

HHAC-Magazin

Für unsere Mitarbeiter und Kunden



Galenische Prüfungen II

Beleuchtung physikalischer Parameter

Data Integrity

Der Daten-Hype im Doppelpack

Zu Gast bei HHAC

Lebensmittelchemie-Studenten
informieren sich

Defensine

Antimikrobielle Peptide als Ersatz
für herkömmliche Antibiotika

Liebe Mitarbeiter, liebe Geschäftspartner,

„Frühling ist, wenn die Seele wieder bunt denkt!“ – Auch wenn der Verfasser dieser Worte unbekannt ist, weiß jeder von uns sofort, was gemeint ist. Endlich wieder die wärmende Sonne auf der Haut spüren, den Duft und die Farben des Frühlings entdecken, um dann mit Begeisterung und voller Tatendrang die Dinge, auch neue, anzupacken. Wir für uns haben den Frühling etwas vorverlegt und den entsprechenden Motivationsschub bei HHAC dazu genutzt, einige neue Projekte anzustoßen, über die wir in dieser Ausgabe unseres Magazins berichten werden.

Von der frühlinghaften Auffrischung hat zunächst einmal unser Gerätepark profitiert. Dieser wurde durch eine Dissolutionsapparatur mit automatischem Probenzug sowie durch einen Medienbereiter erweitert. Die Wirkstofffreisetzung zählt zu den am häufigsten bei HHAC durchgeführten Prüfungen und hat folglich einen hohen Stellenwert, dem wir mit einer Kapazitätserweiterung gerne Rechnung getragen haben.

Themenschwerpunkt in dieser Ausgabe sind die Galenischen Prüfungen. Erfahren Sie im zweiten Teil, welche Prüfungen sich unter diesem Sammelbegriff noch verbergen, welche Erkenntnisse sie liefern und wie sie durchgeführt werden.

Besondere Beachtung schenken wir diesmal auch den beiden großen „Hypes“: Data Integrity und DSGVO. Seit geraumer Zeit schon stehen beide Themen im Rampenlicht und ein Ende der Aufmerksamkeitsspanne aller Betroffenen ist noch lange nicht in Sicht.

Einen hohen Aufmerksamkeitspegel zeigten auch die Studenten des KIT, die sich im Rahmen eines Besuchs bei uns im Haus einen Eindruck von den Aufgaben eines Auftragslabors machten. Über eine Wiederholung dieser gelungenen Mischung aus Fachvorträgen, Laborführung und Fragerunde wird bereits laut nachgedacht.

Übrigens: Wir sollten uns auch mal wieder „Face-to-Face“ (und zwar „ohne-book“) treffen: Wie wäre es zum Beispiel mit Frankfurt! Wir laden Sie jetzt schon zu einem Besuch unseres Messestands auf der CPHI vom 5.–7. November ein. Sie finden uns in Halle 12.0 / Stand 120F52. Wir freuen uns auf Sie!

Ihr Hermann Heusler



HHAC – Unterwegs

Save the date: 13. – 15.11.2019

Heidelberg



HPLC im GMP Labor

Veranstalter: Concept Heidelberg

Referent: Meryam Mentgen-Wolny, Julia Eichhorn

Die Analytik mittels HPLC ist als Standardverfahren in der pharmazeutischen Industrie längst nicht mehr wegzudenken. Der richtige Umgang mit dieser Methode erfordert von den Analytikern ein hohes Maß an Sachkenntnis und Verständnis der zahlreichen kritischen Qualitätsmerkmale, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Analysenergebnisse haben. Unsere beiden Expertinnen geben in ihren Seminarvorträgen anwenderorientiert Hilfestellung dazu.



HHAC – Unterwegs

Save the date: 5. – 7.11.2019

Frankfurt am Main



CPhI worldwide

Ort: Halle 12.0 / Stand 120F52



LUST AUF EIN DATE?

Wir laden Sie herzlich zu einem Besuch unseres Messestands ein. Sie finden uns in Halle 12.0 / Stand 120F52. Wir freuen uns auf Sie!

Zahlen, die für sich sprechen:

Im November kommen unter einem Dach an nur drei Messetagen Menschen aus 150 Ländern zusammen.

2.500 Aussteller stellen ihr Leistungsportfolio den 45.000 Messebesuchern (in der Regel Pharmaexperten aus den verschiedensten Disziplinen) vor, die in Frankfurt erwartet werden.

Die CPhI worldwide findet einmal jährlich an wechselnden Orten weltweit statt. Sie wurde im Jahre 1990 als internationale Chemie- und Pharmaziemesse gegründet und hat sich bis heute zur weltgrößten pharmazeutischen Fachmesse entwickelt.

Während der Veranstaltungstage bietet die CPhI worldwide sechs verschiedene Pharmaveranstaltungen für alle Branchen – von Ingredients über Maschinen und Verpackungen bis hin zu Outsourcing und Biopharmazeutika. Durch die Kooperation mit den Messen ICSE, InnoPack und P-MEC, die parallel zur CPhI stattfinden, wird das gesamte Pharmaumfeld angesprochen.

Nachdem in den vergangenen Jahren unter anderem Paris, Madrid und Barcelona als Veranstaltungsort für die CPhI worldwide ausgewählt wurden, wird die Messe in diesem Jahr wieder einmal in Deutschland, in Frankfurt am Main stattfinden. Dieses Heimspiel lassen wir uns natürlich nicht entgehen und treten mit unserer stärksten Besetzung an.

DIE CPHI ÖFFNET DIE TORE FÜR BESUCHER AN DREI TAGEN:

- Dienstag 5. November 2019 von 09:30 – 17:30 Uhr
- Mittwoch 6. November 2019 von 09:30 – 17:30 Uhr
- Donnerstag 7. November 2019 von 09:30 – 16:00 Uhr

Das Beste daran: Die Teilnahme ist nach vorheriger Online-Registrierung für Besucher kostenlos. Das bedeutet: volles Programm zum Nulltarif!

WANN TREFFEN WIR UNS IN FRANKFURT?

Unsere Mannschaft steht Ihnen an allen drei Messetagen von früh bis spät zur Verfügung. Gerne können wir vorab einen Termin ausmachen: Eine kurze E-Mail an timo.krebsbach@hhac.de reicht aus, oder rufen Sie mich doch einfach unter der Durchwahl-14 an.

