EIGA BIULETYN TECHNICZNY

Opracowanie: WG-7 TB 33/19 – Październik, 2019 r.

Podsumowanie oceny ryzyka produktu pod kątem zanieczyszczeń pierwiastkowych

Wstęp

Niniejszy Biuletyn Techniczny ma z zamierzeniu służyć do opracowania ogólnego podsumowania oceny ryzyka produktu pod kątem zawartości zanieczyszczeń pierwiastkowych dla Modułu 3.2.P5.5 (Charakterystyka zanieczyszczeń) i musi zostać dostosowany do konkretnego rozpatrywanego produktu.
Tekst zawarty w nawiasie < > ma być zamieniony na konkretny produkt.
Niniejszy BT jest szablonem i jest użyty poniżej do <podtlenku azotu> jako przykładu.

Podsumowanie oceny ryzyka produktu pod kątem zawartości zanieczyszczeń pierwiastkowych

<Podtlenek azotu> składa się z aktywnego składnika <podtlenku azotu> zgodnie z aktualną wersją Ph. Eur. <Nie ma dodatkowych substancji pomocniczych> Potencjalne zanieczyszczenia wynikające ze specyfikacji substancji lekowej <(oraz substancji pomocniczych> omówiono w module 3.2.P.5.6 (Uzasadnienie specyfikacji). W celu oceny zawartości zanieczyszczeń pierwiastkowych (Els) w produkcie gotowym odwołujemy się do oceny wykonanej przez członków EIGA mającej na celu ustalenie, czy gazy lecznicze, takie jak <podtlenek azotu> mogą zawierać jakiekolwiek zanieczyszczenia pierwiastkowe (Els), określone w ICH Q3D. W tym celu wzięto pod uwagę potencjalne źródła Els wymienione poniżej:

- aktywne składniki farmaceutyczne,
- substancje pomocnicze (zaróbki),
- procesy wytwarzania gazów leczniczych i ich pełnienia,
- urządzenia produkcyjne jako potencjalne źródło,
- systemy zamykania pojemników (CCS), w tym ich konserwacja.

Choć metoda produkcji substancji aktywnej jest niepowtarzalna dla każdego gazu leczniczego, metoda napełniania i pakowania gazów jest wspólna dla wszystkich produktów i wytwórców. Takie same podstawowe urządzenia i procedury stosowane są do napełniania tymi produktami, a stosowane systemy zamykania pojemników (CCS), w tym regulacja ciśnienia i przepływu, do używania przez pacjentów, są podobne dla wszystkich produktów. Prowadzi to do wniosku, że udział operacji napełniania i pakowania w potencjalnej zawartości Els jest taki sam dla wszystkich gazów leczniczych.

Z porównania wielkości maksymalnej dziennej dawki (MDD) różnych gazów leczniczych wynika wyraźnie, że najwyższą wartość MDD ma tlen.
Data dotyczące MDD dla tlenu i <podtlenku azotu> podano w <tabeli poniżej>*:

Produkt	Obliczenie / wyjaśnienie	Maksymalna dzienna dawka (MDD)
Tlen	MDD stosuje się do zabiegów w stanach ostrych	Zabiegi w stanach ostrych 10800L
Podtlenek azotu	Podtlenek azotu do znieczulenia stosowanego	przy zabiegach w stanach ostrych 10800L

EIGA 2019 - EIGA udziela zezwolenia na reprodukcję niniejszej publikacji pod warunkiem potwierdzenia, że pochodzi ona od Stowarzyszenia.

