

HHAC-Magazin

Für unsere Mitarbeiter und Kunden



Reibungslose Projektabläufe

Outsourcing von BtM-Stabilitätsstudien

Stabilitätsstudien

Stressresistenz beweisen

Abteilung Stabilität

Individuelle Anforderungen
schnell umsetzen

Praktikumsreport

Markus Matz über seine Zeit bei HHAC

Liebe Mitarbeiter, liebe Geschäftspartner,

„das Schöne am Frühling ist, dass er immer dann kommt, wenn man ihn am dringendsten braucht“, hatte Johann Paul Friedrich Richter, deutscher Dichter, Publizist und Pädagoge seinerzeit festgestellt: Recht hat er! Endlich ist die Zeit wieder da, um die Helle, Frische und Farbenpracht überall um uns herum aufzunehmen. Mit dem Frühling hält die Inspiration Einzug, hier gilt es, die sich daraus hervorgehenden Impulse in neue Ideen und Projekte umzusetzen. So haben wir uns für dieses Jahr einiges vorgenommen, an dessen Realisierung wir bereits arbeiten.

Neben den routinemäßigen Inspektionen, die uns sowohl von GMP- als auch von Akkreditierungsseite bevorstehen, erwarten wir eine Inspektion der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA. Wann genau, steht noch nicht fest – wir halten Sie natürlich auf dem Laufenden.

Zu den Inhalten, die uns seit der vorigen Ausgabe des Magazins umgetrieben haben, erhalten Sie jetzt schon ein Update. Die beiden „Qualitätsthemen“, unabhängige Kontrollen unserer Laboranalytik sowie Datenintegrität, machen dabei den Anfang. Den Schwerpunkt dieser Ausgabe bildet eines unserer Standbeine: die Stabilitätsprüfung. Informieren Sie sich über unser Rundum-Sorglos-Paket, das alle Schritte von der Berechnung der erforderlichen Musteranzahlen bis hin zur Dokumentation auf Ihren firmeneigenen Formblättern umfasst. Erfahren Sie, wie der Laboralltag bei uns aussieht, und welche Mitarbeiter an der Ermittlung Ihrer Analyseergebnisse mitwirken.

Die Kombination aus Stabilitätsprüfung und Analytik von Betäubungsmitteln bieten wir bereits seit einigen Jahren an. Zusätzlich zu den gängigen Regularien müssen dabei die regulatorischen Anforderungen der Bundesopiumstelle vollumfänglich eingehalten werden. Wie hier der optimale Projektablauf aussieht, erfahren Sie in dieser Ausgabe aus unserem Beitrag, der kürzlich in der Fachzeitschrift Pharmind publiziert wurde.

Und wieder einmal geht ein Praktikum zu Ende, bei dem ein Master-Student den Blick für seine berufliche Zukunft schärfen konnte. Wie er HHAC in einem Zeitraum von vier Monaten erlebt hat, schildert er in seinem Erfahrungsbericht im Heft – authentisch, unverblümt, aus erster Hand.

Ich wünsche Ihnen viel Freude und frühlingshafte Impulse!

Ihr Dr. Hermann Heusler



Garantiert zertifiziert

HHAC – Aktuell

Unabhängiger Beleg für Kompetenz: Bei HHAC sind Ihre Proben in den besten Händen

Die Norm DIN EN ISO/IEC 17025 fordert, dass Laboratorien Qualitätslenkungsverfahren planen, einführen und anwenden müssen, um die Ergebnisse der von ihnen durchgeführten Prüfungen abzusichern. Als akkreditiertes Labor setzt HHAC diese Absicherung unter anderem mit der Planung und Durchführung von Eignungsprüfungen um. Die Planung sieht dabei vor, dass im Abstand von maximal fünf Jahren in jedem Teilbereich der Akkreditierung an einer Eignungsprüfung teilgenommen wird. Die zu berücksichtigenden Teilbereiche sind:

- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Gaschromatographie (GC)
- Dünnschichtchromatographie (DC)
- UV/VIS-Spektroskopie
- Wirkstofffreisetzung
- Maßanalytische, gravimetrische & nasschemische Verfahren
- Prüfung der Beschaffenheit nach Arzneibuchmethoden (*exemplarische Auswahl*)

Die Häufigkeit der Teilnahme an Eignungsprüfungen im jeweiligen Teilbereich wird jährlich von der Qualitätsmanagementbeauftragten für fünf Jahre im Voraus geplant. Nach Möglichkeit werden dabei extern angebotene Eignungsprüfungen (Ringversuche) berücksichtigt. Wird keine externe Eignungsprüfung angeboten, können auch Laborvergleichsuntersuchungen (Methodentransfers) von HHAC und einem Auftraggeber oder laborinterne Vergleichsversuche zur Beurteilung der Prüfqualität herangezogen werden.

Es gibt verschiedene externe Stellen, die Eignungsprüfungen anbieten. Im Pharmaumfeld bietet insbesondere das EDQM ein umfangreiches Programm für Proficiency Testing Studies (Ringversuche) an. Diese Studien umfassen diverse Prüfarten nach Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs. Die Teilnahme an diesen Ringversuchen ist keine bloße Erfüllung von Normanforderungen. Das regelmäßig sehr gute Abschneiden von HHAC liefert vielmehr eine unabhängige Bestätigung der hohen Prüfqualität und eine Rückversicherung für den GMP-Kunden, dass seine Prüfaufträge bei HHAC in den besten Händen sind.

HHAC – Aktuell

Beliebt und präzise: potentiometrische Titration gem. Ph. Eur.

Bei der Analyse von Rohstoffen gemäß europäischen Arzneibuch-Monographien wird deren Gehalt häufig über eine potentiometrische Titration nach Kapitel 2.2.20 bestimmt. Bei dieser „volumetrischen Titration mit potentiometrischer Endpunktbestimmung“ wird der Endpunkt durch Aufzeichnen der Änderung der Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden – einer Mess- und einer Bezugselektrode bzw. einer kombinierten Elektrode – in Abhängigkeit vom Volumen der zugesetzten Maßlösung ermittelt.



