Elemental Analysis in Various Matrices**. *TJPR* 2016; 15(2): 427-434.
53. Chahrour O, Chahrour M, Collins M et al.: **Development and validation of an ICP-MS method for the determination of elemental impurities in TP-6076 active pharmaceutical ingredient (API) according to USP <232>/<233>**. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;145: 84-90.
54. Van Hoecke K, Catry C, Vanhaecke F: **Optimization of sample preparation and a quadrupole ICP-MS measurement protocol for the determination of elemental impurities in pharmaceutical substances in compliance with USP guidelines**. *J. Anal. At. Spectrom.* 2012; 27: 1909-1919.

55. Lewen N: **The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals.** *J Pharm Biomed Anal.* 2011; 55: 653-661.
56. Balaram V: **Recent advances in the determination of elemental impurities – Status, challenges and moving frontiers.** *TrAC* 2016; 80: 83-95,.
57. Wang T, Wu J, Hartman R, Jia X et al.: **A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds.** *J Pharm Biomed Anal* 2004; 35(4): 739–752.
58. Lorenz M A, Wang D D, Angus P D A: **Analysis of residual metals and organometallics by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry.** *American Pharmaceutical Review* 2006; 9(4): 49–53.
59. Mketo N, Nomngongo P, Ngila C: **An overview on analytical methods for quantitative determination of multi-element in coal samples.** *TrAC* 2016; 85:107-116.
60. Lewen N: **Preparation of Pharmaceutical Samples for Elemental Impurities Analysis: Some Potential Approaches.** *Spectroscopy* 2016; 31(4): 36-43.
61. Marguía E, Zawiszab B, Sitko R: **Trace and ultratrace analysis of liquid samples by X-ray fluorescence spectrometry.** *TrAC* 2014; 53: 73-83.
62. **<232> Elemental Impurities – Limits, Second Supplement to USP 38 – NF 33.**
<http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/gc-232-usp38-second-supplement.pdf>. [Navedeno: 30. november 2017]
63. **Pharmacopeial Forum 42(2), <232> Elemental Impurities – Limits.**
<http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/m5192.pdf>. [Navedeno: 30. november 2017]
64. P. Conde Bueno, E. Bellido, J. A. Martín Rubí et al.: **Concentration and spatial variability of mercury and other heavy metals in surface soil samples of periurban waste mine tailing along a transect in the Almadén mining district.** *Environmental Geology* 2009; 56(5), 815–824.
65. Sun H, Li J, Mao X: **Heavy Metals' Spatial Distribution Characteristics in a Copper Mining Area of Zhejiang Province.** *JGIS* 2012; 4(1): 46-54.

66. Schoneker D: **Elemental Impurities (USP, PhEur & ICH Q3D) Excipient Realities and Challenges.** <http://ipeamericas.org/node/448>. 2013. [Navedeno: 30. november 2017]
67. Zaidi K: **Future of Element-Specific Chapters in the USP – NF.** *Pharmacopoeial Forum* 2016; 42(4).

8 Priloge

8.1 Priloga 1: Monografija za železov fumarat iz Ph.Eur. 9.0

Ferrous fumarate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

solution is not more intense than that in a standard prepared at the same time and in the same manner using 10 mL of water R and 1 mL of a freshly prepared 0.250 g/L solution of ferrous sulfate R.

ASSAY

In a conical flask with a ground-glass stopper, dissolve 0.200 g in 20 mL of water R. Add 10 mL of dilute hydrochloric acid R and 2 g of potassium iodide R. Allow the stoppered flask to stand for 1 h protected from light. Titrate with 0.1 M sodium thiosulfate, adding 5 mL of starch solution R towards the end of the titration.

1 mL of 0.1 M sodium thiosulfate is equivalent to 27.03 mg of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

STORAGE

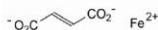
In an airtight container, protected from light.



01/2008:0902
corrected 7.0

FERROUS FUMARATE

Ferrosi fumaras



$\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$
[141-01-5]

M_r 169.9

DEFINITION

Iron(II) (E)-butenedioate.

Content: 93.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: fine, reddish-orange or reddish-brown powder.

Solubility: slightly soluble in water, very slightly soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 1.0 g add 25 mL of a mixture of equal volumes of hydrochloric acid R and water R and heat on a water-bath for 15 min. Cool and filter. Use the filtrate for identification test C. Wash the residue with 50 mL of a mixture of 1 volume of dilute hydrochloric acid R and 9 volumes of water R and discard the washings. Dry the residue at 100–105 °C. Dissolve 20 mg of the residue in acetone R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 20 mg of fumaric acid CRS in acetone R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Plate: TLC silica gel F_{254} plate R.

