

GIORNATA di STUDIO

**Compliance GMP e Regulatoria :
Novità e aggiornamenti**

Elemental impurities ICH Q3D: punto sulla situazione

M. Ligorati (AFI)

2 Maggio 2018

EMA/CHMP/QWP/109127/2015

Product	Should comply with Guideline from:
New Marketing authorisation for new product (containing new active substance)	June 2016
New Marketing authorisation for product containing an established active substance	June 2016
Marketed products including new mutual recognition applications of already approved products	December 2017

Opzioni per il *Risk assessment*

- Opzione 1: il RA garantisce che 10 g materia prima apportino meno della PDE per ogni elemento.
- Opzioni 2a/2b: nel calcolare l'apporto delle materie prime si tiene conto della dose totale¹ (2a) / composizione del prodotto finito (2b).
- Opzione 3: si analizza il prodotto finito.

¹ Massa di prodotto finito assunto con la massima posologia giornaliera.

N.B.: restano comunque da considerare il processo di fabbricazione e la cessione del materiale di confezionamento.

Precisazione

(particolarmente per l'opzione 3)

- Analytical data only, without a risk assessment, will not be sufficient and the justification to omit a routine control will with this approach have to be more extensive than just data from a few batches.

EMA/404489/2016

Schema del *Risk assessment*

- Raccolta preliminare di informazioni:
 - elenco delle forme farmaceutiche;
 - elenco degli ingredienti (data base aziendale);
 - composizione quali - quantitativa;
 - forme di somministrazione;
 - criticità del materiale di confezionamento (forma solida orale.... forma inalatoria);
 - criticità del processo come probabilità di cessione da *equipment* (pH, temperatura, tempi).

Calcolatore per RA (fonte: IPEC, mod.)

Product name :			XXX							
			Class 1							
Risk Assessed (Yes / Not) →			Yes		Yes		Yes		Yes	
Component	Quantity (mg/form) x	Dose "x" form (mg/day)	Cadmium in component ug/g	Cd ug in daily dose of formulation	Lead in component ug/g	Pb ug in daily dose of formulation	Arsenic in component ug/g	As ug in daily dose of formulation	Mercury in component ug/g	Hg ug in daily dose of formulation
		1	Total	Total	Total	Total	Total	Total	Total	Total
Dosage Form :										
API	225.00	225.00	0.060	0.01350	0.150	0.03375	0.450	0.10125	0.090	0.02025
exc 1	24.00	24.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.220	0.00528	0.000	0.00000
exc 2	0.40	0.40	0.050	0.00002	0.200	0.00008	0.500	0.00020	0.004	0.00000
exc 3	0.00	0.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000
Excipient 4		0.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000
Excipient 5		0.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000
Excipient 6		0.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000
Excipient 7		0.00	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000
Total Dosage Form weight	249.40	249.40								
Total element			Cd	0.01352	Pb	0.03383	As	0.10673	Hg	0.02025

- Richiesta dati ai fornitori
(modello di richiesta IPEC):
 - principi attivi;
 - eccipienti;
 - materiale di confezionamento.

Componenti: data base delle risposte

CODICE	DENOMINAZIONE SAP	DENOMINAZIONE COMMERCIALE	CAT	RISP. FORN.	As	Cd	Hg	Pb
00505844	2,3 di-tert-butil paracresolo	Butil idrossi toluene (BHT)	EXC					
05147160	Acetone xxx	Acetone	SOL	T				
31784142	Acetone xxx	Acetone	SOL	D+R	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
35574083	Acido ascorbico	Acido ascorbico	API	R	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.01	≤ 0.1
49496474	Acido citrico anidro xxx	Acido citrico anidro	EXC	D+T+R	< 1	< 1	< 1	< 0.5
46178136	Acido citrico anidro yyyy	Acido citrico anidro	EXC	R	0.04 ppb	0 ppb	0 ppb	0.03 ppb
31310983	Acido citrico monoidrato xxx	Acido citrico monoidrato	EXC	R	< 0.2	< 0.1	< 0.02	< 0.3
06320719	Acido citrico monoidrato zzzz	Acido citrico monoidrato fine	EXC	D				
33740592	Acido cloridrico 10%	Acido cloridrico 10%	EXC					
21587878	Acido fumarico	Acido fumarico	EXC	T+R	< 3	< 1	< 1	< 2
39852747	API1	API1	API	D				
49770408	Acido stearico	Stearina TP micronizzata	EXC					
24982482	Aerosil non compresso	Aereosil 200	EXC					
22671163	Alcool cetilico	Resaphol CE	EXC	D				