Welche Messelektrode verwendet werden sollte, hängt von der Art des zu bestimmenden Bestandteils der Substanz ab. Es kann eine Glas- oder eine Metallelektrode (zum Beispiel Platin, Gold oder Silber) sein. Bei Säure-Basen-Titrationsen wird meistens eine kombinierte Glas-Silber/Silberchlorid-Elektrode eingesetzt.

Im Vergleich zur Bestimmung des Gehalts mit Hilfe chromatographischer Verfahren zeichnet sich die Titration als absolute Methode zur Gehaltsbestimmung durch eine höhere Präzision aus. Im Hinblick auf die engeren Spezifikationslimits bei Rohstoffuntersuchungen (häufig Gehalt: 98,0 – 102,0 %) ist dies ein erheblicher Vorteil.

HHAC ist mit dem zentralen Titrationssystem Titrando 907 der Firma Metrohm mit flexiblen Anschlussmöglichkeiten für Titrierstände, Dosiereinheiten, Rührern und Elektroden gut für diese Analysen gerüstet. Das Gerät wird über die Software tiamo 2.5 full gesteuert, die sämtliche Anforderungen erfüllt, die hinsichtlich der Datenintegrität an Pharmalabs gestellt werden. Dabei werden nicht nur reine Gehaltsbestimmungen von Rohstoffen regelmäßig mit Hilfe des Titrando 907 bei HHAC durchgeführt. Auch im Anschluss an Wirkstofffreisetzunguntersuchungen aus Fertigarzneimitteln wird bei einigen Präparaten der freigesetzte Gehalt an Wirkstoff titrimetrisch bestimmt.

Risikobetrachtung Datenintegrität

Datenintegrität ist ein zentrales GMP-Element. Dabei ist sicherzustellen, dass Daten über ihren gesamten Lebenszyklus hinweg vollständig, konsistent und korrekt sind. Der Lebenszyklus von Daten reicht von der Generierung der Rohdaten über die Datenverarbeitung und -verwendung bis zur Datenarchivierung und -vernichtung. Dies betrifft papierbasierte ebenso wie elektronische Informationen. Die Daten müssen dem ALCOA-Prinzip genügen:

Attributable: eindeutig zuzuordnen

Legible & permanent: lesbar, nachvollziehbar & dauerhaft

Contemporaneous: aktuell bzw. zeitnah aufgezeichnet

Original: in Originalform

Accurate: korrekt

Durch die Erfüllung dieser Prinzipien wird sichergestellt, dass GMP-relevante Abläufe nachvollziehbar sind und im Zeitraum der jeweils gesetzlich geforderten Frist nachvollziehbar bleiben. Doch wie steht es mit der Datenintegrität bei HHAC? Im Rahmen einer Risikobetrachtung wurde geprüft und bewertet, ob bei den GMP-relevanten Abläufen bei HHAC die Datenintegrität im geforderten Ausmaß (ALCOA-Prinzip) gewährleistet ist. In einem ersten Schritt wurden die Abläufe identifiziert, bei denen GMP-Daten anfallen, die dem ALCOA-Prinzip genügen müssen. Abläufe, die hinsichtlich der anfallenden Daten vom Wesen her vergleichbar sind, wurden zu Gruppen zusammengefasst.

Identifizierte Gruppen

Probenlauf (Eingang, Untersuchung, Archivierung, Vernichtung)

Lauf von Referenzsubstanzen (Eingang, Verwendung, Vernichtung)

Durchführung von Untersuchungen. Hier wurde weiterhin unterschieden, ob die Prüfung mit oder ohne Einsatz eines datenerzeugenden Laborgerätes durchgeführt wurde, und ob eine Datenhaltung mit oder ohne Benutzerverwaltung und Audittrail vorlag

Auswertung der Rohdaten mit Excel-Arbeitsblättern

Erstellen von Prüfberichten

Dokumentation von Kalibrierungen, Qualifizierungen und Validierungen auch von Software

Verschiedene QM-Abläufe (Schulung, Kenntnisnahme, Abweichungen, OOS, Änderungen, Audits, Lieferantenbewertung u. ä.)

Archivierung von Daten und deren Vernichtung nach Ablauf der Archivierungsfrist

Im zweiten Schritt wurde die Sicherstellung des ALCOA-Prinzips überprüft. Für Prozesse, bei denen dies nicht der Fall war, wurden Maßnahmen zur Sicherstellung definiert. **Fazit:** Im Rahmen der Risikobetrachtung konnten wir eindrucksvoll nachweisen, dass bei all unseren GMP-relevanten Prozessen die Datenintegrität gewährleistet ist.

Auch in heißen Phasen Resistenz beweisen

Stabilitätsstudien belegen, ob Produkte tatsächlich auch halten, was ihre Angaben zur Haltbarkeit versprechen. Unsere Labore sind dafür bestens ausgerüstet.

Zur Sicherstellung der Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln schreibt der Gesetzgeber den Herstellern unter anderem die Durchführung von Stabilitätsstudien vor. Gemäß GMP-Leitfaden müssen dabei nicht nur Fertigarzneimittel, sondern auch länger gelagerte Zwischenprodukte auf ihre Stabilität bei der Lagerung unter fest definierten Bedingungen überprüft werden. Mit Hilfe dieser Stabilitätsstudien soll belegt werden, dass die Produkte während der gesamten Dauer der deklarierten Haltbarkeit ihre Spezifikationen unter den Lagerungsbedingungen erfüllen, die ihrer Kennzeichnung entsprechen. Das bedeutet, dass die Produkte ebenso wirksam wie unbedenklich sind, dies gerade auch im Hinblick auf potenzielle Veränderungen in der Zusammensetzung.

