Die UFAG Laboratorien AG in Sursee erbringt Analytik-Dienstleistungen in den Bereichen Pharma, Lebensmittel und Agrarökologie. (Bild: UFAG)

STABILITÄTSPRÜFUNGEN BEI DER UFAG LABORATORIEN AG, SURSEE

Stabilität pharmazeutischer Produkte im Focus

Unter welchen Bedingungen muss ein Arzneimittel gelagert werden, damit es seine Qualität bis zum EXP-Datum behält? Wirkt eine Tablette auch dann noch, wenn sie auf der Reise in den heissen Süden im Handschuhfach «schmoren» musste? Solche und viele weitere Fragen werden in Stabilitätsstudien geklärt. In ihrem neuen Stabilitätscenter führt die UFAG in Sursee derzeit über 600 solcher Studien für mehr als 30 Kunden durch. Platz für weiteres Wachstum ist vorhanden.

RALF MAYER

Vor der Marktzulassung eines neuen Medikaments haben die Gesetzgeber hohe Hürden gesetzt. So wird etwa in umfangreichen klinischen Studien an Probanden getestet, wie wirksam und sicher das Medikament ist. Zudem muss der Hersteller eines pharmazeutischen Produkts (Wirkstoff bzw. Fertigprodukt) verbindliche Angaben über dessen chemische und physikalische Stabilität machen. Die dafür nötigen Informationen werden in Stabilitätsprüfungen ermittelt. Hier gilt es, zu beweisen, dass ein pharmazeutisches Produkt seine Eigenschaften während einer bestimmten Zeitperiode unter bestimmten Lagerbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Licht) nicht verändert. Aus den Ergebnissen leiten die Prüfer die Haltbarkeit (EXP-Datum) und die empfohlenen Lagerbedingungen ab.

Diese Angaben müssen nach der Marktzulassung des Wirkstoffs beziehungsweise Fertigprodukts einmal pro Jahr in sogenannten «pn-going»-Prüfungen bestätigt werden.

Neues Stabilitätscenter in Sursee

Stabiltätsprüfungen sind aufwändig. Sie erforden spezifisches Know-how, stellen hohe Ansprüche an Laborausstattung und instrumentelle Analytik, und nicht zuletzt benötigen sie enorm viel (Lager-)Platz. Im Zuge der Konzentration auf eigene Kernkompetenzen delegieren viele Pharmaunternehmen diese Arbeiten an hochqualifizierte Analytik-Dienstleister. «Die Nachfrage nach Stabilitätsprüfungen hat deutlich zugenommen», berichtet Dr. Martin Knauf, Mitglied der Geschäftsleitung der UFAG Laboratorien AG. Das Unternehmen mit Sitz in Sursee LU ist einer der führenden unabhängigen Anbieter von Stabilitätsprüfungen für pharmazeutische Produkte in der Schweiz.

Um der steigenden Nachfrage seitens der Pharma-Industrie Rechnung zu tragen und Raum für weiteres Wachstum zu schaffen, hat die UFAG Laboratorien AG auf dem Firmengelände in Sursee ein komplett neues Stabilitätscenter eingerichtet und in Betrieb genommen. Auf einer Fläche von 400 m^2 betreuen dort drei speziell geschulte Personen über 600 laufende Stabilitätsstudien im Auftrag von mehr als 30 Kunden. Die Wirkstoffe und Fertigprodukte lagern in insgesamt 14, teilweise begehbaren Klimakammern und -schränken, in denen folgende, genau definierte Temperatur- und Feuchtebedingungen herrschen:

- –20 °C
- 5 °C
- 25 °C / 40 % relative Luftfeuchtigkeit (r.F.)
- 25 °C / 60 % r.F.
- 30 °C / 35 % r.F.
- 30 °C / 65 % r.F.
- 30 °C / 75 % r.F.
- 40 °C / ‹ 25 % r.F.
- 40 °C / 75 % r.F.
- 50 °C
- Freeze and Thaw Cycle: In diesem speziellen Schrank duchlaufen Proben Gefrier- und Auftauzyklen.