In caso di dichiarazione: «<LOD=X.XX», il contenuto si pone uguale al LOD

Nessuna risposta	73
Solo dichiarazione	58
Solo tabella elementi	26
Risultati analitici	7
Dichiarazione + tabella	1
Dichiarazione/tabella + risultati	47
Risposta completa	3
Totale materie prime	215

Risk Assessed (Yes / Not)		Class 1				Class 2A				Class 2B								Class 3								
		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		
Component	Manufacturer	Cadmium in component $\mu\text{g/g}$	Lead in component $\mu\text{g/g}$	Arsenic in component $\mu\text{g/g}$	Mercury in component $\mu\text{g/g}$	Cobalt in component $\mu\text{g/g}$	Vanadium in component $\mu\text{g/g}$	Nickel in component $\mu\text{g/g}$	Tellurium in component $\mu\text{g/g}$	Gold in component $\mu\text{g/g}$	Palladium in component $\mu\text{g/g}$	Iridium in component $\mu\text{g/g}$	Osmium in component $\mu\text{g/g}$	Rhodium in component $\mu\text{g/g}$	Ruthenium in component $\mu\text{g/g}$	Selenium in component $\mu\text{g/g}$	Silver in component $\mu\text{g/g}$	Platinum in component $\mu\text{g/g}$	Lithium in component $\mu\text{g/g}$	Antimony in component $\mu\text{g/g}$	Barium in component $\mu\text{g/g}$	Molybdenum in component $\mu\text{g/g}$	Copper in component $\mu\text{g/g}$	Tin in component $\mu\text{g/g}$	Chromium in component $\mu\text{g/g}$	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	25.000	5.000	0.000	0.000	30.000	0.000	0.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.000	0.200	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.200	0.000	0.000	
		0.060	0.150	0.450	0.090	0.150	0.300	0.600	0.240	3.000	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	2.400	0.300	0.300	7.500	2.700	21.000	45.000	9.000	18.000	33.000	
		0.040	0.400	1.000	0.005	2.000	2.000	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
		0.020	0.050	0.140	0.030	0.050	0.090	4.100	0.000	10.000	1.000	0.090	1.000	0.090	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	115.000	2.700	60.000	9.000	
		0.060	0.150	0.450	0.090	0.150	0.300	0.600	0.000	10.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	7.500	2.700	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
		0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.060	0.150	0.450	0.090	0.150	0.300	0.600	0.240	3.000	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	2.400	0.300	0.300	7.500	2.700	21.000	45.000	9.000	18.000	33.000	
		0.060	0.150	0.450	0.090	0.150	0.300	0.600	0.240	3.000	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	2.400	0.300	0.300	7.500	2.700	21.000	45.000	9.000	18.000	33.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.000	0.000	0.220	0.000	0.000	0.300	0.060	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.060	0.000	0.030	0.300	0.000	0.000	0.040	
		0.500	0.500	0.500	0.050	0.500	0.500	0.500	0.240	3.000	0.300	0.300	0.300	0.300	0.240	0.240	10.000	1.000	25.000	10.000	70.000	10.000	10.000	10.000	110.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.050	0.200	0.500	0.004	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
		0.010	2.000	1.000	1.000	0.100	0.200	0.200	0.100	0.000	0.000	0.000	0.050	0.000	0.000	0.200	0.050	0.000	0.050	0.050	0.200	0.200	0.100	0.050	0.600	
		0.200	0.500	1.500	0.300	0.500	1.000	2.000	0.000	10.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	25.000	5.000	70.000	150.000	30.000	60.000	110.000	
Parenteral PDE		2	5	15	3	5	10	20	8	100	10	10	10	10	8	80	10	10	250	90	700	1500	300	600	1100	

Decisione: RA anche con dati incompleti

Valori assegnati:

- Risultati reali se forniti (dati completi);
- valori LOD se il risultato fornito è " \leq LOD (=XX)";
- 50 % limite opzione 1 (10 g) se il fornitore dichiara "largamente al di sotto dei limiti";
- 30 % del limite opzione 1 se il fornitore dichiara " \leq 30 % limite opzione 1";
- "0" quando il fornitore dichiara assenza;
- limite opzione 1 se con ci non sono informazioni.

