

HHAC-Magazin

Für unsere Mitarbeiter und Kunden

*Präanalytik bei der Verifizierung
Sinnvoll oder zusätzliche Arbeit?*

*Unser Beitrag in der pharmind
Verifizierung von Arzneibuchmethoden*

*Das „C“ von HHAC
Consulting*

*HHAC-Sponsoring im Jugendsport
Aktion und Passion*





Dr. Hermann Heusler

Liebe Mitarbeiter, liebe Geschäftspartner,

es ist Ihnen sicherlich schon aufgefallen, als Sie unser neues HHAC-Magazin in die Hand genommen haben. Der Umfang der aktuellen Ausgabe ist im Vergleich zu den früheren gestiegen – und zwar gleich um das Doppelte. Aber Ausnahmen bestätigen nun mal die Regel, und wir denken, unser 25-jähriges Unternehmensjubiläum rechtfertigt eine solche Ausnahme!

Den Schwerpunkt im „Standardteil“ unseres Magazins haben wir diesmal im Themenbereich Methodvalidierung und -verifizierung gesetzt. Als Schmankehl finden Sie dazu den jüngst in der Fachzeitschrift *pharmind* publizierten Beitrag zweier HHAC-Autorinnen. Unsere Mitarbeiter sind aber nicht nur als Autoren von Fachbeiträgen oder als Referenten bei Seminarveranstaltungen aktiv, sie sind auch in diversen Fachgremien vertreten. Jüngstes Beispiel ist die Mitarbeit in einer EDQM-Expertengruppe, die regelmäßig in Straßburg tagt. Dazu erfahren Sie in dieser Ausgabe mehr über das „C“ in „HHAC“, und wie Sie davon, ganz gezielt und auf Ihre Bedürfnisse abgestimmt, profitieren können.

Im zweiten Teil des Magazins möchten wir Sie zu einer gemeinsamen Reise einladen. Wir schauen gemeinsam zurück, wie HHAC vor 25 Jahren aus der Taufe gehoben wurde, wie sich das Kind seither entwickelt hat, und wo das längst erwachsene Unternehmen heute steht.

Ihnen allen, Mitarbeitern und Kunden, Partnern und Wegbegleitern, danke ich ganz herzlich für die gemeinsame Reise, für Ihr Vertrauen und die freundschaftliche Partnerschaft! Durch Sie wurde der Erfolg des Unternehmens erst möglich. Bei unseren Geschäftspartnern bedanke ich mich zudem besonders für die ausdauernde Treue zum Unternehmen! Allen Mitarbeitern sage ich ein herzliches Dankeschön für ihre Verbundenheit und den unermüdlichen Einsatz im Dienste von GMP/FDA/ISO17025.

Da ist es umso spannender, mal einen Blick in die Zukunft zu werfen. Wir haben das getan, in unsere HHAC-Glaskugel geschaut und berichten darüber. Auf eines freuen wir uns dabei ganz besonders: So wie die Vergangenheit, so schreiben wir auch die Zukunft gemeinsam.

Nun wünsche ich Ihnen viel Spaß beim Lesen und Stöbern in dieser Doppelpackausgabe und natürlich: viel Glück bei der Teilnahme an unserem Bilderätsel-Gewinnspiel!

Ihr
Hermann Heusler

HHAC – Aktuell

„European Directorate for the Quality of Medicines“ – HHAC ist mit dabei!

Im vergangenen Januar fand die erste Sitzung der EDQM-Expertengruppe 10 A im Jahr 2017 statt: mit dabei HHAC! Die Treffen dieser Expertengruppe werden dreimal jährlich in Straßburg direkt beim „European Directorate for the Quality of Medicines“ abgehalten. Ihre Aufgabe besteht vor allem darin, sich über Monographien und andere Arten von Beiträgen auszutauschen, die dann im Anschluss in der Zeitschrift *Pharmeuropa* veröffentlicht werden. Damit soll interessierten Kreisen die Möglichkeit gegeben werden, Stellung zu beziehen, bevor die entsprechenden Regeln von der Europäischen Arzneibuch-Kommission endgültig festgelegt werden.

Eigene wissenschaftliche Arbeiten, die im EDQM bzw. von den Experten der Gruppen verfasst werden, sind hierfür unerlässlich. Diesen Beitrag leistet HHAC und unterstützt die Mitgliedschaft unserer Mitarbeiterin Meryam Mentgen-Wolny daher sehr gerne.

HHAC – Aktuell

Neuer Vakuumtrockenschrank

Die Bestimmung des Trocknungsverlustes in Fertigarzneimitteln gehört zu den Standardprüfungen der Freigabe- und Stabilitätsanalytik. Der Trocknungsverlust wird häufig in Wirkstoffmonographien als Teil der Reinheitsprüfungen zur Bestimmung flüchtiger Bestandteile in Form von Wasser und Restlösemittel beschrieben.

Ein weiterer Trockenschrank, speziell: ein Vakuumtrockenschrank, erweitert unsere Ausstattung seit Ende 2016. Zum Einsatz kommt ein plattenbeheiztes Modell, bei dem Thermobleche die Wärme direkt auf das Prüfgut abgeben. Ein Vakuum (auch unterhalb von 10 mbar) wird durch eine Membranpumpe erzeugt. Die in den Monographien der Arzneibücher Ph.Eur. 2.2.32 bzw. USP <731> formulierten Anforderungen für den Druck- und Temperaturbereich werden vollumfänglich erfüllt. Im Zuge der Gerätequalifizierung zeigte sich außerdem eine gleichmäßige Wärmeverteilung und sehr gute Druckdichtigkeit des Gerätes.



Seit Ende 2016 bei HHAC: Der neue Vakuumtrockenschrank

Consulting – das „C“ von HHAC

Ob bei Analytik oder Stabilitätsprüfungen, chemisch-physikalischen oder mikrobiologischen Fragestellungen: Lassen Sie sich von uns beraten!