Dazu müssen die chemischen, physikalischen und mikrobiologischen Eigenschaften der Produkte, wie z. B. Reinheit, Gehalt und Freisetzungverhalten, im Zeitverlauf untersucht werden. Den Rahmen – d. h. unter welchen Bedingungen die Probenmuster gelagert, und in welchen zeitlichen Abständen Analysen durchgeführt werden sollen – liefern die Richtlinien der ICH im Kapitel Q1 (Q5C für biotechnologische Produkte / siehe Tabelle 1).

Ein mögliches Studiendesign für die Klimazonen I + II, die in Europa, Japan und den USA vorherrschen, ist in Tabelle 2

abgebildet. Mit den simulierten klimatischen Worst-Case-Bedingungen sollen potenzielle Produktveränderungen ermittelt werden. Dabei können unter anderem:

- unerwünschte Abbauprodukte des Wirkstoffs im Arzneimittel auftauchen,
- Tabletten mit direktem Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung nachhärten,
- die Konservierungseigenschaften von Multidose-Produkten nicht mehr zufriedenstellend sein.

Studiendesign nach ICH Q1A

Lagerbedingungen	Dauer
25 °C / 60% RH – Langzeit	36–60 Monate
30 °C / 65% RH – Intermediär	6–12 Monate
40 °C / 75% RH – Beschleunigt	6 Monate

Tabelle 2: Klimazonen I + II

Übersicht über die Richtlinien

Richtlinien	Kapitel	Titel
ICH	Q1A	Stability Testing of New Drugs and Products
	Q1B	Photostability Testing
	Q1C	Stability Testing for New Dosage Forms
	Q1D	Bracketing and Matrixing <i>Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products</i>
	Q1E	Evaluation of Stability Data
	Q1F	Stability Data <i>Package for Registration in Climatic Zones III and IV (zurückgezogen)</i>
	Q5C	Quality of Biotechnological Products <i>Stability Testing of Biotechnological / Biological Products</i>
Aide memoire (ZLG)	6.7	Stabilität
FDA	21 CFR §211	211.137 Expiration dating
		211.166 Stability testing
		211.170 Reserve samples

Tabelle 1: Europäischer, US-amerikanischer und japanischer Raum

IMMER GUT (AUS-)GERÜSTET

Die Studiendesigns werden entsprechend der Zielsetzung angepasst. So wird unterschieden zwischen:

- **exploratorischen Studien** in der Entwicklungsphase eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Darreichungsform,
- **Zulassungsstudien** mit den sogenannten Commitment Batches,
- **konfirmatorischen Studien** bei der Folgeüberwachung auf dem Markt,
- **In-Use-Stabilitätsstudien** nach dem Anbruch von Probenmustern inklusive bestimmungsgemäßer Anwendung.

Jede dieser Prüfungen folgt dabei anderen Zielsetzungen. Bei exploratorischen Studien wird meist nach der passenden Formulierung oder Verpackung gesucht; dazu werden Daten zum Einfluss bestimmter Parameter im Hinblick auf die Stabilität gesammelt. Für die Zulassung und Folgeüberwachung müssen zu festgelegten Zeitpunkten Probenmuster untersucht werden. Dabei ist eine Mindestanzahl an Untersuchungszeitpunkten und Chargen vorgegeben. Zweck des fortlaufenden Stabilitätsprogramms ist es, das Produkt während seiner Haltbarkeitsdauer zu überwachen. Innerhalb dieses Zeitraums wird festgestellt, ob es die Spezifikationen unter den Lagerungsbedingungen erfüllt, die seiner Kennzeichnung entsprechen, und ob dies auch für die gesamte Haltbarkeitsdauer erwartet werden kann. Die In-Use-Stabilitätsprüfung simuliert eine Anbruchstabilität und wird am Ende der Laufzeit durchgeführt.

HHAC stellt für alle erforderlichen Klimabedingungen Einlagerungsmöglichkeiten in qualifizierten Klimaeinrichtungen zur Verfügung. Als besonderes „Schmankerl“ bieten wir auch die Klimaeinlagerung von Betäubungsmitteln in unserem speziell dafür errichteten Wertschutzraum an. Dieser Wertschutzraum ist mit einem Zutrittsbeschränkungssystem ausgerüstet und zudem über ein Alarmsystem direkt mit der örtlichen Polizeidienststelle verbunden. Er erfüllt sämtliche regulatorischen Anforderungen, so dass HHAC bei BtM-Stoffen wie auch -Mengen größtmögliche Flexibilität im Einsatz besitzt.

Unser Labor ist ebenfalls ausgerüstet, um Photostabilitätsprüfungen unter definierten Klimabedingungen und Stresstests unter speziellen Klimabedingungen und Belastungen vorzunehmen. Alle Klimaeinrichtungen zur Lagerung von Prüfmustern werden von einem zentralen elektronischen System überwacht, das bei Fehlfunktionen und Grenzwertüberschreitungen sofort die verantwortlichen Mitarbeiter alarmiert. Diese kümmern sich dann umgehend um die Behebung der anfallenden Probleme.



Klimaschränke für unterschiedliche Einlagerungsbedingungen

EINFACHER GEHT'S NICHT

HHAC unterstützt Sie in allen Aspekten und Phasen der Stabilitätsprüfung (Klimaeinlagerung).

Das HHAC Rundum-Sorglos-Paket

Erstellung des Stabilitätsplans

Berechnung des Musterbedarfs

Einlagerung

Auslagerung zu den definierten Zeiten

GMP-gemäße Dokumentation, auf Wunsch unter Benutzung der vom Kunden zur Verfügung gestellten Dokumente.



v. l. n. r.: Karin de Jong, Anne Lindner, Christa Hoffer, Manuela Pflieger

„Können kundenindividuelle Anforderungen sehr schnell umsetzen!“

Genau zwischen beharrlicher Routinearbeit und gelegentlichen spannenden Herausforderungen platziert: Die Abteilung Stabilität macht ihrem Namen alle Ehre.

