

HHAC-Magazin

Für unsere Mitarbeiter und Kunden



HHAC Aktuell

Prüfung von Cannabisblüten

Gaschromatographie-Analysen

Flexibel – Mit breitem Einsatzspektrum

Durchblick im Begriffsdschungel

Qualifizierung und Validierung

Business Continuity Plan

Wir sind immer für Sie da!



Dr. Hermann Heusler

Liebe Mitarbeiter, liebe Geschäftspartner,

nach dem kältesten April seit vierzig Jahren ist er nun endlich angekommen, der Frühling. Wärmende Sonnenstrahlen und die sich damit ausbreitende Lebensfreude können wir in diesen Tagen sehr gut gebrauchen, haben uns doch Corona-Pandemie und -Politik immer noch fest im Griff. Wie hat es seinerzeit Epikur von Samos treffend ausgedrückt? – „Ein einziger Grundsatz wird dir Mut geben, nämlich der, dass kein Übel ewig währt.“ Ein anderer, zeitgenössischer Philosoph, der Franke Lothar Matthäus, hat den Grundsatz mentaler Krisenbewältigung noch fassbarer auf den Punkt gebracht: „Wir dürfen jetzt nur nicht den Sand in den Kopf stecken.“

Bei HHAC gibt es wieder einige Neuerungen, über die wir Sie in unserem Magazin unbedingt informieren wollen: Die Nachfrage nach Analytik und Einlagerung von Betäubungsmitteln ist in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen und hat aktuell dazu geführt, dass wir auch die Prüfung von Cannabis bei uns etabliert haben. Hierzu waren unter anderem Neuanschaffungen von Geräten erforderlich, die wir in diesem Magazin kurz vorstellen.

Anstatt uns für ein einzelnes Schwerpunktthema zu entscheiden, haben wir uns in dieser Ausgabe vorgenommen, intensiver über die Einsatzmöglichkeiten der Gaschromatographie zu berichten und aus der Rubrik „QS mal einfach erklärt“ die Begriffe „Validierung“ und „Qualifizierung“ näher zu beleuchten. Außerdem erfahren Sie in diesem Heft, wer (in neuer Funktion) neu an Bord ist.

Ganz zum Schluss landen wir dann doch wieder bei Corona: Wir stellen Ihnen als Extrakt unseren Business Continuity Plan im Live-Stresstest während der Pandemie-Zeit vor – mit der klaren „take home message“: Wir sind immer für Sie da und unterstützen Sie jederzeit gerne!

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen viel Spaß beim Lesen. Lassen Sie den Sand lieber aus dem Kopf, bleiben Sie gesund und vor allem: Bleiben Sie zuversichtlich!

Ihr

Hermann Heusler

HHAC – Unterwegs

Save the date: **12. – 14.10.2021**

Heidelberg



HPLC im GMP-Labor

Veranstalter: **Concept Heidelberg**

Referentin: **Meryam Mentgen-Wolny**

Als Standardverfahren in der pharmazeutischen Industrie ist die HPLC-Analytik längst nicht mehr wegzudenken. Die korrekte Anwendung dieser Methode erfordert ein hohes Maß an Sachkenntnis und Verständnis, denn es gibt zahlreiche kritische Qualitätsmerkmale, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Analysenergebnisse nehmen können.

Consulting – Das „C“ in HHAC

Unter „Consulting“ verstehen wir insbesondere die wissenschaftliche und technische Beratung bei analytischen Fragestellungen (Etablierung, Validierung, Verifizierung und Transfer von Methoden) sowie Stabilitätsprüfungen (Berechnung des Prüfmusterbedarfs, Ein- und Auslagerung, Analytik). Weiterhin führen wir auch mikrobiologische

Consultings durch. Einige unserer Kunden beauftragen diese Beratungsleistung kontinuierlich; andere wissen kaum oder gar nicht, dass wir diesen Leistungsbaustein anbieten. Wie könnte man besser Werbung dafür machen als mit einem druckfrisch erschienenen Buch!

REINIGUNG UND DESINFEKTION IM PHARMAZEUTISCHEN BETRIEB

- Reihe: ecv basics
- Herausgeber: Dr. Timo Krebsbach
- ISBN: 978-3-87193-486-5
- 1. Auflage 2021
- 304 Seiten
- https://www.ecv.de/Buecher/Reinigung_und_Desinfektion_im_pharmazeutischen_Betrieb



Dieses Werk bietet verständlich und lösungsorientiert dargestelltes Expertenwissen zum Nachlesen und Nachvollziehen in der alltäglichen Praxis! Die Themen reichen hier von Hygienic Design und GMP über Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung bis hin zu Reinigungstechnologien, -verfahren, Desinfektion(-svalidierung), Dekontamination, mikrobiologisches Monitoring, Reinigungsvalidierung einschließlich ihrer Aufrechterhaltung.

Übrigens: Die erste Buchveröffentlichung von Dr. Timo Krebsbach ist seit Ende 2019 auch im ecv-Verlag erhältlich:

REINRAUM IN DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE

- Reihe: ecv basics
- Herausgeber: Dr. Timo Krebsbach
- ISBN: 978-3-87193-473-5
- 1. Auflage 2019
- 304 Seiten
- https://www.ecv.de/Buecher/Reinraum_in_der_pharmazeutischen_Industrie



Ob Schulung, Begehung oder Hilfestellung: Nutzen Sie unsere Consulting-Leistungen gerne auch bei Ihnen vor Ort!

Ihr direkter Draht zu uns per Telefon: 07249/91302-14 oder E-Mail: timo.krebsbach@hhac.de

HHAC – Aktuell

NEU: MIKROSKOP UND MESSERMÜHLE ZUR IDENTITÄTSPRÜFUNG VON CANNABISBLÜTEN

Seit 2017 können die weiblichen Blüten der Cannabispflanze in Deutschland als Arzneimittel vertrieben werden. Pflanzliche Arzneidroge unterliegen wie alle anderen pharmazeutischen Produkte einer strengen Reglementierung sowie der Überprüfung, ob sie den vorgegebenen Anforderungen entsprechen. Die notwendigen Prüfungen sind in Pharmakopöen wie Ph. Eur., USP oder dem deutschen Arzneibuch entweder in den Allgemeinen Kapiteln oder in den entsprechenden Monographien beschrieben. Dabei sind für pflanzliche Arzneidroge unterschiedliche Bestimmungen wie Identitäts-, Gehalts- oder Reinheitsbestimmungen vorgegeben.