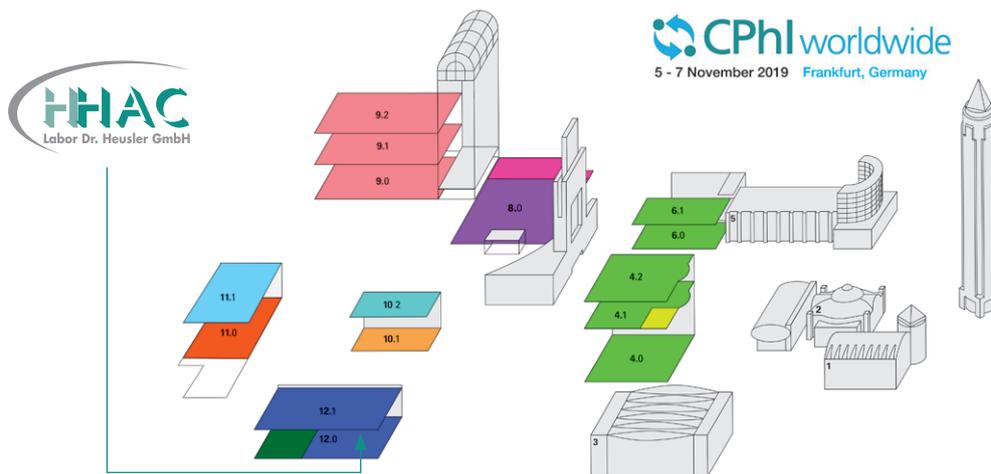
Die aktuellen Infos zur Messe finden Sie stets unter folgendem Weblink: <http://www.hhac.de/cphi2019/>. Hier finden Sie auch in Kürze einen Kalender, mit dem Sie uns direkt eine Terminanfrage zur Messeveranstaltung schicken können.

Ganz gleich, ob mit oder ohne Termin: Wir freuen uns auf Ihren Besuch bei uns am Messestand!

IHR WEG ZU UNS

„Dieser Weg wird ein leichter sein, er wird nicht steinig und schwer“ ... aber nur mit der richtigen Beschreibung! Zur Orientierung finden Sie nebenstehend den Hallenplan mit den einzelnen Event-Bereichen. Sie finden uns im ICSE-Bereich in Halle 12.0.

Dr. Timo Krebsbach



HHAC – Aktuell

NOCH SCHNELLER, NOCH FLEXIBLER, NOCH MEHR

Die Ermittlung der Wirkstofffreisetzung (Dissolution) zählt zu den am häufigsten bei HHAC durchgeführten Prüfungen. Entsprechend sind wir hier personal- wie gerätetechnisch bestens aufgestellt, sodass Kurz- und Langzeitprofile zeitnah bestimmt werden können. Um hier noch schneller, flexibler agieren zu können, haben wir unsere Kapazitäten nochmals erweitert und unseren Gerätepark mit einem zusätzlichen Dissolutionsgerät ausgestattet.

Anders als bei unseren bisherigen Modellen mit Wasserbad erfolgt die Erwärmung des Prüfmediums bei dem neuen Gerät über Heizmanschetten. Dies hat den Vorteil, dass das Prüfmedium schneller erwärmt und die eigentliche Prüfung früher gestartet werden kann. Dabei wird nicht nur Zeit, sondern auch Energie eingespart: Während Dissolutionstester mit herkömmlichen Wasserbädern einen Teil der Energie als Abwärme an die Umgebung abgegeben, kommt bei unserer Neuanschaffung die gesamte Wärme da an, wo sie hingehört: im Dissolutionstopf. Der Dissolutionstester kann dabei flexibel für Basket- oder Paddle-Methoden (USP-Apparatur 1 und 2) eingesetzt werden.

Die Bedienung erfolgt zeitgemäß über ein Touchdisplay, auf dem kontinuierlich die Rührgeschwindigkeit und Temperatur jedes einzelnen Dissolutionstopfs abgelesen werden können. Möglich wird dies, weil jeder einzelne Rührstab mit einem integrierten Temperaturfühler ausgestattet ist.

Im Labor ist das neue Gerät wegen der erwähnten Vorzüge außerordentlich beliebt. Hinzu kommt, dass das zuweilen mühselige Reinigen des Dissolutionswasserbads, das bei den anderen Geräten notwendig ist, hier komplett entfällt.

Unser neuer Dissolutionstester mit automatischem Probenzug



Unser neuer Medienbereiter: rührt, erwärmt, entgast und füllt ab.

IMMER GUT VORBEREITET

Und noch ein Neuerwerb für unser Dissolutionslabor: Ein Medienbereiter sorgt für Arbeitserleichterung und spart Zeit. Mit seiner Hilfe lässt sich das Medium, das für die Dissolutionsprüfung eingesetzt wird, filtrieren, erwärmen und parallel dazu auch noch entgasen. Anschließend wird es aufs Gramm genau in die Dissolutionstopfs abgefüllt.

Wie gewohnt wird das Prüfmedium im Labor hergestellt und in den Tank des Medienbereiters gepumpt. Hier wird es unter Rühren auf die gewünschte Temperatur erwärmt und anschließend nach der USP-Methode unter Vakuum (< 100 mbar) entgast. Das Zudosieren des auf 37°C erwärmten Prüfmediums in den Dissolutionstopf erfolgt anschließend gravimetrisch. Während bei einer volumetrischen Zugabe des warmen Prüfmediums durch einen Medienbereiter aufgrund der (temperaturabhängigen) unterschiedlichen Dichte das Volumen verfälscht wird, kann das Prüfmedium durch das gravimetrische Prinzip präzise und reproduzierbar dosiert werden. Da das Medium schon erwärmt ist, kann nun sehr zügig mit dem Dissolutionstest begonnen werden.

Alternativ bietet der Medienbereiter noch die Möglichkeit, das Prüfmedium aus Konzentraten zu mischen.