WIDER DEM AKTUELLEN TREND IST DIE SCHAFFUNG VON STRESSSITUATIONEN DAS FUNDAMENT, AUF DEM IHRE ABTEILUNG RUHT. WIE SIEHT DENN UNTER DIESEN VORAUSSETZUNGEN EIN TYPISCHER TAG AUS?

Anne Lindner: Zu unseren wichtigsten täglichen Aufgaben zählt es, dafür zu sorgen, dass für sämtliche der bei uns eingelagerten Probenmuster in jedem Zeitraum die vorgegebenen Klimabedingungen (Temperatur und relative Luftfeuchte) eingehalten werden. Dazu müssen wir nicht nur die ordnungsgemäße Funktion der Klimakammern prüfen, sondern auch die der Software.

Karin de Jong: Dazu kommt, dass wir ein tagesaktuelles Augenmerk auf die Auslagerungspläne der einzelnen Stabi-Projekte haben müssen, damit Proben zum vorgesehenen Zeitpunkt, also keinesfalls zu früh oder zu spät, ausgelagert und anschließend analysiert werden können. Steht eine Einlagerung bzw. Auslagerung von Probenmustern an, so kann dies, abhängig von der Größe des Stabi-Projekts bzw. der Probenmusteranzahl, tagesausfüllend sein.

WIE SIND DENN DIE AUFGABEN IM TEAM VERTEILT?

Manuela Pflieger: Verantwortlich für die verschiedenen organisatorischen Maßnahmen ist Anne Lindner. Das fängt an mit dem Einlagern sowie Sortieren und Zählen der Muster im Vorfeld, geht dann weiter über das Auslagern, danach entweder die mögliche Veranlassung des Transportes zum Kunden oder die Vereinnahmung der Proben für die weitere Untersuchung bei uns im Labor. Am Ende steht dann, wie immer, die Dokumentation. Unterstützt wird Anne Lindner dabei von Karin de Jong. Beide kümmern sich auch noch um das Verwalten der Anlagendaten, stellen sicher, dass keine Termine zum Aus- oder Einlagern verpasst werden und kümmern sich um die monatliche Software-Auswertung der Klimabereiche.

Christa Hoffer kümmert sich vor allem um die technischen Aspekte der Klimatechnik. Sie ist auch die erste, die

bei einer Störungsmeldung aus einer der Klimakammern alarmiert wird und übt damit gleichzeitig eine Administratorwie „Notarzt“-Funktion aus. Ich selbst bin in erster Linie für die Beantwortung der Kundenanfragen verantwortlich und erstelle die dazugehörigen kundenspezifischen Angebote. Neben der Fachberatung, die bereits bei der Planung von Projekten beginnt, fällt auch noch die Prüfung der Protokolle sowie der Dokumente in meinen Aufgabenbereich.

WO SEHEN SIE DIE STÄRKEN IHRER ABTEILUNG?

Christa Hoffer: Mit der Erfahrung, über die wir jetzt verfügen, können wir kundenindividuelle Anforderungen sehr schnell umsetzen, auch dann, wenn diese überaus anspruchsvoll sind. Darüber sind wir in der Lage, auf eine Vielzahl von Wünschen und Anforderungen sehr flexibel zu reagieren, auch bei großen Stabilitätsprojekten. Ähnliches können wir auch für Stabilitäten mit Betäubungsmitteln leisten.

EIN DURCHWEG PROFESSIONELLES, ROUTINIERTES BEARBEITEN SETZT EINE HOHE PLANUNGS- UND KOORDINATIONSLEISTUNG VORAN. GIBT ES NEBEN DER NÖTIGEN ROUTINE DENN AUCH „SCHMANKERL“?

Anne Lindner: Ja, die gibt es allerdings. Vor allem große Stabilitätsprojekte, bei denen über einen längeren Zeitraum viele verschiedene analytische Prüfungen von uns durchgeführt werden müssen, sind spannend. Das ist besonders deshalb der Fall, weil wir einen potenziellen Einfluss der klimatischen Stressbedingungen auf die Produkte direkt im Zeitverlauf beobachten und so frühzeitig erkennen können, wann sich Tendenzen abzeichnen. Das gilt gleichermaßen auch für Photo-, In-Use- oder Transportstabilitäten.

Manuela Pflieger: Aber auch das Probenspektrum hält gelegentlich spannende Herausforderungen parat. So ist z. B. die organoleptische Prüfung von kosmetischen Produkten, wie z. B. eingelagerte Badekugeln, bei Mitarbeitern sehr beliebt ...

Outsourcing von BtM-Stabilitätsstudien

Strategie für einen reibungslosen Projektverlauf.

Dieser Beitrag der Autoren Dr. Timo Krebsbach, Prof. Dr. Christa Schröder und Dr. Christian Müller wurde in Pharmind 12/2017 veröffentlicht und ist hier auszugsweise mit freundlicher Genehmigung des Verlages abgedruckt. Die vollständige Publikation finden Sie auf unserer Webseite im Downloadbereich.

Essenzielle Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung von Stabilitätsstudien mit Betäubungsmitteln (BtM) ist, dass neben den Anforderungen von GMP und ICH auch die des Betäubungsmittelgesetzes vollumfänglich umgesetzt werden. Ein reibungsloser Projektablauf lässt sich mit einer klaren Strategie unter Einbezug eines Dienstleisters erreichen, der die erforderliche Kapazität für die BtM-Aufbewahrung, die Erlaubnis zum Umgang mit verschiedenen BtM-Stoffen und die entsprechende Expertise aufweist. Für den Sponsor resultieren daraus die Einsparung enormer Investitionskosten, die Entlastung seines BtM-Verantwortlichen sowie eine deutliche Reduktion von BtM-Verkehr und Dokumentationsaufwand.