Risultato:

- RA completo;
- RA incompleto.

Se RA incompleto, utilizzando anche la nozione worst case (concentrazione ingrediente, process line,..):

- analisi del prodotto finito (opzione 3);
 - analisi di materie prime critiche per completare RA;
 - analisi di prodotto finito a fine vita se informazioni incomplete su packaging;
 - eventuali analisi su placebo o simulazione di processo (equipment).
- Se RA completo: piano di analisi ridotto di conferma (facoltativo).

Risultato

- Quando si è costretti ad utilizzare l'opzione 3, il RA seppure incompleto permette di valutare l'entità del rischio e quindi di evitare che le analisi secondo l'opzione 3 siano solo una fotografia istantanea non rappresentativa del life cycle del prodotto.
- **Programmare le richieste future ai fornitori per migliorare e mantenere vivo il processo.**

Supporto normativo per le richieste ai fornitori di principi attivi ed eccipienti con CEP

- EMA/404489/2016: Implementation strategy of ICH Q3D guideline
- EDQM, August 2016, Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure
- EMA/CHMP/QWP/115498/2017 Implementation strategy of ICH Q3D guideline

(elemento da inserire nei casi di rischio elevato nelle check list sulla conformità GMP di un fornitore di eccipiente?)

Spunto interessante

- For the analytical methods used: For screening purposes: The analytical methodology used should be mentioned along with minimum validation information such as indication of the specificity and sensitivity of the method (LOD/LOQ).

(EMA/404489/2016)

Cosa si trova in realtà?

Risultati non molto diversi da quelli pubblicati
nel 2015.....

..... con alcune sorprese

Impurezze elementari nelle sostanze farmaceutiche: dati reali

Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients

GANG LI,¹ DAVE SCHONEKER,^{2,5} KATHERINE L. ULMAN,^{5,3} JASON J. STURM,⁴ LISA M. THACKERY,⁴ JOHN F. KAUFFMAN¹

¹U.S. Food and Drug Administration, Division of Pharmaceutical Analysis, St. Louis, Missouri 63110

²Colorcon Inc., Harleysville, Pennsylvania 19438

³Dow Corning Healthcare Business, Midland, Michigan 48686-0994

⁴Dow Corning Analytical Sciences, Midland, Michigan 48686-0994

⁵IPEC-Americas, Arlington, Virginia 22201

Received 14 May 2015; revised 26 August 2015; accepted 28 August 2015

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.24650

(forme orali)

Eccipienti: 31 (190 lotti)

Principi attivi: 8 (15 lotti)