Galenische Prüfungen

In zwei Teilen möchten wir Ihnen ausgewählte galenische Prüfungen vorstellen. Nachdem wir uns in der vorigen Ausgabe bereits mit Prüfungen für feste Arzneimittel, z. B. in Tabletten- oder Kapselform, beschäftigt haben, widmet sich dieser zweite Teil den Prüfungen für flüssige Arzneiformen, etwa Augentropfen oder Injektionslösungen.

Während bei festen Arzneimitteln einige Parameter wie Bruchfestigkeit, Zerfallszeit oder Friabilität mechanisch bestimmt werden, lässt sich bei flüssigen Arzneimitteln ein erheblicher Prüfumfang optisch bewerkstelligen. Zum einen geben Färbung und Trübung Auskunft über mögliche Verunreinigungen in den Lösungen. Zum anderen geben Parameter wie Brechungsindex, Dichte und pH-Wert Aufschluss darüber, ob sich das flüssige Arzneimittel während der Lagerung im Rahmen von Stabilitätsprüfungen verändert hat.

KLARHEIT UND OPALESZENZ

Mit Opaleszenz ist hier gemeint, dass Flüssigkeiten nicht mehr als klar erscheinen, sondern eine Trübung aufweisen. Dabei wird die Trübung durch ungelöste Substanzen in der Flüssigkeit verursacht, die das Licht streuen oder absorbieren. Auftreffende Lichtstrahlen können daher die Flüssigkeit nicht ungehindert durchdringen.

Die Prüfung der Klarheit und Opaleszenz von Flüssigkeiten ist ein wichtiger Reinheitsparameter, mit dem schwer löslich Verunreinigungen bis in den Spurenbereich bestimmt werden können. Gemäß Arzneibuch ist die Prüfung als Vergleich der zu prüfenden Flüssigkeit mit einem Trübungsstandard durchzuführen. Aufgrund seiner Eigenschaften hat sich polymeres Formazin als Medium für den Trübungsstandard durchgesetzt, obwohl aufgrund der Toxizität der Lösung immer wieder nach Alternativen gesucht wird. Während andere Flüssigkeiten teils stark unterschiedliche Trübungseindrücke liefern – je nachdem in welchem Winkel das Licht durch die Flüssigkeit fällt – zeigt Formazin eine recht gleichmäßige Lichtstreuung, unabhängig davon, ob diese in der Durchsicht (0°-Winkel im Vergleich zur eintretenden Lichtstrahlung)

oder das Streulicht (90°-Winkel im Vergleich zur eintretenden Lichtstrahlung) beurteilt wird.

Der Formazin-Standard ist kommerziell als Lösung erhältlich oder kann aus Hydrazinsulfat und Methenamin selbst hergestellt werden. Formazin setzt sich aus unterschiedlich langen kettenförmigen Polymeren zusammen, die sich zufällig räumlich miteinander vernetzen. Somit entstehen unterschiedlichste Größe- und Formvariationen von Partikeln: beste Voraussetzungen, um als Vergleich für die potenziell ebenfalls unterschiedlichen Partikel in der Prüflösung herzuhalten.

Für einen visuellen Vergleich mit Prüflösungen wird der Formazin-Standard in unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt. Standards und Prüflösungen werden dann in Nessler-Zylinder (genormte farblose Glaszylinder mit flachem Boden) gefüllt und in Durchsicht gegen einen dunklen Untergrund visuell vergleichend beurteilt. Um die Lichtstreuung und die Eignung der Lösungen beurteilen zu können, müssen sich Wasser und zwei der verdünnten Formazin-Standards optisch voneinander unterscheiden lassen. Als „klar“ wird eine Flüssigkeit bezeichnet, wenn die Trübung nicht stärker als bei Wasser oder der schwächsten Verdünnung des Formazin-Standards ist.

FÄRBUNG

Ebenso wie die Trübung kann auch die Färbung von Flüssigkeiten zur unspezifischen Reinheitsprüfung herangezogen werden. Mit dieser können beispielsweise oxidativ entstandene Abbauprodukte in Lösungen während der Stabilitätsprüfung erfasst werden.

Da sich Farben zwar benennen lassen, jeder Mensch aber eine andere Farbempfindung besitzt, sind im Arzneibuch die Farbstammlösungen Rot, Blau und Gelb festgelegt. Diese



Tamara Baum in Aktion:
Dichtbestimmung mittels Biegeschwinger



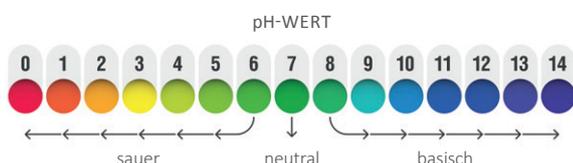
Lösungen sind kommerziell erhältlich. Werden sie selbst hergestellt, wird anschließend die exakte Zusammensetzung durch Titration der Lösungen überprüft. Aus den Stammlösungen von Cobalt(II)-chlorid (rot), Kupfer(II)-sulfat (blau) und Eisen(III)-chlorid (gelb) werden durch Mischen in unterschiedlicher Zusammensetzung die Farblösungen B (braun), BG (bräunlich gelb), G (gelb), GG (grünlich gelb) und R (rot) hergestellt. Diese Lösungen werden wiederum in unterschiedlichen Konzentrationen weiterverdünnt. Alle Verdünnungsschritte erfolgen mit verdünnter Salzsäure, da die Gelbfärbung der Eisen(III)-chlorid-Ionen pH-abhängig ist. Damit Unterschiede in der Färbung überhaupt wahrgenommen werden können, sind die Lösungen – die Prüflüssigkeit wie auch die Farblösungen – stark verdünnt einzusetzen.

Die Prüfung erfolgt ähnlich der auf Klarheit und Opaleszenz: Die Lösungen werden in Nessler-Zylinder gefüllt und in Durchsicht gegen einen weißen Untergrund vergleichend visuell beurteilt. Als „farblos“ werden so Flüssigkeiten bezeichnet, die das Aussehen von Wasser aufweisen oder keine stärkere Färbung zeigen als die am schwächsten gefärbte Farblösung Braun.

pH-WERT

Der saure oder alkalische (basische) Charakter einer wässrigen Lösung wird durch den pH-Wert ausgedrückt. Der pH-Wert ist definiert als negativer dekadischer Logarithmus der Aktivität bzw. Konzentration der Hydroxonium-Ionen (H_3O^+ -Ionen) und wird in einer Skala von 0 bis 14 dargestellt. Da sich die Aktivität der Hydroxonium-Ionen mit steigender Temperatur ändert (typischerweise steigt sie an), wird der pH-Wert meist zwischen 20°C und 25°C bestimmt.