So wie unser Firmenname auf vier Großbuchstaben basiert, so steht auch unser Dienstleistungsangebot auf vier starken Säulen. Bekannt dabei sind vor allem drei:

- Chemisch-physikalische Qualitätskontrolle
- Stabilitätsprüfung
- Methodenentwicklung, -validierung, -verifizierung und -transfer

Die vierte Säule ist ebenso fest in unserem Firmennamen verankert und zwar als „C“ von HHAC. Das „C“ steht abgekürzt für „Consulting“. Unter Consulting als Dienstleistung verstehen wir die wissenschaftliche und technische Beratung innerhalb des Themenspektrums unserer Kernkompetenzen. Einige ausgewählte Beispiele dazu:

Beispiel 1: Analytische Fragestellungen

Insbesondere bei der Etablierung, Validierung, beim Methodentransfer oder bei der Verifizierung von Methoden stellen wir Ihnen gerne unser Know-how zur Verfügung. Dazu unterstützen wir Sie auch bei der Planung von Methodentransfers.

Beispiel 2: Stabilitätsprüfungen

Auf Wunsch erhalten Sie das Rundum-Sorglos-Paket! Wir berechnen für Sie den Prüfmusterbedarf, lagern ein, lagern zeitgerecht aus und kümmern uns um die Durchführung der Analytik. Auf Wunsch erfolgt eine GMP-gerechte Dokumentation auf Basis der von Ihnen zur Verfügung gestellten Unterlagen.

Beispiel 3: Mikrobiologie

Unser Consultingangebot gibt nicht nur Antworten auf chemisch-physikalische Fragestellungen, sondern bietet auch Lösungen im Bereich Mikrobiologie an. Hierbei unterstützt Sie Dr. Timo Krebsbach. Timo Krebsbach ist:

- Promovierter Mikrobiologe mit langjähriger Berufserfahrung
- Erlaubnisinhaber gem. §44 IFSG
- Lehrbeauftragter der Hochschule Albstadt-Sigmaringen
- Beirat „Wissenschaft und Technik“ der Fachzeitschrift pharmind

Die drei Beispiele können lediglich einen groben Überblick über die Beratungspalette geben. Sprechen Sie uns an und wir schnüren gemeinsam ein an Ihre Bedürfnisse angepasstes Paket.

Ihr Ansprechpartner: Dr. Timo Krebsbach

Tel.: +49 7249/9 13 02-14 Mail: timo.krebsbach@hhac.de

Präanalytik bei der Methodenverifizierung: Sinnvoll oder nur zusätzliche Arbeit?

Werden Problemstellungen durch eine frühzeitig durchgeführte Präanalytik erkannt und gelöst, erleichtert das die Planung der eigentlichen Verifizierung.

Eine Verifizierung stellt allgemein sicher, dass ein im Labor angewandtes Prüfverfahren unter aktuellen Bedingungen akzeptable Ergebnisse liefert. Die Formulierung „aktuelle Bedingungen“ schließt dabei vorhandene Mitarbeiter, Geräte und Reagenzien mit ein.

Wie läuft eine Vorbereitung auf eine Verifizierung im Routinealltag ab? – An erster Stelle steht die Anfrage eines Kunden nach der Durchführung eines bestimmten Prüfverfahrens für Wirk- und Hilfsstoffe. Von Laborseite wird nun zunächst festgestellt, ob das Prüfverfahren im Labor durchgeführt werden kann (Machbarkeitsprüfung). Die wichtigsten Parameter, die hier abgeprüft werden, sind:

- **Technische Ausstattung:** Sind die notwendigen Geräte im Labor vorhanden? Dies gilt sowohl für das Analyseverfahren (z. B. HPLC, GC, IR ...) als auch für die Verfahren, die Materialien und Behältnisse zur Probenaufarbeitung.
- **Bedarf an Chemikalien:** Sind die benötigten Chemikalien vorhanden und falls nicht, sind sie in einem angemessenen Zeitraum verfügbar?
- **Erfahrungen von Labormitarbeitern** mit diesen oder ähnlichen Prüfverfahren.
- **Sichtung des Probenmaterials:** Sind durch die Formulierung Matrixeffekte oder andere Probleme bei der Analytik zu erwarten?

Eine weitere Möglichkeit, die Machbarkeit im Vorfeld einer Verifizierung zu prüfen, ist die Präanalytik, also ein Ausprobieren der Methoden unter Realbedingungen in abgespecktem Umfang. Die Präanalytik dient vor allem dem vorzeitigen Erkennen von Problemen, insbesondere bei nicht alltäglichen Verfahren oder eng gesteckten Akzeptanzkriterien. Hier zwei Beispiele, die die positiven Effekte der Präanalytik aufzeigen:

1. USP-Methode zur Bestimmung von Hypromellose Acetat Succinat, das bei Arzneimitteln mit Magensaftresistenz verwendet wird.

Bei dieser Methode wird der Gehalt von Methoxy- und Hydroxypropoxy-Gruppen bestimmt. Dies wird durch Überführen der Gruppen in Methyljodid bzw. Isopropyljodid und anschließende chromatografische Bestimmung realisiert. Die Probenaufarbeitung wird in einem geschlossenen Reaktionsgefäß durchgeführt. In einem Zweiphasensystem (wässrig/organisch) wird die Probe (Hypromellose Acetat Succinat) mit konzentrierter Iodwasserstoffsäure auf 150°C erhitzt.

Die USP-Vorgabe für die Differenz der Gesamtmasse des Reaktionsgefäßes vor und nach der Reaktion liegt bei maximal 10 mg. Die Herausforderung bei dieser Aufarbeitung liegt hier vor allem in der Einhaltung der maximalen Differenz der Gesamtmasse. Das Reaktionsgefäß muss dabei für die gegebenen Bedingungen geeignet sein. Sind die geeigneten Gefäße im Rahmen der Präanalytik ausgemacht (inklusive Heizblock, der für diese Reaktionsgefäße konzipiert ist), kann die Verifizierung im Anschluss problemlos durchgeführt werden.

Auch bei scheinbar einfach durchzuführenden Methoden können Probleme auftreten, die sich via Präanalytik schon im Vorfeld lösen lassen.