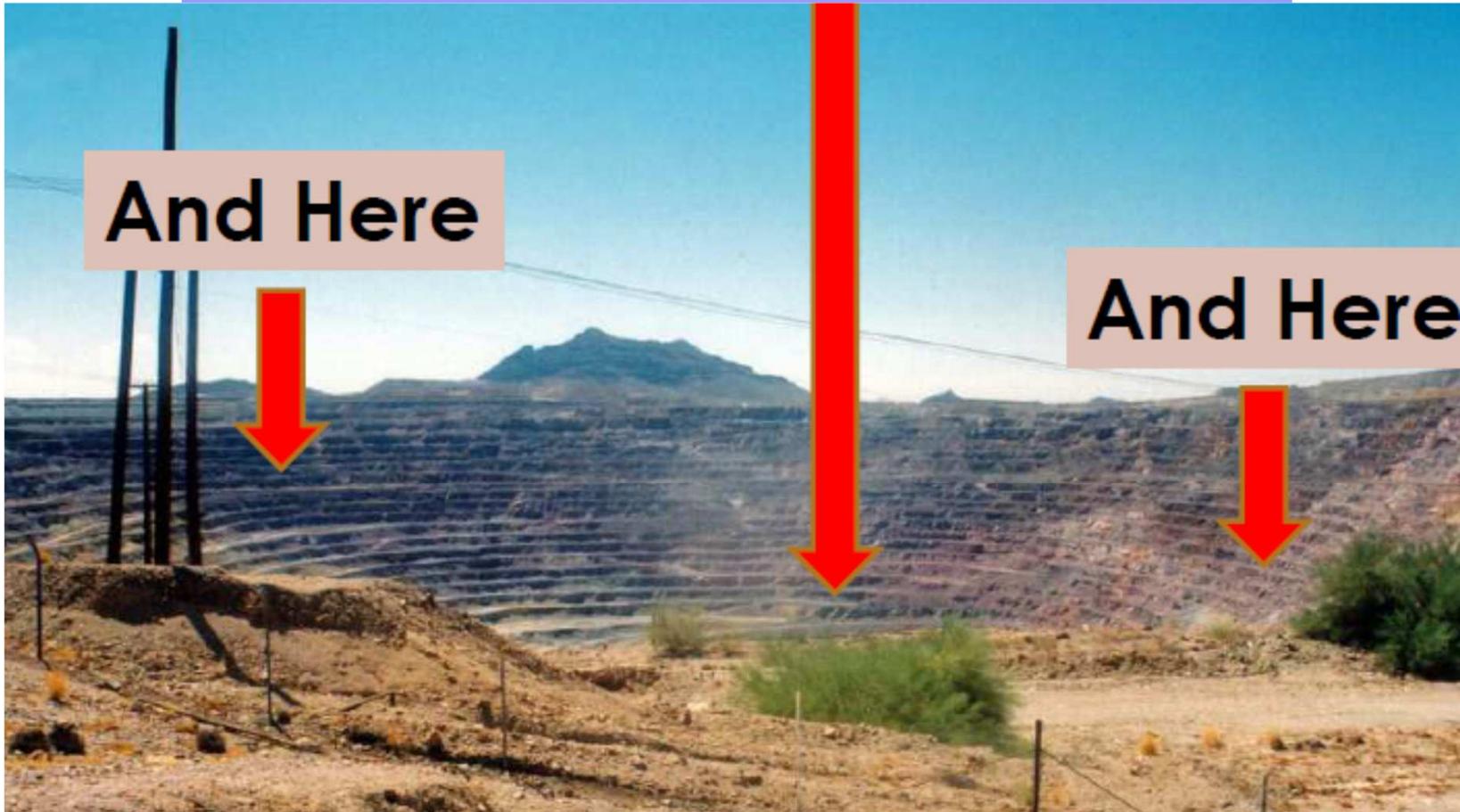
Supporting material: file Excel con tutti i dati

Materials Name	Cd (ppm)	Pb (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)	Co (ppm)	V (ppm)	Ni (ppm)	Al (ppm)
limit option 1 (oral route)	0.50	0.50	1.50	3.00	5.00	10.00	20.00	-
Ferric Oxide Red Max (5 batches)	0.00	0.65	1.17	0.01	57.86	477.85	109.00	604.88
Ferric Oxide Red Median	0.00	0.34	0.59	0.00	36.81	457.85	98.29	486.41
Ferric Oxide Yellow Max (5 batches)	0.00	0.87	1.28	0.02	52.52	432.94	102.72	455.52
Ferric Oxide Yellow Median	0.00	0.26	0.92	0.00	40.10	408.43	51.96	407.63
Ferrous Oxide Black Max (5 batches)		2.59	1.15	0.00	149.21	218.15	170.77	1784.10
Ferrous Oxide Black Median	0.00	0.02	0.04	0.00	145.31	0.29	168.22	6.99

Materials Name	Cd (ppm)	Pb (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)	Ba (ppm)	Cr (ppm)	B (ppm)	Al (ppm)
limit option 1 (oral route)	0.5	0.5	1.5	3	140	1100	-	-
Talc max (10 batches)	0.00	0.28	0.30	0.03	39.54	33.44	6.59	4689
Talc median	0.00	0.21	0.16	0.00	1.63	6.01	0.95	2386.
Calcium carbonate max (26 batches)	0.92	3.07	0.24	0.03	96.94	4.45	4.73	308.53
Calcium carbonate median	0.77	0.07	0.03	0.00	14.50	3.77	0.30	19.93

Materials Name	Cd (ppm)	Pb (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)	Li (ppm)	Ba (ppm)	Al (ppm)
limit option 1 (oral route)	0.5	0.5	1.5	3	55	140	-
Sodium alginate max (15 batches)	0.03	1.08	1.09	0.01	0.60	222.81	328.27
Sodium alginate median	0.01	0.41	0.40	0.00	0.06	17.87	43.68

Hmmm...I wonder what the lead level is like Here



And Here

Political Map of the World, April 2005



Altri risultati

- No metalli del gruppo 2B se non aggiunti intenzionalmente.
- Pt in materiali a base di silicone (< 10ppm): catalizzatori nella polimerizzazione.
- Residui molto bassi negli eccipienti di sintesi.
- Residui molto bassi nei principi attivi.