Im Labor wird der pH-Wert potentiometrisch mit Hilfe eines pH-Meters gemessen. Das Messprinzip beruht darauf, dass



zwei Elektroden in die wässrige Lösung eintauchen. Dabei wird die durch die Wanderung der Hydroxonium-Ionen verursachte Potentialdifferenz gemessen. Während eine der Elektroden für die Hydroxonium-Ionen empfindlich ist (z. B. Glaselektrode), dient die andere Elektrode als Bezugs elektrode (z. B. Silber/Silberchlorid-Elektrode). Beide Elektroden sind oft als kombinierte Elektroden in einer Messkette zusammengefasst, in die zusätzlich noch ein Temperatursensor integriert ist.

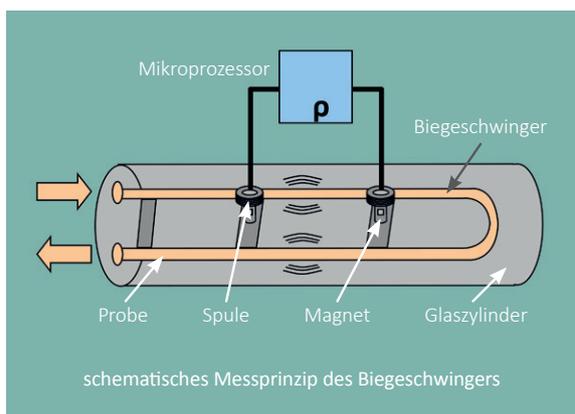
Das pH-Meter wird mit mindestens zwei unterschiedlichen Pufferlösungen justiert, dann wird eine Kalibriergerade ermittelt. Diese ist durch die Steigung und die Asymmetrie (Nullpunkt von pH 7,0: 0 mV) definiert. Üblicherweise werden für die Kalibrierung kommerziell erhältliche Pufferlösungen verwendet; alternativ ist die Herstellung von Pufferlösungen im Arzneibuch beschrieben.

Je nach Art des Arzneimittels ist ein spezieller pH-Bereich für die Dosierung wichtig. So sollten Augentropfen beispielsweise einen pH-Wert zwischen 7,1 und 7,5 aufweisen, um dem pH-Wert des Auges möglichst nahe zu kommen. Dazu werden häufig Puffersysteme eingesetzt, die leicht saure oder alkalische Änderungen ausgleichen können und so den pH-Wert stabil halten.

(RELATIVE) DICHTE

Die Dichte ρ ist als Quotient aus Masse und Volumen definiert und wird üblicherweise in g/cm^3 bzw. g/ml angegeben (absolute Dichte). Da die Dichte temperaturabhängig ist, muss immer dann, wenn sie als Stoffkonstante angegeben ist, die zugehörige Temperatur angegeben werden. Meist wird sie bei 20°C notiert.

Im Arzneibuch ist dagegen die relative Dichte d beschrieben. Die relative Dichte d bestimmt das Verhältnis der Dichte der Flüssigkeit gegenüber der Dichte von Wasser bei 20°C. Damit hat die relative Dichte keine Einheit und wird als dimensionslose Zahl angegeben. Sie wird häufig auch als d ausgedrückt – die Dichte im Verhältnis von Wasser bei 4°C – der Temperatur mit der kleinsten Ausdehnung und somit größten Dichte von Wasser.



In der Pharmaanalytik haben sich in Bezug auf die Dichtebestimmung Pyknometer und Biegeschwinger durchgesetzt.

Ein Pyknometer ist ein Glaskolben, dessen Glasstopfen von einer Kapillare durchzogen ist. Falls sein Volumen nicht durch Eichung festgelegt wurde, kann das Füllvolumen auch bestimmt werden. Dazu wird das trockene Pyknometer zuerst leer gewogen und anschließend mit einer Flüssigkeit bekannter Dichte, meist Wasser, gefüllt, im Wasserbad temperiert und anschließend gewogen. Aus der bekannten Dichte der Flüssigkeit und der Massendifferenz des gefüllten und leeren Pyknometers lässt sich das Volumen berechnen. Nun wird das Pyknometer mit der zu prüfenden Flüssigkeit gefüllt, abermals temperiert, gewogen und die Dichte der Flüssigkeit berechnet. Um das Ergebnis nicht zu verfälschen, ist es wichtig, die Temperierung genau einzuhalten und darauf zu achten, dass das Pyknometer exakt gefüllt ist. Es dürfen sich keine Luftblasen in der Flüssigkeit befinden, und es muss unbedingt darauf geachtet werden, dass die durch den Kapillarstopfen ablaufende, überschüssige Flüssigkeit an der Außenwand des Pyknometers sorgfältig abgewischt wird.

Laut Arzneibuch muss bei der Wägung der Luftauftrieb nicht berücksichtigt werden. Durch die Vernachlässigung des Luftauftriebs ergibt sich ein systematischer Fehler an der dritten Nachkommastelle.

Alternativ lässt sich die Dichte auch mit einem digitalen Densimeter mit Schwingungswandler, z. B. mit einem Biegeschwinger, bestimmen.

Hierbei wird die Flüssigkeit in ein U-Rohr gefüllt und temperiert. Das U-Rohr wird durch einen Elektromagneten in Schwingung versetzt und die Dauer einer Schwingung gemessen. Die Schwingungsdauer ändert sich, je nach Masse der eingefüllten Flüssigkeit: Je größer die Masse einer Flüssigkeit ist, desto länger benötigt eine Schwingung. Da die Geräteparameter (Innenvolumen des Rohrs und Schwingungskonstante) gleichbleiben, ist die Schwingungsdauer somit nur von der Masse der Flüssigkeit abhängig. Anhand einer Kalibriergeraden (unter Einsatz von Substanzen bekannter Dichte, meist Luft und Wasser) lässt sich die Dichte der Flüssigkeit dann berechnen. Exakte Dichtemessungen von Flüssigkeiten mit hoher Viskosität sind nach dieser Methode etwas problematisch, da durch die Viskosität der Flüssigkeit das Schwingungsverhalten des Biegeschwingers gedämpft wird und somit eine höhere Dichte als die tatsächliche angezeigt wird. Vorteilhaft an der Dichtebestimmung mittels Biegeschwinger sind die recht einfache und schnelle Hand-

habung und der Einsatz geringer Probenvolumina von einem bis zwei Millilitern pro Bestimmung.

