

Toxikologische Qualifizierung von Verunreinigungen in Arzneimitteln

Klaus Olejniczak,

Non-clinical Regulatory Consultant, Berlin

Verunreinigungen sind jede im Wirkstoff oder Arzneimittel enthaltene Komponente, bei der es sich nicht um das gewünschte Produkt, einen produktbezogenen Stoff oder Hilfsstoff, einschließlich Pufferkomponenten handelt. Sie kann entweder prozess- oder produktbezogen sein. Übersteigt der Gehalt einer Verunreinigung einen bestimmten Grenzwert (*identification threshold*), so ist die Identifizierung, d.h. die strukturelle Charakterisierung, dieser Substanz vorgeschrieben. Folgende Grenzwerte sind für aktive Substanzen gemäß der Leitlinie ICH Q3A zu beachten:

Maximum Daily Dose	Reporting Threshold	Identification Threshold	Qualification Threshold
≤ 2 g	0,05%	0,10% or 1 mg TDI ¹	0,15% or 1 mg TDI ¹
> 2 g	0,03%	0,05%	0,05%

¹ TDI – total daily intake (whichever is lower)

Das Verunreinigungsprofil eines neuen Wirkstoffes bestehend aus nicht identifizierten und identifizierten Verunreinigungen wird in toxikologischen Versuchen des neuen Wirkstoffes qualifiziert. Spezifizierte Verunreinigungen, die individuell aufgelistet und in der Spezifikation des neuen Wirkstoffs begrenzt werden, sollten in den toxikologischen Prüfungen nicht unter der beanspruchten Spezifikation liegen. Neue Verunreinigungen, die z.B. durch neue Syntheseverfahren entstehen und in bekannten auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen auftreten bedürfen ebenfalls der toxikologischen Qualifikation. Da das umfangreiche toxikologische Prüfprogramm des Wirkstoffes nicht wiederholt wird, ist ein minimales Prüfprogramm vorgesehen, soweit nicht die spezifizierte Verunreinigung bereits ausreichend in der Literatur toxikologisch qualifiziert ist, oder die Verunreinigung als Hauptmetabolit des

Wirkstoffes beim Menschen beschrieben ist. Das Prüfprogramm umfasst 1) die genotoxischen Prüfungen *in vitro*, 2) eine 14 bis 90 Tage lange toxikologische Prüfung in einer Spezies und 3) falls Verdacht besteht auf spezifische toxikologische Eigenschaften, wie z.B. Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung, entsprechende erweiterte Untersuchungen.

Das Prüfprogramm kann optional mit dem Wirkstoff, der die Verunreinigung enthält oder mit der isolierten Verunreinigung durchgeführt werden. Aus regulatorischer Sicht wird zunehmend verlangt, dass die genotoxischen Prüfungen mit der isolierten Verunreinigung durchgeführt werden, da schwache mutagene Verunreinigungen in den üblich vorliegenden Konzentrationen des Wirkstoffes nicht detektierbar sind. Eine generelle bedeutsame Frage tritt bei neuen aber auch bekannten Verunreinigungen immer wieder hinsichtlich des potentiellen genotoxischen Potentials der Verbindungen auf. Daher werden die Strukturen der Verunreinigungen einer Prüfung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*structure activity relationship, SAR*) unterworfen. Für solche computergestützte Vorhersagemodelle wird synonym auch die Bezeichnung "*in silico toxicology*" verwendet. Mit den heute verfügbaren kommerziellen Systemen werden akzeptable Vorhersagen für den Bereich Mutagenität erzielt. Allerdings besteht keine Anforderung aus regulatorischer Sicht welches System bevorzugt zu nutzen ist. Negative Ergebnisse der SAR bedingen keine weiteren Prüfungen, positive Ergebnisse müssen durch *in vitro* Versuche relativiert oder bestätigt werden.

Grenzwerte für genotoxische Verunreinigungen

Mit der „Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities“ wurde von der European Medicines Agency (EMA) ein offizieller Grenzwert festgelegt. Das Konzept basiert auf einem generellen Schwellenwert als „threshold of toxicological concern (TTC)“ ursprünglich für Kontaminationen aus Verpackungsmaterial für Lebensmittel. Dieser setzt die tägliche Aufnahme von genotoxischen Verunreinigungen auf maximal 0,15 µg/Person/Tag fest. Da Arzneimittel einen Nutzen aufweisen wurde ein Grenzwert von 1,5 µg/Person/Tag festgelegt. In einem weiteren Dokument wurden die Fragen & Antworten zu genotoxischen Verunreinigungen behandelt; dort wurde ein gestaffelter Wert je nach Dauer der vorgesehenen Behandlung eingeführt.

	Single dose	<1 months	<3 months	<6 months	<12 months
Allowable daily intake (µg/day)	120	60	20	10	5

Die Internationale Harmonisierungskonferenz (ICH) hat das Thema der genotoxischen Verunreinigungen aufgenommen. In absehbarer Zeit ist daher mit einer harmonisierten Leitlinie zu rechnen.

Referenzen

ICH-Guideline Q3A (R2) Impurities in New Drug Substances

ICH-Guideline Q3B (R2) Impurities in New Drug Products

Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities

Weitere Informationen zum Thema: Kolloquium Toxikologie vom 18. Januar 2012 "Toxikologische Bewertung von Verunreinigungen in Arzneistoffen", www.master-toxikologie.de