





Blick aufs Ganze

GMP-Analytik pharmazeutischer Wirkstoffe
und Arzneimittel in der Praxis

Dr. Franz Rudolf Kunz, AQura GmbH, Hanau

Die Richtlinien der „guten Herstellungspraxis“ (Good Manufacturing Practice, GMP) sind heutzutage die Basis für jegliche Produktion und Vermarktung von pharmazeutischen Wirkstoffen (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) und Arzneimitteln. Umfangreiche Qualitätsmanagementsysteme dokumentieren und kontrollieren Produktionsabläufe und -umgebung und nicht zuletzt die analytische Qualitätskontrolle. Am Ende dieses Prozesses vermittelt eine Fülle von Zahlen und Fakten Qualität und Performance der hergestellten Produkte. Das ist Stand der Technik. Die Praxis zeigt aber auch, dass die analytischen Zahlen oft noch viel mehr Informationen enthalten, die den Blick auf das „Ganze“ merklich beeinflussen können.

Intellektuelle Herausforderung

Jede moderne und leistungsfähige Analytik muss innerhalb kürzester Zeit mit größtmöglicher Empfindlichkeit hochpräzise Messdaten nach exakt vorgegebenen Methoden und Richtlinien liefern. Die Prozesse werden in allen Details dokumentiert und müssen für jeden Prüfer verständlich und rückverfolgbar sein. Es ist nicht übertrieben, heutzutage von einer „gläsernen“ Qualitätskontrolle zu sprechen. Dennoch stellt sich die Frage, ob auch immer das Richtige getan wird oder ob die Abläufe nicht doch noch verbessert werden können. Wie lässt es sich sonst erklären, dass eine Vielzahl von Kursen und Konferenzen zu Themen wie Labroptimierung (Lean Lab), „richtig“ validieren und qualifizieren, Controlling in einem Analytiklabor, Kosten- und Effizienzmanagement bis hin zur Etablierung des papierlosen Labors angeboten werden. De facto bedeutet das: Die analytischen Laboratorien leiden immer mehr unter einer zunehmenden Last von Aufgaben und suchen Auswege aus dieser Situation.

Validieren und Dokumentieren gehen über Probieren

Einer der wichtigsten Punkte ist die deutliche Zunahme der Dokumentationspflichten. Nicht mehr die eigentliche Analytik steht im Vordergrund, sondern Validierung und Verifizierung der Analysenmethoden, Qualifizierung des Personals und der Messgeräte und dokumentierte Datenauswertungen wie z. B. Out-of-Trend (OOT)- oder Out-of-Expectation (OOE). Dies spiegelt sich auch in den Kunden- und Behördenaudits wider, denn an der Analytik der im Markt etablierten Produkte hat sich über die Jahre hinweg kaum etwas geändert. Eigentlich waren in der Vergangenheit Personal und Messgeräte auch schon immer qualifiziert, was aber anhand anderer Kriterien als bewiesen galt, z. B. Plausibilität der Messergebnisse oder ganz allgemein mit analytischem Fachverstand.

Heute muss jeder Arbeitsschritt schriftlich dokumentiert sein und im Falle der geringsten Abweichungen mindestens eine OOT-Untersuchung eingeleitet werden. Diese Betrachtungen sind dann sehr aufwändig, wenn gemäß der ICH-Richtlinie Q 3A (R) „Impurities Testing Guideline: Impurities in New Drug Substances“ unbekannte Verunreinigungen auf „Reporting Threshold“ – oder „Identification- oder Qualification-Threshold“ – Niveau analysiert werden. Beträgt beispielsweise die tägliche Medikamenteneinnahme 2 g und mehr, so liegt der „Reporting Threshold“ für die Verunreinigungen bei

