

Anpassung von Umgebungsüberwachung und -mapping an die FDA/ICH-Richtlinien für bessere Stabilitätstestverfahren



Risikominderung bei Stabilitätsanwendungen

Stabilitätstest- und -überwachungsverfahren stellen einen wichtigen Schritt in der Forschung, Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln dar. Sie beeinflussen die Produktion, Verpackung, Etikettierung und den Verkauf von Arzneimitteln. Die Schaffung genauer Umweltbedingungen im Rahmen eines Stabilitätstestverfahrens ist ein komplexer Prozess, jedoch ausgesprochen wichtig zur Einhaltung der von Regulierungsstellen wie der ICH oder der FDA festgelegten Standards sowie zur Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln.

Die Richtlinien zur Stabilitätsüberwachung für medizinische und pharmazeutische Produkte werden von der ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) formuliert. Die endgültige Richtlinie wurde in Europa, Japan und in

den USA übernommen. Darüber hinaus postuliert die FDA in 21 CFR Part 203, dass Hersteller, autorisierte Distributoren von Arzneimitteln und ihre Repräsentanten alle Arzneimittelproben so lagern und handhaben sollen, „dass deren Stabilität, Integrität und Wirksamkeit erhalten bleiben“, um sicherzustellen, dass die Arzneimittelproben frei von Verunreinigung, Beschädigung und Verfälschung sind.

Sind jedoch die im Rahmen eines Stabilitätstests erfassten Daten ungenau oder unvollständig, steht die Glaubwürdigkeit der Testergebnisse auf dem Spiel, was möglicherweise zu ernststen Haftungsproblemen und Verlusten führen kann. Hintergrundwissen zu den Grundmerkmalen von Sensoren, deren Kalibrierungsdetails sowie Kenntnisse über die Aufzeichnung und die Berichterstattung bei Testverfahren sind hilfreich bei der Entscheidung für ein System zur Durchführung genauer, lückenloser Stabilitätstests.

Genauigkeit der Sensoren: besonders wichtig bei Stabilitätstests

Mithilfe eines Datenloggers können Temperatur und Feuchte in einem bestimmten Betriebsbereich aufgezeichnet werden. Allerdings müssen auch andere Parameter berücksichtigt werden, da die erfassten Daten sonst nur die Bedingungen dieses Bereichs widerspiegeln. Ein genaueres Bild der Testumgebung entsteht durch Berücksichtigung der Einheitlichkeit von Bedingungen und Kalibrierungsungenauigkeit des verwendeten Messgeräts.

Zur Schaffung von Einheitlichkeit muss ein Mapping durchgeführt werden. Bezüglich der Kalibrierungsungenauigkeit der bei dem Mapping der Stabilitätskammer verwendeten Geräte sollte der Gerätehersteller die Temperaturschwankungen beim Kalibrierverfahren berücksichtigt haben. Bei Feuchtesensoren sollte bspw. vom Hersteller eine hochpräzise Temperaturkalibrierung bei jedem Datenlogger durchgeführt werden, bevor diese beim Mapping von Stabilitätsräumen eingesetzt werden. Durch die von den einzelnen Datenloggern gemessene Temperatur können dann die Schwankungen in der Kammer bei der Feuchtekalibrierung kompensiert werden, was die Fehlerquelle maßgeblich verringert.

Temperatur- und Feuchtesensoren

Da es sich bei der Temperaturkalibrierung um ein einfaches Verfahren handelt, ist die Temperatur ein leichter zu bestimmender Parameter für die Genauigkeit von Messungen. Die meisten Standard-Temperaturensoren bieten eine Messgenauigkeit von $\pm 0,10$ °C. Eine genaue Feuchtemessung ist komplexer, da bei erforderlichen Temperatur- und Feuchtezyklen der Feuchtesensor für diesen Bereich temperaturkompensiert werden muss.

Der Feuchtesensor muss von extrem hoher Qualität sowie korrekt kalibriert sein, da andernfalls die Messergebnisse schnell immer ungenauer und letztlich unbrauchbar werden. Die meisten Feuchtesensoren sind hochgradig instabil und verlieren ihre Messgenauigkeit ab dem Zeitpunkt, an dem sie Feuchte im Rahmen strenger Stabilitätstestverfahren ausgesetzt werden. Daher müssen Feuchtesensoren regelmäßig für die Umgebung kalibriert werden, in der sie eingesetzt werden, um den bei jedem Stabilitätstest auftretenden Sensordrift bezüglich der Messgenauigkeit zu verringern.