«Stabilitätsstudien führen wir von A bis Z durch», erklärt Dr. Gerhard Stenuf, Leiter

der Abteilung Stabilitätsprüfungen der UFAG Laboratorien AG. Entsprechend gross seien die zu bewältigenden logistischen Herausforderungen. Das fachkompetente Personal lagert die Wirkstoffe bzw. Fertigprodukte nach einem gemeinsam mit dem Kunden erstellten Protokoll. Ein lückenloses Monitoring gewährleistet die Einhaltung der Lagerbedingungen. Sollte ein Messwert über die Toleranzen hinaus abweichen, würden die Verantwortlichen über ein Alarmsystem informiert. Die UFAG-Mitarbeiter entnehmen zu genau definierten Zeitpunkten Proben und führen sie der Analytik zu. Die Analysenresultate werden den Kunden in einem detaillierten Prüfbericht sowie in einer tabellarischen Übersicht zugestellt.
Unterstützt werden die Prozesse vom Laborinformationssystem (LIMS) der UFAG

Stabilitätscenter: In insgesamt 14 Klimakammern und -schränken lagern pharmazeutische Produkte unter genau definierten und überwachten Bedingungen. (Bild: R. Mayer)

Analytik: Im Rahmen der Stabilitätsstudien werden unter anderem Dissolutionstests durchgeführt. (Bild. R. Mayer)

Laboratorien AG. Über einen im LIMS installierten Stabilitätprüfungsmodul werden die Studien komplett vewaltet und unter anderem auch die Probeentnahme-Zyklen exakt angezeigt.
Die Surseer Spezialisten führen die Stabilitätsstudien gemäss den Empfehlungen ICH durch. Die 1990 von den Arzneimittel-Zulassungsbehörden der USA, Japans und der EU gegründete ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) hat zum Ziel, die Kriterien für die Arzneimittelzulassung international zu harmonisieren. Unter anderem fordert die ICH, dass die Lagerung der Arzneimittel nach den strengen GMP-Regeln (GMP = Good Manufacturing Practice) zu erfolgen hat. Dies stellt hohe Anforderungen zum Beispiel an die Wartung der Klimakammern, die zudem einmal pro Jahr nach GMP requalifiziert werden müssen.
Die UFAG führt alle drei Typen von Stabilitätstests durch – Stresstests, Langzeitstudien sowie intermediäre Stabiltätstests.

- Beim **Stresstest** werden Wirkstoffe oder Produkte für kurze Zeit extremen Lagerbedingungen ausgesetzt, wodurch sich die chemische Zersetzung und physikalische Veränderungen beschleunigen. Stresstests werden zum Beispiel ganz am Anfang einer Stabilitätsprüfung bei verschiedenen Lagerbedingungen durchgeführt. Die Tester erhalten somit erste Informationen über das Stabilitätsprofil eines Wirstoffs. Stresstests liefern zum Beispiel auch Informationen darüber, wie sich kurze Abweichungen der Lagerbedingungen auswirken, die etwa beim Transport der Produkte auftreten können.
- Im Rahmen der L**angzeit-Studien** werden Wirkstoffe und Fertigprodukte für mindestens zwölf Monate bei den empfohlenen Lagerbedingungen eingelagert. Langzeitstudien sind unabdingbar, um die «re-test period» eines Wirkstoffs beziehungsweise das Haltbarkeitsdatum eines Produkts festzulegen. Die «re-test period» entspricht der Dauer, in welcher der Wirkstoff seine Spezifikationen erfüllt und somit weiterverarbeitet werden darf. Wird diese Periode überschritten, so muss der Wirkstoff erneut gestestet und dann sofort verarbeitet werden. Die bei der Markteinführung festgelegte Haltbarkeit eines Produkts kann später aufgrund von weiteren, zeitlich ausgedehnteren Langzeitstudien verlängert werden. Eine Studie dauert immer ein Jahr länger als die auf der Verpackung aufgedruckte Haltbarkeitsdauer. Maximal wird die Haltbarkeit von Arzneimitteln mit fünf Jahren angegeben.
- Bei **Intermediären Stabilitätstests** werden Produkte Lagerbedindungen ausgesetzt, die zwischen den extremen Stress-

test- und den empfohlenen Lagerbedingungen liegen – zum Beispiel 30 °C bei einem Produkt, dessen empfohlene Lagertemperatur 25 °C beträgt. Intermediäre Stabilitätstests werden zur weiteren Beurteilung herangezogen, wenn beim Stresstest signifikante Veränderungen aufgetreten sind. Für Medikamente, die in Ländern mit tropischem Klima vermarktet werden, sind die intermediären Tests obligatorisch.

