

Freisetzungsprüfungen von pharmazeutischen Produkten

Freisetzungsprüfungen sind oft Bestandteil von Stabilitätsstudien. Bis zu diesen Routineprüfungen ist es aber oft ein weiterer Weg. Angefangen bei der Qualifizierung der entsprechenden Systeme über die Entwicklung bis hin zur analytischen Validierung der Methoden. Gerade bei modifiziert freisetzenden Formulierungen ist der Einsatz von automatischen Systemen obligatorisch. In allen Phasen ist besonderes Augenmerk auf die geltenden Richtlinien zu legen.

Erstmals Erwähnung fand die Freisetzung bereits um das Jahr 1900. Schon damals war die Überlegung, das die Freisetzungsrates von der chemischen und physikalischen Struktur der zu untersuchenden Substanz und von den Testbedingungen wie Medium, Rührergeschwindigkeit, Medientemperatur und Design der Freisetzungsapparatur abhängt. In den 70er-Jahren wurden in der USP die ersten Monografien mit offiziellen Freisetzungstests veröffentlicht [1]. Auch wurde in diesem Zeitraum damit begonnen, die Standardisierung und Qualifizierung der Apparaturen voranzutreiben, da es grosse Abweichungen von einem System zum anderen gab. Im Laufe der Jahre hat sich die Freisetzungsprüfung im Sinne der Arzneimittelsicherheit, der Entwicklung von modifizierten Arzneiformen und in der Stabilitätsprüfung als unerlässlicher Test erwiesen.

Apparaturen

Die klassischen Apparaturen in der Wirkstofffreisetzung sind sicher die Drehkörbchen (Basket) und Blattrührer (Paddle)-Apparatur (siehe Abbildungen rechts). Sie eignen sich für feste orale Darreichungsformen wie z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees und Pellets sowohl in schnellfreisetzender als auch retardierter Form. Der Vorteil dieser

Apparaturen liegt in der weltweiten Standardisierung und Akzeptanz, sie sind einfach aufgebaut und robust. Zusätzlich existiert jahrelange Erfahrung mit diesen Geräten, und die meisten heute monografierten Methoden bedienen sich dieser Techniken. Weitere Apparaturen (Durchflusszelle, Paddle over Disk, Reciprocatingcylinders, usw.) sind ebenfalls monografiert und bieten Vorteile in punkto Prüfmediumwechsel, Simulation des Magen-Darm-Traktes oder bei Freisetzungen mit schlechter Wirkstofflöslichkeit. Die Erfahrung und Anerkennung weltweit sind hier jedoch deutlich geringer.

Qualifizierung

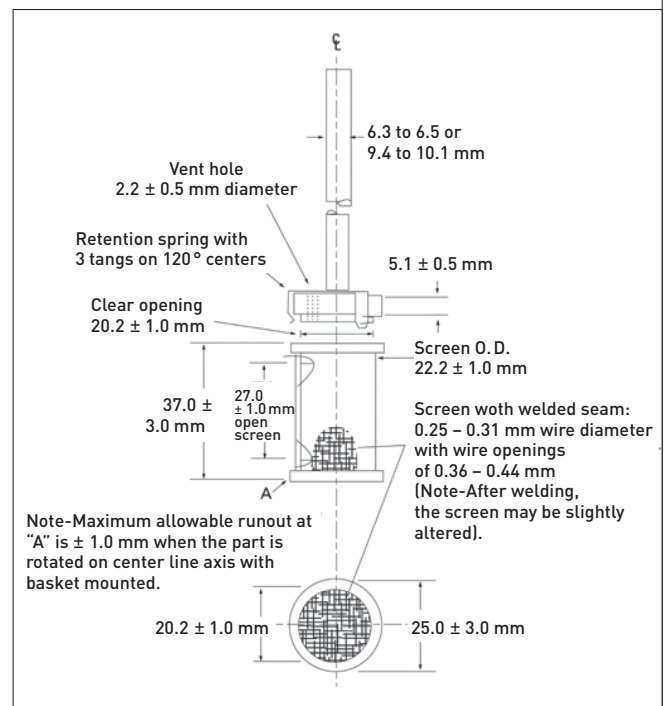
Freisetzungsapparaturen müssen für Prüfungen unter GMP qualifiziert werden. Einmalig bei der Erstaufstellung oder bei Standortwechsel des Gerätes ist dies die Installation Qualification, das heisst der Nachweis der ordnungsgemässen Installation und vollständigen Dokumentation (Arbeitsanweisungen, Handbücher, usw.). Daran anschliessend erfolgt die Operational Qualification, die Überprüfung der Geräteeigenschaften und Einhaltung der entsprechenden Spezifikationen. Im Fall von Freisetzungsapparaturen ist dies z.B. die Kontrolle der Apparaturmasse (Vessel, Blattrührer, Körbchen). Bei automatischen Systemen bedeutet die OQ hier einen erhöhten Aufwand, wie Dosiergenauigkeit oder Qualifizierung von Messfühlern. Abschliessend muss das System auf Gerätefunktionalität unter Betriebsbedingungen überprüft werden, die sogenannte Performance Qualification (PQ). Hier erfolgt für Freisetzungsapparaturen sowohl eine mechanische Kontrolle, wie die Einhaltung der Temperatur des Wasserbades oder auch die Einhaltung der Umdrehungsgeschwindigkeit und Unwucht der Rührer innerhalb

