

Umweltbewertung von Human- und Tierarzneimitteln

- bereit für die Nanowirkstoff-Bewertung?

Silvia Berkner

Umweltbundesamt

IV 2.2 Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel und Nanomaterialien



Regulatorischer Hintergrund

1990er Jahre: vermehrt Funde von Arzneimittelwirkstoffen in Umweltmatrizes wie Oberflächengewäser, Grundwasser, Trinkwasser Wirkungen bei sehr niedrigen Konzentrationen: z.B. Ethinylöstradiol

HAM TAM

2001/83/EG "Humanarzneimittelrichtlinie" 2001/82/EG "Tierarzneimittelrichtlinie" in den jeweils 2004 überarbeiteten Fassungen fordern:

"Dem Antrag sind ... Angaben und Unterlagen ... beizufügen: Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen;" und "Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei ... und der Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt"

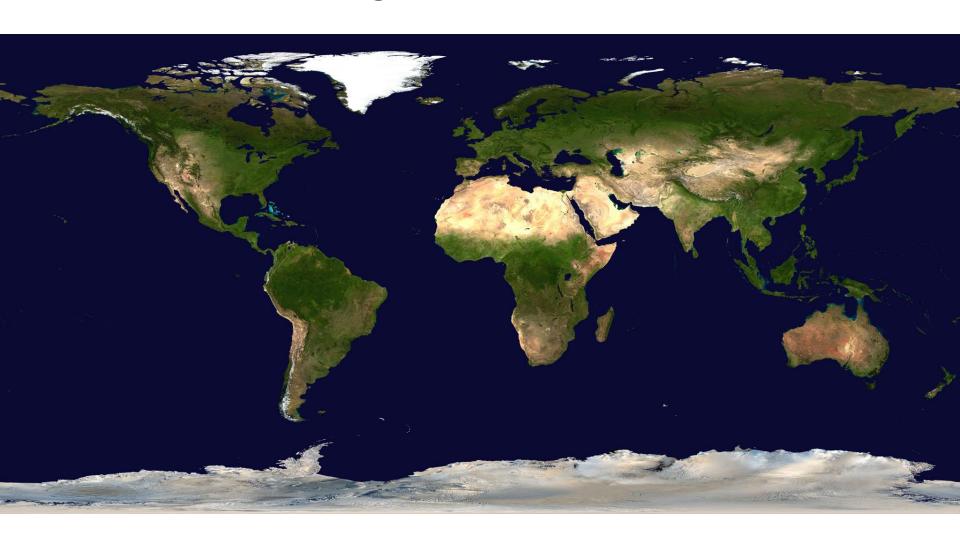
2006: EMA-Leitfaden Umweltbewertung 2000/2003: VICH-Leitfäden Umweltbewertung

2011: Q&A-Dokument 2009: "Ausführungsdokument"

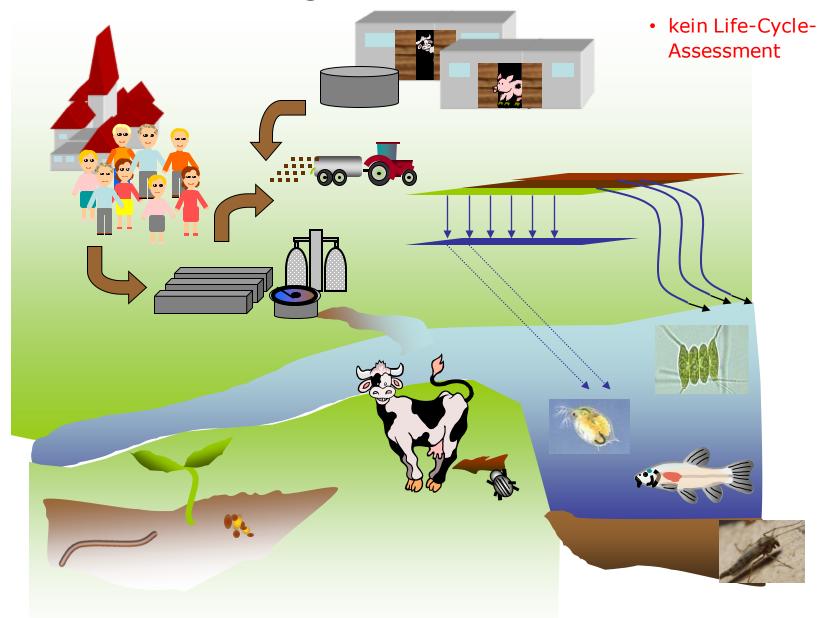
2011: Q&A-Dokument

Dokumente siehe link-Sammlung im Hintergrunddokument

Umweltbewertung HAM und TAM



Umweltbewertung HAM und TAM



Umweltbewertung Datenanforderungen

Expositionsbetrachtung → PEC-Berechnung

$$\begin{array}{ll} \text{PEC}_{\text{surface water}} = & \frac{\text{DOSEai x Fpen}}{\text{WASTEWinhab * DILUTION}} & PEC_{\textit{soil initial}} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000 \\ & \geq & 10 \text{ ng/L} \\ & \geq & 100 \text{ µg/kg} \end{array}$$

Verhalten in der Umwelt → Grundwasserkontamination, PBT-Eigenschaften



Wirkungen auf Umweltorganismen→ PNEC-Berechnung



PEC: predicted environmental concentration, vorhergesagte Konzentration in der Umwelt PNEC: predicted no effect concentration, vorhergesagte Konzentration bei der keine Effekte zu erwarten sind PBT- Substanzen: persistent, bioakkumulierend, toxisch, gefahrenbasierte Bewertung

