

Was braucht die Pharma-Industrie wirklich?

Verifizierung und Validierung von Arzneibuchmethoden

Wichtig für die Qualität von Arzneimitteln ist die analytische Überprüfung von Rohstoffen, Hilfsstoffen und Wirkstoffen von der Eingangsprüfung bis zur Marktfreigabe des Arzneimittels. Für deren Freigabe gilt es sicherzustellen, dass die nötigen Qualitätskontrollen vorschriftsgemäss erfolgen und die regulatorischen Anforderungen des jeweiligen Zielmarktes erfüllen.

VON DR. DIRK LÖFFLER, RESSORTLEITER OPERATIVES MARKETING

Die Prüfgrundlage für Rohstoffe bilden amtliche Arzneibücher wie beispielsweise die European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) und die United States Pharmacopoeia (USP). Für Arzneimittel und Wirkstoffe werden die mit dem Zulassungsdossier registrierte, produktspezifische Prüfvorschriften nebst den entsprechenden Spezifikationen herangezogen. Die einzelnen Analysemethoden sollten, in Abhängigkeit von der Komplexität der Analytik und der Art des Analyten, verifiziert oder validiert werden. Neben klaren Vorgaben ist hier auch eine risikobasierte Bewertung und ein Produktlebenszyklus basierter Ansatz zu berücksichtigen. Das Ziel ist dabei niemals aus den Augen zu verlieren: Eine dokumentierte, belegbare und konstante Erfüllung der unterschiedlichen Qualitätsanforderungen. Die Hauptaufgabe von Analytikdienstleistern ist die kompetente Unterstützung bei der erforderlichen Dokumentierung und Belegung der Qualität. Das Fundament bilden dabei die Analysemethoden. Diese haben zuverlässige, korrekte und reproduzierbare Resultate zu liefern.

Orientierung im Buchstaben-dschungel

ICH, FDA, USP, EMA, EP, JP, ISO – wer findet sich da noch zurecht? Tatsache ist: um die Qualität und Sicherheit pharmazeutischer Stoffe nachzuweisen, müssen sich Hersteller mit einer stets steigenden Anzahl an immer komplexeren Richtlinien, Vorschriften und Regularien auseinandersetzen.

Welche sind nun verbindlich und welche nicht? Wie ist geregelt, welche Gesetzgebung anzuwenden ist? Und



Verifizierung und Validierung in der HPLC-Analytik: oft unumgänglich.

welche Bedeutung kommt hierbei der Verifizierung und Validierung von Analysemethoden zu?

Das International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) bringt Regulierungsbehörden und Pharma-Industrie zusammen, um wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelregistrierung zu diskutieren. Sie veröffentlicht internationale Richtlinien, unter anderem für analytische Verfahren. Diese sind aus rein rechtlicher Betrachtungsweise nicht verbindlich, werden aber oftmals als Grundlage herangezogen, wenn es um die Regulierung von analytischen Verfahren geht. Sie sind demnach als Branchenkodex anzusehen, weshalb sich viele Regularien der nationalen

Behörden auf die Guidelines der ICH beziehen. Die ICH-Richtlinie Q2(R1) (Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology) ist eine der viel zitierten.

Massgeblich für Produkte die für den amerikanischen Pharmamarkt hergestellt werden sind die Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA), welche als Lebensmittel- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, auch für die weltweite Einhaltung der in der USP definierten Anforderungen zuständig ist. Diese werden in der FDA Guidance for Industry «Analytical Procedures and Methods Validation» dargelegt.

Vergleichbare Anforderungen gelten auch für Produkte für den europäischen Markt. Hier legt die europäische

Arzneimittel-Agenur (EMA, ehemals EMEA) die Anforderungen an die Verifizierung und Validierung von Methoden fest. Die Einhaltung dieser Vorgaben werden von den länderspezifischen Behörden, in der Schweiz durch die Swissmedic, bei der Registrierung von Arzneimitteln oder in Audits überprüft.

Good Manufacturing Practice (GMP)-konforme Analytik

Wenn pharmazeutische Unternehmen externe Labordienstleister damit beauftragen, Prüfungen wie Wareneingangskontrollen oder Freigabeproofungen durchzuführen, müssen für eine vollständige Erfüllung der GMP-Anforderungen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Neben der Qualität des Dienstleisters, einer klaren Abgrenzung der Verantwortlichkeiten über ein Quality Technical Agreement (QTA), muss ebenfalls gewährleistet werden, dass für die spezifische Analytik geeignete Methoden und Verfahren angewandt werden.