EUROPEJSKIE STOWARZYSZENIE GAZÓW TECHNICZNYCH *AISBL*
AVENUE DES ARTS 3 – 5 ◆ B-1210 BRUKSELA
TEL. +32 2 217 70 98 ◆ FAKS + 32 2 219 85 14 ◆ E-mail : info@eiga.eu - www.eiga.eu

	stężenie N2O w tlenie do 70% Maks. czas trwania zabiegu wynosi 10 godz., co daje 3150 L.	3150L
Mieszaniny N2O/O2	Patrz: podtlenek azotu i tlen, lecz ponieważ mieszanina nie zawiera 70% N2O lecz tylko 50%, dla krótkotrwałego zabiegu z zastosowaniem efektów znieczulających wyniki wynoszą 2250 L dla N2O i 2250 L dla tlenu. A więc łącznie 4500 L dla mieszaniny.	Zabieg w stanie ostrym 4500 L

* Tabelę należy dostosować do rozważanego produktu, zawsze zachowując tlen jako produkt odniesienia.

Wartość MDD <podtlenku azotu> równa jest <jednej trzeciej> wartości dla tlenu.
Pozwala to uznać wynik oceny przeprowadzonej na tlenie za reprezentatywny dla wszystkich gazów leczniczych, gdy stosuje się metodę najgorszego przypadku.
Tak więc, nawet jeśli nie ma „wypłukiwania" z metalowych urządzeń i systemu zamknięcia pojemników do gazu, to z powodu niewielkiej możliwości unoszenia cząstek należy przeprowadzić badanie na pewnej licznie reprezentatywnych próbek.

Scenariusz najgorszego przypadku

Aby określić odpowiednie protokoły badawcze w celu oceny poziomów Els w gazach leczniczych, wyniki uzyskane z przeprowadzonych ocen ryzyka wskazały, że scenariusz najgorszego przypadku powinien uwzględniać, co następuje:

- Tlen, gdyż jest to jedyny gaz leczniczy stosowany do długotrwałych zabiegów, a zatem ma najwyższą dzienną dawkę:
- Proces wytwarzania i napełniania tlenem można wykorzystać jako reprezentatywny dla wszystkich gazów leczniczych w tym zakresie. Można to wytłumaczyć, gdyż różne procesy wytwarzania mają podobny wpływ na zawartość Els w produkcie gdy nie są używane substancje pomocnicze ani katalizatory, a gdy są one stosowane, cząstki stałe mogą być wprowadzane podczas procesu wytwarzania;
- Urządzenia napełniające stosowane do tlenu mogą być użyte jako reprezentatywne dla wszystkich gazów leczniczych, gdyż, ze względów bezpieczeństwa, stosowane są tu rurki ze stopów miedzi, co sprawia, że prawdopodobieństwo wprowadzenia Els jest nawet większe niż w przypadku układów napełniających innych gazów leczniczych.
- W systemach CCS wykorzystywanych do badań powinny być użyte butle o powłoce ze stopu aluminium lub stali oraz zawory mosiężne, gdyż tego typu sprzęt jest używany do wszystkich gazów leczniczych.
- Zawór VIPR (zawór z integralnym regulatorem ciśnienia) stosowany jako zamknięcie podstawowego opakowania CCS jest najbardziej prawdopodobnym źródłem cząstek stałych w produkcie, stanowiąc tym samym scenariusz najgorszego przypadku.
- Przez zbadanie produktu gotowego obejmuje się procesy wytwarzania API na początkowym etapie oraz materiały wejściowe.

Biorąc pod uwagę powyższe powody, scenariusz najgorszego przypadku użyty do opracowania protokołu badania powinien wymagać, aby:

- Tlen medyczny był dostarczony jako gaz sprężony w butlach pod wysokim ciśnieniem;
- Badane objętości były ustalone na podstawie MDD wynoszącej 10800 litrów na dzień;
- Dostarczone w butlach wysokociśnieniowych napełnionych do ciśnienia co najmniej 200 bar(g). Butle te powinny być wykonane zarówno ze stali, jak stopu aluminium, aby mieć pewność, że materiał butli nie ma wpływu na wyniki;
- Użyty został VIPR jako zamknięcie zaworowe dla CCS, co pozwoli, że gaz będzie dostarczany z odpowiednim natężeniem przepływu.