Mobile phase: anhydrous formic acid R, methylene chloride R, butanol R, heptane R (12:16:32:44 V/V/V/V).

Application: 5 μL .

Development: in an unsaturated tank, over a path of 10 cm.

Drying: at 105 °C for 15 min.

Detection: examine in ultraviolet light at 254 nm.

Results: the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

B. Mix 0.5 g with 1 g of resorcinol R. To 0.5 g of the mixture in a crucible add 0.15 mL of sulfuric acid R and heat gently. A dark red semi-solid mass is formed. Add the mass, with care, to 100 mL of water R. An orange-yellow colour develops and the solution shows no fluorescence.

C. The filtrate obtained during preparation of the test solution in identification test A gives reaction (a) of iron (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 2.0 g in a mixture of 10 mL of lead-free hydrochloric acid R and 80 mL of water R, heating slightly if necessary. Allow to cool, filter if necessary and dilute to 100 mL with water R.

Sulfates (2.4.13): maximum 0.2 per cent.

Heat 0.15 g with 8 mL of dilute hydrochloric acid R and 20 mL of distilled water R. Cool in iced water, filter and dilute to 30 mL with distilled water R.

Arsenic (2.4.2, Method A): maximum 5 ppm.

Mix 1.0 g with 15 mL of water R and 15 mL of sulfuric acid R. Warm to precipitate the fumaric acid completely. Cool and add 30 mL of water R. Filter. Wash the precipitate with water R. Dilute the combined filtrate and washings to 125 mL with water R. 25 mL of the solution complies with the test.

Ferric ion: maximum 2.0 per cent.

In a flask with a ground-glass stopper, dissolve 3.0 g in a mixture of 10 mL of hydrochloric acid R and 100 mL of water R by heating rapidly to boiling. Boil for 15 s. Cool rapidly, add 3 g of potassium iodide R, stopper the flask and allow to stand protected from light for 15 min. Add 2 mL of starch solution R as indicator. Titrate the liberated iodine with 0.1 M sodium thiosulfate. Carry out a blank test. The difference between the volumes used in the 2 titrations corresponds to the amount of iodine liberated by ferric ion.

1 mL of 0.1 M sodium thiosulfate is equivalent to 5.585 mg of ferric ion.

Cadmium: maximum 10 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Solution S.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using cadmium standard solution (0.1 per cent Cd) R and diluting with a 10 per cent V/V solution of lead-free hydrochloric acid R.

Source: cadmium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 228.8 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Chromium: maximum 200 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Solution S.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using chromium standard solution (0.1 per cent Cr) R and diluting with a 10 per cent V/V solution of lead-free hydrochloric acid R.

Source: chromium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 357.9 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Lead: maximum 20 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Solution S.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using lead standard solution (10 ppm Pb) R and diluting with a 10 per cent V/V solution of lead-free hydrochloric acid R.

Source: lead hollow-cathode lamp.

Wavelength: 283.3 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Mercury: maximum 1 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Solution S.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using mercury standard solution (10 ppm Hg) R and diluting with a 25 per cent V/V solution of lead-free hydrochloric acid R.

Source: mercury hollow-cathode lamp.

Wavelength: 253.7 nm.

Following the recommendations of the manufacturer, introduce 5 mL of solution S or 5 mL of the reference solutions into the reaction vessel of the cold-vapour mercury assay accessory, add 10 mL of *water R* and 1 mL of *stannous chloride solution R1*.

Nickel: maximum 200 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method I*).

Test solution. Solution S.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *nickel standard solution (10 ppm Ni) R* and diluting with a 10 per cent V/V solution of *lead-free hydrochloric acid R*.

Source: nickel hollow-cathode lamp.

Wavelength: 232 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Zinc: maximum 500 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method I*).

Test solution. Solution S diluted to 10 volumes.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *zinc standard solution (10 ppm Zn) R* and diluting with a 1 per cent V/V solution of *lead-free hydrochloric acid R*.

Source: zinc hollow-cathode lamp.

