

DIENSTLEISTUNG DER UFAG LABORATORIEN AG

Massgeschneiderte Stabilitätstests für Pharmakunden

Was nützt eine Tablette, wenn sie nicht erst im Magen des Patienten, sondern bereits auf dessen Nachttisch zerfällt? Das drastische Beispiel verdeutlicht: Die chemische und physikalische Stabilität ist ausschlaggebend für die Wirksamkeit und Marktfähigkeit eines jeden Medikaments. Stabilitätsprüfungen bilden somit einen zentralen Bestandteil der pharmazeutischen Entwicklung. Ausgeführt werden sie von qualifizierten Analytikdienstleistern wie der UFAG Laboratorien AG in Sursee, die ihre Kunden mit massgeschneiderten Stabilitätstests unterstützt.

RALF MAYER

In Stabilitätsprüfungen wird untersucht, wie sich ein pharmazeutischer Wirkstoff bzw. ein fertiges Arzneimittel unter bestimmten Umgebungseinflüssen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Licht, pH usw.) während einer gewissen Zeitperiode chemisch, physikalisch oder mikrobiell verändert. Aus den Resultaten werden u. a. die empfohlenen Lagerbedingungen sowie die Haltbarkeit eines Medikaments abgeleitet. Stabilitätsstudien sind obligatorischer Bestandteil des Zulassungsverfahrens für neue Arzneimittel. Sämtliche Stabilitätstests beinhalten die Lagerung der Produkte unter definierten Klimabedingungen sowie die Entnahme und Analyse von Proben in protokollarisch festgelegten Zeitabständen. Prinzipiell unterscheidet man aber drei Arten von Stabilitätstests:

- **Stresstest:** Pharmazeutische Produkte (Wirkstoffe und Fertigprodukte) werden für relativ kurze Zeit extremen Bedingungen ausgesetzt, welche die Zersetzung beschleunigen.
- **Langzeitstudien:** Die Proben werden mindestens 12 Monate lang unter den empfohlenen Bedingungen gelagert. (Voraussetzung für die Registrierung und Zulassung neuer Arzneimittel.)
- **Intermediäre Stabilitätstests:** Die Proben werden Bedingungen ausgesetzt, die zwischen den Stresstest- und den empfohlenen Lagerbedingungen liegen. (Obligatorisch für Medikamente, die in tropischen Ländern vermarktet werden sollen.)

Stabilitätsprüfungen erfordern somit neben umfassenden pharmaanalytischen auch spezifisches logistisches Know-how sowie eine ausgefeilte Lagertechnologie, die nicht zuletzt auch viel Platz beansprucht. Mit dem Ziel, sich optimal auf ihre eigentlichen Kernkompetenzen zu konzentrieren, gingen forschende Pharmaunternehmen zunehmend



Dokumentation: Priska Spahr, Leiterin Stabilitätsprüfungen bei der UFAG Laboratorien AG, beim Ausfüllen eines Türöffnungs-Protokolls.

Bilder: ufag

dazu über, zertifizierte Labordienstleister mit der Planung und Durchführung von Stabilitätsprüfungen zu beauftragen.

Ein führender Anbieter von Stabilitätsprüfungen in der Schweiz ist die UFAG Laboratorien AG in Sursee. Um mit der steigenden Nachfrage seitens der Pharmabranche Schritt zu halten, hat UFAG die Lagerkapazitäten in ihrem vor rund vier Jahren in Sursee eröffneten neuen Stabilitätscenter sukzessive erweitert. Dem Stabilitätsprüfungs-Team unter der Leitung von Priska Spahr stehen derzeit 22 Klimakammern- und -schränke zur Verfügung. Die grösste von ihnen – eine im Jahr 2012 installierte Kühlkammer – umfasst eine Fläche von 130 Quadratmetern. Die Surseer Spezia-

listen sind nun nicht nur in der Lage, eine grosse Zahl von standardisierten Stabilitätstests gleichzeitig durchzuführen, sondern auch sehr flexibel auf Kundenwünsche einzugehen. Das Spektrum der Lagerbedingungen reicht von der Tiefkühlung bei -80°C und -20°C über die Lagerung bei verschiedenen Temperaturen zwischen 5°C und 60°C und relativen Luftfeuchtigkeiten (r.F.) zwischen 25 % und 75 %. In speziell ausgelegten Schränken werden zudem Freeze and Thaw Cycle Tests durchgeführt. Dabei durchlaufen Proben Gefrier- und Auftauzyklen, um beispielsweise zu testen, wie Arzneimittel auf extrem wechselnde Transportbedingungen reagieren.