EINLEITUNG

Stabilitätsprüfungen sowie generell analytische Prüfungen von Betäubungsmitteln (BtM) nehmen insofern eine Sonderstellung ein, da zusätzlich zu den GMP- und ICH-Anforderungen auch das Betäubungsmittelgesetz vollumfänglich beachtet werden muss. Beginnend mit der Erlaubnis zum

Umgang mit BtM betrifft dies alle nachfolgenden Schritte im Prozessablauf, von der Analytik über die Aufbewahrung bis hin zur Vernichtung der BtM-Muster.

Beim Outsourcing von BtM-Projekten teilen sich die Aufgaben und auch die Verantwortlichkeiten zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer auf. Abhängig vom Umfang des Outsourcings, d. h. Durchführung der Analytik mit oder ohne Einlagerung von Stabilitätsmustern, unterscheiden sich die an den Dienstleister zu stellenden Anforderungen vor allem in Bezug auf seine BtM-Erlaubnis für Stoffart und -menge sowie die baulichen bzw. sicherheitstechnischen Voraussetzungen für die Einlagerung von Mustern.

Auf Sponsoreseite lassen sich durch das Outsourcing von BtM-Stabilitätsprüfungen Investitionskosten für die Schaffung von Einlagerungskapazitäten vermeiden, zusätzlich wird der BtM-Verantwortliche erheblich entlastet. Sofern die Strategie gefahren wird, neben der Analytik auch die Klimaeinlagerung an den Outsourcing-Partner zu vergeben, reduzieren sich außerdem Ausmaß des BtM-Verkehrs und Dokumentationsaufwand beträchtlich. Für einen reibungslosen Projektverlauf ist die Wahl des geeigneten Outsourcing-Partners genauso wichtig wie ein Zeitmanagement, das entsprechende Zeitfenster z. B. für die Beantragung von Genehmigungen berücksichtigt.

BETÄUBUNGSMITTEL

Im ursprünglichen Sinn wurden als BtM diejenigen Stoffe bezeichnet, die zur Betäubung starker Schmerzen angewandt

Voll gestresst ... Lagerung in der Klimakammer



wurden. Beispielhaft werden hier Opium, Morphin und Kokain genannt. Heute ist im Betäubungsmittelgesetz (BtMG) eine klare Definition gegeben: Unter Betäubungsmitteln werden alle diejenigen Stoffe und Zubereitungen verstanden, die in Anlage I–III zu § 1 Abs. 1 BtMG aufgelistet sind:

- nicht verkehrsfähige BtM (Anlage I)
- verkehrsfähige / nicht verschreibungsfähige BtM (Anlage II)
- verkehrsfähige und verschreibungsfähige BtM (Anlage III).

ANFORDERUNGEN VOR DER STABILITÄTSPRÜFUNG

1. Rechtliche Anforderungen zum Umgang mit BtM

Insbesondere zur Vermeidung einer missbräuchlichen Verwendung sowie einer potenziellen Suchtentstehung, ist der Umgang mit BtM gesetzlich festgelegt und im BtMG sowie den dazu erlassenen Verordnungen sehr streng geregelt. So ist als grundlegende Voraussetzung eine Erlaubnis zum Umgang mit BtM erforderlich.

BtM: Reglementierte Tätigkeiten

Anbauen	Handeln
Abgeben	Herstellen
Ausführen	Inverkehrbringen
Einführen	Veräußern
Erwerben	

Die Erlaubnis zum Umgang mit BtM muss beantragt werden und wird bei Erfüllung aller Voraussetzungen von der Bundesopiumstelle für eine Betriebsstätte und den benötigten Umfang erteilt. In dieser Erlaubnis wird auch der BtM-Verantwortliche des Unternehmens bzw. der Einrichtung genannt, dessen Eignung durch ein Führungszeugnis und die entsprechende berufliche Qualifikation und Expertise zuvor belegt wurde. Die Funktion als BtM-Verantwortlicher ist alles andere als ein Ehrenamt: Als öffentlich-rechtlicher Garantenträger hat der BtM-Verantwortliche für den ordnungsgemäßen Umgang mit BtM Sorge zu tragen und kann bei einem Verstoß auch persönlich haftbar gemacht werden. Die Benennung eines BtM-Verantwortlichen ist zwingende Voraussetzung für den Erhalt einer Erlaubnis zum Umgang mit BtM und damit für die Teilnahme am BtM-Verkehr.

2. Lagerung und Aufbewahrung von BtM

Vor allem bei Stabilitätsprüfungen aber auch bei der Durchführung analytischer Qualitätskontrollen ist eine Lagerung bzw. kurzzeitige Aufbewahrung von BtM-Mustern erforderlich. Für die kurz- und langfristige Aufbewahrung von BtM sind explizite gesetzliche Vorgaben einzuhalten. Entsprechende Regelungen finden sich im BtMG sowie in Richtlinien der Bundesopiumstelle. Gemäß § 15 BtMG sind „BtM

gesondert aufzubewahren und gegen unbefugte Entnahme zu sichern“. Grundsätzlich ist eine Aufbewahrung in Schränken oder in Räumen möglich, wobei die baulichen Anforderungen (z. B. Widerstandsgrad, Wanddicke) explizit in den Richtlinien vorgegeben sind. Abhängig von der Art der BtM sowie der aufzubewahrenden Menge ist eine elektrische Überwachung von Schränken (allseitig feldmäßig durch kapazitive Feldänderungsanlage) bzw. Räumen (durch Einbruchmeldeanlage mittels Körperschallprinzip) mit Alarmweitschaltung zur Polizei erforderlich.

3. Vom Sender zum Empfänger – BtM auf dem Weg

Grundsätzlich ist zu unterscheiden, ob BtM lediglich innerhalb von Deutschland transportiert werden oder ob es sich um einen grenzüberschreitenden Transport handelt. Der grenzüberschreitende Transport ist geregelt in der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung und ist deutlich aufwendiger zu organisieren als der innerdeutsche Transportweg.

