

# Genotoxische Verunreinigungen

5. Oktober 2016, Mannheim



Praktische Umsetzung  
der Guideline ICH M7

## Die Referenten



**Dr. Holger Bauer**  
*Merck KGaA*



**Dr. Hiltrud Horn**  
*Horn Pharmaceutical Consulting*



**Dr. Corina Nachtsheim**  
*Bonn*



**Dr. Brigitte Simon-Hettich**  
*Merck KGaA*

## Highlights

- Regulatorischer Umgang mit genotoxischen Verunreinigungen
- Überblick über die Guideline ICH M7 – Grundanforderungen in Bezug auf Qualität und Sicherheit
- Analytische Evaluierung von genotoxischen Verunreinigungen – phasenabhängige Ansätze
- Analytische Erfassung von genotoxischen Verunreinigungen
- Angaben zu genotoxischen Verunreinigungen im Zulassungsdossier – Strategische Vorgehensweisen bei der Einreichung
- Evaluierung genotoxischer Verunreinigungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen/(Q)SAR/in silico-Methoden

## Zielsetzung

Dieses Seminar bietet einen Überblick über die Anforderungen der Leitlinie ICH M7 an die Qualität und Sicherheit von Wirkstoffen und Arzneimitteln hinsichtlich möglicher genotoxischer Verunreinigungen.

Zulassungsrelevante Aspekte solcher Verunreinigungen werden ebenfalls diskutiert. Nach diesem Seminar sollten Sie verstanden haben,

- welche Grundanforderungen bezüglich Qualität und Sicherheit zu erfüllen sind,
- wie potentiell genotoxische Verunreinigungen analytisch evaluiert und erfasst werden und
- welche Angaben über genotoxische Verunreinigungen die Zulassungsbehörde in Neuanträgen oder Änderungsmeldungen erwartet.

## Hintergrund

Potentiell genotoxische Verunreinigungen in pharmazeutischen Wirkstoffen, Hilfsstoffen und letztlich in Arzneimitteln können aus verschiedenen Quellen stammen.

Häufig bilden sie sich als Nebenprodukte im Verlauf der chemischen Synthese oder auch als Abbauprodukte bei (meist unsachgemäßer) Lagerung.

Daher ist die Ursachenermittlung für diese Verunreinigungen, die analytische Erfassung und die Abschätzung des toxikologischen Risikos zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Entwicklung eines Arzneimittels von zentraler Bedeutung.

Die wichtigsten Regelwerke hierzu sind die Leitlinien "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities" der EMA und die ICH M7 "Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk".

## Zielgruppe

Dieses Seminar richtet sich an alle, die an der Entwicklung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Arzneimitteln beteiligt sind. Angesprochen sind Mitarbeiter und Führungskräfte aus den Fachabteilungen Forschung und Entwicklung, Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung und Zulassung.

## Programm

### Regulatorischer Umgang mit genotoxischen Verunreinigungen

---

- Wichtige Leitlinien und Übersicht über die regulatorischen Vorgaben
- Vorgehensweise der Assessoren bei der Bewertung von Angaben zu genotoxischen Verunreinigungen
- Das TTC-Konzept
- Structural alerts
- Grenzwerte und die erlaubte Tagesdosis (PDE)
- Das ALARP-Prinzip

### Fallstudien zur Bewertung potentiell genotoxischer Verunreinigungen

---

- Beispiele für gering dosierte Wirkstoffe
- Verunreinigungen aus Alkylierungsreagentien (Mesylate, Besylate, Tosylate, Diisothiocyanate etc.)  
Impurities derived from alkylating agents
- Restlösemittel mit potentiell genotoxischer Wirkung
- Verunreinigungen aus dem Einsatz von Metallkatalysatoren

### Genotoxische Verunreinigungen im CMC-Dossier – Strategische Vorgehensweise von der Entwicklung bis zur Marktzulassung

---

- Was ist wichtig aus CMC-Perspektive?
- Welches sind die typischen Herausforderungen?
- Was ist bei Änderungen zu berücksichtigen, z.B. Lieferantenwechsel oder Syntheseänderungen?
- Wie kann man Fallstricke vermeiden?