Gesetzliche Grundlagen: die Verifizierung

Analysemethoden für die Überprüfung von Rohstoffen, Hilfsstoffen und Wirkstoffen, die in Arzneibüchern in Form von Monographien beschrieben sind, gelten als validiert. Die Eignungsprüfung (=Verifizierung) monographierter Verfahren (Verification of Compendial Procedures, USP General Chapter <1226>; General Notices, Ph. Eur.) soll gewährleisten, dass diese Methoden sowohl für den Bestimmungszweck als auch für das spezifische Produkt geeignet sind. In USP General Chapter <1226> wird die Überprüfung der Eignung einer Methode gemäss 21 CFR 211.194 und EU GMP Guide Part II Kap. 12.8 eingefordert.

So soll z.B. sichergestellt werden, dass von der Herstellung, Logistik und Lagerung abhängige Verunreinigungsprofile keinen negativen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Analysenergebnisse haben.

Die Erfahrungen der UFAG Laboratorien AG haben gezeigt, dass dieser Aspekt seine Berechtigung hat: so wurde schon für identisch monographierte Substanzen von unterschiedlichen Herstellern und Herstell-, Logistik- und Lagerprozessen unterschiedliche Verunreinigungsprofile nachgewiesen.

Eine allgemeingültige Aussage zur Notwendigkeit einer Verifizierung



Methodenverifizierung von mikrobiologischen Prüfungen

kann jedoch nicht gemacht werden. Der Entscheid für oder gegen eine Verifizierung sollte in enger Zusammenarbeit mit dem Dienstleistungslabor erfolgen.

Als generelle Tendenz gilt jedoch: je komplexer ein Analyseverfahren oder die Probenvorbereitung, desto höher die Wahrscheinlichkeit zur Notwendigkeit der Verifizierung und desto höher die Anforderungen an den Umfang einer Verifizierung.

Ebenfalls zu berücksichtigen sind risikobasierte Überlegungen: so wird z.B. in der Regel eine einfache pH-Wert-Messung nicht verifiziert. Wird jedoch in speziellem Falle eine Lösung mit z.B. hohem Proteingehalt gemessen, so sollte auf Grund der zu erwartenden Matrixeffekte dennoch eine Verifizierung durchgeführt werden.

Komplexe analytische Verfahren wie beispielsweise HPLC/UHPLC sind immer zu verifizieren. Auch Messungen mittels ICP-MS sind auf Grund der komplexen Probenvorbereitung mittels Aufschlusses i.d.R. zu Verifizieren. Für mikrobiologische Methoden wie Keimzahlbestimmung oder Konservierungsbelastungstests trifft dies ebenfalls zu.

Ein Sonderfall für die Notwendigkeit einer Methodenverifizierung kann auf Kundenwunsch auch dann eintreten, wenn die Transferring Site der ursprünglichen Methodvalidierung nicht für einen Methodentransfer zur Verfügung steht. In diesem Falle ist

möglich, durch eine Methodenverifizierung den Nachweis für die Korrektheit einer Analysenmethode zu erbringen.

In Vorbereitung: USP General Chapter <1220> (The Analytical Procedure Lifecycle)

Anfang 2015 wurde das General Chapter <1225> der USP überarbeitet und ein Abschnitt zum Lifecycle Management analytischer Methoden integriert. Mitte 2016 hat nun die USP das neue General Chapter <1220> „The Analytical Procedure Lifecycle“ angekündigt.

Dieses Kapitel könnte künftig weitere Anforderung an die Etablierung von analytischen Methoden stellen. Verschiedene Schlüsselemente könnten hier expliziter gefordert werden:

- „Procedure Design, Development, and Understanding“
- „Procedure Performance Qualification“
- „Implementation and Continued Procedure Performance Verification“

Dieses könnte künftig sicherstellen, dass analytische Methoden noch sorgfältiger entwickelt werden um dem „Analytical Target Profil“ (ATP) zu entsprechen. Ansätze aus dem „Quality by Design“ sollten die Robustheit der Methoden sicherstellen.