2. Limittest für Blei aus Povidon gemäß Amerikanischem Arzneibuch USP

Bei diesem Limittest erfolgt standardmäßig ein Aufschluss der Probe. Dazu ist im Arzneibuch ein zusätzlicher Vermerk zu finden, wonach Povidon nicht aufgeschlossen, sondern nur in Wasser gelöst werden soll. Povidon ist ein polymerer Hilfsstoff, der in unterschiedlichen Kettenlängen eingesetzt wird. Während die kurzkettigen Varianten mit der Methode analysierbar sind, müssen manche langkettigen aufgeschlossen werden, um einen zuverlässigen Limittest durchzuführen. So muss die Verifizierung auf eine Validierung der Methode für die längerkettigen Varianten ausgeweitet werden, da eine Durchführung nach Arzneibuchvorgaben nicht in vollem Umfang möglich ist.

Beide Beispiele zeigen die unterschiedlichen Hürden, die im Zuge der Verifizierung zu nehmen sind; dazu ist vor allem eine gute Planung und Methodeninstallation im Vorfeld hilfreich. Werden Problemstellungen frühzeitig durch eine im kleinen Umfang durchgeführte Präanalytik erkannt und gelöst, erleichtert das die Planung der eigentlichen Verifizierung enorm und ermöglicht die Optimierung der anschließenden Routineanalytik.

Dr. Timo Söhner



Dr. Timo Söhner

Tel.: 07249 913 02-39

Mail: timo.soehner@hhac.de

Verifizierung von Arzneibuch-Methoden im analytischen Labor – Wie umfangreich in der Praxis?

Verifizierung von Arzneibuchmethoden: Wir zeigen Ansätze zur Ermittlung des Prüfumfangs, zur Auswahl der Verifizierungsparameter und zum Setzen von Akzeptanzkriterien.

EINLEITUNG

Die Verifizierung von chemisch-physikalischen Arzneibuchmethoden ist im Bereich der pharmazeutischen Analytik ein wichtiges Instrument zur Eignungsprüfung von bereits bestehenden Methoden aus den Pharmakopöen. Diese gelten als valide und müssen bei Anwendung demnach nicht einer erneuten Validierung unterzogen werden. Lediglich die Eignung unter den Umgebungsbedingungen des durchführenden Labors wird einer Prüfung unterzogen.

Doch gerade die praktische Umsetzung steht oft vor vielen Fragezeichen, da Art und Anzahl der zu überprüfenden Parameter und der dazugehörigen Akzeptanzkriterien zur Erstellung eines individuellen Verifizierungsplans im Vorfeld regulatorisch nicht konkret vorgegeben sind. So summieren sich Fragen nach der Beurteilung einer Methode, den relevanten Verifizierungsparametern oder den Akzeptanzkriterien und letztendlich dem gesamten Umfang der Verifizierung, bevor eine geeignete Implementierung in die Routine erfolgen kann.

Im Folgenden werden mögliche Ansätze zur Ermittlung des Prüfumfangs, der Auswahl der Verifizierungsparameter und zu dem Setzen von Akzeptanzkriterien sowie den Problemen, die damit einhergehen, erörtert.

REGULATORISCHER HINTERGRUND

Welche Regelwerke geben handfeste Vorgaben, mit deren Hilfe eine sinnvolle Verifizierung erfolgen und auf die sich berufen werden kann?

Wer im europäischen Raum Arzneibuchmethoden verifizieren möchte und Handlungshilfen zur Durchführung des praktischen Eignungstests sucht, wird im europäischen Arzneibuch kaum fündig werden.

Lediglich ein kurzer Abschnitt im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) weist darauf hin, dass eine komplette Validierung nicht erforderlich, aber eine Eignungsprüfung bzw. Verifizierung der Methode notwendig ist: „**Validierung von Arzneibuch-Methoden:** [...] Falls in der Monographie oder dem Allgemeinen Kapitel nichts anderes vorgeschrieben ist, ist eine Validierung der Prüfmethode nicht erforderlich.“ „**Implementierung von Arzneibuch-Methoden:** Wenn eine Arzneibuch-Methode eingesetzt wird, muss der Anwender evaluieren, ob und in welchem Ausmaß die Eignung der Methode [...] nachgewiesen werden muss.“

Auch im GMP-Leitfaden Kapitel 6 ist beschrieben, dass das durchführende Labor die Eignung der Methode belegen muss, wenn es nicht die Validierung durchgeführt hat. Dies bedeutet für validierte Methoden, die nicht aus dem Arzneibuch stammen, einen Methodentransfer oder eine (Teil-)Validierung und für Arzneibuchmethoden die Durchführung einer Methodenverifizierung.

Lässt man den Blick weiter schweifen zu amerikanischen Regelwerken und Leitlinien wie der United States Pharmacopeia (USP), dem Code of Federal Regulations (CFR) oder der im Juli 2015 herausgegebenen FDA Guidance Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics kann man einige Anhaltspunkte für relevante Parameter finden, um die Eignung der Methode im eigenen Labor zu belegen. Auch wenn es bei einer Prüfung nach europäischem Arzneibuch bzw. für den europäischen Markt nicht bindend ist, stellen diese Vorgaben eine gute Basis, auf die man sich berufen kann, dar. Wann eine Verifizierung und keine Validierung notwendig ist, wird deutlich beschrieben im CFR Laboratory Records. (21 CFR 211.194). Hier wird außerdem der geforderte Umfang, der an eine vollständige Dokumentation von Laboraufzeichnungen gestellt wird, definiert. Laut CFR muss hier ein Verweis auf die verwendete Methode erfolgen, und der Nachweis, dass diese Methode auch geeignet bzw. validiert ist.

Methoden aus der USP, dem NF (National Formulary) oder AOAC (Association of Analytical Communities)-Methoden müssen nicht vor Ort validiert sein. Es reicht ein einfacher Verweis aus. Aber alle Methoden sollen unter den jeweils aktuellen Umgebungsbedingungen verifiziert sein.

Im USP Kapitel <1226> Verification of Compendial Procedures wird festgelegt, dass eine Verifizierung nicht das bloße Nachbilden einer Validierung bedeutet, sondern nur dazu verwendet wird, Daten zu erheben, die die Eignung der Methode unter den jetzigen Umgebungsbedingungen aufzeigen. Der Umfang kann also von dem einer vollständigen Validierung nach ICH abweichen bzw. individuell festgelegt werden in Abhängigkeit von

- der Art der vorliegenden Methode,
- der Erfahrung des Analytikers mit einem solchen Prüfverfahren,
- den eingesetzten Geräten oder Ausrüstungen,
- der Probenaufarbeitung,
- der Art des Probenmaterials.