ANFORDERUNGEN WÄHREND DER STABILITÄTSPRÜFUNG

Gemäß § 17 BtMG sind Aufzeichnungen zum aktuellen Bestand der BtM zwingend vorgeschrieben. Unverzüglich nach jeder Änderung muss der aktuelle Bestand an BtM für jeden Zu- bzw. Abgang, getrennt für jedes BtM sowie jede Betriebsstätte, dokumentiert werden. Diese Dokumentation muss gesondert für drei Jahre aufbewahrt werden und ist ggf. inspektionsrelevant. Darüber hinaus sind halbjährlich für jede Betriebsstätte, getrennt für jedes BtM, unaufgefordert Bestandsmeldungen gemäß § 18 BtMG an die Bundesopiumstelle zu machen.

ANFORDERUNGEN NACH DER STABILITÄTSPRÜFUNG

Die nach Abschluss der Stabilitätsprüfung nicht mehr verwendbaren BtM-Muster müssen gemäß den Vorschriften von § 16 BtMG entsprechend vernichtet werden. Welche Methode hierfür eingesetzt werden kann, ist nicht vorgeschrieben, wohl aber, dass die Vernichtung so zu erfolgen hat, dass eine Rückgewinnung – auch teilweise – unmöglich ist. Die dokumentierte Vernichtung erfolgt im 6-Augen-Prinzip, sodass neben dem Durchführenden auch zwei Zeugen anwesend sind. Der Schutz von Mensch und Umwelt ist dabei selbstverständlich zu beachten. Für das Vernichtungsprotokoll besteht eine Aufbewahrungspflicht von drei Jahren.

VORAUSSETZUNGEN FÜR DAS OUTSOURCING

Um Stabilitätsprüfungen von Betäubungsmitteln an einen Dienstleister auslagern zu können, sind gegenüber dem Outsourcing von Nicht-BtM-Prüfungen einige zusätzliche Anforderungen zu erfüllen. Grundlegende Voraussetzung ist die Erlaubnis zum Umgang mit BtM, die beim Dienstleister für die entsprechenden BtM und für den entsprechenden Umfang vorliegen muss.

In der Planungsphase ist bereits die Entscheidung zu treffen, ob beim Outsourcing-Partner im Rahmen der Stabilitätsprüfung lediglich die Analytik zu den entsprechend vorgegebenen Zeitpunkten erfolgen, oder ob bei diesem auch gleichzeitig die Einlagerung der Muster beauftragt werden

soll. Werden die Stabilitätsmuster beim Dienstleister eingelagert, so wirkt sich dies massiv auf dessen BtM-Bestand aus. Die Aufbewahrung größerer BtM-Mengen erfordert hohe Sicherheitsmaßnahmen, deren Aufbau mit erheblichen Investitionen verbunden ist und auch einige Bauzeit in Anspruch nimmt. Werden alle sicherheitstechnischen und baulichen Anforderungen erfüllt, kann der Dienstleister eine an Art und Menge der BtM angepasste Erlaubnis beantragen. Ein entsprechendes Zeitfenster als Vorlauf vor Beginn der Stabilitätsstudie sollte hierfür eingeplant werden.

Während es zwar einige Dienstleister gibt, die BtM analytisch prüfen können, gibt es nur wenige, die auch die Stabilitätseinlagerung übernehmen und damit sowohl die Bereitschaft besitzen, in die erforderliche Infrastruktur zu investieren, als auch eine deutlich größere Verantwortung im BtM-Verkehr zu übernehmen.

STARKE KOMBINATION AUS KAPAZITÄT UND FLEXIBILITÄT – EIN PRAXISBEISPIEL

Um als Dienstleister Stabilitätsprojekte mit BtM zuverlässig und routiniert durchführen zu können, sind Flexibilität und Kapazität unerlässlich. Flexibilität bezieht sich hier auf die einzelnen BtM-Stoffe, für die eine Umgangserlaubnis vorliegt bzw. beantragt werden kann. Kapazität betrifft in erster Linie den für die Einlagerung zur Verfügung stehenden Platz. Die einfachste und damit auch kostenintensivste Variante ist es, einen Wertschutzraum zur Verfügung zu stellen, in dem die entsprechenden Klimaschränke oder -räume untergebracht sind. Dieser Wertschutzraum muss den aktuellen baulichen und sicherheitstechnischen Anforderungen der Bundesopiumstelle entsprechen. Hier empfehlen sich dringend die Benutzung des Sicherungsrechners sowie die Abstimmung mit der Bundesopiumstelle bereits in der Projektierungsphase. Für diesen Weg hat sich HHAC entschieden und einen solchen Wertschutzraum errichtet. Dieser bietet hinreichend Platz, um mehrere Klimaschränke mit den entsprechend geforderten Temperatur- und Feuchtebedingungen unterzubringen.

Alle Klimaschränke sind an ein qualifiziertes Messwertfassungssystem mit periodischer Speicherung der Messwerte angeschlossen. Ebenso ist eine kurzzeitige Aufbewahrung von Betäubungsmitteln in diesem Wertschutzraum bei Raumtemperatur möglich. Diese erfolgt in einem separaten dafür vorgesehenen Tresor. Vor unbefugtem Zutritt wird der Raum mithilfe von Körperschallmeldern überwacht, die bei Auslösung eine direkte Alarmierung der Polizei veranlassen, die dann innerhalb weniger Minuten vor Ort ist. Die Zutrittsberechtigung ist nur wenigen autorisierten Personen gestattet, die dazu im Besitz mehrerer Kennwörter sowie eines Chipschlüssels sind.

Der Wertschutzraum

Der Wertschutzraum erfüllt die höchsten beschriebenen baulichen und sicherheitstechnischen Anforderungen. Von daher können sowohl unterschiedliche BtM-Stoffe als auch größere Mengen hierin aufbewahrt werden.