BRECHUNGSINDEX

Ebenso wie die Dichte beschreibt der Brechungsindex (auch Brechzahl genannt) eine charakteristische Eigenschaft von Flüssigkeiten.

Beim Übertritt von einem optisch dünneren in ein optisch dickeres Medium wird bei auftreffenden Lichtstrahlen ein Teil im gleichen Winkel reflektiert und der andere Teil zum Lot hin gebrochen (Refraktion), d. h., die Lichtstrahlen verändern ihre Richtung. Der Brechungsindex beschreibt nun das Verhältnis von Sinus des Einfallswinkels eines Lichtstrahls im optisch dünneren Medium ($\sin \alpha$) zum Sinus des gebrochenen Lichtstrahls im optisch dickeren Medium ($\sin \beta$) – Abbildung links unten.

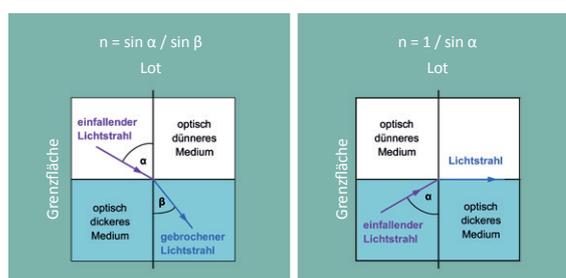
Dieses Gesetz der Optik macht man sich bei der Bestimmung des Brechungsindex von Flüssigkeiten mittels Refraktometer zunutze. Hierbei wird typischerweise der Grenzwinkel der Totalreflektion bestimmt. Wenn beim Übergang der Lichtstrahlen von einem optisch dickeren Medium in ein optisch dünneres Medium der Einfallswinkel entsprechend groß ist, verlaufen die gebrochenen Lichtstrahlen an der Grenzfläche entlang – der Winkel im optisch dünneren Medium beträgt somit 90° ($\sin 90^\circ = 1$) –, und die Lichtstrahlen treten dadurch nicht in das optisch dünnere Medium ein. Es erfolgt nur von einem Teil der Lichtstrahlen eine Reflektion ins optisch dickere Medium (Totalreflektion an der Grenzfläche) – Abbildung rechts unten.

Beim Abbé-Refraktometer erfolgt eine präzise Bestimmung des Grenzwinkels, indem eine dünne Flüssigkeitsschicht zwischen zwei Prismen aufgetragen wird. Da die Lichtbrechung nicht konstant ist, sondern stark von der Temperatur und der Wellenlänge des verwendeten Lichts abhängt, werden die Prismen auf die gewünschte Temperatur – üblicherweise 20°C – temperiert. Als Wellenlänge wird sich auf die Natrium-D-Linie (589 nm) bezogen, wobei meist weißes Licht im Beleuchtungsprisma verwendet wird und die D-Linie des Natriumlichts über einen optischen Filter herausgefiltert wird.

Während beim Digitalrefraktometer der Brechungsindex optoelektronisch bestimmt wird, muss beim Abbé-Refraktometer das Fadenkreuz am Okular eingestellt werden (schwarzer Bereich entspricht hierbei dem Grenzwinkel der Totalreflektion) und anschließend wird an der Skala der Brechungsindex abgelesen.

Zusätzlich zur Skala für den Brechungsindex verfügen manche Geräte auch über eine Oechsle-Skala. Diese dient zur Zuckergehaltsbestimmung in Wein. Das gleiche Prinzip wird ebenfalls eingesetzt, um den Wassergehalt in Honig zu bestimmen.

Christa Hoffer



Data Integrity

Trendy, hip, fly und ... alternativlos: Der Daten-Hype im Doppelpack

Während vermeintliche Experten auf den unterschiedlichsten Medienkanälen über Industrie 4.0 philosophieren, ohne dass irgendjemand genau erklärt, was sich dahinter konkret verbirgt und welche Auswirkungen damit verbunden sein können, sind die beiden Themen Data Integrity und Datenschutz längst in der realen Welt und zwar mitten im Alltag angekommen.

Seit mehreren Jahren schon steht das Thema Data Integrity insbesondere bei (Behörden)-Inspektionen ganz oben auf der Auditliste. Dementsprechend hoch ist die Anzahl der beschriebenen Verstöße, die während einer Inspektion festgestellt und dann im Worst Case, z. B. in Form von Warning Letters der US-FDA, in Stein gemeißelt werden. Wirft man einen genaueren Blick auf die erwähnten Verstöße, dann wird im Hinblick auf die Patientensicherheit sofort klar: Data Integrity ist ein klares Must-have.

Das zweite Thema, Datenschutz, hat seit Mai 2018 mit dem Inkrafttreten der DSGVO viele Gemüter erhitzt, viele Dokumente erzeugt und viel Zeit, Geld und Nerven gekostet.

Auch wir haben uns mit beiden Themen intensiv beschäftigt und wollen nun hier kurz aufzeigen, wie und in welchem Umfang wir das getan haben.

1. DATA INTEGRITY – PATIENTENSCHUTZ STEHT IM VORDERGRUND

Datenintegrität ist ein zentrales Element, mit dem sichergestellt werden soll, dass Daten über ihren gesamten Lebenszyklus hinweg vollständig, konsistent und korrekt sind. Der Lebenszyklus von Daten reicht dabei von der Generierung der Rohdaten über die Datenverarbeitung und -verwendung bis hin zur Datenarchivierung und -vernichtung und gilt für alle anfallende Daten, ganz gleich, ob papierbasiert oder elektronisch. Sämtliche der von uns erzeugten Analysedaten müssen innerhalb ihres Lebenszyklus dem sogenannten ALCOA-Prinzip genügen:

Attributable – eindeutig zuzuordnen

- Daten müssen eindeutig einzelnen Mitarbeitern zuzuordnen sein.
- Daten müssen eindeutig einzelnen Proben oder Untersuchungen zuzuordnen sein.
- Daten müssen eindeutig einzelnen Ausrüstungsgegenständen zuzuordnen sein.
- Daten müssen eindeutig einem bestimmten Datensatz zuzuordnen sein, z. B. dem einzelnen Lauf einer Chromatographiesequenz.

