



# Referenzsubstanzen

10. März 2015, Mannheim

- Anforderungen der Zulassungs- und Überwachungsbehörde
- Handhabung und Verwaltung von Referenzsubstanzen



Abb.: EDQM

## Lerninhalte

- Anforderungen an den Umgang mit Referenzstandards aus der Sicht der Überwachungsbehörde
- Die Bedeutung von Referenzsubstanzen aus Sicht der Zulassungsbehörde
- Etablierung und Kontrolle von Referenzsubstanzen des Europäischen Arzneibuchs
- Anforderungen an Primärstandards und deren Charakterisierung

## Referenten

Dr. Susanne Belz  
Ispra

Thomas Klein  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dr. Christian Kulinna  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Jürgen Martin  
BIPSO GmbH

Dr. Ulrich Rose  
Straßburg

Rico Schulze  
Landesdirektion Sachsen

## Zielsetzung

Dieses Seminar vermittelt Ihnen einen umfassenden Überblick über die sachgerechte Charakterisierung und Handhabung von Referenzsubstanzen. Erfahrene Referenten aus Behörden und Industrie erläutern,

- welche aktuellen Anforderungen die Zulassungsbehörde im Rahmen von Zulassungsverfahren an Referenzstandards stellt,
- worauf GMP-Inspektoren in Bezug auf den Umgang mit Referenzsubstanzen besonders achten,
- wie die Referenzsubstanzen des Europäischen Arzneibuchs etabliert, kontrolliert und verwaltet werden,
- auf welche Weise Primärstandards charakterisiert werden können und
- wie Management, Lagerverwaltung und -organisation von Referenzsubstanzen sinnvoll gestaltet werden können.

## Hintergrund

Referenzsubstanzen gehören zu den wichtigsten Arbeitsmitteln in einem pharmazeutischen Labor. In der täglichen Routine von Identitäts- und Reinheitsprüfungen sowie Gehaltsbestimmungen kommt ihnen eine besondere Bedeutung zu. Ihre Verwendung ist in vielen Arzneibuchmonographien für Ausgangsstoffe ebenso vorgeschrieben wie in firmeninternen Prüfverfahren für Zwischenprodukte oder Fertigarzneimittel.

## Zielgruppe

Zielgruppe dieses Seminars sind Leiter der Qualitätskontrolle, Laborleiter und Laboranten von Qualitätskontrollabteilungen in der pharmazeutischen Industrie, sowohl bei den Herstellern von Wirk- und Hilfsstoffen als auch von Fertigarzneimitteln. Weiterhin angesprochen werden Mitarbeiter aus den Bereichen Qualitätssicherung, Auftragsanalytik, analytische Entwicklung und Zulassung.

### Anerkannte GMP-Zertifizierung –



**Der GMP-Lehrgang**  
„Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“

Dieses Seminar wird für den GMP-Lehrgang „Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“ anerkannt. Durch Teilnahme an drei Seminaren des Lehrgangs erwerben Sie eine zusätzliche Qualifizierung, die über ein Zertifikat nachgewiesen wird. Mehr Informationen und weitere Seminare des Lehrgangs finden Sie unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com) in der Rubrik „GMP-Lehrgänge“.

## Programm

### Die Bedeutung von Referenzsubstanzen aus dem Blickwinkel der Zulassungsbehörde

- Definitionen
- Bedeutung von Primär-, Sekundär- und Arbeitsstandard
- Verwendung von Referenzsubstanzen zum Nachweis der richtigen Bestimmung bei Identitäts-, Reinheits- und Gehaltsbestimmungen
- Für die Zulassung relevante Vorschriften bezüglich Referenzsubstanzen
- Anforderungen an die Unterlagen im Zulassungsverfahren hinsichtlich Referenzsubstanzen

#### ICH Q7; Glossary

#### Reference Standard, Secondary

*A substance of established quality and purity, as shown by comparison to a primary reference standard, used as a reference standard for routine laboratory analysis.*