Protokół powinien wymagać, aby butle próbne były przygotowane i napełnione przez trzy odrębne firmy gazowe, tak aby wziąć pod uwagę potencjalną zmienność w układach stosowanych przez różnych producentów oraz ich swoiste procesy i urządzenia produkcyjne.

Każda firma powinna wyprodukować swoje próbne butle w ramach oddzielnych partii handlowych używając swoich normalnych urządzeń napełniających oraz standardowych procedur napełniania. Każda firma powinna przygotować trzy butle ze stopu aluminium i trzy butle stalowe z trzech oddzielnych partii.

Powinna zostać podjęta decyzję, w każdym przypadku użyć butli o pojemności wodnej 10 litrów, tak aby zapewnić dostateczną objętość gazu do badania. Ponadto, butle 10-litrowe zapewnią osiągnięcie najwyższego stosunku wewnętrznej powierzchni styku butli do objętości gazu.

Scenariusz ten powinien umożliwić przebadanie łącznie 18 butli pod względem Els w ramach oceny ryzyka.

Należy dokonać wyboru VIPR jako systemu zamknięcia CCS, tak aby pozwalało to na dostarczanie gazu w taki sam sposób, w jaki gaz leczniczy będzie podawany pacjentowi, i aby nie był wymagany żaden dodatkowy sprzęt (oprócz rurek elastycznych z PCW o średnicy 6 mm). Decyzja ta będzie oznaczać, że żadne urządzenia znajdujące się na dalszym etapie nie będą mieć wpływu na uzyskane wyniki. Tego typu zamknięcie za pomocą zaworu butlowego jest ujęte w specyfikacji dotyczącej opakowań zawartej w zatwierdzonych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu (MA).

Aby uzyskać zgodność z wynikami ocen ryzyka, w badaniu należy ocenić następujące Els:

- Pierwiastek grupy 1: ołów (Pb)
- Pierwiastki grupy 2A: wanad (V), nikiel (Ni)
- Pierwiastki grupy 3: molibden (Mo), miedź (Cu), cyna (Sn) oraz chrom (Cr)

System próbkowania w metodzie badawczej powinien wymagać pobierania próbek z CSS, tak aby były one reprezentatywne dla gazu, który będzie dostarczany pacjentowi do zabiegu. Uznaje się to za scenariusz najgorszego przypadku dla wszystkich gazów leczniczych w celu ustalenia, czy Els będą mieścić się w granicach dopuszczalnego dziennego narażenia (PDE) określonych w ICH Q3D.
Z informacji podanych w raporcie EIGA dołączonego do niniejszego modułu wynika, że poziomy Els w gazach leczniczych używanych do zabiegów na pacjentach są poniżej granic określonych w ICH Q3D.
Dalsze szczegóły można znaleźć w dołączonym raporcie EIGA ICH Q3D RAPORT Z OCENY RYZYKA POD KĄTEM ZAWARTOŚCI ZANIECZYSZCZEŃ W GAZACH LECZNICZYCH, Doc 216/19.

W poniższej tabeli przedstawiono zawartość Els na różnych etapach procesu produkcyjnego, jako podsumowanie danych dotyczących zanieczyszczeń pierwiastkowych dla potencjalnych komponentów.

Pierwiastek	ICH Q3D klasa	API Synteza i materiał wejściowy	Dodany celowo	W zaróbkach	Pochodzący z urządzeń produkcyjnych	Wypłukany z CCS	Działanie	Maks. zmierzone wyniki µg/dzień	Próg kontrolny (30% PDE)
Kadm (Cd)	1	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Ołów (Pb)	1	Nie	Nie	Nie	Tak (mosiądz)	Tak (zawory mosiężne)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,672	1,5
Arsen (As)	1	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Rtęć (Hg)	1	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Kobalt (Co)	2A	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Wanad (V)	2A	Nie	Nie	Nie	Tak (stal nierdzewna)	Tak (zawory ze stali nierdzewnej)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,083	0,3
Nikiel (Ni)	2A	Nie	Nie	Nie	Tak (stal nierdzewna i stal)	Tak (zawory ze stali nierdzewnej i stalowe butle)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,678	1,5
Lit (Li)	3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Antymon (Sb)	3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		
Bar (Ba)	3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak dalszych działań		