0,03 % und „Identification and Qualification Threshold“ bei 0,05 %. Kritisch wird es, wenn die Leistungsfähigkeit der Untersuchungsmethode dies gar nicht zulässt, weil z. B. die Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantitation) bei 0,10 % liegt oder die Reproduzierbarkeit an der Bestimmungsgrenze $\pm 0,08\%$ beträgt, was für ein chromatografisches Verfahren durchaus schon sehr gute Verfahrenskenngrößen sind. Die Praxis zeigt, dass dieser Fall keine Ausnahme ist und in der Folge mit Ergebnissen gearbeitet wird, die nicht belastbar sind und keinerlei Rückschlüsse z. B. auf kritische Prozessparameter zulassen. Weiterhin bleibt bei chromatografischen Bestimmungsmethoden auch vielfach die Frage nach den k' -Werten (Kapazitätsverhältnis oder Retentionsfaktor) der Komponenten unbeantwortet, denn im Normalfall werden nur die relativen Retentionszeiten zur Peakidentifikation herangezogen. Das hat zur Folge, dass unter Umständen Peaks mit k' -Werten < 1 ebenfalls betrachtet und ausgewertet werden, was eigentlich nicht zulässig ist, was aber bisweilen Behörden auch nicht zu wissen scheinen.

In Summe bedeutet das: Es wird im ungünstigen Fall mit einer Unmenge an dokumentierten Tätigkeiten und Ergebnissen eine vermeintliche Sicherheit erzeugt, die in Wirklichkeit nicht gegeben ist. Allzu oft wird vergessen, dass ein chromatografisches oder spektroskopisches Verunreinigungsprofil lediglich ein Fenster darstellt, durch das ein Wirkstoff unter einem bestimmten Blickwinkel betrachtet wird. Nur die Auswertung aller analytischen Daten in ihrer Gesamtheit und im Kontext mit essenziellen Probeninformationen ermöglicht eine zielgerichtete Qualitätskontrolle. Gerade wenn nicht klar ist, ob die vorgeschriebenen Synthesewege eingehalten worden sind oder die Transportbedingungen den Substanzigenschaften entsprechen, dann sollte die normale Routineanalytik mit zusätzlichen, geeigneten Prüfverfahren erweitert werden. In der Praxis sind dies z. B. Multi-kernresonanz-Messungen, alternative chromatografische Prüfverfahren insbesondere mit MS- (Massenspektrometrie) Kopplungen oder kapillarelektrophoretische Techniken. Doch dazu fehlen dann allzu oft die Ressourcen oder die Flexibilität und das Wissen um Alternativen.

Sind unsere Arzneimittel sicher?

Wie nötig dies im Zeitalter der multinationalen Medikamente [1, 2] ist, zeigt die vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) veröffentlichte Zahl der analysierten illegalen Arzneimittel, die 2011 mit 1.122

Fällen beziffert wurde. 2006 waren es noch 123 und 1996 gerade mal 50 Fälschungen, die entdeckt wurden. In Afrika [1] oder Asien ist die Situation noch viel prekärer. In der „China Daily“ vom 03.02.2012 war unter der Überschrift „Drugs cut costs, but heighten the risks; poor cancer patients turning to Indian copies from illegal traders“ der Kommentar eines Leukämiepatienten zu lesen: „If I had the money, I'd definitely buy the legal drug, as it's more secure. Poor patients have no other choice“. Dies ist umso bedeutender, da in China jährlich im Durchschnitt 1,8 Millionen Menschen an Krebs sterben. Wie es mit der Qualität von Syntheserohstoffen und Wirkstoffen aussieht, die global gehandelt werden, darüber kann nur spekuliert werden.