einer gewissen Toleranz, als auch die Überprüfung mit Kalibratortabletten gemäss USP (Prednison- und Salicylsäuretabletten). Die Verwendung der USP-Kalibratortabletten wird kontrovers diskutiert, da die Freisetzung dieser Tabletten hohen Schwankungen und äusseren Einflüssen unterliegt. So gibt es seit Oktober 2007 einen Entwurf der FDA zur rein mechanischen Kalibration von Freisetzungsapparaturen. [3] Die Requalifizierung der Geräte muss alle 6 Monate erfolgen und ist somit ein sehr kostenintensiver Punkt bei Freisetzungsprüfungen.

Methodenentwicklung

Zur Entwicklung einer Freisetzungsmethode kann man zunächst mit einer Standardmethode starten, z.B. für eine schnell freisetzende Tablette mit der Paddlemethode bei 50 UpM mit 0.1 M Salzsäure z.B. als Medium. Bei schwerlöslichen Wirkstoffen sollten von Anfang

an Lösungsvermittler berücksichtigt werden. Die Freisetzung wird von verschiedenen Grössen beeinflusst, dies kann der pH-Wert des Freisetzungsmediums, die Rührergeschwindigkeit, der Typ und/oder die Konzentration des Lösungsvermittlers oder aber auch die Art des eventuell zu verwendenden Sinkers sein. Bevorzugt sollte ein wässriges Freisetzungsmedium eingesetzt werden, das Volumen sollte zwischen 500 und 1000 ml betragen. Der pH-Wert des Mediums liegt idealerweise zwischen 1 und 6.8 und in jedem Fall nicht höher als 8. Ebenfalls zu beachten ist die empfohlene Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 bis 100 UpM, keinesfalls sollte die gewählte Methode 150 UpM überschreiten. [4] Zur Eignungsprüfung der Methode ist es auch im Zuge später folgender Stabilitätsstudien sehr hilfreich, eine «gute» und eine «schlechte» Tablettencharge zu haben, denn die gewählte Methode sollte auf jeden Fall



Basketapparatur [2].

diskriminierend sein. So kann z.B. durch den pH-Wert des Mediums sowohl die Löslichkeit der Aktivsubstanz beeinflusst werden als auch eventuell gute von schlechten Tablettenchargen unterschieden werden. Bei der Auswahl des Lösungsvermittlers sollte darauf geachtet werden, dass die «Sink-conditions» erreicht werden, jedoch nicht unnötig viel hinzudosiert wird, da dadurch die Tablettenmatrix beeinflusst werden kann. Es kann auch bei gut löslichen Wirkstoffen sinnvoll sein, sehr kleine Mengen Lösungsvermittler einzusetzen, um Konglomeratbildungen zu vermeiden.

Ist eine Methode ausgewählt, sollte vor der analytischen Validierung die Robustheit der Freisetzungsmethode kontrolliert werden. Ist z.B. der Einfluss kleiner pH-Wertänderungen oder Salzkonzentrationen sehr gross, muss die Methode spezifiziert oder überarbeitet werden.

Methodenvalidierung

Ist die «geeignete» Freisetzungsmethode gefunden, steht spätestens vor Beginn klinischer



Die Dissolution-Apparatur ist ein zentrales Element bei Freisetzungsprüfungen.