In der FDA Guidance Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015) wird ebenfalls die Verifizierung von Arzneibuchmethoden gefordert. Die Guideline führt aus, dass die Verifizierung nach einem **Verifizierungsplan** mit festgesetzten Akzeptanzkriterien durchgeführt werden soll. Der Plan soll einen detaillierten Bezug zur Methode herstellen. Die Prüfung der Robustheit ist laut Guidance nicht notwendig, wenn keine Abweichungen von der Methode bestehen.

Welche Parameter geprüft werden, soll von der aktuellen Fragestellung abhängig gemacht werden. Dies kann beispielsweise bedeuten, dass bei Abweichung der internen Spezifikation von der Arzneibuchspezifikation der Umfang der Verifizierung entsprechend erhöht werden muss, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Methode per se für diesen Zweck geeignet ist. Bei Wirkstoffen, denen verschiedene Syntheserouten und somit unterschiedliche Verunreinigungsmuster zugrunde liegen können, ist bei einer Reinheitsprüfung die Überprüfung einer möglichen Interferenz einzelner Peaks innerhalb eines Chromatogramms bzw. die Überprüfung der Selektivität sinnvoll und wichtig. Auch bei fertigen Darreichungsformen (FDFs), bei denen der Herstellungsprozess und die Matrix einen großen Einfluss besitzen, muss der Umfang ebenfalls ausgeweitet werden.

Liegen diese Fälle nicht vor, kann auch eine Verifizierung in einem sehr kleinen Umfang erfolgen.

Wenn für den US-amerikanischen Markt geprüft wird, sollte beachtet werden, dass nur Methoden die in **21 CFR 211.194** als solche Methoden benannt sind, verifiziert werden müssen. Methoden aus dem europäischen Arzneibuch sind nicht explizit in der Verordnung benannt und müssen nach rein formeller Lage einer Validierung unterzogen werden, wenn sie für den US-amerikanischen Markt verwendet werden sollen.

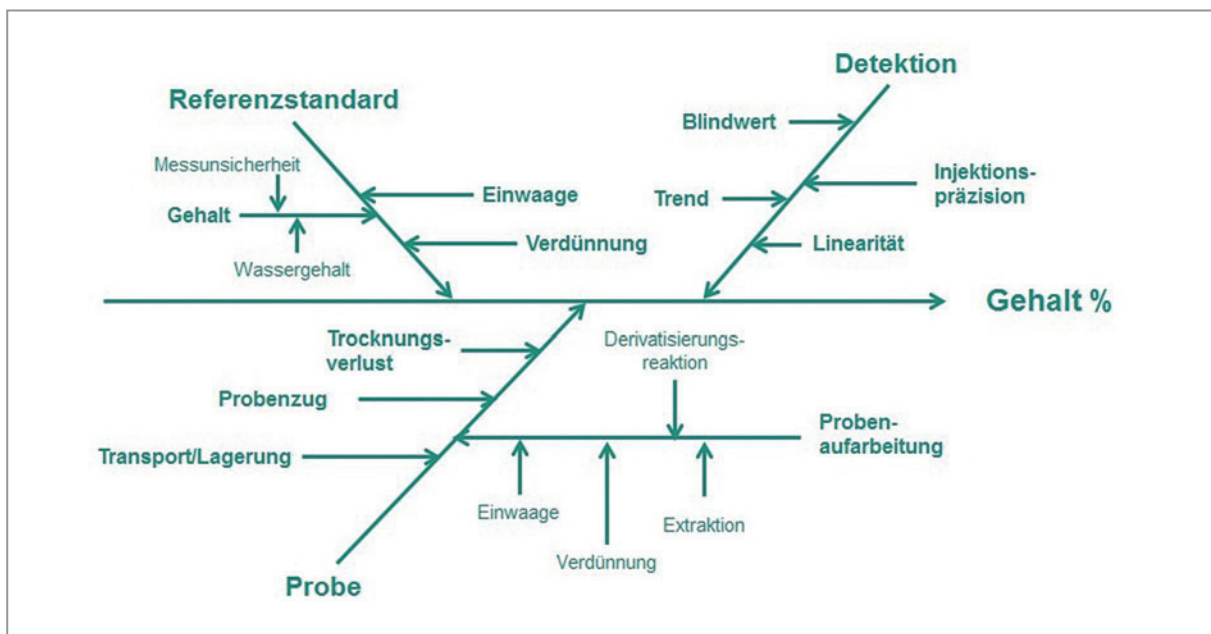
BEWERTUNG DER PRÜFMETHODE UND BEWERTUNG DER KOMPLEXITÄT DES PROBENMATERIALS

Der erste Schritt im Rahmen der Festlegung des Verifizierungsumfangs ist die Bewertung der in der jeweiligen Monographie beschriebenen Methode. Dies beginnt mit der Betrachtung, ob es sich beispielsweise um eine Prüfung auf Identität, Gehalt, Reinheit, Wirkstofffreisetzung oder um eine einfache Standardmethode wie der Bestimmung des pH-Werts, der Säurezahl oder des Trocknungsverlusts handelt, welche laut USP nicht verifiziert werden muss. Bei einer Gehaltsmethode muss unterschieden werden, ob es sich um eine absolute Methode wie die Titration handelt, bei der ein hohes Maß an Präzision vorliegt, dafür vielleicht ein einhergehender Verlust der Spezifität in Kauf genommen werden muss, oder um eine relative Methode wie ein chromatographisches Verfahren, bei der von einer höheren Spezifität ausgegangen werden kann.

Ebenso kann das Beispiel um die Reinheitsprüfung erweitert werden. Hier kann es sich um einen Limittest wie die Bestimmung von Restlösemitteln handeln oder um eine quantitative Methode, wie sie zur Bestimmung von verwandten Substanzen angewandt wird. So ist die Art der Methode schon ausschlaggebend für den Umfang der Verifizierung.