Generell zählt die Bestimmung der Identität anhand makroskopischer und auch mikroskopischer Merkmale zu den grundlegenden Prüfungen für Arzneipflanzen. Um die erforderlichen Untersuchungen von weiblichen Cannabisblüten vorgabengemäß durchführen zu können, haben wir unseren Bestand seit Beginn 2021 um zwei zusätzliche Gerätschaften erweitert.

Bei der vorgegebenen Aufgabenstellung stellt die Anschaffung eines geeigneten Labormikroskops keine wirkliche Überraschung dar. Wir haben uns für ein trinokulares Labormikroskop – Modell SWIFT SW380T – mit tausendfacher Vergrößerung entschieden. Für die Identitätsbestimmung von Cannabisblüten ist das mehr als ausreichend: Viele Merkmale sind bereits bei vierzig- bis hundertfacher Vergrößerung gut zu identifizieren. Mikroskopiert werden dabei die pulverisierten Blüten.

Mikroskop zur Identitätsprüfung von Cannabisblüten



Mühle zur Schneidmahlung elastischer Objekte

MÜHLE ZUR SCHNEIDMAHLUNG ELASTISCHER OBJEKTE

Dies wiederum erforderte die Anschaffung einer Mühle, die weiche oder fasrige Objekte zerkleinern, also schneidmahlen kann. Angeschafft wurde dafür das Modell Tube Mill 100 control des Herstellers IKA. Diese Mühle kann elastischere Objekte schneidmahlen, aber auch härtere Objekte prallmahlen. Der gewünschte Zerkleinerungsgrad lässt sich dabei flexibel über die Parameter Drehzahl und Mahldauer einstellen.

Mit Hilfe der beiden Neuzugänge sind wir nun in der Lage, mikroskopische Identitätsprüfungen von Cannabisblüten, aber auch von anderen Arzneipflanzen gemäß den Vorgaben der gängigen Pharmakopöen durchzuführen.

HHAC – Aktuell

WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS TRANSDERMALEN PFLASTERN

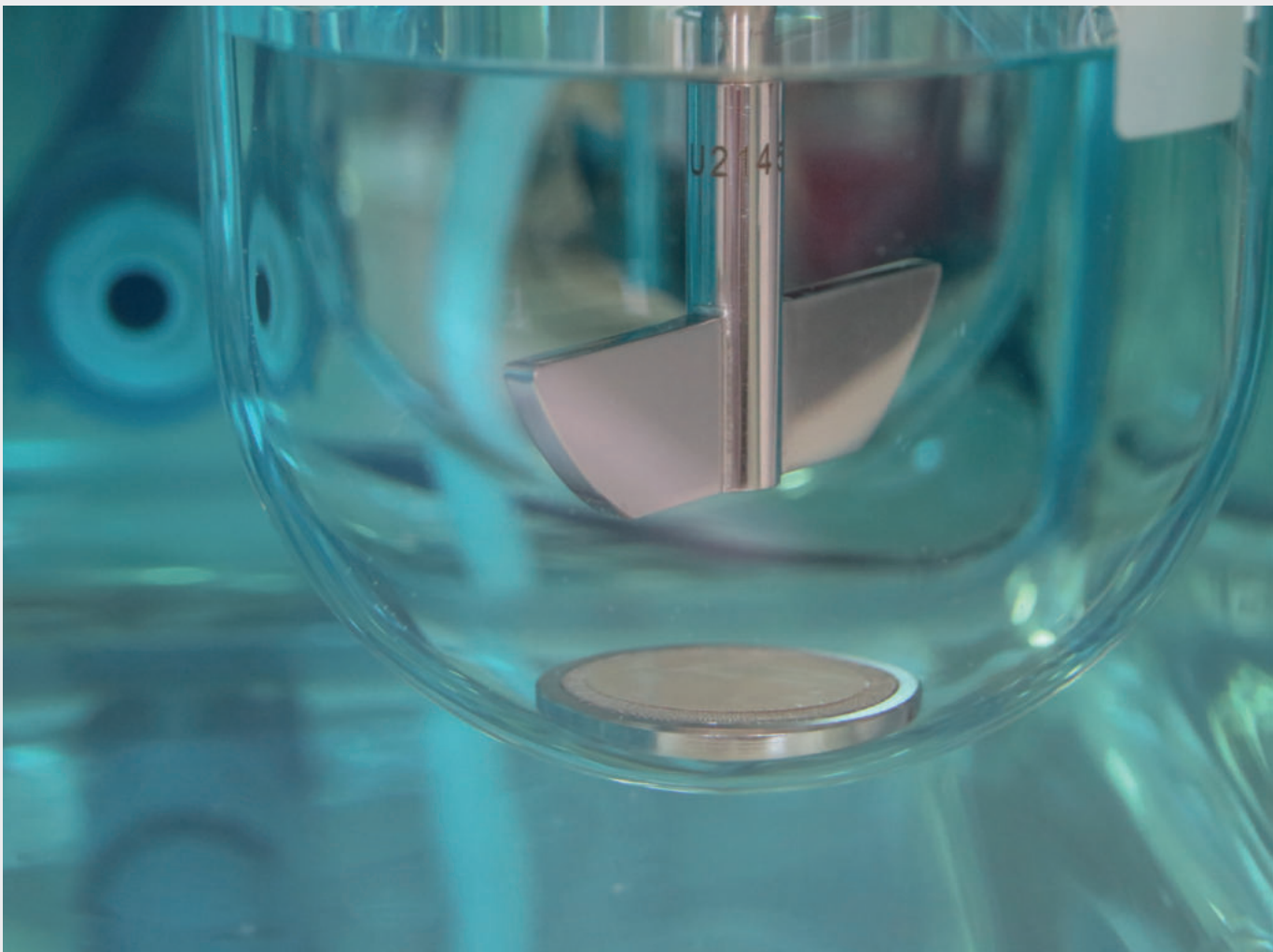
Bei der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln wird bei der Prüfung der einzelnen Parameter auf die Besonderheiten der jeweiligen Arzneiform eingegangen. Während von flüssigen oder halbfesten Arzneimitteln üblicherweise nicht geprüft wird, wie schnell der Wirkstoff freigesetzt wird, ist dies bei festen Formen ein Freigabekriterium. Bei Tabletten und Kapseln wird für die Freisetzungsuntersuchung ein Prüfmedium eingesetzt, dessen pH-Wert dem entspricht, der auch am natürlichen Ort der Freisetzung zu finden ist. So wird für Wirkstoffe, die im Magen freigesetzt werden, häufig 0,1 M Salzsäure verwendet. Um die Freisetzung im Darm nachzuahmen, kommen typischerweise neutrale oder leicht alkalische Puffer zum Einsatz.