Umweltbewertung

Vergleich Exposition – Effekte

→ Risikoquotient (RQ)

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

RQ < 1 kein Risiko für die Umwelt → Zulassung

RQ ≥ 1 Risiko für die Umwelt

PBT-Bewertung

Vergleich der Studienergebnisse für

- Persistenz
- Bioakkumulation
- Toxizität
 mit den PBT-Kriterien

Annex XIII REACH Regulation 1907/2006

(as amended)

Grundwasserkontamination

Schätzung PECgroundwater durch Modellierung

→ Vergleich mit 0.1 µg/L Grenzwert



PEC: predicted environmental concentration, vorhergesagte Konzentration in der Umwelt PNEC: predicted no effect concentration, vorhergesagte Konzentration bei der keine Effekte zu erwarten sind PBT- Substanzen: persistent, bioakkumulierend, toxisch, gefahrenbasierte Bewertung

Konsequenzen der Umweltbewertung **HAM TAM**

Das Ergebnis der Umweltbewertung Teil der Risiko-Nutzen-Abwägung

Zulassung trotz







Entsorgungshinweis in S(m)PC und Packungsbeilage



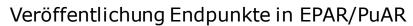


Risiken/Gefahren für die Umwelt in S(m)PC

ahren noch nicht ganz kla













Aufnahme in systematische Monitoringprogramme

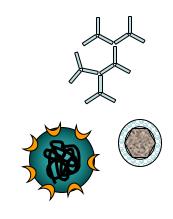


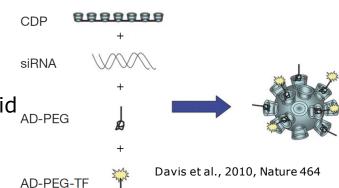


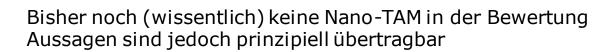


Nanowirkstoffe in der Bewertungspraxis

- Proteine
- Peptide
- Oligonucleotide
- Modifizierte Proteine, Peptide,
 Oligonukleotide, Konjugate, Antikörper-Toxin Konjugate
- · "Gemahlene" Wirkstoffe
- Liposomen
- Copolymere
- Metal/Metaloxid-Nanopartikel
- Gecoatete, modifizierte Metal/Metaloxid
 Nanopartikel
- Komplexe Partikel...









Offene Fragen Umweltbewertung Nano-HAM

Wirkstoff mit Nanocharakter?

Definition EU Kommission (2011):

- 1-100 nm (50 Anzahl-%)
- natürlich oder hergestellt
- Ausnahmen für Pharmazeutika

Definition European Medicines Agency:

- Submicron range (auch > 1μm)
- On purpose

Informationen zu folgenden Parametern benötigt:

- Partikelgröße(nverteilung) (Anzahl, Masse, Oberfläche) → auch für einzelne Bestandteile
- Zusammensetzung des Partikels (core, coating, Oberflächenmodifikation,...)

Lösungsansatz:

→ Informationen (mit Studien, z.B aus Quality-Teil des Zulassungsdossiers) im ERA-Teil, z.B. Orientierung an Standarddatenanforderungen Anhang VII Hintergrundpapier Nano und REACH

http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/nanomaterialien-reach

→ Nanoeigenschaften explizit im Zulassungsdossier (und im Modul 1.6) nenne Umwelt

ABER: Umweltbewertung nur für Arzneimittel, nicht für Medizinprodukte



Offene Fragen Umweltbewertung Nano-HAM

Herangehensweise für Umweltbewertung?

- Mengenschwellen ungeeignet, andere Expositionsszenarien nötig
- •Informationen zu Metabolismus und Exkretion aus ADME-Studien
- •Informationen zur biologischen Abbaubarkeit (bei C-enthaltenden Partikeln, Studie nach OECD 301 B ev. hilfreich)
- •zusätzliche Studien zum "Verhalten", "Transformation", "Löslichkeit" Lösungsansatz:
- Entwicklung eines angepassten Bewertungskonzepts
- Anpassung der bestehenden Guideline EMEA/CHMP/SWP/ERA/4777/00 bzw. neue Guideline



Offene Fragen Umweltbewertung Nano-HAM

OECD-Standardstudien auf NP anwendbar?

• Einige Guidelines sind kaum für NP anwendbar:



Für andere sind Anpassungen notwendig:





Bewertungsstrategien für Bioakkumulation/Persistenz?

Lösungsansatz:

→ OECD WPMN (Working Party on Manufactured Nanomaterials):

Expert Meeting on Ecotoxicology and Environmental Fate (Berlin, Januar 2013): Bericht in Kürze zu finden unter: http://www.oecd.org/science/nanosafety/

Testsubstanzapplikation \rightarrow "Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials" (ENV/JM/MONO(2012)40)

Zusammenfassung, Schlussfolgerungen

- Aus dem Zulassungsdossier sollte klar hervorgehen, ob es sich um ein Nano-AM handelt
- Anpassungen zur Bewertung von Nano-AM sind auf verschiedenen Ebenen notwendig
- Bewertung im Moment case-by-case
- Medizinische Nanopartikel sind häufig komplex und nicht unbedingt über laufende Testprogramme (z.B. OECD Sponsorship Program) abgedeckt
- Unterschiedliche Typen von medizinischen Nanopartikeln können unterschiedliche Herangehensweisen benötigen



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

und an meine Kolleginnen Doris Völker und Kathrin Schwirn