Die Beschreibung von Arzneibuchmethoden ist meistens sehr knapp gehalten, sodass der Analytiker sich fragen muss, ob alle relevanten Methodenparameter ausreichend beschrieben sind, oder ob der Interpretationsspielraum direkt Auswirkungen auf die Qualität der Analysenergebnisse hat. Dies betrifft insbesondere:

- Probenaufarbeitungen
- Detektionsmethoden
- verwendete Materialien im Allgemeinen
- Lagerung und Probenzug



Ishikawa-Diagramm am Beispiel einer Gehaltsbestimmung mittels HPLC zur Darstellung kritischer Parameter und Einflussgrößen.



Ein Analysen-Beispiel für eine Methodenverifizierung: Bestimmung der Viskosität

AUSWAHL DER VERIFIZIERUNGSPARAMETER

Wie wählt man nun die relevanten Verifizierungsparameter aus? In der USP gibt es ein längeres Kapitel zur Verifizierung von Arzneibuchmethoden, das gute Hilfestellung liefert und den Umfang einer solchen Verifizierung konkretisiert.

Im Kapitel USP<1226> Verification of Compendial Procedures wird auf das allgemeine Validierungskapitel USP <1225> Validation of Compendial Procedures hingewiesen, in dem alle relevanten Parameter gelistet sind und je nach Verfahren eine konkrete Auswahl an möglichen zu prüfenden Parametern vorgeschlagen wird (vgl. ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology). Da dies Empfehlungen für Validierungen sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Umfang für Verifizierungen im Normalfall immer geringer als hier vorgegeben ausfällt.

Der Verifizierungsumfang wird vorab durch den Verifizierungsplan festgelegt. Dieser kann bei Standardmethoden unter anderem als eine Art Formblatt vorliegen. Bei der Erstellung des Plans sollten im Vorfeld bestimmte Faktoren abgeklärt werden, um den letztendlich relevanten Prüfumfang zu ermitteln. Im Folgenden sind mögliche Punkte zur Abklärung des Verifizierungsumfangs genannt:

1. Überprüfung der Methode (Arzneibuch, Klassifizierung der Methode)

- Ist die Methode bereits etabliert?
- Handelt es sich um eine einfache Standardmethode?
- Ist die Herstellung und Stabilität aller Lösungen genau beschrieben?
- Sind alle notwendigen Geräteparameter gegeben?
- Ist die Art der Auswertung und Formel gegeben und korrekt dargestellt?
- Gibt es Punkte, die nicht dem Stand der Technik entsprechen?

2. Untersuchungsumfang

– Feste Parameter, die standardmäßig überprüft werden können, wenn keine Vorgaben/Beurteilungen vorliegen bzw. keine einfache Standardmethode vorliegt.

- SST
- Selektivität (Reinheitsbestimmungen)
- Linearität
- Methodenpräzision
- Intermediärpräzision
- Standardstabilität
- Probenstabilität

Als wichtigste Prüfparameter werden die Bestimmung der Selektivität sowie das Bestehen des der Methode eigenen System Suitability Tests (SST) als obligatorisch angeführt.

Die allgemeinen Kapitel der Pharmakopöen sollten bei der Prüfparameterwahl hier nicht außer Acht gelassen werden. Bei der Überprüfung des SST nach Ph. Eur. für chromatographische Methoden werden beispielsweise die Systemeignungsparameter aus dem Kapitel 2.2.46 Chromatographische Trennmethode aus dem europäischen Arzneibuch herangezogen. Diese müssen bei jeder Bestimmung erfüllt werden.

Analog hierzu werden bei Prüfungen nach USP die Systemeignungsparameter des USP Kapitel <621> Chromatography – System Suitability herangezogen.

Zur Durchführung chromatographischer Methoden empfiehlt es sich, die Retentionszeit im Vorfeld zu bestimmen, den System Suitability Test (SST) und die Tendenz zu Verschleppungen oder die Stabilität der Sequenz zu prüfen.

Es lohnt sich unter Umständen eine Überprüfung, ob die Systemeignungstests aus der Monographie und dem allgemeinen Kapitel ausreichend sind, oder ob noch weitere Tests hinzugefügt werden müssen. Beispielsweise kann ein Kontrollstandard am Ende der Analytik, die Bestimmung



Sehr oft sind HPLC-Analysen in Methoden-Verifizierungen eingebunden

der Höhe der Abweichung zweier parallel hergestellter Referenzstandards, eine doppelte Probenaufarbeitung oder auch eine Injektion mit einem Wirkstoffgehalt an der Detektionsgrenze oder die Herstellung eines Wirkstoffstandards mit 100% Gehalt bei Reinheitsmethoden zur Überprüfung der vollständigen Extraktion der Probe stattfinden.

Bei Reinheitsbestimmungen (auch bei Limittests) empfiehlt sich eine Ermittlung des Limit of Detection (LOD) bzw. des Limit of Quantification (LOQ). Die Überprüfung der Bestimmungsgrenze ist unter anderem sinnvoll, damit zum Beispiel im Analysenzertifikat, falls in der Probe keine Verunreinigungen detektiert werden, ein Reporting Limit angegeben werden kann.

Eine Bestimmung der Selektivität bei chromatographischen Reinheitsmethoden erleichtert es später, in der Routine bekannte Verunreinigungen zuzuordnen, da dem Analytiker Vergleichschromatogramme vorliegen. In der USP sind auch Verfahren für Fertigarzneimittel beschrieben. Hier empfiehlt es sich, auch eine Wiederfindung von Verunreinigungen und Wirkstoff aus der Matrix zu ermitteln.

Die Prüfungen der Richtigkeit und Wiederfindung sind nur nötig bei komplexer Matrix (z. B. bei Methoden für FDFs in der USP) oder bei komplexer Probenaufarbeitung wie z. B. bei einer Derivatisierungsreaktion oder aufwendiger Extraktion.

Die Bestimmung der Linearität ist im Prinzip nicht nötig, trotzdem sollte bei einer hohen Probenkonzentration überprüft werden, ob noch im linearen Bereich des Detektors gearbeitet wird. Falls nicht, ist eine Verringerung des Injektionsvolumens (HPLC/GC) nach Ph.Eur. 2.2.46 erlaubt. In diesem Fall sollte aber die Linearität mit überprüft werden.