Wie sieht es nun bei transdermalen Pflastern aus? Bei Matrixpflastern ist der Wirkstoff in einer Matrix enthalten, die auf eine Deckfolie (backing foil) aufgebracht und zur Anwendung direkt auf die Haut geklebt wird (Matrixpflaster). Die Haut nimmt dabei den vom Pflaster freigesetzten Wirkstoff auf, der von dort in den Blutkreislauf gelangt.

Membranpflaster (Depotpflaster) enthalten den Wirkstoff in einem Depot, aus dem dieser kontrolliert über eine Membran an die Haut abgegeben wird.

Die Arzneibücher tragen dieser Art der Freisetzung Rechnung. Daher wird der Wirkstofffreisetzung aus transdermalen Pflastern auch ein eigenes Kapitel gewidmet (Ph. Eur. 2.9.4) und auf die von oralen Arzneiformen unterschiedliche Aufnahme eingegangen. Anders als bei der Dissolution aus festen Arzneiformen, bei der die Körpertemperatur von 37° C nachgestellt wird, wird das Prüfmedium bei der Prüfung von transdermalen Pflastern nur auf 32,0° C erwärmt. Auch die zur Prüfung eingesetzten Apparaturen unterscheiden sich von denen, die für die festen Arzneiformen vorgesehen sind.

Eines der wohl bekanntesten transdermalen Pflaster, das Nikotinpflaster, ist mit einer eigenen Monographie im amerikanischen Arzneibuch (USP) zu finden. Des Weiteren finden transdermale Pflaster Anwendung in der Schmerztherapie, als Hormonpräparate oder als Mittel gegen die Reisekrankheit. Allen Wirkstoffen, die als transdermale Pflaster verabreicht werden können, ist gemein, dass sie



schon in niedrigen Dosierungen wirken. Bei Arzneimitteln, die erst in höherer Dosis wirken, müssten ansonsten große Teile der Haut mit einem Pflaster bedeckt werden.

Bei der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode mit der Freisetzungsscheibe (Paddle Over Disk), kommt das von der Wirkstofffreisetzung von festen Arzneiformen bekannte Dissolutionsgerät mit Rührstab (Paddle) zusammen mit einer Freisetzungsscheibe aus rostfreiem Stahl mit Drahtgewebe zum Einsatz. Die Größe der Scheibe (Durchmesser: 41,2 mm) wie auch des Maschengewebes (Maschenweite: 125 µm) sind dabei genau definiert. Auf die Scheibe wird mit einem Kleber oder einem doppelseitigen Klebeband das Pflaster mit der wirkstoffhaltigen Seite nach oben angebracht. Dabei muss beachtet werden, dass keine Falten auf dem Pflaster gebildet werden oder Luftblasen zwischen Scheibe und Pflaster eingeschlossen sind. Das Pflaster darf nicht über die Scheibe hinausragen und wird ggf. auf eine definierte Größe gestanzt oder zugeschnitten. Dies darf allerdings nur bei Matrixpflastern erfolgen, da bei Membranpflastern ansonsten das Depot zerstört und somit die komplette Wirkstoffmenge auf einmal freigesetzt würde.

Vor Start der Dissolution wird die Scheibe mit dem Pflaster an den Boden in den mit Prüfmedium gefüllten Dissolutionstopf gegeben. Der Rührstab wird anschließend mit einer bestimmten Umdrehungsgeschwindigkeit in Rotation versetzt. Zuvor wurde der Rührstab von der Höhe so eingestellt, dass die Freisetzungsscheibe einen Abstand von 2,5 cm zum unteren Ende des Rührblatts hat.

Zu mehreren festgelegten Zeitpunkten – da es sich um retardierende Arzneimittelzubereitungen handelt und der Wirkstoff über mehrere Stunden oder sogar Tage freigesetzt wird – wird für ein Dissolutionsprofil jeweils eine definierte Menge an Probelösung entnommen und aufgrund der meist geringen Probenkonzentration weiter mit einer HPLC-Methode untersucht. Als Ergebnis wird die Freisetzungsrate (mg Wirkstoff / cm² / h) angegeben.

Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert die im Arzneibuch beschriebene Extraktionszelle. Anstatt das Pflaster auf eine Scheibe zu kleben, wird es zwischen einer ringförmigen Halterung und einer ebenfalls ringförmigen Abdeckung eingespannt. Für unterschiedliche Pflastergrößen kommen hierbei unterschiedliche Größen von Extraktionszellen zum Einsatz. Falls das Prüfmedium die Freisetzung des Pflasters negativ beeinflusst, kann auch eine Membran auf dem Pflaster angebracht werden, sodass das Pflaster keinen direkten Kontakt zur Prüflösung besitzt. Wie bei der Methode „Paddle Over Disk“ wird für die Durchmischung im Dissolutionstopf der von der Wirkstofffreisetzung von festen Arzneiformen bekannte Rührstab (Paddle) verwendet.

Nach einer etwas anderen Art funktioniert der Rotierende Zylinder. Anstelle des Rührstabs wird in die Dissolutionsapparatur ein Zylinder eingesetzt. Das transdermale Pflaster wird auf eine Membran geklebt, diese wird dann auf der Außenseite des Zylinders angebracht. Der Zylinder wird nun bei einer definierten Umdrehungszahl in Rotation versetzt.

Für die Freisetzung von transdermalen Pflastern können auch weitere Apparaturen zum Einsatz kommen. Das Amerikanische Arzneibuch (<724> Drug Release) beschreibt neben der Methode „Paddle Over Disk“ und dem „Rotierenden Zylinder“ weitere Freisetzungssysteme.



Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen und transdermalen Pflastern im Vergleich

	festе Arzneiformen	transdermale Pflaster
Ph. Eur.-Kapitel	2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen	2.9.4 Wirkstofffreisetzung aus transdermalen Pflastern
USP-Kapitel	<711> Dissolution	<724> Drug Release
Apparaturen nach Ph. Eur.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Blattrührer (Paddle) ■ Drehkörbchen (Basket) ■ eintauchender Zylinder ■ Durchflusszelle 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Freisetzungsscheibe (Paddle over Disk) ■ Extraktionszelle ■ Rotierender Zylinder
Temperatur	37,0 ± 0,5° C	32,0 ± 0,5° C
Auswertung	Freisetzung (% freigesetzter Wirkstoff)	Freisetzungsgeschwindigkeit (mg Wirkstoff / cm ² / h)



Flexibel – Mit breitem Einsatzspektrum!

Die Durchführung von Gaschromatographie-Analysen erfordert Sorgfalt und Präzision. Mit der Erfahrung von HHAC sind Sie dabei stets auf der sicheren Seite.

Chromatographische Trenn- und Analyseverfahren sind fester Bestandteil pharmazeutischer Qualitätsprüfungen. Mit ihrer Hilfe können Stoffgemische auf ihre Zusammensetzung untersucht und deren einzelne Bestandteile identifiziert sowie quantifiziert werden. Die am häufigsten eingesetzten chromatographischen Trennverfahren sind die Dünnschichtchromatographie (DC), die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Gaschromatographie (GC).

Moderne gaschromatographische Verfahren basieren zu meist auf dem Prinzip der Verteilungschromatographie. Die zu untersuchende Probe wird in einen Gasstrom injiziert, der über eine beheizte Trennsäule geleitet wird. Die Trennung des Stoffgemischs erfolgt über die unterschiedliche Verteilung der einzelnen Komponenten in der mobilen und stationären Phase. Die kritischen Parameter sind dabei die Flüchtigkeit sowie die Polarität der Analyte. Je geringer die Flüchtigkeit der Substanzen ist, umso länger benötigen sie

zum Passieren der Säule. Eine Besonderheit der Gaschromatographie besteht darin, dass die Retentionsreihenfolge der Analyte im Gegensatz zu anderen chromatographischen Verfahren nicht durch die mobile Phase (Trägergas) beeinflusst wird.

GC-Analysen bieten den Vorteil, dass sie sehr empfindlich sind; mit ihnen können bereits minimale Substanzmengen (bis 10^{-9} g) nachgewiesen werden. In gaschromatographischen Systemen lassen sich viele unterschiedliche Detektoren einsetzen, d. h. es können viele verschiedene Substanzklassen analysiert und unterschiedliche Fragestellungen bearbeitet werden. Durch Kopplung mit einem Massenspektrometer (GC-MS) kann die Gaschromatographie auch zur Strukturanalyse verwendet werden. Nachteilig ist, dass man GC-Analysen nur bei Analyten anwenden kann, die gasförmig sind oder sich unzersetzt verdampfen lassen. Hochmolekulare Substanzen ($M > 1000$ g/mol) sind generell nicht oder nur eingeschränkt für die Gaschromatographie geeignet. Ein weiterer Nachteil der Gaschromatographie besteht darin, dass die stationäre Phase vieler aktueller Trennsäulen

durch Wasser hydrolytisch zersetzt wird. Daher setzen GC-Analysen oftmals eine relativ aufwändige Probenvorbereitung voraus.

VOLLSTÄNDIG COMPUTERGESTEUERT

Ein Gaschromatograph (GC-System) besteht im Allgemeinen aus einer Quelle für das Trägergas, einem Probeninjektor, einem Säulenofen und einem Detektor. Eine vollständige Computersteuerung des Systems ist mittlerweile Standard und unter GMP-Bedingungen sogar verpflichtend. Als Trägergase werden inerte Reinstoffgase verwendet. Wichtig ist, dass das verwendete Gas frei von Sauerstoff ist. Sauerstoff könnte die Analyte in der mobilen Phase oxidieren und damit ihre Flüchtigkeit beeinflussen. Außerdem greift Sauerstoff viele stationäre Phasen an. Entsprechend dürfen sich ebenfalls keine Spuren von Wasser im Trägergas befinden.

Es gibt verschiedene Injektorsysteme zum Aufbringen der Probe auf die Säule. Zum Aufgeben von flüssigen Proben werden häufig Split/Splitless-Injektoren verwendet. Dabei wird die Probe in ein Glasrohr (Liner) gespritzt, das von einem Metallblock beheizt wird. In diesem Glasrohr verdampfen Probe und Lösungsmittel und werden dann vom Trägergas zur Säule transportiert. Schwer oder nicht verdampfbare Bestandteile bleiben dabei im Liner zurück. Aus diesem Grund sind einige Liner auch mit Glaswolle o. ä. befüllt. Auf die aktuell gängigen Kapillarsäulen werden nur geringe Probenmengen aufgegeben. Da solche Mengen selbst mit Mikroliterspritzen nicht reproduzierbar aufgetragen werden können, wird der Gasstrom mit der Probe vor der Säule geteilt, ein Teil wird zur Säule geleitet, der – meistens – deutlich größere Teil wird aus dem System entfernt. Die entsprechenden Einstellungen werden über das Splitventil vorgenommen. Dabei sind bei neueren Geräten Splitteinstellungen bis zu 1:400 möglich.

Ein weiterer häufig eingesetzter, wenn auch recht aufwändiger Injektortyp ist der Headspace-Injektor. Die Headspace-

Technik ist eine relativ unkomplizierte und preisgünstige Methode der Probenvorbereitung bei gaschromatografischen Bestimmungen. Bei der Headspace-Technik wird die Probe in ein gasdicht verschlossenes Gefäß eingebracht. Für leichtflüchtige Analyten stellt sich zwischen dem Probenmaterial und der darüber befindlichen Gasphase ein Gleichgewicht ein. Nach einer gewissen Verweildauer zum Einstellen des Gleichgewichts injiziert der Probengeber ein Aliquot aus dem Dampfraum in den Gaschromatographen. Aus der Konzentration des Analyten in der Gasphase wird dann auf die Konzentration in der Probe geschlossen.