Perspektivischer Einblick in den HHAC Wertschutzraum





Vorteil 1
Keine mehrfache, lästige Abgabe bzw. Ausfuhr von BtM
 (Ausfüllen von BTM-Abgabebelegen bzw. Ausfuhrprozedere)



Vorteil 2
Keine Errichtung von BtM-Einlagerungs-Kapazitäten erforderlich



Vorteil 3
Gesicherte, rechtskonforme Aufbewahrung beim Dienstleister



Vorteil 4
Verantwortung des firmen-internen BtM-Verantwortlichen wird mit ausgelagert



Vorteil 5
Dokumentation von Zu- und Abnahmen der Analytikmuster übernimmt Dienstleister



Vorteil 6
Vernichtung überzähliger Muster übernimmt Dienstleister

Abgestimmt an das vom Kunden beauftragte Stabilitätsprojekt ist ggf. eine Anpassung der BtM-Erlaubnis erforderlich, die aber zeitnah erfolgt, da alle baulichen und sicherheitstechnischen Anforderungen vollumfänglich erfüllt sind und der höchsten Sicherungsstufe entsprechen.

BtM-Verantwortlichen des Dienstleisters übernommen und dieser trägt auch Sorge für den gesetzeskonformen Projektablauf im eigenen Unternehmen. Der Betäubungsmittelverantwortliche des Sponsorunternehmens wird dadurch ganz erheblich entlastet, was sich auch vereinfachend auf das firmeninterne Risikomanagement auswirkt.

VORTEILE DES OUTSOURCINGS FÜR DEN SPONSOR

Die Übertragung von Aufgaben an einen Dienstleister schafft neue Kapazitäten, die genutzt werden, um sich auf seine Kernkompetenzen konzentrieren zu können. Dies hat somit positive Auswirkung auf die eigene Wettbewerbsfähigkeit. Ein großer Vorteil des Outsourcings für den Sponsor ist, dass damit nicht nur eine Übernahme von Aufgaben durch den entsprechenden Dienstleister erfolgt, sondern auch eine Übernahme von Verantwortung verbunden ist. Gerade beim Umgang mit BtM ist dies eine nicht zu unterschätzende Erleichterung für den BtM-Verantwortlichen beim Auftraggeber. Verantwortlich für die Bereitstellung der notwendigen Kapazität ist der Dienstleister, der dafür Sorge tragen muss, dass er neben den GMP-Anforderungen die gesetzlich festgelegten Forderungen des BtMG vollumfänglich erfüllt. Wenn neben der analytischen Prüfung der Stabilitätsmuster auch die Einlagerung beim Dienstleister erfolgt, entfällt das wiederholte Abgabe-/Erwerb- bzw. Ausfuhr-/Einfuhr-Prozedere vom Sponsor zum Dienstleister. Sämtliche Dokumentationen während der Stabilitätsprüfung werden vom Dienstleister übernommen, dieser ist auch für die unaufgefordert abzugebenden Meldungen an die Bundesopiumstelle verantwortlich. Nach Abschluss der Stabilitätsprüfung werden die verbliebenen Muster nach dem festgelegten und dokumentierten Ablauf vom Dienstleister vernichtet. Viele Aufgaben, die in der Regel beim Umgang mit BtM zu erledigen sind, werden im Rahmen des Outsourcings vom

FAZIT

Bei Stabilitätsprüfungen von BtM sind zusätzlich zu den Vorgaben von ICH und GMP auch die gesetzlichen Vorgaben des Betäubungsmittelgesetzes sowie die der dazu erlassenen Verordnungen zu erfüllen. Insbesondere zur Erfüllung der rechtlichen Anforderungen sind erhebliche Investitionen erforderlich, die umso größer sind, je mehr Flexibilität und Kapazität verfügbar sein muss. Durch das Outsourcing von BtM-Stabilitätsprüfungen werden diese Investitionskosten beim Sponsor vermieden und sein BtM-Verantwortlicher wird ganz erheblich entlastet. Sofern die Strategie gefahren wird, neben der Analytik auch die Klimaeinlagerung an den Outsourcing-Partner zu vergeben, reduzieren sich Ausmaß des BtM-Verkehrs und Dokumentationsaufwand nochmals erheblich. Für einen reibungslosen Projektverlauf ist folgendes zu klären:

Erfolgt lediglich die Analytik oder zusätzlich auch die Einlagerung der BtM beim Dienstleister?

Welcher Dienstleister ist geeignet (Kapazität, Flexibilität)?

Welche Zeitfenster (für bauliche Maßnahmen, Erlaubnis-anträge) müssen eingeplant werden?

„Nicht nur mal eben reingeschnuppert“

Markus Matz über seine viermonatige Praktikumszeit bei HHAC.

„HEY, ICH BIN MARKUS, DER NEUE PRAKTIKANT“, ...

... so stellte ich mich hier im Labor vor, als ich mein Praktikum nach Beendigung meines Bachelorstudiums in Lebensmittelchemie am Karlsruher Institut für Technologie in Angriff nahm. Die Idee zu diesem Praktikum hatte ich damals im vierten Semester, als sich unser Studium zunehmend vom „reinen“ Chemiestudium löste. Ich dachte über einen Wechsel zu den Chemikern nach, wusste jedoch auch, dass ich die Option habe, mich im Masterstudium in Richtung Chemie/Analytik zu spezialisieren. Um nicht erst mitten im Masterstudium zu merken, dass die Analytik doch nichts für mich ist, entschied ich mich für ein Praktikum. Nach einer Initiativbewerbung wurde mir dieses hier im Unternehmen ermöglicht.

Durch meine lebensmittelchemischen Praktika mit den begleitenden Vorlesungen hatte ich bereits ein breites analytisches Verständnis aufgebaut. Natürlich befürchtete ich, nach der Einarbeitungszeit relativ schnell in Routine zu verfallen, die dann bis auf Weiteres meinen beruflichen Alltag dominieren sollte. Das war jedoch definitiv nicht der Fall. Rückblickend kann ich sagen, dass ich keinen einzigen Arbeitstag hatte, bei dem ich irgendeiner Routine nachgegangen bin.