Kalibrierintervalle variieren je nach Sensortyp und Betriebsbedingungen (Temperatur- und Feuchtebereich, Luftverschmutzungen usw.). Bei Stabilitätsanwendungen sind Feuchtesensoren erforderlich, die über einen großen Bereich von Kalibrierpunkten hinweg kalibriert sind und bei denen alle Messgenauigkeitsfaktoren berücksichtigt wurden.

Vermeidung von Datenausfällen bei Stabilitätstests

Idealerweise sind die für die Überwachung der Testumgebungen verwendeten Datenlogger auch für die Validierung flexibel und stabil genug. Die regelmäßige Validierung von Stabilitätskammern soll gewährleisten, dass den Akzeptanzkriterien überall in der Kammer entsprochen wird, d. h., dass Temperatur und Feuchte in dieser gleichmäßig verteilt sind. Während die genaue Zahl der Sensoren von der Größe der Kammer abhängt, nutzen die meisten Validierungstechniker mindestens zehn Sensoren, bspw. ein Sensor in jeder Ecke und in der Mitte der Kammer oder drei Sensoren auf jeder Ablage. Früher wurden Temperaturmappings mit Thermoelementen durchgeführt. Dieser Sensor wurde jedoch weitgehend durch stabilere und genauere Thermistor-Datenlogger ersetzt, die oftmals auch über Feuchtesensoren verfügen. Die einfachste Option für das Mapping von Stabilitätskammern ist die Verwendung drahtloser Sensoren.

Ein großes Problem bei jedem Validierungsverfahren ist das Risiko von Datenausfällen während wichtiger Testverfahren. Datenausfälle treten auf, wenn die Datenerfassungssysteme aufgrund von Systemausfällen keine Daten aufzeichnen. Das führt zu Zeiträumen ohne Aufzeichnung von Temperatur- und Feuchtedaten.

Unabhängig von dem verwendeten System bzw. der verwendeten Methode (sowohl Messschreiber als auch zentralisierte Systeme haben diese Schwäche) besteht das potenzielle Problem von Datenausfällen.

Vermeidung von Datenausfällen zur Erfüllung der Richtlinien

Um das Risiko von Datenausfällen auszuschließen, werden bei den meisten Anwendungen zur Stabilitätsüberwachung Datenlogger eingesetzt, die über eine automatische Backup-Funktion verfügen, mit der eine zusätzliche Datenerfassung erfolgt. Jedes Gerät erfasst Daten unabhängig und verfügt über einen eigenen Speicher sowie eine eigene Stromquelle. Als primäres oder sekundäres Datenerfassungssystem können die Datenlogger mögliche Datenlücken aufgrund von Aufzeichnungsfehlern kompensieren.

Informationen zu den Richtlinien bei der Stabilitätsüberwachung und -validierung können im von der FDA, dem CDER, dem CBER und der ICH veröffentlichten Dokument „Guidance for Industry: Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products“ nachgelesen werden. In diesem soll definiert werden, welche Stabilitätsdaten in der Europäischen Union, Japan und in den USA erforderlich sind. Unter den allgemeinen Prinzipien dieser Richtlinie wird der Zweck der Stabilitätsprüfung definiert. Danach besteht die Notwendigkeit einer Beweiserbringung, wie sich die Qualität einer Arzneimittelsubstanz oder eines -produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums und unter dem Einfluss einer Anzahl von Umgebungsfaktoren, einschließlich Temperatur, Feuchte und Licht verändert.

Mögliche Ursachen von Datenausfällen bei Messschreibern:

- Kein Diagrammpapier oder keine Tinte mehr
- Stromausfall oder -unterbrechung
- Unerkannter Schaden am Aufzeichnungsmechanismus

Mögliche Ursachen von Datenausfällen bei zentralisierten Systemen:

- Stromausfälle
- Netzwerkfehler
- Kabelschäden
- Standortwechsel der Ausrüstung
- Systemviren
- Computerabsturz
- Fehlfunktionen von Gerätekomponenten
- Bedienfehler

Die Stabilitätsprüfung sollte auch dabei helfen, eine erneute Prüfperiode zu definieren und Speicherbedingungen für den bestimmten Lebenszyklus eines Arzneimittels zu empfehlen. Eine weitere Orientierungshilfe für Stabilitätsprüfungen ist die Weltgesundheitsorganisation, die im Rahmen ihrer Technical Report Series das Dokument „Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products Annex 2“ (Stabilitätsprüfung von aktiven pharmazeutischen Bestandteilen und pharmazeutischen Fertigprodukten, Anhang 2) veröffentlicht hat. Beide Richtlinien beschreiben wesentliche Prinzipien bei der Erstellung und Ausführung von Stabilitätsprüfprotokollen.