TEMPERATUREINSTELLUNG IST ENTSCHEIDEND

Die am Injektor angeschlossene Trennsäule führt dann durch den Säulenofen zum Detektor; die chromatographische Trennung der Probe findet hier statt. Die Säulenöfen moderner Gaschromatographen sind für ein breites Spektrum an Säulen ausgelegt. Mittlerweile werden hier hauptsächlich Kapillarsäulen verwendet. Diese sind im Durchschnitt 10 – 60 m lang und haben einen Innendurchmesser von 0,1 – 0,53 mm. Sie bestehen aus synthetischem, kunststoffverstärktem Quarz, wodurch die Kapillaren bei hoher Festigkeit sehr flexibel sind. Zumeist sind die Kapillarsäulen mit einem flüssigen Film der stationären Phase ausgekleidet. Im Vergleich zu den älteren gepackten Trennsäulen zeigen Kapillarsäulen eine um den Faktor 100 – 1000 höhere Trennleistung. Natürlich ist dafür die Temperatureinstellung entscheidend. GC-Öfen sind Umluftöfen, bei denen durch die Verwirbelung der Luft an jeder Stelle der Trennsäule die gleiche Temperatur erzielt wird. Die gewählte Temperatur ist dabei von vielen Parametern abhängig, der Zusammensetzung der zu trennenden Analyte, der ausgewählten Säule und der gewünschten Chromatographiedauer. Die meisten gaschromatographischen Trennungen werden mittlerweile mit einem Temperaturprogramm durchgeführt, dabei wird die Temperatur des GC-Ofens während der Trennung variiert.



Der Einsatz von Temperaturprogrammen in der Gaschromatographie ist mit dem Einsatz von Fließmittelgradienten in der HPLC vergleichbar.

Je nach Aufgabenstellung können in gaschromatographischen Systemen die unterschiedlichsten Detektoren eingesetzt werden, so z. B. Wärmeleitfähigkeits-, Flammenionisations- und Photoionisationsdetektoren sowie Massenspektrometer. Der bei der Gaschromatographie am häufigsten genutzte Detektor ist aktuell der Flammenionisationsdetektor (FID). Mit dem FID lassen sich brennbare organische Analyte mit hoher Empfindlichkeit messen. Dabei werden die Analyte in einer Knallgasflamme verbrannt und die Änderung im Stromfluss durch die dabei entstehenden Ionen/Elektronen gemessen. Neben einer hohen Empfindlichkeit zeigen Flammenionisationsdetektoren einen hohen linearen Bereich. Nicht brennbare oder schlecht ionisierbare Analyte sowie die Substanzen, mit denen der Detektor funktioniert, lassen sich mit dem FID nicht nachweisen. Dieser ist ein destruktiver Detektor, d. h. die Analyte werden bei ihrem Nachweis zerstört, eine weitere Analyse der Substanzen ist danach nicht mehr möglich.

SEIT 1992 GC-ANALYSEN BEI HHAC

Gaschromatische Analysenverfahren sind aus der pharmazeutischen Analytik nicht mehr wegzudenken. Insbesondere der Nachweis von Resten gesundheitsschädlicher Lösemittel nach dem Herstellprozess in Medikamenten oder Medizinprodukten wäre ohne diese nur schwer realisierbar. Dazu ist sie auch eine gängige Methode für Gehalts- und Reinheitsbestimmungen. Bereits seit der Gründung des Unternehmens im Jahr 1992 sind GC-Analysen Bestandteil des Repertoires an analytischen Prüfungen von HHAC. Dementsprechend umfangreich sind unsere Erfahrungen auf diesem Gebiet.

Aktuell verfügt unsere GC-Abteilung über zwei Gaschromatographen, den 6890N und den 7890A von Agilent Technologies.

Beide Geräte sind mit Flammenionisationsdetektoren sowie Split/Splitless-Injektorsystemen ausgestattet. Der 7890A kann alternierend auch mit einem Headspace-Sampler vom Modell 7697A als Injektor betrieben werden. Alle Injektoren sind mit einem Autosampler kombiniert, um einen hohen Probendurchsatz zu gewährleisten. Die Steuerung erfolgt über die Openlab-Software, die die regulatorischen Anforderungen hinsichtlich Datenintegrität vollumfänglich erfüllt. Zu den Hauptaufgaben der GC-Abteilung gehören Grenzwert-, Restlösemittel-, Gehalts-, Reinheits- sowie Wirkstofffreisetzungsbestimmungen im Rahmen von Freigabe- oder Stabilitätsprüfungen. Ein weiteres Tätigkeitsfeld ist die Entwicklung und Validierung von Methoden, die in enger Zusammenarbeit mit dem Qualitätsmanagement von HHAC durchgeführt werden.

Die Durchführung von GC-Analysen erfordert ein sorgfältiges und präzises Arbeiten. Das liegt zum einen an der z. T. aufwendigen Probenvorbereitung und zum anderen an der etwas geringeren Reproduzierbarkeit von GC-Messungen im Vergleich zu anderen Analysemethoden. Unter GMP-Bedingungen sind bei Prüfverfahren die meisten Parameter genau vorgegeben. Bei GC-Bestimmungen, insbesondere bei der Headspace-Analytik, sind allerdings oft nicht alle kritischen Parameter vorgegeben, die geeignete Auswahl oder Einstellung obliegt dem Anwender. Bei solchen Gelegenheiten bewährt sich dann die große Erfahrung von HHAC!



Qualifizierung und Validierung: Durchblick im Begriffsdschungel

Qualifizierung und Validierung sind feste Säulen im HHAC-Qualitätsmanagement. Denn nur so können wir Richtigkeit und Gültigkeit unserer Analysen gewährleisten.

„Qualifizierung, Requalifizierung, Kalibrierung, Validierung, Revalidierung, Evaluierung“ Begriffe wie diese sind Alltag in Qualitätskontrolllaboren. Und doch sind die dahinterstehenden Vorstellungen unterschiedlich. In diesem Artikel möchten wir daher zeigen, wie wir diese Begriffe handhaben und in unserem Labor mit Leben füllen.