Blick in das Stabilitätscenter der UFAG: In insgesamt 22 Klimakammern und -schränken werden pharmazeutische Produkte unter kontrollierten Bedingungen gelagert.

UFAG bietet ihren Kunden aus der Pharmabranche massgeschneiderte Stabilitätsprüfungen an. Dabei können die Anforderungen stark variieren. Zu berücksichtigen ist beispielsweise, in welchen Klimazonen ein neues Arzneimittel vermarktet werden soll. Für die Marktzulassung in Europa und Nordamerika sind beispielsweise Einlagerungen bei 25 °C / 60 % r.F. vorgeschrieben, während die für subtropische Gebiete bestimmten Produkte auch deutlich «heisseren» Bedingungen standhalten müssen. Die flexibel geschnürten Leistungspakete der UFAG reichen von der GMP-gerechten Einlagerung der Produkte im Kundenauftrag bis hin zur Planung und Durchführung kompletter Stabilitätsprüfungsprojekte. Diese umfassen u. a.:

- Projektplanung mit Kunden
- Entwicklung und Validierung der analytischen Testmethoden
- Einlagerung der Proben gemäss Protokoll (für Stresstests, Langzeitstudien, intermediäre Stabilitätstests)
- Analytische Tests in definierten Intervallen
- Dokumentation der Ergebnisse, Stabilitätsbericht.

«Unsere Kunden können darauf vertrauen, dass sämtliche Phasen eines Projekts kompetent und termingerecht umgesetzt werden», betont Alexander Oleschinsky, Leiter Kundenservice Pharma. Der wachsende Markterfolg untermauert diese Aussage. UFAG führt derzeit mehr als 700 Stabilitätsprüfungen für eine Vielzahl von grossen und kleineren Pharmaunternehmen durch. Die Tendenz ist weiter steigend. Methodenentwicklung, Methodvalidierung und Durchführung von Stabilitätsprüfungen sind Kernkompetenzen der UFAG Laboratorien AG. Eine umfassende Expertise besitzt das Unternehmen zudem im Transfer von kundeneigenen Methoden in den Surseer Betrieb.

«Der persönliche Kontakt zum Kunden wird bei uns grossgeschrieben», nennt Alexander Oleschinsky ein zentrales Erfolgskriterium. In der Regel sei gewährleistet, dass ein Auftraggeber über den gesamten Projektverlauf hinweg den gleichen Ansprechpartner hat. Als vorteilhaft für eine direkte, effiziente Kommunikation erweist sich nicht zuletzt die zentrale, verkehrsgünstige Lage der UFAG im Kanton Luzern. Besprechungen bei UFAG in Sursee oder beim Kunden kön-



Monitoring: Die Bedingungen in den Klimakammern/-schränken werden permanent überwacht.

nen jederzeit mit wenig Aufwand organisiert werden.

Dass UFAG sämtliche Compliance-Anforderungen international tätiger Pharmakunden erfüllt, lässt sich das Unternehmen regelmässig in Audits durch FDA (erstmalig im Jahr 2006), Swissmedic, SAS sowie in zahlreichen Kundenaudits bestätigen. Die jüngste (erfolgreiche) Re-Auditierung durch die Inspektoren der US-amerikanischen Food&Drug Administration (FDA) fand im Dezember 2014 statt. Als Leitlinie für die Durchführung von Stabilitätsprüfungen dienen den Surseer Spezialisten die ICH Richtlinien (ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) durch, welche unter anderem die Lagerung der Arzneimittel unter strengen GMP-Bedingungen vorschreiben.