Risk assessment per il produttore di API



- 1) Metalli intenzionalmente aggiunti
- 2) Apparecchiature
- 3) Materiale ausiliario
- 4) Reagenti inorganici e organici
- 5) Acqua
- 6) Solventi
- 7) Confezionamento primario
- 8) Numero di step del processo

Farmacopea Europea – EP9.0 in vigore da 01/2017

- 1) Rimosso capitolo (2.4.8) *Heavy metals* dalle singole monografie – se esiste tuttavia il rischio di contaminazione da metalli per una sostanza, la rimozione del test dei metalli pesanti deve essere accompagnata dalla valutazione del rischio e il dossier deve essere aggiornato.
- 2) Alcune monografie mantengono limiti specifici per determinati metalli (in particolare le sostanze di origine naturale che per loro natura sono le maggiori fonti di impurezze elementali nei prodotti finiti).
- 3) Il controllo delle impurezze elementali specifiche del processo di produzione *rimane responsabilità del produttore della sostanza* (vedi sezione 2034).

Farmacopea Europea – EP9.3 in vigore da 01/2018

- 1) Inserito capitolo (5.20) *Elemental impurities* che riprende lo scopo e l'introduzione della linea guida ICH Q3D.
- 2) Inserito capitolo (2.4.20) *Determination of Elemental impurities* che descrive gli aspetti legati allo sviluppo dei metodi analitici, la convalida dei metodi e i requisiti (test limite o convalida completa).
- 3) Revisionato capitolo (2034) *Substances for Pharmaceutical use* specificando il requisito di controllo nell'API dei metalli usati nel processo, e che la PDE inclusa nella ICH Q3D si applica al prodotto medicinale, pertanto le monografie non contengono specifiche particolari sulle impurezze elementali, a parte casi particolari.

FDA Elemental impurities in Drug Products (06/2016)

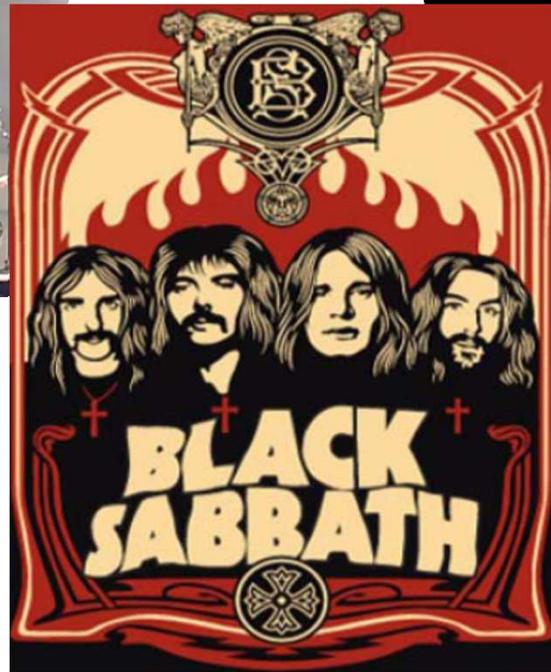
Farmacopea USP – Ed.40 in vigore da 01/2017

- 1) Rimosso capitolo <231> *Heavy metals* dalle singole monografie a partire da 01/2018
- 2) Inserito capitolo USP <232> *Elemental impurities – Limits* e USP <233> *Elemental impurities – Procedure*, ufficiali dal 01/2018, che sottolineano la necessità di una risk-based control strategy.

Spiegano che i limiti presentati non si applicano ad API ed eccipienti, eccetto se indicati nelle monografie specifiche. Tuttavia le impurezze elementali presenti nell'API e negli eccipienti devono essere conosciute, documentate e disponibili se richieste.

➤ *Heavy Metal*

AC/DC



GIORNATA di STUDIO

**Compliance GMP e Regulatoria :
Novità e aggiornamenti**

**Un grazie particolare a Giovanni Boccardi per la
condivisione di questo lungo percorso**