Über allem steht zunächst der Validierungsmasterplan (VMP). Dieser beschreibt die Vorgehensweise von HHAC bezüglich Qualifizierung und Validierung. Hierin werden Verantwortlichkeiten definiert, erforderliche Aktivitäten festgelegt und die Organisation der Abläufe beschrieben. Qualifizierung und Validierung sind elementare Bestandteile des Qualitätsmanagementsystems von HHAC. Sie belegen, dass die zur Qualitätskontrolle eingesetzten Systeme und Verfahren für ihre Zwecke geeignet sind. Damit wird sichergestellt, dass die bei HHAC erzeugten Analyseergebnisse und andere Dienstleistungen wie z. B. Stabilitätseinlagerungen

valide sind. Qualifizierung und Validierung sind damit wichtige Faktoren für die Arzneimittelsicherheit.

Grundsätzlich sind Systeme zu qualifizieren, die einen Einfluss auf das Analyseergebnis oder sonstige Dienstleistungen von HHAC haben. Größtenteils sind dies Analysensysteme oder Klimaräume bzw.-kammern. Bei den bei HHAC zu validierenden Verfahren handelt es sich meist um analytische Methoden, EDV-basierte Prozesse oder computergestützte Systeme. Die entsprechenden Systeme und Verfahren werden dabei in Listen geführt, die auch den jeweiligen Qualifizierungs- und Validierungsstatus enthalten.

DURCHFÜHRUNGEN SIND IM VORAUS FESTZULEGEN

Da jede Änderung an Systemen und Verfahren grundsätzlich den Qualifizierungs- bzw. Validierungsstatus infrage stellt, dürfen Änderungen nicht ohne Genehmigung durchgeführt werden. Diese ist im Rahmen eines Änderungskontrollverfahrens (Change Control) zu erteilen. Dabei muss grundsätzlich

geprüft werden, ob und in welchem Umfang die Änderung einen Einfluss auf den Qualifizierungs- bzw. Validierungsstatus beteiligter Systeme und Verfahren hat und durch welche Maßnahmen der qualifizierte bzw. validierte Zustand erhalten bleibt oder wiederhergestellt werden kann. Umfang und Tiefe der Validierungs- und Qualifizierungsmaßnahmen sind durch eine Risikobeurteilung festzulegen. Dadurch lassen sich kritische Parameter identifizieren und erforderliche Maßnahmen definieren.

Soll eine analytische Methode nach ICH Q2 (R1) validiert werden, kann die Risikobeurteilung entfallen, da die Richtlinie die zu validierenden Parameter und die Vorgehensweise vorgibt. Die dort getroffene Auswahl muss jedoch daraufhin geprüft werden, ob sie für die vorliegende Fragestellung zutreffend ist. Gegebenenfalls ist die Auswahl begründet anzupassen.

Durchführungen von Qualifizierungen und Validierungen sind grundsätzlich im Voraus festzulegen. Die dabei erstellten Pläne müssen gegebenenfalls Akzeptanzkriterien und Anweisungen zur Bewertung der Ergebnisse enthalten. Die Akzeptanzkriterien werden projektbezogen und in einer Weise festgesetzt, die sicherstellt, dass das Verfahren (bzw. System)

bei Erfüllung aller Akzeptanzkriterien die Benutzeranforderungen erfüllt und zum anderen für den vorgesehenen Einsatzzweck geeignet ist. Entsprechend den Vorgaben des Plans sind Berichte zu erstellen. Alle wesentlichen Änderungen während der Ausführung werden dabei als Abweichung im Bericht dokumentiert und wissenschaftlich begründet.

Qualifizierung und Validierung sind keine einmaligen Vorgänge. Es muss vielmehr sichergestellt werden, dass sich die Systeme und Verfahren während des gesamten Lebenszyklus permanent in einem qualifizierten bzw. validierten Zustand befinden. Wartung und Kalibrierung sind dabei wichtige Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des qualifizierten Zustands.

In regelmäßigen Abständen muss überprüft werden, ob sich die Systeme und Verfahren noch in einem qualifizierten bzw. validierten Zustand befinden. Aus diesem Grund wird bei HHAC alle drei Jahre eine Requalifizierung der Systeme vorgenommen. Bei computergestützten Systemen wird nach zwei Jahren eine Evaluierung durchgeführt und die Notwendigkeit einer Revalidierung geprüft.

Begriffsdefinitionen:

VMP	Validierungsmasterplan
Qualifizierung	Dokumentierter Nachweis, dass ein System für den vorgesehenen Einsatzzweck geeignet ist. Die Qualifizierung erfolgt vor dem Einsatz des Systems.
Requalifizierung	Dokumentierter Nachweis, dass sich ein System in einem qualifizierten Zustand befindet. Die Requalifizierung kann zum einen nach Änderungen erforderlich werden, zum anderen wird sie in periodischen Abständen durchgeführt.
System	Ausrüstung, Einrichtung, Betriebsmittel, Raum oder Anlage.
Kalibrierung	Kalibrierung ist der reine Abgleich zwischen einem angezeigten und dem als korrekt geltenden Wert ohne technischen Eingriff am Gerät. Während ihres Lebenszyklus unterliegen Geräte einem Kalibrierprogramm. Risikobasiert werden dabei Umfang der Kalibrierung, Akzeptanzkriterien und Intervall festgelegt.
Justierung	Durch einen technischen Eingriff am Gerät wird erreicht, dass der angezeigte dem als korrekt geltenden Wert möglichst nahekommt.
Wartung	Maßnahme, um den betriebsbereiten, qualifizierten Zustand des Gerätes aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen; dazu gehört etwa der Austausch von Verschleißteilen. Eine Wartung kann eine Kalibrierung erforderlich machen.
Validierung	Dokumentierter Nachweis, dass ein Verfahren für den vorgesehenen Einsatzzweck geeignet ist und zu den erwarteten Ergebnissen führt.
Revalidierung	Dokumentierter Nachweis, dass ein Verfahren für den vorgesehenen Einsatzzweck geeignet ist und zu den erwarteten Ergebnissen führt. Eine Revalidierung kann nach einer Änderung am Verfahren erforderlich sein oder als Maßnahme in der Evaluierung festgelegt werden. Sie entspricht einer teilweisen oder vollständigen Wiederholung der Validierungsaktivitäten.
Verfahren	Ablauf, Prozess, Anwendung, computergestütztes System, analytische Methode, Vorgang.
Evaluierung	Sie wird während der Betriebsphase eines computergestützten Systems durchgeführt, um sicherzustellen, dass dieses konform zu den regulatorischen Anforderungen und für den Verwendungszweck geeignet bleibt.