Neue Methoden und Vorgehensweisen braucht das Land

Das ist leichter gesagt als getan, denn abgesehen von den wirtschaftlichen Aspekten ist es so einfach nicht möglich, von den in den Arzneibüchern vorgeschriebenen Methoden abzuweichen, diese zu ergänzen oder durch neue effektivere zu ersetzen, denn das GMP-System setzt Veränderungen jeglicher Art hohe Einstiegsbarrieren entgegen. Zunächst muss eine neue Methode vollständig nach ICH Q(2) R1 validiert sein und dann muss die Vergleichbarkeit mit der etablierten Methode gezeigt werden. Dies ist primär kein Problem, aber in der Praxis fällt auf, dass der Umfang dieser Arbeiten immer weiter ansteigt. Neu ist z. B., dass im Zusammenhang mit der Robustheitsprüfung nun auch Elemente einer Versuchsplanung, bekannt unter den Begriffen „Quality by Design, Six Sigma“ oder „Dry Lab“, gewünscht sind. Wurde in der Vergangenheit das so genannte Triangel- bzw. Prisma-modell [3, 4] im Rahmen der Methodenentwicklung gelegentlich mal benutzt und die „Robustness“ durch eine Expertenaussage abgedeckt, wird jetzt konkret nach einem Plan oder einem Programm mit entsprechenden Auswertungen gefragt. Bei dem Vergleichbarkeitstest sieht es ähnlich aus. Früher genügte zum Beweis die vergleichbaren Ergebnisse der Analyse von mindestens drei repräsentativen Produktchargen und die Methode konnte in Kraft gesetzt werden. Heute muss dies im Rahmen einer kompletten Stabilitätsstudie bewiesen werden, die vielleicht drei oder auch vier Jahre dauert. Zuletzt steht dann noch die Änderung der Zulassungsdossiers in beliebig vielen Ländern an, was vom Arbeitsaufwand her eher eine abschreckende Wirkung hat. Fazit: Wenn der Leidensdruck nicht überaus groß ist, bleiben neue Methoden das Insiderwissen von wenigen Experten,



Franz Rudolf Kunz, geb. 1958, absolvierte Diplom-Chemiestudium und Promotion an der Universität des Saarlandes (Saarbrücken) in den Fachbereichen Chemie bzw. Pharmazie und biologische Chemie. 1988 trat er in die analytische Abteilung der Forschung Organische Chemie der damaligen Degussa AG ein und befasste sich intensiv mit der Entwicklung analytischer und präparativer flüssigchromatografischer Trennverfahren für organische Substanzen. Seit 9 Jahren leitet er diese Arbeitsgruppe mit 40 Mitarbeitern in der AQura GmbH, dem analytischen Kompetenzzentrum von Evonik Industries. Schwerpunkte seiner Arbeit sind Chromatografie und organische Analytik im Rahmen der Qualitätskontrolle pharmazeutischer Wirkstoffe in Entwicklung und Produktion.

das nur intern zur zusätzlichen Sicherheit genutzt wird. Die Allgemeinheit profitiert davon nicht. Hier wäre es sehr empfehlenswert, über ein Infoportal nachzudenken, in dem nach Expertenprüfung Methodenverbesserungen oder -ergänzungen zu finden sind, die im Bedarfsfall schnell unterstützendes Fachwissen liefern.

Der Wägeprozess – ungenutztes Potenzial

Andere Dinge, die nur die Arbeitsabläufe im Labor betreffen, sind sicherlich weniger spektakulär, können aber auch die Effizienz eines analytischen Labors mit

Tab. 1 Standardgrenzwerte für die Konzentration von (Schwer-)Metallen in Medikamenten und Hilfsstoffen
(Quelle: Zweite Anlage zu USP 35-NF 30, <232> Elemental Impurities – Grenzwerte)

Element	Grenzwerte für die Konzentration (µg/g) bei oral eingenommenen Medikamenten mit einer maximalen Tagesdosis von ≤10 g / Tag	Grenzwerte für die Konzentration (µg/g) bei parenteralen Medikamenten mit einer maximalen Tagesdosis von ≤10 g / Tag	Grenzwerte für die Konzentration (µg/g) bei inhalativen Medikamenten mit einer maximalen Tagesdosis von ≤10 g / Tag
Kadmium	2,5	0,25	0,15
Blei	0,5	0,5	0,5
Anorganisches Arsen	0,15	0,15	0,15
Anorganisches Quecksilber	1,5	0,15	0,15
Iridium	10	1,0	0,15
Osmium	10	1,0	0,15
Palladium	10	1,0	0,15
Platin	10	1,0	0,15
Rhodium	10	1,0	0,15
Ruthenium	100	10	1,5
Chrom	*	*	2,5
Molybdän	10	1,0	25
Nickel	50	5,0	0,15
Vanadium	100	10	30
Kupfer	100	10	7