### Phasenabhängige Ansätze für die analytische Evaluierung genotoxischer Verunreinigungen

---

- Wann sollte mit der Evaluierung begonnen werden?
- Wie lässt sich das Screening nach genotoxischen Verunreinigungen standardisieren?
- Wie lassen sich praktische Daten und theoretische Überlegungen am besten in einer Betrachtung zusammenbringen?
- Von der Präklinik zum Markt: Was und wieviel sollte in welcher Phase gemacht werden?
- Was soll ich in welche Phase spezifizieren?
- Ressourcenfragen: Analytische Evaluierung vs. toxikologische Qualifizierung

### Workshop:

Praktische Aspekte mit Fallbeispielen aus CMC-Sicht  
Die Teilnehmer erarbeiten Lösungsansätze für verschiedene Szenarien, wobei u.a. folgende Leitfragen berücksichtigt werden:

- Was muss wann gemacht werden?
- Wie erfolgt der Umgang mit Daten?
- Was ist kritisch?



### Analytische Erfassung genotoxischer Verunreinigungen

- Q3A/B vs M7: Der Spagat zwischen normalen Verunreinigungen und genotoxischen Verunreinigungen
- Die Nadel im Heuhaufen: Wie stelle ich fest, ob ich ein Genotox-Problem habe?
- Generische Methodiken: Welche Techniken sind für schnelle Antworten geeignet?
- Validierungskonzepte
- Puring Experimente und Risikoanalysen

### Computational toxicology assessment nach ICH M7

- Was ist Genotoxizität
- Was versteht man unter Struktur-Wirkungsbeziehungen/(Q)SAR/in silico-Methoden
- Wie sind (Q)SAR-Modelle aufgebaut
- Was können die Modelle leisten
- Was ist beim Expertenreview von structural alerts zu beachten

## Referenten



**Dr. Holger Bauer**  
**Merck KGaA, Darmstadt**

Herr Dr. Bauer studierte an der TH Karlsruhe und promovierte am Biochemie-Zentrum Heidelberg und der University of Michigan (Ann Arbor). Seit 2005 arbeitet er bei der Firma Merck KGaA zunächst in der pharmazeutischen Entwicklung, danach war er Projektlaborleiter in der Abteilung „Analytical Development“. Seit 2012 ist Herr Dr. Bauer Gruppenleiter der Gruppe „Technologies & Dissolution“ und Vorsitzender der Merck-internen Arbeitsgruppe zur Evaluierung genotoxischer Verunreinigungen.



**Dr. Hiltrud Horn**  
**Horn Pharmaceutical Consulting**

Frau Dr. Horn ist Geschäftsführerin der Firma HORN Pharmaceutical Consulting mit den Schwerpunkten CMC, GMP, Compliance und Regulatory Affairs. Davor war sie in leitenden Funktionen bei den Firmen Hoffmann-La Roche und Abbott mit globaler Verantwortung tätig. Sie verfügt über 25 Jahre Erfahrung im Bereich GMP, Arzneimittelentwicklung und Zulassung.



**Dr. Corina Nachtsheim**  
**Qualitätsassessorin, Bonn**

Frau Dr. Nachtsheim studierte Chemie an der Universität Köln und promovierte an der Universität Bonn. Seit 2001 arbeitet sie als Qualitätsassessorin bei Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn. Sie ist externe Sachverständige für das Zertifizierungsverfahren des Europäischen Arzneibuchs in Straßburg, wurde 2012 Mitglied des Chemical Technical Advisory Board des EDQM und ist derzeit Vorsitzende dieses Gremiums.



**Dr. Brigitte Simon-Hettich**  
**Merck KGaA**

Frau Dr. Simon-Hettich studierte Lebensmittelchemie/Umwelttoxikologie an der Universität Kaiserslautern. Nach der Promotion arbeitete sie als Toxikologin am Fraunhofer-Institut in Hannover. Seit 1996 ist sie als Toxikologin bei der Merck KGaA tätig. In ihrer derzeitigen Funktion verantwortet sie die Bereiche Chemistry Support, Geno- und Phototoxizität sowie in silico Toxicology Evaluations.