HHAC – Neu an Bord

Azra Mrkalj-Halilović

Ausbildung:

Handelsassistentin

Leidenschaften:

Sport, Lesen

Azra Mrkalj-Halilović ist ein echter Neuzugang bei HHAC. Sie unterstützt uns seit dem 1. April 2021 im Bereich der Verwaltung sowie des Qualitätsmanagements. Wir freuen uns, sie an Bord zu haben!



HHAC – In neuer Funktion



Heike Günther

Ausbildung und Studium :

- Ausbildung zur Chemielaborantin und Studium zur Dipl.-Ing. (FH) Biologische Chemie
- 2012 Start in der Abteilung Wirkstofffreisetzung
- ab 2014 Projektleitung für verschiedene Projekte
- ab 2016 zunehmender Einsatz im Bereich der Qualitätssicherung.
- ab Frühjahr 2020 Stellvertretende Laborleitung

Schwerpunkte:

Laborplanung (zusammen mit Christa Hoffer), Ansprechpartner für verschiedene Kunden und Projekte

Leidenschaften:

Nähen, allerlei sportliche Aktivitäten

Erste HHAC-Luft hat Heike Günther schon 2003 geschnuppert, als sie während der Semesterferien als Aushilfe bei uns arbeitete. Nach dem Studium arbeitete sie zunächst bei Boehringer Ingelheim in der Stoffwechselforschung. Als es sie nach ein paar Jahren wieder zurück in die Heimat zog, wurde sie bei HHAC sogleich als „alte Bekannte“ begrüßt.



Dominik Zettel

Ausbildung und Studium :

- seit 1. September 2017 bei HHAC an Bord
- seit 1. Oktober 2020: Duales Studium an der DHBW Mannheim

Schwerpunkte:

HPLC- Analytik

Leidenschaften:

Leichtathletik, Tennis, Musik

Während seiner Ausbildung zum Chemielaboranten konnte Dominik Zettel bei HHAC schon Laborluft schnuppern. Dies hat ihn dazu bewogen, ein duales Studium anzufangen, das wir als Dualer Partner der Dualen Hochschule Baden-Württemberg (DHBW) gerne unterstützen. Das Zusammenspiel zwischen Studieren und dem Sammeln von Berufserfahrung läuft bislang hervorragend ...

Der Business Continuity Plan im Corona-Belastungstest

„Expect the best, plan for the worst, and prepare to be surprised.“ Denis Waitley

ZIEL

Ziel eines betrieblichen Kontinuitätsplans ist es, Anweisungen für Krisen- und Notfälle zu formulieren, mit denen Geschäftsprozesse am Laufen gehalten werden können und die wirtschaftliche Existenz gesichert bleibt.

Der Plan ist nach möglichen Szenarien gegliedert. Wo sinnvoll, werden risikoreduzierende Maßnahmen beschrieben, die schon im Vorfeld einer möglichen Krise zu etablieren sind und danach zur Vorbeugung ständig aufrechterhalten werden.

MÖGLICHE SZENARIEN

- Gebäudeausfall
- Stromausfall
- Ausfall der IT
- Personalausfall
- Ausfall von Analysensystemen
- Ausfall von Lieferanten wichtiger Materialien
- Ausfall von wichtigen Zustellungen
- Eingeschränkter Betrieb
- Veränderungen im Markt

EIN BEISPIEL: AUSFALL DER IT

Die IT-Infrastruktur ist länger als 24 Stunden nicht verfügbar, Analytik mit computergestützten Systemen nicht mehr möglich. Dies betrifft auch die Auswertung von Daten. In diesem Fall ist der Geschäftsbetrieb von HHAC signifikant eingeschränkt.

■ Risikoreduzierende Präventivmaßnahmen

Notfallkonzepte sind Bestandteil der IT-Infrastruktur-Qualifizierung und werden für die jeweiligen Komponenten beschrieben. Für computergestützte Systeme werden Disaster-Recovery-Konzepte erstellt, um im Ernstfall handlungsfähig zu bleiben.

■ Handlungsanweisung im Fall des Eintretens

Im Ernstfall ist nach den Notfallkonzepten vorzugehen. Sind die Ausfälle durch interne Maßnahmen nicht zu beheben, müssen die entsprechenden Dienstleister für die IT-Infrastruktur bzw. computergestützte Systeme herangezogen werden. Bei erwartbaren Terminüberschreitungen sind die betroffenen Kunden zu informieren und Lösungsansätze mit ihnen abzustimmen.



CORONA-PANDEMIE WIRD ZUM STRESSTEST

Ziel ist hier, allen Kollegen den bestmöglichen Schutz zu bieten. Zusätzlich muss der Personenkreis an potenziell Infizierten im Falle eines SARS-CoV-2-Nachweises auf ein Minimum reduziert werden, damit das Labor weiter prüffähig bleibt.

RISIKOREDUZIERENDE PRÄVENTIVMASSNAHMEN

■ Verhaltensleitfaden für Mitarbeiter

regelt frühzeitig eigene Vorbeugemaßnahmen wie auch Maßnahmen zum direkten Schutz der Kollegen.

■ Arbeitsplatzgestaltung

Die räumliche Trennung der Firmengebäude 33 und 52, ebenso die Trennung von Haus 33 in separate Laboreinheiten wird genutzt, um die Belegschaft in strikt voneinander getrennte Gruppen zu isolieren. Die Anzahl der Kontaktpersonen im Fall einer Infektion eines Mitarbeiters wird so auf ein Minimum reduziert. Für Sanitär- und Pausenräume sind Hygiene- und Reinigungsmaßnahmen mit möglichst kurzen Intervallen etabliert. Die Benutzung des Pausenraumes ist bei Einhaltung ausreichenden Abstands erlaubt; ansonsten findet die Pause zu unterschiedlichen Zeiten, also gestaffelt oder räumlich getrennt statt.