Wavelength: 213.9 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Loss on drying (2.2.32): maximum 1.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

ASSAY

Dissolve with slight heating 0.150 g in 7.5 mL of *dilute sulfuric acid R*. Cool and add 25 mL of *water R*. Add 0.1 mL of *ferroin R*. Titrate immediately with 0.1 M *cerium sulfate* until the colour changes from orange to light bluish-green.

1 mL of 0.1 M *cerium sulfate* is equivalent to 16.99 mg of $C_{12}H_{22}FeO_{14}$.

STORAGE

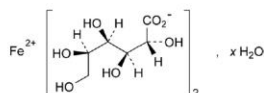
In an airtight container, protected from light.



01/2017:0493

FERROUS GLUCONATE

Ferrosi gluconas



$C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot xH_2O$ M_r 446.1 (anhydrous substance)

DEFINITION

Iron(II) bis[(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoate] (iron(II) di(D-gluconate)).

Content: 11.8 per cent to 12.5 per cent of iron(II) (dried substance).

It contains a variable quantity of water.

CHARACTERS

Appearance: greenish-yellow or grey powder or granules.

Solubility: freely but slowly soluble in water giving a greenish-brown solution, more readily soluble in hot water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 2 mL of *water R*, heating if necessary in a water-bath at 60 °C.

Reference solution. Dissolve 20 mg of *ferrous gluconate CRS* in 2 mL of *water R*, heating if necessary in a water-bath at 60 °C.

Plate: TLC silica gel plate R (5–40 µm) [or TLC silica gel plate R (2–10 µm)].

Mobile phase: concentrated ammonia R, ethyl acetate R, water R, ethanol (96 per cent) R (10:10:30:50 V/V/V/V).

Application: 1 µL.

Development: over 2/3 of the plate.

Drying: at 105 °C for 20 min; allow to cool.

Detection: spray with a solution containing 10 g/L of *cerium sulfate R* and 25 g/L of *ammonium molybdate R* in *dilute sulfuric acid R* and heat at 105 °C for about 10 min.

Results: after 5 min, the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

B. 1 mL of solution S (see Tests) gives reaction (a) of iron (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.0 g in *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R* and heated to about 60 °C, allow to cool and dilute to 50 mL with *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R*.

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1).

Dilute 2 mL of solution S to 10 mL with *water R*. Examine the solution against the light.

pH (2.2.3): 4.0 to 5.5 for solution S, measured 3–4 h after preparation.

Sucrose and reducing sugars. Dissolve 0.5 g in 10 mL of warm *water R* and add 1 mL of *dilute ammonia R1*. Pass *hydrogen sulfide R* through the solution and allow to stand for 30 min. Filter and wash the precipitate with 2 quantities, each of 5 mL, of *water R*. Acidify the combined filtrate and washings to *blue litmus paper R* with *dilute hydrochloric acid R* and add 2 mL in excess. Boil until the vapour no longer darkens *lead acetate paper R* and continue boiling, if necessary, until the volume is reduced to about 10 mL. Cool, add 15 mL of *sodium carbonate solution R*, allow to stand for 5 min and filter. Dilute the filtrate to 100 mL with *water R*. To 5 mL of this solution add 2 mL of *cupri-tartaric solution R* and boil for 1 min. Allow to stand for 1 min. No red precipitate is formed.

Chlorides (2.4.4): maximum 0.06 per cent.

Dilute 0.8 mL of solution S to 15 mL with *water R*.

Oxalates. Dissolve 5.0 g in a mixture of 10 mL of *dilute sulfuric acid R* and 40 mL of *water R*. Shake the solution with 50 mL of *ether R* for 5 min. Separate the aqueous layer and shake it with 20 mL of *ether R* for 5 min. Combine the ether layers, evaporate to dryness and dissolve the residue in 15 mL of *water R*. Filter, boil the filtrate until the volume is reduced to 5 mL and add 1 mL of *dilute acetic acid R* and 1.5 mL of *calcium chloride solution R*. Allow to stand for 30 min. No precipitate is formed.

Sulfates (2.4.13): maximum 500 ppm.

To 3.0 mL of solution S add 3 mL of *acetic acid R* and dilute to 15 mL with *distilled water R*. Examine the solutions against the light.

Arsenic (2.4.2, *Method A*): maximum 2 ppm, determined on 0.5 g.

Barium. Dilute 10 mL of solution S to 50 mL with *distilled water R* and add 5 mL of *dilute sulfuric acid R*. Allow to stand for 5 min. Any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 10 mL of solution S and 45 mL of *distilled water R*.