



Referenzsubstanzen

19. März 2020, Mannheim



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

Lerninhalte

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

Referenten



Dr. Susanne Belz
Ispra



Thomas Klein
Sanofi-Aventis



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 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 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

Referenzsubstanzen aus Sicht der Überwachungsbehörde

- Standards im Focus von Zulassung und Marktüberwachung
- Chemikalien und Reagenzien in GMP-Guidelines
 - Terminologie, nebeneinander genutzt:
 - Referenzsubstanz – Ph.Eur.
 - Referenzmaterial – ISO 17025
- Primär- und Sekundär- oder Arbeitsstandards
- Qualifizierung von Standardmaterialien
- Anforderungen an die Analytik
- Praxisbeispiele aus Inspektionen

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, Sulfata-sche)
- 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

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 ist im Joint Research Centre (JRC) der Europäischen Kommission in Ispra, Italien, tätig, wo sie sich mit der Validierung von alternativen Testverfahren zu Tierversuchen beschäftigt. Zuvor war sie im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Laborleiterin zuständig für den Bereich pharmazeutische Chemie und Referenzstandards.



Thomas Klein, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Herr Klein ist Leiter der Reference Standard Logistic Group bei Sanofi-Aventis in Frankfurt und verantwortlich für die zentrale Verwaltung von Referenzstandards.



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

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



Jürgen Martin, BIPSO GmbH, Singen

Herr Martin ist Head of Quality Control bei der BIPSO GmbH (Bracco Group). Zuvor leitete er die Laborgruppe für nichtsterile Produktionsanalytik bei der Nycomed GmbH.



Dr. Ulrich Rose, Straßburg

Herr Dr. Rose ist stellvertretender Leiter des European Pharmacopeia Department am EDQM und an der Harmonisierung internationaler Arzneibücher beteiligt. Zuvor war 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.



Rico Schulze, Landesdirektion Sachsen, Dresden

Herr Schulze ist GMP- und GDP-Inspektor im Inspektorat Dresden, u. a. mit dem Schwerpunkt Überwachung patientenindividueller steriler Zubereitungen. Er ist Leiter der behördlichen Arbeitsgruppe „Radiopharmaka“.