Dieses Seminar wird in einer Kombiveranstaltung zusammen mit dem Seminar „**Metallische Verunreinigungen**“ am 6. Oktober 2016 in Mannheim, angeboten. Die gleichzeitige Buchung der Seminare „Genotoxische Verunreinigungen“ und „Metallische Verunreinigungen“ bietet Ihnen folgende Vorteile:

- Sie erhalten einen umfassenden Überblick über die aktuellen Anforderungen zum Umgang mit diesen Verunreinigungstypen,
- Sie sparen 400 € gegenüber der einzelnen Buchung der Seminare.

Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

- Genotoxische Verunreinigungen, 5. Oktober 2016, Mannheim  
 Metallische Verunreinigungen, 6. Oktober 2016, Mannheim

\_\_\_\_\_  
Titel, Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Abteilung

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Telefon / Fax

\_\_\_\_\_  
E-Mail (bitte angeben)

CONCEPT HEIDELBERG  
Postfach 10 17 64  
Fax 06221/84 44 34  
  
D-69007 Heidelberg

Bitte reservieren Sie \_\_\_\_\_ EZ Anreise am \_\_\_\_\_ Abreise am \_\_\_\_\_

Allgemeine Geschäftsbedingungen

Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir

folgende Bearbeitungsgebühr:

- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.

- Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.

- Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

Erhalt der Rechnung.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen

Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referen-

tenänderungen vor. Muss die Veranstaltung seitens des Veranstalters aus

organisatorischen oder sonstigen Gründen abgesagt werden, wird die

Teilnehmergebühr in voller Höhe erstattet.

**Zahlungsbedingungen:** Zahlbar ohne Abzug innerhalb von 10 Tagen nach

Erhalt der Rechnung.

**Bitte beachten Sie:** Dies ist eine verbindliche Anmeldung. Stornierungen

bedürfen der Schriftform. Die Stornogebühren richten sich nach dem

Eingang der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheinens auf der Veranstaltung

ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminargebühren

fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der

Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Januar 2012)

**Datenschutz:** Mit meiner Anmeldung erkläre ich mich einverstanden, dass  
Concept Heidelberg meine Daten für die Bearbeitung dieses Auftrages nutzt  
und mir dazu alle relevanten Informationen übersendet. Ausschließlich zu  
Informationen über diese und ähnlichen Leistungen wird mich Concept  
Heidelberg per Email und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an  
Dritte weiter gegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter [http://www.gmp-navigator.com/nav\\_datenschutz.html](http://www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html)). Ich kann jederzeit eine  
Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.

## Termin

Mittwoch, 5. Oktober 2016,  
09:00 – 17:45 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee  
08:30 bis 09:00 Uhr)

## Veranstaltungsort

Park Inn Hotel Mannheim  
Am Friedensplatz 1  
68165 Mannheim  
Telefon +49 (0)621 97 67 00  
Fax +49 (0)621 976 70 16 70

## Teilnehmergebühr

€ 890,- zzgl. MwSt. schließt ein Mittagessen sowie  
Getränke während der Veranstaltung und in den  
Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

## Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com).

Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte  
die genaue Adresse und den vollständigen Namen  
des Teilnehmers an.

Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontin-  
gentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur  
über CONCEPT möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer  
inkl. Frühstück € 102,-

## Kombibuchung - Sie sparen € 400,-

Bei gleichzeitiger Buchung des Seminars  
„Metallische Verunreinigungen“ am 6. Oktober  
2016 in Mannheim zahlen Sie nur € 1.380,- und  
sparen so € 400.

## Organisation

CONCEPT HEIDELBERG  
P.O. Box 10 17 64  
D-69007 Heidelberg  
Telefon +49 (0)62 21/84 44-0  
Telefax +49 (0)62 21/84 44 34  
[info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

## Haben Sie noch Fragen?

### Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter),  
Tel. +49 (0)6221/84 44 65,  
E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto:becker@concept-heidelberg.de).

### Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Susanne Ludwig (Organisationsleitung),  
Tel. +49 (0)6221/84 44 44;  
E-Mail: [ludwig@concept-heidelberg.de](mailto:ludwig@concept-heidelberg.de)...