Legible, traceable and permanent – lesbar, nachvollziehbar und beständig

- Daten müssen gut lesbar und verständlich sein.

- Die Reihenfolge der Schritte oder Ereignisse muss in der Aufzeichnung klar ersichtlich sein.
- Daten müssen gegen Manipulationen und Verlust gesichert werden.

Contemporaneous – aktuell bzw. zeitnah aufgezeichnet

- Die Aufzeichnung von Daten muss direkt nach dem jeweiligen Prozess erfolgen.

Original – in Originalform

- Originaldaten, also solche, die zur Rekonstruktion der Ereignisse erforderlich sind, müssen erhalten bleiben und dürfen nicht vernichtet werden, auch wenn diese z. B. als Bericht weiterverarbeitet sind. Dies gilt unter anderem auch für Datenfiles von Analysegeräten, auch wenn ein Geräteausdruck erzeugt wurde.

Accurate – korrekt

- Die Daten müssen richtig, wahrheitsgemäß, vollständig, valide und zuverlässig sein.
- Daten oder Berechnungen müssen korrekt sein. Dies ist durch die Validierung von Software, elektronischen Systemen und Auswertebölgern zu erreichen. Dokumentation und Berechnungen sind sorgfältig zu überprüfen.
- Beim Übertrag von papierbasierten Daten in elektronische Systeme ist durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass der Datenübertrag korrekt ausfällt.
- Werden Daten in neuere Versionen von Formaten oder Software migriert, um z. B. den Erhalt oder die Lesbarkeit weiter zu gewährleisten, ist sicherzustellen, dass die Daten dabei auch korrekt bleiben.

Bei elektronischen Daten wird zur Validierung von computergestützten Systemen zunächst einmal eine Basisrisikobewertung durchgeführt. Mit dieser wird dann die Konformität des computergestützten Systems in Bezug auf die bestehenden regulatorischen Vorgaben geprüft. In der Regel werden die regulatorischen Vorgaben erfüllt durch:

- Audit Trail
- Benutzerverwaltung
- Serverapplikation mit Datenbank

Sofern das System nicht alle regulatorischen Anforderungen erfüllen kann, müssen Maßnahmen und Prozesse geschaffen werden, um es nach dem ALCOA-Prinzip zuverlässig und vertrauenswürdig betreiben zu können. Diese erforderlichen Maßnahmen müssen für jedes computergestützte System separat festgelegt und bewertet werden und können wie folgt aussehen:

Anforderung	Mögliche Maßnahme
Die erhobenen Daten müssen zuordenbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste ■ Prüfung auf Korrektheit, entsprechender Report
Die erhobenen Daten müssen lesbar, nachvollziehbar und dauerhaft sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste ■ Datensicherungsskript – Sicherung der Daten auf dem Server ■ Konzept zur Wiederherstellung der Applikation
Die Daten werden aktuell bzw. zeitnah aufgezeichnet.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste
Die erhobenen Daten müssen original sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste ■ Darstellung des Originalergebnisses bzw. des modifizierten Ergebnisses in einem validierten Report ■ Messung und Auswertung nach dem Vier-Augen-Prinzip ■ Datensicherungsskript
Die erhobenen Daten müssen korrekt (wahrheitsgetreu) sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste ■ Messung und Auswertung nach dem Vier-Augen-Prinzip
Die erhobenen Daten müssen vollständig sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Datensicherungsskript
Die erhobenen Daten müssen konsistent sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geräteführungsliste
Die erhobenen Daten müssen beständig sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Datensicherungsskript ■ Evaluierung – Überprüfung der Lesbarkeit
Die erhobenen Daten müssen über den Produktzyklus verfügbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Datensicherungsskript ■ Konzept zur Wiederherstellung der Applikation

2. DATENSCHUTZ – DER SCHUTZ DER PERSÖNLICHEN DATEN STEHT STETS IM VORDERGRUND

Die strikte Wahrung der Vertraulichkeit von Daten hat bei uns im täglichen Umgang seit jeher einen sehr hohen Stellenwert. Der Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten ist ein Grundrecht, zu dessen Einhaltung sich alle Mitarbeiter von HHAC verpflichtet sehen.

Mit Inkrafttreten der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) in allen EU-Mitgliedstaaten zum 25. Mai 2018 ist der Umgang mit Daten zu einem öffentlich sehr präsenten und sensiblen Thema geworden. Einen Überblick über unsere Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten liefern wir Ihnen hier in komprimierter Form. Detailliert finden Sie Informationen zum Datenschutz auf unserer Webseite.

Verantwortlich für die Datenverarbeitung

bei HHAC ist die Geschäftsleitung. Unsere Datenschutzbeauftragte erreichen Sie unter der E-Mail-Adresse: datenschutz@hhac.de.

Für welche Zwecke werden Ihre Daten verarbeitet, und welche Rechtsgrundlage erlaubt uns diese Verarbeitung?

a. Allgemein

a) Vertragsanbahnung, -begleitung, -erfüllung (Art. 6 Abs. 1 b DSGVO)

Um einen Vertrag (z. B. Arbeits-, Dienstleistungsvertrag) mit Ihnen vorbereiten und durchführen zu können, benötigen wir personenbezogene Daten von Ihnen. Dazu gehören beispielsweise: Ihr Name, Ihre Adresse bzw. E-Mail-Adresse sowie weitere Angaben, wie z. B. zur Zahlung von Gehältern oder zur Rechnungsstellung. Diese Daten dürfen wir laut DSGVO verarbeiten.