Am Puls des Marktes

Die langjährige Erfahrung in der Planung und Durchführung von Stabilitätsstudien, die ausgebauten Lagerkapazitäten sowie das umfassende analytische Know-how des erfolgreichen Labordienstleistungsunternehmens erlauben es den UFAG-Experten, unmittelbar auf Veränderungen der Marktbedürfnisse zu reagieren. Ein markanter Trend besteht darin, dass Kunden zunehmend umfangreichere Stabilitätsstudien in Auftrag geben. Um wertvolle Entwicklungszeit zu sparen, möchten global ausgerichtete Pharmaunternehmen zum Beispiel in einer einzigen Stabilitätsstudie die Daten für die Zulas-

labotec 2015
6. & 7. Mai 2015 - Beaulieu - Lausanne

Stabilitätsprüfungen : Das Angebot der UFAG

Das Dienstleistungsspektrum der UFAG Laboratorien AG umfasst u.a. chemische, chemisch-physikalische, mikrobiologische und molekularbiologische Analytik in den Bereichen Pharma, Kosmetik, Medizintechnik, Lebensmittel und Agrarökologie. Das Unternehmen beschäftigt in Sursee etwa 110 geschulte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und arbeitet nach internationalen Qualitätsstandards. Eine zunehmend wichtige Rolle im Portfolio nehmen die Stabilitätsprüfungen ein, die UFAG für Pharmaunternehmen realisiert. Sie umfassen u.a.:

- **Planung von Stabilitätsstudien gemäss Kundenanforderungen** (vgl. Haupttext). Als Leitfaden dienen die ICH-Richtlinien Q1A-Q1F.
- **Stresstests mit Wirkstoffen:** Sie liefern dem Tester erste Informationen über das Stabilitätsprofil eines Wirkstoffs. Die Ergebnisse fliessen in die galenische Forschung und die Entwicklung und Validierung der Analysemethoden ein.
- **Stabilitätsprüfung – Vorformulierung:** Die Stabilität von verschiedenen Vorformulierungen (Wirkstoffe und Hilfsstoffe) wird in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen geprüft. Hauptziel ist es, die definitive Formulierung für das neue Arzneimittel zu bestimmen.
- **Stresstests mit Scale-up-Chargen:** Mit diesen Tests lässt sich u.a. die Haltbarkeit eines neuen Arzneimittels voraussagen. Sie sind unabdingbar für die Freigabe der Proben zu den klinischen Studien (Tests am Menschen) und überwachen die Stabilität während dieser klinischen Studien.
- **Stress- und Langzeittests mit Registrierchargen:** Die Tests werden an je drei repräsentativen Produktionschargen des Wirkstoffs und des Fertigprodukts durchgeführt. Die Stabilitätsstudie dauert mindestens 12 Monate, wobei Lagerbedingungen und Probenentnahme-Zyklen den Empfehlungen der ICH-Leitlinien entsprechen. Dabei wird die Haltbarkeit eines Arzneimittels – also die Dauer, in der es bei den empfohlenen Lagerbedingungen garantiert seine Spezifikationen behält – ebenso festgelegt wie die «re-test period» des Wirkstoffs – das heisst die Dauer, in der der Wirkstoff seine Spezifikationen behält und somit weiterverarbeitet werden darf.
- **Follow-up-Stabilitätsprüfungen:** Die Haltbarkeit eines neuen Medikaments wird mit maximal einem Jahr ausgewiesen. In Follow-up-Stabilitätsprüfungen, die für alle zugelassenen Arzneimittel obligatorisch sind, kann die Haltbarkeit auf maximal fünf Jahre heraufgesetzt werden. Ebenso kann die «re-test period» des Wirkstoffs bestätigt oder verlängert werden.

sungsanträge in verschiedenen Marktregionen (z.B. Europa, Nordamerika, Brasilien usw.) generieren. Für den Dienstleister UFAG bedeutet dies einen koordinativen Mehraufwand pro Projekt: Proben eines neu entwickelten Wirkstoffs bzw. Fertigprodukts müssen mitunter in sechs oder mehr Klimaschränken parallel gelagert werden.