### Referenzsubstanzen aus Sicht der Überwachungsbehörde

- Umgang mit Referenzstandards
- Anforderung an Lagerung und Dokumentation
- Praxisbeispiele aus Inspektionen
- Anforderungen an die Analytik aus Sicht einer Überwachungsbehörde

### Charakterisierung von Primärstandards

- Anforderungen an einen Primärstandard
- Synthese
- Strukturbeweis der Molekülstruktur mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektroskopie, IR- und UV-Spektroskopie sowie Elementaranalyse
- Strukturaufklärung der Festkörperstruktur mittels Röntgenstrukturanalyse, kristalline Modifikation (Polymorphie)
- Reinheitsanalyse mittels HPLC, Verunreinigungsprofil
- Restlösemittel mittels GC
- Wassergehalt über Karl-Fischer Titration
- Schmelzpunkt und Trocknungsverlust mittels Thermoanalyse (DSC/TG)
- Anorganische Verunreinigungen (Schwermetalle, Sulfatasche)
- Gehalt
- Enantiomerenreinheit und Beweis der absoluten Konfiguration zusätzlich für chirale Substanzen



## Charakterisierung, Verwaltung und Auditierung von pharmazeutischen Referenzsubstanzen

- Prüfplanung, Prüfung und Freigabe
- Ergebnisübernahmen und Lieferantenqualifizierung
- Lagerung, Überwachung und Change Control
- Handhabung und Dokumentation
- Ablauf von Behördeninspektionen

## Referenzsubstanzen des Europäischen Arzneibuchs: Etablierung, Kontrolle und Verwaltung von CRS

- Primäre und sekundäre Standards
- CRS für Identifikationszwecke
- CRS für Suitability Tests
- Verunreinigungen und Degradationsprodukte als CRS
- Assay Standards, Ringversuche
- Monitoring
- Lagerung, Produktion, Verteilung

## Analytische Referenzstandards – Management und Distribution

- Definitionen (API, Nebenprodukte, Metaboliten)
- Beschaffung
- Dokumentation
- Packmaterialien, Etikettierung, Lagerung
- Lagerverwaltung und -organisation
- Datenbank
- Bestellung via Intranet/Versand
- Kundenorientierung
- Typische Probleme/Lösungsvorschläge



## Referenten

### Dr. Susanne Belz, JRC, Ispra

Frau Dr. Belz war von 1998 bis 2011 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn tätig. Zunächst arbeitete sie dort im Bereich Arzneimittelzulassung in der Abteilung „Pharmazeutische Qualität“. Von 2001 bis 2011 war sie Laborleiterin im Fachgebiet „Arzneibuch, Standardzulassung“ des BfArM und dort zuständig für den Bereich pharmazeutische Chemie sowie für alle Fragen zu Referenzstandards. Zurzeit ist Frau Belz im Joint Research Centre (JRC) der Europäischen Kommission in Ispra, Italien, tätig, wo sie sich mit der Validierung von alternativen Testverfahren zu Tierversuchen beschäftigt.



### Thomas Klein, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Herr Klein war zunächst im Entwicklungsbereich bei Hoechst, Hoechst Marion Roussel und Aventis tätig, wo er für die zentrale Verwaltung von Referenzstandards verantwortlich war. Herr Klein ist Leiter der Reference Standard Logistic Group bei Sanofi-Aventis in Frankfurt.



### Dr. Christian Kulinna, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach

Herr Dr. Kulinna ist Leiter der Gruppe Analytische Entwicklung, Wirkstoffe bei Boehringer Ingelheim Pharma in Biberach. Er ist verantwortlich für die analytische Charakterisierung neuer Wirkstoffe im Rahmen der präklinischen und klinischen Entwicklung.



### Jürgen Martin, BIPSO GmbH, Singen

Herr Jürgen Martin arbeitet seit 1993 bei Byk Gulden und war zunächst in der Abteilung Qualitätskontrolle tätig. Von 1998 bis 2005 leitete er das Referenzsubstanzlabor bei der Altana Pharma AG, danach die Laborgruppe für nichtsterile Produktionsanalytik bei der Nycomed GmbH. Derzeit ist Herr Martin Head of Quality Control bei der BIPSO GmbH (Bracco Group).