Selbst nach erfolgreicher Validierung und Implementierung in der routinemässigen Anwendung könnten

diese Methoden zu überwachen sein um zu garantieren, dass sie für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet bleiben. Beispielsweise kann durch Trendanalysen die Leistungsfähigkeit von Analysemethoden dokumentiert werden, um nachzuweisen, dass das Verfahren die notwendige Verlässlichkeit bietet. Allenfalls kann so ein Bedarf für die Optimierung und eventuell Revalidierung des ganzen oder eines Teils des analytischen Verfahrens abgeschätzt werden. Ebenso können während der kommerziellen Nutzungsdauer eines Produkts neue Informationen und Risikobewertungen die Entwicklung und Validierung eines neuen oder verbesserten Analyseverfahrens erfordern.

Mit welchem Aufwand für eine Verifizierung oder Validierung ist zu rechnen?

Bei Neukunden steht vor Durchführung der ersten Analysen zuerst der Abschluss eines Quality Technical Agreements (QTA). Bei Verwendung des von UFAG Laboratorien kostenfrei zur Verfügung gestellten Templates, kann dieser administrative Schritt sehr zügig abgeschlossen werden.

Anschliessend wird in enger Zusammenarbeit mit dem Kunden ein Verifizierungs- bzw. Validierungsplan erstellt. Dieser orientiert sich an den Anforderungen entsprechenden Arzneibüchern und den ICH Guidelines.

Erst wenn der Umfang der Verifizierungs- bzw. Validierungsarbeiten geklärt ist, können die Arbeiten im Labor beginnen. Die Auswertung der Validierung bzw. Verifizierung wird in einem Bericht dokumentiert. Sobald dieser erfolgreich abgeschlossen ist, kann mit der Freigabeprüfung von Proben begonnen werden.

In der Regel fallen 80 % des Aufwandes an der Entwicklung und rund 20 % an deren Verifizierung bzw. Validierung an. „Leider nimmt sich der Kunde oft zu wenig Zeit, um eine Methode fertig zu entwickeln und ist dann erstaunt, wenn die Validierung viel Zeit in Anspruch nimmt“, stellt Alexander Ahnen, Leiter Qualitätsmanagement, fest. „Die Analytik ist oft relativ schnell durchgeführt, denn 30 Bestimmungen beanspruchen meist nur wenige Tage Arbeit. Aber die Auswertung nimmt ohne weiteres zwei Wochen in Anspruch. Für Kunden bedeutet das oft, dass ab Projektstart 4-6 Wochen bis zum

«Leider nimmt sich der Kunde oft zu wenig Zeit, um eine Methode fertig zu entwickeln und ist dann erstaunt, wenn die Validierung viel Zeit in Anspruch nimmt.»

erfolgreichen Abschluss einer Validierung vergehen können.»

Wie gross der Aufwand für eine Verifizierung ist, hängt von der Komplexität der Methode und des Produktes ab. Eine Risikoabschätzung ist zu empfehlen, um die Auswahl der Prüfparameter und den Prüfaufwand geeignet auswählen zu können. Bestimmte einfache Prüfungen wie beispielsweise Trocknungsverlust, Glührückstand oder pH-Wert benötigen i.d.R. keine Verifizierung. Ein Ausnahmefall tritt dann ein,



Bsp. pH-Wert: Bei einfachen Prüfungen kann oft auf eine Verifizierung verzichtet werden.

wenn im Arzneibuch Hinweise darauf bestehen, dass sich das Verfahren für ein spezifisches Produkt nicht eignet.

Analytik auf dem neuesten Stand

Ob Sie in ihrem speziellen Fall eine Verifizierung oder eine Validierung benötigen, klären die Spezialisten der UFAG Laboratorien AG gerne mit Ihnen persönlich ab. Wir verfügen nicht nur

über eine erstklassige Infrastruktur mit Laboren auf dem neuesten Stand der Technologie und Technik, sondern auch über bestens ausgebildete und kompetente Experten, die stets auf dem Laufenden sind über neueste gesetzliche Anforderungen und Normen. Die UFAG Laboratorien AG unterstützt Sie auch kompetent und verlässlich bei der Vorbereitung für die nächste Behördeninspektion.

Nehmen Sie jetzt Kontakt mit uns auf!

Kontakt:
UFAG Laboratorien AG
6210 Sursee
Schweiz
Telefon +41 58 434 43 00
info@ufag-laboratorien.ch
www.ufag-laboratorien.ch