Vor der Durchführung der Verifizierung und der Erstellung des Verifizierungsplans sollten bei der Installation der Methode bereits kleinere Robustheitsprüfungen durchgeführt werden, um die Methode besser bewerten zu können. Solche können die Prüfung der Eignung von Verbrauchsmaterialien wie Filter oder das Extraktionsverhalten der Probe umfassen. Bei einer Bestimmung der Robustheit sollte aus pragmatischen Gründen die Stabilität der Lösungen überprüft werden, um später in der Routine die eventuell nicht notwendige, mehrfache frische Aufarbeitung der Proben und Standards zu umgehen.

Weiterführende Informationen zur Festlegung des Verifizierungsumfangs oder zum Equipment das bei der ursprünglichen Validierung der Arzneibuchmethoden verwendet wurde, enthalten der Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, die EDQM-Knowledge Database sowie die Webseite der USP zu den bei den Validierungen verwendeten HPLC-Säulen.

SETZEN VON AKZEPTANZKRITERIEN

Nach der Auswahl der zu überprüfenden Parameter müssen hierfür geeignete Akzeptanzkriterien im Vorfeld der Prüfung festgelegt werden. Bei der Methodenverifizierung soll die Methodeignung im eigenen Labor unter den aktuellen Gegebenheiten aufgezeigt werden, die einmal natürlich methodenimmanent ist und von den Produkteigenschaften wie zum Beispiel der Qualitätslage und der Produktspezifikation bzw. dem Anwendungszweck abhängt.

Hier gilt es, das geeignete Maß zu finden. Liegen die Akzeptanzkriterien zu eng, schließt man vielleicht geeignete Methoden aus, liegen sie zu weit, gerät man in Gefahr in der späteren Routine häufig OOS-Ergebnisse zu erhalten, oder auch einfach auf Grund der hohen Schwankungsbreite Daten zu erzeugen, die eigentlich keine Aussagekraft besitzen. Dies kann am Beispiel der Bestimmung der Präzision einer Gehaltsmethode erläutert werden.

Was bedeutet nun die Präzision und die Weite der hier gesetzten Akzeptanzkriterien einer Methode im Hinblick auf die Produktqualität und die Spezifikation? Während bei der Bestimmung der Wiederfindung oder Linearität ein möglicher systematischer Fehler aufgedeckt wird, ist die Bestimmung der Präzision ein Maß für den zufälligen Fehler oder die Messunsicherheit. Abbildung 2 zeigt, wie schnell man bei einem wahren Messwert von 98,5 % bei einer Bestimmung des Gehalts ein Out-of-specification (OOS) Ergebnis produziert, das nur auf die Messunsicherheit zurückzuführen ist.

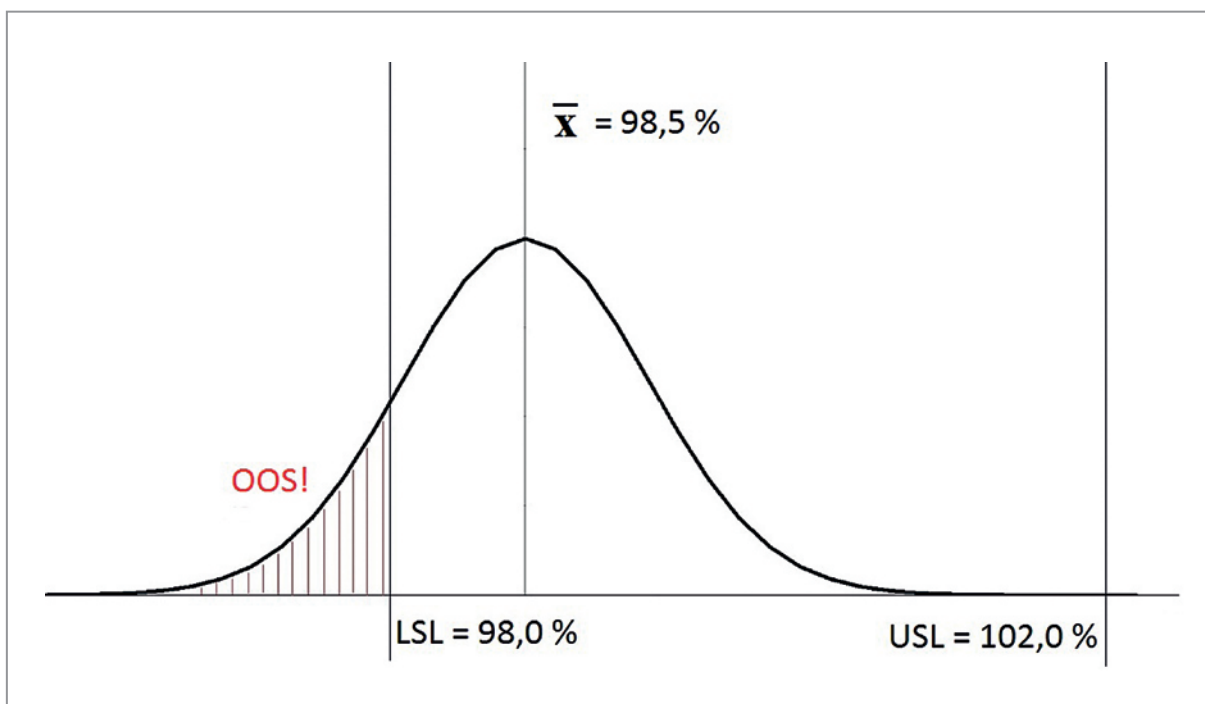
Die Ergebnisse sind normalverteilt und bei entsprechend hoher Streuung liegen entsprechend viele Messwerte unterhalb des Lower Specification Limits (LSL). Dies gilt natürlich auch in umgekehrter Richtung, wenn der wahre Wert

im OOS-Bereich liegt und der gemessene Wert vermeintlich innerhalb der Spezifikation liegt. So sollten selbst bei weit gesetzten Akzeptanzkriterien für den Gehaltsprozentwert die Akzeptanzkriterien für die Streuung (relative Standardabweichung) nicht erweitert werden.