Studien die analytische Validierung dieser Methode an. Die Validierung sollte nur auf qualifizierten Geräten (IQ, OQ, PQ) erfolgen und gemäss ICH-Guidelines [5] durchgeführt werden.

Wichtige Aspekte sind hier die Spezifität, die Linearität, die Richtigkeit und die Präzision der Messmethode. Bei dieser handelt es sich in den meisten Fällen um eine UV-spektroskopische

oder um eine HPLC-Methode. Je nach Methodenart gehören noch weitere Parameter wie die Robustheit oder Filterüberprüfungen zur Validierung dazu.

Schnellfreisetzende Tabletten werden sicher noch häufig auf manuellen Systemen freigesetzt. Jedoch ist es bei Retardtabletten oder modifiziert freisetzenden Tabletten grösser 8 Stunden Freisetzungzeit problematisch, diese auf manuellen Systemen durchzuführen. Die Freisetzung erfolgt hier meist auf halb- oder vollautomatischen Systemen. Hier kommt nun der Aspekt des Methodentransfers einer validierten Methode auf ein automatisches System hinzu.

Je nach verwendetem System sollte der Einfluss der Probenahmeinheit (Filtration, verändertes Strömungsverhalten), des Reinigungserfolges, der Verschleppung, Wirkstoffadsorptionen und spezifische Geräteparameter (z.B. Pumpzeiten) zusätzlich validiert werden.

zungen zum Einsatz. Bei modifiziert freisetzenden Tabletten müssen hingegen weiterhin mehrere Proben, oft über die Dauer von 24 Stunden, analysiert werden. Dies ist bei hohen Probenaufkommen während einer Stabilitätsstudie nur noch mit halb- oder vollautomatischen Systemen möglich.

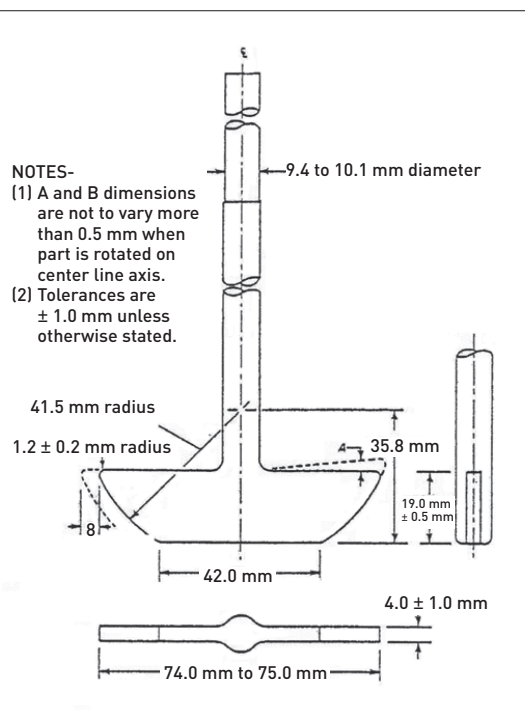
Spezialisierte Dienstleistungslaboratorien bieten deshalb die Entwicklung, Validierung und Routineprüfungen z.B. während Stabilitätsprüfungen an, sodass eigene Kapazitäten flexibel genutzt werden können.

Sandra Vierkötter
Ressortleiterin
Chromatographie Pharma

UFAG Laboratorien AG
Kornfeldstrasse 4
CH-6210 Sursee
Telefon +41 (0)58 434 43 00
Telefax +41 (0)58 434 43 01
E-Mail: sandra.vierkoetter@ufag-laboratorien.ch
www.ufag-laboratorien.ch

Literatur

- [1] The Dissolution Solutions Network, www.dissolutionsolutions.net
- [2] USP 31-NF 26, <711> Dissolution
- [3] Guidance for Industry, The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2-Current Good Manufacturing Practice, Draft Guidance, October 2007
- [4] FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products
- [5] ICH-Guideline, Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology



Paddleapparatur [2].

Von der Entwicklung zur Routine-/Stabilitätsprüfung

Während bei der Methodenentwicklung noch häufig Freisetzungprofile aufgenommen werden, kommen in der Stabilitätsprüfung bei schnell freisetzenden Tabletten (20–30 Minuten) oft nur noch Ein-Punkt-Freiset-