Außerdem gibt es gesetzliche Aufbewahrungsfristen, an die wir uns halten müssen.

b) Datenverarbeitung aus berechtigtem Interesse (Art. 6 Abs. 1 f DSGVO)

Der Gesetzgeber erlaubt ausdrücklich, für unsere berechtigten Interessen weitere Daten zu verarbeiten. Das tun wir unter anderem für folgende Zwecke:

- Geltendmachung von rechtlichen Ansprüchen
- Verteidigung bei rechtlichen Streitigkeiten

c) Datenverarbeitung aufgrund gesetzlicher Vorgaben (Art. 6 Abs. 1 c DSGVO)

Als Unternehmen unterliegen wir diversen gesetzlichen wie auch behördlichen Verpflichtungen (z. B. Steuergesetze, Handelsgesetzbuch), die eine Verarbeitung Ihrer Daten zur Gesetzeserfüllung erforderlich machen.

Schutz von Daten

Wir sichern unsere Systeme und Website durch technische und organisatorische Maßnahmen gegen Verlust, Zerstörung, Zugriff, Veränderung oder Verbreitung durch unbefugte Personen.

Geben wir die Daten an andere Stellen weiter?

Innerhalb unseres Unternehmens geben wir die Daten an diejenigen Personen weiter, die diese zur Erfüllung der vertraglichen und gesetzlichen Pflichten benötigen. Ihre Daten werden von uns an Dritte nur weitergereicht, wenn wir dafür eine eindeutige Rechtsgrundlage haben, gesetzliche Bestimmungen dies fordern, Sie eingewilligt haben oder wir dazu berechtigt sind.

Wie lange werden die Daten von uns gespeichert?

Ihre Daten werden erstmals ab dem Zeitpunkt der Erhebung verarbeitet, also sobald Sie oder ein Dritter uns diese mitteilen. Wir löschen Ihre personenbezogenen Daten, wenn das Vertragsverhältnis mit Ihnen beendet ist, sämtliche gegenseitigen Ansprüche erfüllt sind und keine anderweitigen gesetzlichen Aufbewahrungspflichten oder gesetzlichen Rechtfertigungsgründe für die Speicherung bestehen.

Wir verarbeiten Daten aufgrund Ihrer Einwilligung (Art. 6 Abs. 1a DSGVO)

Soweit Sie uns eine Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten für bestimmte Zwecke erteilt haben (z. B. Fotos für Marketingzwecke), ist die Verarbeitung rechtmäßig. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen.

Welche Rechte im Zusammenhang mit der Verarbeitung Ihrer Daten haben Sie?

Hinsichtlich Ihrer personenbezogenen Daten haben Sie uns gegenüber folgende Rechte:

- Recht auf Auskunft über Ihre gespeicherten personenbezogenen Daten in Kopie oder in einem gängigen elektronischen Format (Art. 15 DSGVO)
- Recht auf Berichtigung, wenn die Sie betreffenden gespeicherten Daten fehlerhaft, veraltet oder auf andere Weise unrichtig sind (Art. 16 DSGVO)
- Recht auf Löschung, wenn die Speicherung unzulässig, der Zweck der Verarbeitung erfüllt und die Speicherung daher nicht mehr erforderlich ist, oder Sie eine erteilte Einwilligung zur Verarbeitung bestimmter personenbezogener Daten widerrufen haben (Art. 17 DSGVO)
- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung, wenn eine der in Art. 18 Abs. 1 a) bis d) DSGVO genannten Voraussetzungen gegeben ist (Art. 18 DSGVO)

- Recht auf Übertragung der von Ihnen bereitgestellten, Sie betreffenden personenbezogenen Daten (Art. 20 DSGVO)
- Recht auf Widerruf einer erteilten Einwilligung, wobei der Widerruf die Rechtmäßigkeit der bis dahin aufgrund der Einwilligung erfolgten Verarbeitung nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 DSGVO)
- Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde (Art. 77 DSGVO)

Widerspruchsrecht gemäß Art. 21 DSGVO

Sofern wir eine Verarbeitung von Daten zur Wahrung unserer berechtigten Interessen vornehmen, haben Sie aus Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben, jederzeit das Recht, gegen diese Verarbeitung Widerspruch einzulegen. Das umfasst auch das Recht, Widerspruch gegen die Verarbeitung zu Werbezwecken einzulegen. Wenden Sie sich hierfür bitte direkt unter der oben genannten Adresse des Verantwortlichen für die Datenverarbeitung an uns.

Aktualisierung

Wir behalten uns vor, die Inhalte dieser Datenschutzbestimmungen jederzeit zu ändern, wenn dies auf Grund erkannter Regelungslücken, im Hinblick auf Änderungen der Gesetzeslage oder aus praktischen Notwendigkeiten heraus erforderlich wird. Wir werden die betroffenen Personen bzw. Website-Nutzer über Änderungen an geeigneter Stelle oder auf unserer Website hinweisen.

Besuch unserer Website

Die Regelungen, die für den Besuch unserer Webseite gelten, finden Sie unter www.hhac.de in der Rubrik Datenschutz.

Iris Kissinger



Iris Kissinger und Jürgen Kühn – gemeinsam am Serverschrank

DATENSICHERHEIT IST TEAMARBEIT

Jürgen Kühn: Als Herrscher über die IT-Infrastruktur schafft unser Administrator die Voraussetzungen dafür, dass Analysedaten in einem technisch zuverlässigen Umfeld erhoben und gesichert werden. Dazu sorgt er dafür, dass wir sowohl untereinander als auch mit der Welt dort draußen bestens vernetzt sind und schützt uns vor böartigen Ein- und Angriffen von außen.

Regelmäßigen Lesern des Magazins ist Jürgen Kühn auch durch seine Tätigkeit als Trainer und Jugendkoordinator der SG Stutensee-Weingarten bekannt. HHAC ist seit Jahren Sponsor der Jugend-Handballerinnen.

Iris Kissinger: Als Data-Integrity-Spezialistin und Datenschutzbeauftragte überprüft sie detektivisch genau, ob alle regulatorischen Anforderungen erfüllt sind, und ist erst dann zufrieden, wenn sich die Lösung eines Problems in der Praxis vollumfänglich bewiesen hat.

Diese Einstellung und die damit einhergehende Akribie bringt sie aufgrund ihrer zwanzigjährigen Erfahrung im regulierten Pharmaumfeld und als Mitarbeiterin unserer Qualitätssicherung von Haus aus mit.