Wie stabil ein Medikament ist, hängt massgeblich von seiner Verpackung ab. Die Marktzulassung eines Arzneimittels erfolgt deshalb immer in Verbindung mit der entsprechenden Primärverpackung. Auch hier geht der Trend zur Vielfalt. Das heisst, dass Pharmakunden verstärkt gleich mehrere Verpackungsformen in einer einzigen Stabilitätsstudie testen lassen. Ebenfalls reagiert hat UFAG auf das Kundenbedürfnis, Stresstests bei besonders extremen Bedingungen durchführen zu lassen. Während die ICH-Richtlinien 40°C/75% r.F. als extremste Lagerbedingung für Accelerated Studies empfehlen, werden nun häufig auch Einlagerungen bei 50°C/75% gefordert. «Auf Kundenwunsch haben wir auch bereits Stabilitäts-tests bei 60°C/75% vorgenommen», be-

richtet Priska Spahr, Leiterin Stabilitätsprüfungen bei der UFAG Laboratorien AG. Zwar sind Medikamente in der Praxis kaum derart extremen Bedingungen ausgesetzt, indes lässt mit solchen Stresstests sehr schnell ein erstes aussagekräftiges Stabilitätsprofil erstellen. Auch hier folgen die Auftraggeber der Devise: Zeit ist Geld.

Der erweiterte Umfang der einzelnen Stabilitätsstudien stellt auch die firmeneigene Analytik der UFAG Laboratorien AG vor wachsende Herausforderungen. «Deutlich gestiegen ist die Anzahl der Proben, die wir pro Untersuchungsauftrag an unsere Analytiklabors verteilen», erklärt Priska Spahr. Zu Engpässen kommt es in dem hochmodern ausgestatteten, straff organisierten Laborbetrieb der UFAG dennoch nicht. Hier werden die Proben auf sämtliche Veränderungen hin untersucht, die ein Medikament oder ein Wirkstoff im Laufe seines «Lebens» erfahren kann. So bilden Wirkstoffe ein potenzielles «Angriffsziel» für chemische Reaktionen wie beispielsweise Hydrolyse oder Oxidation, oder sie erfahren physikalische Veränderungen wie etwa einen Wechsel der Kristall-

form. Noch vielfältigere Angriffspunkte bieten galenische Zubereitungen, die aufgrund zahlreicher chemischer, physikalischer und mikrobiologischer Veränderungen ihre Spezifikation verlieren können. So sind Tabletten z.B. in Hinblick auf Wirkstoffgehalt, Bruchfestigkeit, Farbe, Geruch und Oberflächenbeschaffenheit zu untersuchen. Wichtige Messparameter sind zudem die Zerfallszeit und das Wirkstofffreisetzungprofil von Tabletten oder Kapseln unter Bedingungen, die die Umgebung im Verdauungstrakt simulieren.

Die für Stabilitätsprüfungen erforderliche Analytik führen die UFAG-Mitarbeiter quasi komplett im eigenen Labor durch, in Ausnahmefällen werden akkreditierte Partnerlabors mit der Durchführung einzelner Tests beauftragt, die nicht zu den Standardanforderungen gehören. Das in das LIMS System der UFAG integrierte «Stabi-Modul» (so die firmeninterne Bezeichnung) unterstützt den protokollgetreuen Ablauf der Stabilitätsprüfungen sowie die Dokumentation der Ergebnisse.

Sicherheit ist Trumpf

Was aber, wenn doch nicht alles nach Protokoll verläuft, und beispielsweise ein Stromausfall in einer Klimakammer zu einer nicht tolerierbaren Abweichung von der einprogrammierten Temperatur führt? «Unser Online-Überwachungssystem funktioniert sehr zuverlässig», erklärt Alexander Oleschinsky, «darüber hinaus verfügen wir über ein effizientes Notfallkonzept.» Datenlogger in jedem Klimaschrank bzw. in jeder Klimakammer übermitteln permanent die Temperatur- und Feuchtwerte. Sollten die Werte gewisse Toleranzgrenzen (die bei UFAG noch enger gefasst sind als in den ICH-Richtlinien vorgeschlagen) überschreiten, alarmiert das System automatisch den gesamten involvierten Personenkreis – unter anderem via Telefon und via E-Mail. Falls eine Störung nicht rechtzeitig behoben werden kann, stehen für alle betroffenen Chargen Ausweichlagerplätze zur Verfügung. Ergänzt wird das Online-Monitoring durch regelmässige Vor-Ort-Kontrollen sowie durch manuelle Aufzeichnungen wie etwa Türöffnungsprotokolle. ■

KONTAKT
UFAG Laboratorien AG
CH-6210 Sursee
Telefon 058 434 43 00
service@ufag-laboratorien.ch
www.ufag-laboratorien.ch