Abbildung 2: Normalverteilung der Messwerte bei einem wahren Wert von 98,5%. Alle Werte innerhalb des Bereiches des Lower Specification Limits (LSL) von 98,0 % und des Upper Specification Limits (USL) von 102,0 % liegen innerhalb der Spezifikation. Je näher der wahre Wert an einer der beiden Grenzen liegt, desto wahrscheinlicher wird es über die Gesamtheit der Werte ein OOS-Ergebnis zu erhalten.

Nun könnte man diesem Problem begegnen, indem die Probe aufgereinigt wird, oder durch die Erweiterung der Spezifikation. Dies liegt jedoch meist nicht in der Macht des durchführenden Analytikers. Eher kann die Streuung bzw. die Messunsicherheit reduziert werden, auch wenn das Verfahren an sich nicht einfach geändert werden und im besten Fall durch proportionales Vergrößern der Proben- und Standard-einwaage eine höhere Genauigkeit erzeugt werden kann.

Am einfachsten gelingt in den meisten Fällen eine drastische Reduzierung der Messunsicherheit, indem Mehrfachbestimmungen durchgeführt werden und die Akzeptanzkriterien für die relative Standardabweichung der Einzelwerte ausreichend eng, unabhängig von der Weite der Akzeptanzkriterien des Gehaltprozents liegen. So kann auf Basis der durchgeführten Messung der Streuung bei guten Messergebnissen später eine Einfachbestimmung in der Routine vertreten werden. Analog sollte die Abwägung der Weite der Akzeptanzkriterien auf alle anderen einzelnen Parameter übertragen werden.



Normalverteilung der Messwerte bei einem wahren Wert von 98,5%. Alle Werte innerhalb des Bereiches des Lower Specification Limits (LSL) von 98,0 % und des Upper Specification Limits (USL) von 102,0 % liegen innerhalb der Spezifikation.

SETZEN VON AKZEPTANZKRITERIEN – ANALYTICAL TARGET PROFILE

Derzeit wird von Seiten der USP an einem Lebenszykluskonzept für Methoden gearbeitet, welches im neuen Kapitel <1220> The Analytical Procedure Lifecycle dargestellt werden soll. Hierzu erschienen auch mehrere „Stimuli“-Artikel, die sich mit der Erstellung eines sogenannten Analytical Target Profiles (ATP) beschäftigen und auch Beispiele zur Formulierung solcher anführen.

Das ATP beschreibt das genaue Ziel des Validierungsprozesses mit den relevanten Leistungsmerkmalen der Methode (engl. method performance characteristics). Diese sollten entsprechend dem Ziel der Validierung sowohl zum Ausschluss von systematischen Fehlern als auch zum Minimieren der Streuung der Werte ausgewählt werden. Das ATP wird als Text formuliert und ist nicht methodenspezifisch sondern produktspezifisch, wobei das Produkt in diesem Fall die zu erhaltenden Werte darstellt, welche durch die im ATP beschriebene Akzeptanzkriterien vorgegeben werden. So wird jeweils für die Bestimmung des Gehalts, Reinheit etc. ein eigenes ATP formuliert.

Die Erstellung eines ATPs ist noch ein relativ junges Modell, dessen definiertes Ziel es ist, letztendlich durch genaue Richtlinien alle möglichen Streuungsquellen von Werten oder Messunsicherheiten zu berücksichtigen und zu minimieren, ohne nicht zielführende Vorgaben anzugeben, und so durch den gesamten Lebenszyklus und somit bei der Verifizierung, angewendet werden zu können.

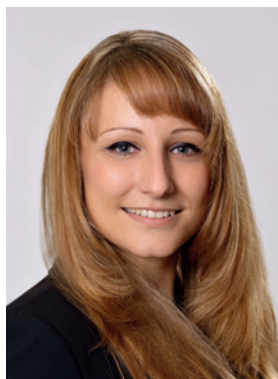
Quellen: siehe Homepage www.hnac.de

FAZIT

Den Spagat zwischen Aufwand und Nutzen bei der Verifizierung von Arzneibuchmethoden zu meistern, stellt viele Analytiker vor Herausforderungen. Hilfestellung bietet hier der Blick in die verschiedenen Regularien und die Ansätze, die darin enthalten sind, jedoch muss auch mit logischem Sachverstand jede Methode für sich betrachtet und der notwendige Umfang der Verifizierung ermittelt werden. Im Grenzfall sollte die Auswahl der Verifizierungsparameter umfangreicher sein, um Probleme in der Routine zu vermeiden. Durch ein vorzeitiges Auseinandersetzen mit der Art der Methode und den Akzeptanzkriterien für ein Produkt bzw. Ergebnis, können die zu erreichenden Ergebnisse und der zu erwartende Umfang der Analytik besser überblickt werden.

Der oben stehende Artikel wurde im Original in der Ausgabe 2/2017 der Zeitschrift pharmind veröffentlicht. Wir drucken ihn hier mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers auszugsweise ab.

Julia Eichhorn und Meryam Mentgen-Wolny



Julia Eichhorn



Meryam Mentgen-Wolny

NEU AN BORD



Anisa Rizky Ramadhan

Geburtsdatum und Ort
9-. April 1991 in Jakarta,
Indonesien

Ausbildung und Studium
Chemietechnik, Fachrichtung
Pharmatechnik und Verfahrenstechnik

Tätig als
Projektleiterin

Schwerpunkte bisher
Pharmazeutische Verfahren
Synthese und Charakterisierung
von Polyethercarbonat und Polyetherthiocarbonat

Leidenschaften
Wandern, traditioneller indonesischer Tanz, Photographie



HHAC unterstützt Jugendsport in Stutensee

Würgegriff hin, gestreckter Arm her: Motiviert bis in die Haarspitzen trat das weibliche B-Jugend-Handballteam der SG Stutensee-Weingarten im Heimspiel gegen den TSV Birkenau auf. Es passte einfach alles. Ob Angriff oder Abwehr, Tempo-gegenstoß oder das variable Spiel am Kreis. Jeder, der dabei war, wird diese Bravourleistung so schnell nicht vergessen.