Die tägliche Herausforderung ihrer Arbeit besteht darin, bestehende Gesetze und Vorgaben – beispielsweise DSGVO und 21 CFR Part 11 – so umzusetzen, dass sie zu unserem Unternehmen passen. Dafür die entsprechenden Prozesse zu entwickeln und die technischen Voraussetzungen zu schaffen, ist keine One-Man-Show, sondern kann nur im Team bewältigt werden. Die verlässlich funktionierende Zusammenarbeit der Abteilung EDV/Netzwerk mit der Expertin für Validierung computergestützter Systeme (und gleichzeitig Datenschutzbeauftragte) ist ein Pfund, mit dem wir wuchern können.



Wesentlicher Teil des Programms waren Laborführungen, die Julia Eichhorn übernahm. Hier erhielten die Studenten einen Einblick in den praktischen Alltag der pharmazeutischen Analytik.

Zu Gast bei HHAC

Studenten der Lebensmittelchemie informieren sich über Aufgaben eines Auftragslabors.

Anschauungsunterricht vor Ort: Angeführt von ihrer Betreuerin Doris Honig besuchte uns eine Gruppe von Studenten vom Institut für Lebensmittelchemie des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) für einen Vormittag im Labor. Erklärtes Ziel der studentischen Exkursion war es, sich im GMP-Umfeld einen Einblick in die chemisch-physikalische Analytik von Arzneimitteln und Rohstoffen zu verschaffen.



Nach einer kurzen Vorstellung unseres Labors brachte unsere QM-Managerin Manuela Pfleger den Studierenden die Grundlagen von GMP und Qualitätsmanagement näher.



Besondere Beachtung fand wie immer die Dissolutionsprüfung, bei der wir sowohl apparativ als auch kompetenztechnisch aus dem Vollen schöpfen können.



Unter strenger Aufsicht war auch ein vorsichtiger Blick auf unseren Wertschutzraum möglich, der für die Aufbewahrung und Stabilitätsprüfung von Betäubungsmitteln genutzt wird und der die sicherheitstechnisch höchsten Anforderungen (mit direkter Alarmmeldung an die Polizeileitstelle) erfüllt.



Die angehenden Lebensmittelchemiker nutzten die Möglichkeit, viele Fragen zu stellen und schauten unseren erfahrenen Mitarbeitern gern über die Schulter.

HHAC – Wissen

Defensine – antimikrobielle Peptide als Ersatz für herkömmliche Antibiotika.

Eines der dringlichsten Probleme der aktuellen Medizin ist die zunehmende Resistenz von pathogenen Bakterien gegenüber den verfügbaren Antibiotika. Daher wird zunehmend intensiver nach neuen Substanzklassen geforscht, die sich für die Herstellung neuartiger Antibiotikapräparate eignen. Von besonderem Interesse sind dabei vor allem antimikrobielle Peptide (AMP), die in der Natur weite Verbreitung finden. Dabei werden AMP zum Teil in recht exotischen Quellen, wie z. B. den Toxinen verschiedener Spinnen, entdeckt. Eine wesentlich näherliegende und ebenfalls vielversprechende Gruppe von AMP sind die Defensine, auch als Bestandteil des menschlichen Organismus.

Defensine sind kleine (33-47 Aminosäure lange) kationische Peptide, die in Pflanzen, Tieren und Menschen vorkommen. Sie zeigen ein breites Wirkspektrum gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen. Beim Menschen wurden bislang mehr als 30 unterschiedliche Defensine aus zwei Klassen (α -Defensine / β -Defensine) charakterisiert. Humane Defensine werden von Epithel-Zellen (u. a. Haut, Schleimhaut, Darm, Lunge) und Abwehrzellen (insbesondere den Neutrophilen Granulocyten) gebildet.

Die Mechanismen, die Defensine bei der Abwehr von Bakterien einsetzen, sind vielfältig. In hohen, lethalen Konzentrationen können sie Bakterien direkt zerstören. Dabei interagieren die positiv geladenen Peptide mit negativ geladenen Bestandteilen der Bakterienmembran (wie z. B. Lipid II) und führen dort zur Entstehung von Poren. Dies endet mit der Zerstörung der Bakterienzelle. Humane Zellmembranen werden dabei aufgrund ihres unterschiedlichen strukturellen Aufbaus nicht beeinflusst. Indem sie den

Aufbau bakterieller Aggregationen und Kolonien behindern und damit die Besiedelung der Haut oder Schleimhaut durch Bakterien stören, können Defensine auch in niedrigeren, sublethalen Konzentrationen effektiv sein. Außerdem können sie Abwehrzellen chemotaktisch zu Stellen bakterieller Infektionen führen und sind in der Lage, Entzündungsprozesse zu beeinflussen.

Obwohl Defensine, wie andere AMP auch, bereits seit Tausenden von Jahren existieren, scheinen in der Natur ihnen gegenüber kaum Resistenzen von Bakterien vorzukommen. Das könnte auf ihren relativ unspezifischen, physikalischen Wirkungsmechanismus zurückzuführen sein. Außerdem sind sie aufgrund ihres kompakten Aufbaus außerordentlich unempfindlich gegenüber einem möglichen proteolytischen Abbau durch Bakterien (ein wichtiger Resistenzmechanismus von Bakterien gegenüber den herkömmlichen Antibiotika).

Defensine werden zurzeit im Labor und in Tiermodellen auf ihre Eigenschaften und Eignung als Antibiotika untersucht. Aktuell sind verschiedene Ansätze für ihren Einsatz bei der Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen denkbar. So könnten sie als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger Antibiotika dienen. Alternativ ist auch eine Behandlung mit unveränderten Defensinen denkbar, insbesondere bei topischen Applikationen. Da der menschliche Körper über die Möglichkeit verfügt, die Produktion von Defensinen über nicht entzündliche Mechanismen anzuregen oder zu steigern, wäre auch ein therapeutischer Ansatz vorstellbar, der darauf beruht, die körpereigene Defensinproduktion zu beeinflussen, statt Defensine von außen zuzugeben.

Dr. Christian Müller

Über Uns

Seit 27 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 Freigabeanalytik 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