■ Lüftung

Regelmäßiges Lüften dient der Hygiene und fördert die Luftqualität, da in geschlossenen Räumen die Anzahl von Krankheitserregern in der Raumluft steigen kann.

■ Umgang mit Vor-Ort-Kontakten

Betriebsfremde Personen werden über die Hygienemaßnahmen beim Betreten des Firmengeländes informiert. Für die Handhygiene stehen Desinfektionsmittel an den zentralen Eingängen zur Verfügung.

■ Dienstreisen und Zusammenkünfte

Dienstreisen und Präsenzveranstaltungen sind mit ausreichend Abstand und Schutzmaßnahmen möglich.

■ Kommunikation

Über die eingeleiteten Präventions- und Arbeitsschutzmaßnahmen werden alle Kollegen umfassend und umgehend informiert.

BGRCI-GEPRÜFTES KONZEPT

Die Berufsgenossenschaften wurden aufgefordert, die Umsetzung der Arbeitsschutzverordnung, die durch das Bundesministerium für Arbeit und Soziales erlassen wurde, in den Betrieben zu überprüfen. Eine Vor-Ort-Begehung mit Prüfung unserer aktuellen Corona-Gefährdungsbeurteilung, der Betriebsanweisung sowie der Belege für die Unterweisung der Beschäftigten fand sehr kurzfristig statt. Unser Konzept wurde dabei nicht nur vollumfänglich akzeptiert, sondern ausdrücklich gelobt!

HHAC – Wissen

Monoklonale Antikörper in der Therapie

In der vorangegangenen Ausgabe unserer Zeitschrift haben wir das Prinzip der passiven Immunisierung als Heilverfahren vorgestellt. Dabei werden Antikörper aus den Seren immunisierter Tiere, seltener auch aus Menschen gewonnen und Patienten zur Behandlung von Krankheiten oder Vergiftungen verabreicht.

Das Verfahren der passiven Immunisierung wurde in den Siebzigerjahren um eine wichtige neue Technik, den Einsatz monoklonaler Antikörper, erweitert. Ursprünglich wurden aus immunisierten Mäusen (deren Immunsystem dem von Menschen sehr ähnlich ist) antikörperproduzierende B-Zellen isoliert und mit Zellen einer Myelom-Zelllinie (Tumorzellen) verschmolzen. Die entstehenden Zellhybride sind in der Lage, sowohl wie B-Zellen Antikörper zu produzieren als auch als Tumorzellen unbegrenzt zu proliferieren. Die Hybridom-Technik wurde zum ersten Mal 1975 von César Milstein, Georges Köhler und Niels Kaj Jerne dargestellt.

Jede B-Zelle respektive jede B-Zell-Hybride produziert nur Antikörper eines einzelnen Typs mit unveränderlichen Bindungseigenschaften. Zur Herstellung monoklonaler Antikörper wurden nach der Hybridisierung einzelne Hybridzellen (Klone) isoliert, deren Antikörper die gewünschten Bindungseigenschaften gegen die betreffenden Antigene zeigten. Diese Klone können in der Zellkultur – unbegrenzt – weiter vermehrt werden, man hat also eine permanente Quelle für monoklonale Antikörper mit festen und genau zu charakterisierenden Bindungseigenschaften. Die Vorteile von monoklonalen Antikörpern gegenüber Antiseren sind die unbegrenzte Verfügbarkeit sowie die bekannten, gleichbleibenden Bindungseigenschaften der Antikörper. Nachteilig wirken sich die längere Dauer sowie die höheren Kosten der Herstellung aus. Außerdem sind die polyklonalen Antikörper aus Antiseren mitunter effizienter, da sie im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern verschiedene Zielstrukturen binden.

Die Herstellung monoklonaler Antikörper wurde seit den Siebzigerjahren stetig verbessert. Trotz der Ähnlichkeit des

Immunsystems beider Spezies ist der Einsatz von Mausantikörpern in Menschen nicht unproblematisch. Daher wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, humanisierte monoklonale Antikörper herzustellen. Durch die Fortschritte in der Gentechnik ist es möglich, rekombinant vollhumane, monoklonale Antikörper zu produzieren.

Mittlerweile ist der Einsatz monoklonaler Antikörper ein anerkanntes und bedeutendes Verfahren bei vielen Krankheitsformen, z. B. bei Autoimmunerkrankungen und insbesondere in der Krebstherapie. Sie werden dabei diagnostisch oder auch therapeutisch eingesetzt (Biologika). Die Wirkungsweise nicht modifizierter monoklonaler Antikörper entspricht dabei der natürlicher Antikörper. Sie neutralisieren ihre Ziele entweder durch die Bindung oder lösen verschiedene immunologische Abwehrmechanismen aus.

Monoklonale Antikörper bieten darüber hinaus auch die Grundlage für einen noch weiterführenden Ansatz, dem Einsatz „bewaffneter Antikörper“. Hier werden Antikörper oder deren Antigen-bindende Fragmente mit zusätzlichen Effektoren wie z. B. Toxinen, Zytokinen (immunologische Signalstoffe) oder Radioisotopen „aufgerüstet“. Der Einsatz von bewaffneten Antikörpern wird insbesondere in der Krebstherapie untersucht. Dabei besteht die Hoffnung, dass deren Bindung an Tumorzellen zur Abtötung oder besseren Bekämpfung führt. Trotz intensiver Bemühungen sind medizinisch praktikable Resultate nur mühsam zu erreichen; allerdings wird weiter erheblich zu diesem Thema geforscht. Ein Beispiel eines erfolgreichen Einsatzes von bewaffneten Antikörpern ist die Therapie von bestimmten Non-Hodgkin-Lymphomen mit Antikörpern, die mit Radioisotopen gekoppelt sind (Radioimmunotherapie). Die Konzentration der verabreichten strahlenden Antikörper im Körper ist niedrig genug, um größere Schäden im Allgemeinen zu vermeiden. Binden die Antikörper jedoch ein Oberflächenmolekül der Tumorzellen an ihr Ziel, kommt es zu einer Akkumulation der Antikörper und damit der konjugierten Isotope. Dadurch wird eine Strahlendosis erreicht, die die gebundene Zelle sowie deren Nachbarzellen abtötet.

Über Uns

Seit fast 30 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