HHAC unterstützt Jugendsport in Stutensee – und das bereits seit vielen Jahren: mit Aktion und Passion. Zum aktiven Part: Nah dran am Geschehen sind hier vor allem zwei HHACler: Dr. Hermann Heusler und Jürgen Kühn blicken auf jahrelange Aufenthalte in der „Coaching Zone“ zurück. Unser EDV-Administrator Jürgen Kühn (links im Bild), engagiert sich zudem als Jugendkoordinator bei der SG Stutensee-Weingarten.

Darüber hinaus unterstützt HHAC die Spielgemeinschaft seit Jahren als Sponsor. Das ist seit kurzem auch gut sichtbar: Das weibliche B-Jugend-Handballteam brauchte Trikots, wir haben uns gerne daran beteiligt. So sind wir – na, logo! – als Fans bei jedem Spieleinsatz hautnah dabei. Zwar sind wir mit dem orangefarbenen Hintergrund des Logos immer noch nicht ganz „grün“, dafür begeistern uns die Spitzenleistungen, die die Mannschaft kontinuierlich abliefert.



Courage und Geschlossenheit beim Auswärtssieg

Im Sieg vereint: Eine geschlossene Mannschaftsleistung sorgte im Duell der direkten Tabellennachbarn für die erhofften Punkte gegen den TSV Wiesloch. Ziel der weiblichen Jugend ist, in der Saison 2017/2018 in der höchsten Klasse in Baden-Württemberg (BWOL) zu spielen. Anschließend wird unter den Tabellenersten die Deutsche Meisterschaft ausgespielt. Fazit bislang: Applaus, Applaus! Weiter so, und wir werden sehen, was am Ende möglich ist. Wir drücken jedenfalls die Daumen!

Weitere Infos unter www.sgs.w.de

HHAC – Wissen

Kontaktlinsen dienen nicht nur als Sehhilfe, sie werden auch für medizinische Zwecke eingesetzt.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts sind Kontaktlinsen zunehmend als Sehhilfen im Gebrauch, hauptsächlich aus kosmetischen oder praktischen Gründen als Alternative zu Brillen. Daneben sind sie mittlerweile auch als wichtiges Hilfsmittel in der Ophthalmologie, der Augenheilkunde, etabliert. Verschiedene optische Fehlsichtigkeiten wie z. B. Verformungen der Hornhaut, Sichtkorrekturbedürfnisse von $\geq \pm 8.00$ dpt. oder Anisometropien lassen sich durch Brillen nicht oder nicht optimal korrigieren. Hierfür werden entsprechende Speziallinsen eingesetzt.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet für die Nutzung von Kontaktlinsen ist die Verwendung als Verbandslinsen – weiche Kontaktlinsen, die bei bestimmten Erkrankungen oder Verletzungen der Hornhaut sowie nach Augenoperationen als Verband eingesetzt werden: als Schutz, um die Regeneration zu beschleunigen oder Schmerzen zu lindern.

In dieser Eigenschaft oder unabhängig davon werden Kontaktlinsen auch als Medikamententräger für Augentropfen eingesetzt. Das Einträufeln von Augentropfen wird oft als unangenehm empfunden und ist darüber hinaus aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit vieler topischer ophthalmologischer Medikamente nicht sehr effizient. Über die Tränenflüssigkeit wird ein Großteil des aufgetropften Medikamentes vom Auge wegtransportiert, die Einwirkzeit des Medikamentes ist gering. Da die Barriere-Funktion von Hornhaut und Epithel außerdem den Übergang vieler Medikamente ins optische Gewebe beeinträchtigt, muss der Wirkstoff in Augentropfen hochdosiert sein, damit eine ausreichende Menge zum Zielort im Augeninneren gelangt. Die Anwendung von Augentropfen führt also zu einer Behandlung, in der sich kurzfristige Überdosierungen und längere Phasen schwacher Dosierung abwechseln. Hinzu kommt, dass die starke Konzentra-



*Kontaktlinse: Mehr als nur eine Alternative zur Brille
(© Fotolia: Pavel Chernobrivets)*

tion an Wirkstoff in einigen ophthalmologischen Medikamenten zur Toxizität führen kann. Kontaktlinsen als Medikamententräger oder Depotspeicher können helfen, die Verabreichung des Medikamentes zielgerichteter und kontinuierlicher zu gestalten.

Kontaktlinsen lassen sich auf verschiedene Weise als Medikamententräger einsetzen. Im einfachsten Fall werden sie in die entsprechende Medikamentenlösung getaucht oder mit dem Medikament beschichtet. Weiche hydrophile Kontaktlinsen können auch so konzipiert werden, dass sie von außen auf das Auge aufgegebene Medikamente wie z. B. Augentropfen oder Salben aufnehmen, diese in einem Reservoir innerhalb der Kontaktlinse speichern und langsam wieder freisetzen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Medikamente in die Kontaktlinsen bei deren Herstellung einzuarbeiten, z. B. durch Verwendung von Nanotechnologien. Die Freisetzung der Medikamente wird über die Tränenflüssigkeit vermittelt, Filme oder Überzüge sorgen dabei für einen langsamen und kontinuierlichen Vorgang.

Dr. Christian Müller

Über Uns

Seit 25 Jahren gehört die HHAC Labor Dr. Heusler GmbH zu den renommiertesten Auftragslaboren für chemisch-physikalische Untersuchungen von Arzneimitteln und deren Rohstoffen auf dem europäischen Markt. DIN EN ISO/IEC 17025- sowie GMP-zertifiziert führen wir zusätzlich zur Freigabe-Analytik Untersuchungen im Rahmen von Stabilitätsprüfungen durch. Dabei stehen uns zur Lagerung von Stabilitätsmustern hinreichend Kapazitäten für alle gängigen Temperatur- bzw. Luftfeuchtebedingungen zur Verfügung. Ergänzt wird unser Leistungsspektrum durch die wissenschaftliche & technische Beratung in Analytik-, Stabilitäts- sowie generell GMP-relevanten Fragestellungen.



HHAC Labor Dr. Heusler GmbH
Hindenburgstr. 33
D-76297 Stutensee



Ihr Ansprechpartner

Dr. Timo Krebsbach
Tel.: +49 7249/9 13 02-14
Mail: timo.krebsbach@hhac.de
Web: www.hhac.de