Schwerpunkt meines Praktikums war die Arbeit mit dem Hochleistungstitrationsgerät Titrand 907. Nachdem ich mich mit der Laborcrew, den SOP's zur Laborarbeitsweise, dem Titrand 907 selbst und der dazugehörigen Software vertraut gemacht hatte, kam auch schon der erste Auftrag: Ich sollte mittels Potentiometrie die Peroxidzahl von Ölen, Cremes oder ähnlichen Matrices bestimmen. Zugegeben, es war es eine ziemliche Stinkerei, mit Eisessig zu arbeiten. Dazu gab es stets eine Kollegin, die keine Gelegenheit

ausließ, mich mit „Markus du stinkst!“ immer wieder aufs Neue daran zu erinnern. Letztendlich hat das Projekt riesig Spaß gemacht und dazu noch richtig gut funktioniert.

Einmal die Woche treffen sich einige Arbeitskollegen, um sich für zwei Stunden beim Badminton auszupowern – ein erstklassiger Ausgleich zur Arbeit! Schon in meiner ersten Woche im Unternehmen wurde ich gefragt, ob ich nicht Lust habe mitzumachen, ich nahm gleich dankend an. Seitdem haben sich meine Badminton-Skills zweifellos um ein Vielfaches verbessert.

Dass bei HHAC beim Praktikanten nicht „gespart“ wird, wurde mir vor allem bei der Weihnachtsfeier und dem 70. Geburtstag von Herrn Heusler bewusst. Hierzu möchte ich gar nicht viele Worte verlieren, stattdessen die Gelegenheit nutzen, mich dafür zu bedanken.

Unterm Strich bin ich mit dem Praktikum sehr zufrieden. Hier wurde mir noch mal deutlich, wie wichtig es ist, die Grundlagen zu beherrschen. Hinzu kam, dass ich mein Wissen vor allem im Bereich der Bestimmung mittels Titration erweitern konnte. Auch persönlich habe ich sehr viel aus dem Praktikum mitgenommen: vor allem Erkenntnisse, wie so ein Berufsalltag später aussehen kann, und wo ich mich in Zukunft sehe. Und da ich nun weiß, dass Analytik tatsächlich mein Gebiet ist, sehe ich die Dr.-Heusler-Crew vielleicht in der Zukunft wieder, ich habe ja jetzt schließlich „einen Fuß in der Tür“.

„Auch persönlich habe ich sehr viel aus dem Praktikum mitgenommen. Danke!“



Markus Matz: „Rückblickend kann ich sagen, dass ich keinen Arbeitstag hatte, bei dem ich einer Routine nachgegangen bin.“

HHAC – Wissen

Spinnengifte – in der Natur zuweilen tödlich, in der Pharmakologie oft sehr begehrt.

Zahlreiche Wirkstoffe in der Medizin basieren auf Giften. Für die Entwicklung neuer Medikamente werden biologische Gifte bereits methodisch auf pharmakologisch nutzbringende Substanzen untersucht. Neben pflanzlichen Stoffen sind dabei insbesondere die komplexen Giftcocktails, die von Tieren zur Jagd oder zu ihrer Verteidigung produziert werden, in den Fokus der Forscher geraten.

Spinnentiere stellen mit ca. 10.000 rezenten Vertretern die größte Gruppe von Gifttieren dar. Die meisten von ihnen nutzen als Gift komplexe Cocktails aus Salzen, Proteinen und organischen Molekülen. Peptide stellen mit ihrem hohen Disulfidanteil wohl die bedeutendste Komponente. Die Anzahl aller spezifischen Spinnengiftpeptide wird auf ca. zwölf Millionen geschätzt. Da für eine Vielzahl von ihnen eine pharmakologische Wirkung angenommen wird, bieten die Untersuchung der Peptide enorme Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Therapeutika. Dementsprechend sind hier mittlerweile zahlreiche Forschungsgruppen tätig. Hinweise für therapeutische Ansätze von Spinnengiftpeptiden, von denen wir hier einige Beispiele aufführen, gibt es u. a. für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei erektilen Dysfunktionen, in der Schmerztherapie und bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen.

Das Gift der brasilianischen Wanderspinnne, der *Phoneutria nigri-venter*, ist nicht nur eines der für Menschen gefährlichsten Spinnengifte, es beinhaltet auch ein Peptid (Pntx2-6), das bei männlichen Bissopfern schmerzhafte Dauererektionen hervorruft. Untersuchungen haben gezeigt, dass Pntx2-6 ähnliche funktionelle Eigenschaften wie Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil aufweist.

Das Peptid ProTx-II im Toxin der peruanischen Vogelspinne *Thrixopelma pruriens* blockiert selektiv neuronale Schmerzrezeptoren, ohne dabei die anderen Funktionen der Nervenzellen zu stören, womit es sehr interessant als Wirkstoff zur Behandlung chronischer und neuropathischer Schmerzen ist.

Ein Biss der australischen Trichternetzspinne *Hadronyche infensa* kann bei Menschen zu Lähmungserscheinungen führen. Verantwortlich ist dabei das Peptid Hi1a, das selektiv bestimmte Ionenkanäle in Hirnneuronen blockiert. Diese Wirkung stellt einen wichtigen Mechanismus dar, um nach einem Schlaganfall neuronale Schäden und entsprechende Spätfolgen zu minimieren.

Seit Ende der Neunzigerjahre werden Spinnengiftpeptide auch auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften untersucht. Eine Reihe von Peptiden unterschiedlicher Spezies wie z. B. Lycosin-II aus dem Gift der Wolfspinnne *Lycosa singoriensis* zeigen dabei antibakterielle Wirkung, auch gegen multiresistente Formen. Bei der zunehmenden Resistenz pathogener Bakterien gegen die vorhandenen Antibiotika könnte die Entwicklung neuartiger Antibiotika aus Spinnengift zur Lösung eines der dringlichsten Probleme der aktuellen Medizin beitragen!



Über Uns

Seit über 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