* **Gesundheitlich unbedenklich**

beeinflussen. Als Beispiel sei hier der Wägeprozess genannt. Bei den heutigen modernen Waagen ist es nicht mehr notwendig, arbeitstäglich die Funktionsfähigkeit durch manuelles Auflegen eines zertifizierten Kalibriergewichtes zu überprüfen. Unter der Berücksichtigung automatischer Kalibriervorgänge und einer entsprechenden Risikobetrachtung kann wertvolle Arbeitszeit ohne Qualitätseinbußen eingespart werden. Die Realität in den Kontrolllaboratorien ist meistens eine andere.

Selektive Spurenbestimmung aller Schwermetallverunreinigungen

Am 01.12.2012 war es nun endlich soweit: Die lange Diskussion um die Kapitel „Elemental Impurities“ <232> und <233> der USP (United States Pharmacopeia) fand ein Ende und die Novellierung trat zu diesem Termin mit einer Übergangsfrist bis zum 01.05.2014 in Kraft.

Das bisherige Kapitel Schwermetalle <231> mit der kolorimetrischen Schwermetallsulfidbestimmung ist entfallen und wurde durch eine ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) oder ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy) ersetzt. Diese modernen Techniken spiegeln den Stand der Technik wider und ermöglichen erstmals, alle (Schwer-) Metallverunreinigungen selektiv im Spurenbereich zu bestimmen. Dies war bislang mit dem Summenparameter-Test, der zudem auch nur die Elemente Blei, Quecksilber, Wismut, Arsen, Antimon, Zinn, Cadmium, Silber, Kupfer und Molybdän erfasste, nicht möglich. Jetzt wird die Liste der zu bestimmenden Elemente um Iridium, Osmium, Palladium, Platin, Rhodium, Ruthenium, Chrom, Nickel und Vanadium ergänzt und für alle Elemente werden dosisabhängige Grenzwerte definiert (siehe Tabelle 1). Die Methoden müssen substanzspezifisch verifiziert und arbeitstäglich mit geeigneten Referenzmaterialien überprüft werden. Welcher zusätzliche Aufwand mit den neuen Techniken verbunden ist, hängt auch hier von der Auswahl des Analysenkonzeptes mit Minimal-/Maximalanforderung bzw. Messfrequenz ab. Ob dann in Zukunft die selektive Erfassung potenzieller Schwermetallkontaminationen im Spurenbereich die dringend notwendige Verbesserung der Arzneimittelsicherheit positiv mit beeinflusst, bleibt abzuwarten.

Resümee

Ein modernes analytisches Labor zeichnet sich dadurch aus, dass die Ressourcen so geschickt eingesetzt werden, dass neben der Detailarbeit der Blick für das „Ganze“ nicht verloren geht, d.h., alle Arbeitsschritte stetig hinsichtlich Problemstellung, Stand der Technik und regulatorischer Vorgaben kritisch überprüft werden. Die rasante Entwicklung des globalen Pharmamarktes muss sich in Zukunft noch viel mehr in den Abläufen und Ergebnissen der Qualitätskontrolllaboratorien widerspiegeln.

■ franz-rudolf.kunz@aqura.de

Literatur

- [1] U. Holzgrabe, q&more 01/2011.
- [2] U. Holzgrabe, Pharm. Ztg 155, 1514 (2010).
- [3] L.R. Snyder und J.J. Kirkland: Introduction to Modern Liquid Chromatography, Wiley, New York, 1979.
- [4] Sz. Nyiredy, C.A.J. Erdelmeier, B. Meier, O. Sticher, GIT-Supplement 4/1985.