Element	ICH Q3D klasa	API Synteza i materiał wejściowy	Dodany celowo	W zaróbkach	Pochodzący z urządzeń produkcyjnych	Wypłukany z CCS	Działanie	Maks. zmierzone wyniki µg/dzień	Próg kontrolny (30% PDE)
Molibden (Mo)	3	Nie	Nie	Nie	Tak (stal nierdzewna i stal)	Tak (zawory ze stali nierdzewnej i stalowe butle)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,062	3
Miedź (Cu)	3	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak (zawory mosiężne i butle ze stopu aluminium)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,491	9
Cyna (Sn)	3	Nie	Nie	Nie	Tak (mosiądz)	Tak (zawory mosiężne)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,101	18
Chrom (Cr)	3	Nie	Nie	Nie	Tak (stal nierdzewna)	Tak (zawory ze stali nierdzewnej i butle ze stopu aluminium)	Badanie produktu wg scenariusza najgorszego przypadku z wykorzystaniem partii dostępnych handlowo	0,392	0,9

Tabela: W poniższej tabeli przedstawiono zawartość Els na różnych etapach procesu produkcyjnego, jako podsumowanie danych dotyczących zanieczyszczeń pierwiastkowych dla potencjalnych komponentów.

Wniosek

Tlen, będąc gazem o najwyższej maksymalnej dziennej dawce, ma najniższy próg kontroli.
Biorąc pod uwagę maksymalną dzienną dawkę, <podtlenek azotu> miałby próg kontroli <trzy> razy większy.
Zakłada się, że wkład procesu napełniania w zawartość Els w produkcie gotowym jest taki sam dla wszystkich gazów. A zatem, w <podtlenku azotu> należy spodziewać się takiej samej zawartości Els.
Badane próbki tlenu wykazują rzeczywiste stężenie Els znacznie poniżej progu kontroli. Tak więc, nie jest wymagane dalsze badanie <podtlenku azotu>.
Powyższe pozwala na sformułowanie wniosku, że dla <podtlenku azotu> zawartość Els jest poniżej progu kontroli i nie jest wymagane dalsze badanie.

ZRZECZENIE SIĘ

Wszystkie publikacje techniczne EIGA lub dokonane pod nazwą EIGA, w tym kodeksy praktyki, procedury bezpieczeństwa oraz wszelkie inne informacje techniczne zawarte w takich publikacjach zostały uzyskane ze źródeł uważanych za rzetelne i oparte są o informacje i doświadczenie dostępne od członków EIGA oraz innych w dniu ich wydania.

Choć EIGA zaleca korzystanie z jego dokumentów lub odwoływanie się do nich przez jego członków, takie korzystanie lub odwoływanie się do publikacji EIGA przez jego członków lub strony trzecie jest wyłącznie dobrowolne i nie wiążące. Zatem, EIGA i jego członkowie nie gwarantują wyników i nie przyjmują odpowiedzialności w związku z wykorzystaniem zawartych w publikacjach EIGA informacji lub sugestii bądź powołaniem się na nie.

EIGA nie posiada jakiejkolwiek kontroli odnośnie do wypełnienia lub niewypełnienia, błędnej interpretacji, właściwego lub niewłaściwego wykorzystania jakichkolwiek zawartych w publikacjach EIGA informacji lub propozycji przez jakąkolwiek osobę lub podmiot (w tym również członków EIGA), i dlatego EIGA wyraźnie zrzeka się odpowiedzialności w związku z powyższym.

Publikacje EIGA podlegają okresowej rewizji i dlatego przestrzega się użytkowników, aby uzyskali najnowsze wydanie.