### Dr. Ulrich Rose, Straßburg

Dr. Rose ist seit 1991 im EDQM in Strasbourg tätig, wo er bis Mitte 2011 insbesondere für die Etablierung und das Monitoring der Referenzsubstanzen zuständig und darüber hinaus an der Ausarbeitung und Revision von Monographien beteiligt war. Seitdem ist er als Koordinator und Auditor für das Mutual Joint Audit-Programm des EDQM verantwortlich, in dessen Rahmen die amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen in Europa (OMCLs) auditiert werden. Im Rahmen der ECA (European Compliance Academy) ist er Mitglied der „Analytical Quality Control Group“.



### Rico Schulze, Landesdirektion Sachsen, Dresden

Pharmazeut seit 1995 mit einem zusätzlichen Abschluss in Betriebswirtschaft. Seit 2003 GMP- und GDP-Inspektor im Inspektorat Dresden, u. a. mit dem Schwerpunkt Überwachung patientenindividueller steriler Zubereitungen. Von 2009 bis Februar 2011 als Referent für Grundsatzfragen des Arzneimittel- und Apothekenrechts beim Sächsischen Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz. Leiter der behördlichen Arbeitsgruppe „Radiopharmaka“.



Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

Referenzsubstanzen (A 6)  
10. März 2015, Mannheim

\_\_\_\_\_  
Titel, Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Abteilung

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Telefon / Fax

\_\_\_\_\_  
E-Mail (bitte angeben)

Bitte reservieren Sie \_\_\_\_\_ EZ

Anreise am \_\_\_\_\_ Abreise am \_\_\_\_\_

Ich kann leider nicht teilnehmen und bestelle hiermit die Veranstaltungsdokumentation zum Preis von € 280,- zzgl. MwSt. und Versand.

Absender

CONCEPT HEIDELBERG  
Postfach 10 17 64  
Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

### Termine

Dienstag, 10. März 2015, 9.00 bis 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 8.30 bis 9.00 Uhr)

### Veranstaltungsort

Mercure Hotel Mannheim am Rathaus  
F7, 5-13  
68159 Mannheim  
Telefon +49(0) 621 33966 0  
Fax +49(0) 621 339699 2100

### Teilnehmergebühr

€ 890,- zzgl. MwSt. schließt ein Mittagessen sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

### Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com). Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen des Teilnehmers an. Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT HEIDELBERG möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 111,- (Stand 2014).

### Haben Sie noch Fragen?

#### Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter),  
Tel. +49(0) 6221/84 44 65,  
E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto:becker@concept-heidelberg.de).

#### Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Fr. Marion Weidemaier (Organisationsleitung),  
Tel. +49(0) 6221/84 44 46,  
E-Mail: [weidemaier@concept-heidelberg.de](mailto:weidemaier@concept-heidelberg.de).

### Allgemeine Geschäftsbedingungen

Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:

1. Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.
2. Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.
3. Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen Ersatzteilnehmer.

Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referentenänderungen vor. Muss die Veranstaltung seitens des Veranstalters aus organisatorischen oder sonstigen Gründen abgesagt werden, wird die Teilnehmergebühr in voller Höhe erstattet.

### Zahlungsbedingungen

Zahlbar ohne Abzug innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der Rechnung.

### Bitte beachten Sie!

Dies ist eine verbindliche Anmeldung. Stornierungen bedürfen der Schriftform. Die Stornogebühren richten sich nach dem Eingang der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheinens auf der Veranstaltung ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminargebühren fällig.

Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Januar 2012)

### Organisation

CONCEPT HEIDELBERG  
P.O. Box 10 17 64  
D-69007 Heidelberg  
Telefon +49(0) 62 21/84 44-0  
Telefax +49(0) 62 21/84 44 34  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)