Wirkstoffe und Zubereitungen im Fokus der Analytiker

Die entnommenen Proben werden im Analytiklabor der UFAG auf sämtliche Veränderungen hin untersucht, die pharmazeutische Produkte unter realen Bedingungen erfahren können. Die Liste möglicher Veränderungen ist lang und variantenreich. So können Wirkstoffe je nach Verbindungsklasse chemische Reaktionen (Hydrolyse, Oxidation usw.) eingehen, ihre Konfiguration ändern (Racemisierung, Epimerisierung usw.) oder Veränderungen an Ringsystemen erfahren. Ebenfalls möglich sind bei Wirkstoffen physikalische Veränderungen wie etwa der Wechsel von amorpher zu kristalliner Struktur oder der Wechsel von einer Kristallform zur anderen. Noch vielfältiger sind die relevanten chemischen, physikalischen und mikrobiologischen Veränderungen, die bei Zubereitungen auftreten können. So beeinflussen etwa Abweichungen in der Teilchengrösse das Löseverhalten und die Bioverfügbarkeit von Pulvern beziehungsweise Granulaten.

Tabletten sind auf eine Reihe von Parametern hin zu überprüfen wie etwa Wirkstoffgehalt, Feuchtigkeitsgehalt aber auch Geruch (z. B. Essigsäure bei Acetylsalicylsäure), Farbe und Oberflächenbeschaffenheit. Tabletten werden zum Beispiel auch Bruchfestigkeitstests unterzogen.

Ausserordentlich wichtige Parameter bei Tabletten und Kapseln sind Zerfallszeit (Disintegration) sowie Wirkstofffreisetzung (Dissolution). So dürfen bestimmte Kapseln die Wirkstoffe nicht im Magen, sondern erst im Darm freisetzen, oder die Freisetzung verschiedener Komponenten soll gestaffelt erfolgen. In ihren Dissolutionstest-Systemen können die Surseer Experten die Milieus der verschiedenen Freisetzungsorte exakt simulieren.

Die von der UFAG durchgeführten Stabilitätsprüfungen decken sämtliche Zubereitungsformen ab, also neben Pulvern, Tabletten und Kapseln auch Emulsionen und Lösungen (z. B. Augentropfen). Überprüft wird auch die Qualität der Verpackungen.

Auf Wunsch erstellen die UFAG-Experten ihren Kunden nach Abschluss der Studie auch den gesetzlich geforderten Stabilitätsbericht. «Somit unterstützen wir unsere Kunden dabei, eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Registrierung und Zulassung ihrer Produkte zu erfüllen», erläutert Gerhard Stenuf. Die UFAG schnürt flexible Servicepakete, die zum Beispiel auch die Validierung der analytischen Methoden vor Beginn der Stabilitätsstudie umfassen können. Zum Kundenkreis des Stabilitätscenters zählen nach Angaben von Martin Knauf nationale und internationale Pharma-Unternehmen.

Breites Sortiment an Analytikdienstleistungen

Stabilitätsprüfungen nehmen einen wichtigen Platz im breit gefächerten Angebotsspektrum der UFAG Laboratorien AG ein. Das Unternehmen mit derzeit rund 90 Mitarbeitenden erbringt Analytik-Dienstleistungen in den Bereichen Pharma, Lebensmittel und Agrarökologie und ist darüber hinaus als Lohnhersteller von Sprühprodukten tätig. ■

Wellenreiter

Die neuen Hochleistungs-UV-VIS Spektralphotometer UV-2600 und -2700 eignen sich für anspruchsvolle Analysen in zahlreichen Anwendungsfeldern.

- **Weiter Wellenlängenbereich**
  von bis zu 1.400 nm für hochpräzise Spektralanalysen
- **Hohe Sensitivität**
  erlaubt die Analyse von Proben mit hoher optischer Dichte von bis zu 8,5 Abs (UV-2700)
- **Ultra-geringes Streulicht**
  durch die neu entwickelten LO-RAY-LIGH®-Beugungsgitter mit der besten Leistung in der Geräteklasse
- **Anwenderfreundliches, ökonomisches Design**
  mit geringster Stellfläche seiner Klasse, USB-Schnittstelle und dem größten Zubehör-Angebot

www.shimadzu.ch