

Saubere Sache

Validierung von Reinigungsverfahren bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel

Ob synthetische Arzneimittel oder Phytopharmaka – für beide gelten die gleichen Herstellbedingungen und gesetzlichen Grundlagen. Allerdings ist die Validierung von Reinigungsverfahren bei pflanzlichen Arzneimitteln besonders knifflig. Lesen Sie, wie Sie alle Klippen sicher umschiffen.

DR. HILDEGARD FLACH,
DR. HANS-GEORG ECKERT

Die Reinigungsvalidierung beweist generell, dass potentielle Kontaminanten in einem Herstellungsprozess durch geeignete Reinigungsverfahren wirkungsvoll unter einen vorgegebenen Grenzwert abgereinigt werden. Sie trägt damit zur Sicherung der Produktqualität des Arzneimittels bei. Allerdings ist die Reinigungsvalidierung (RV) im Rahmen der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel eine große Herausforderung für den Hersteller, da die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel zumeist von schwer spezifizierbaren Rohstoffen ausgeht, deren Qualität und Zusammensetzung von Charge zu Charge deutlich schwanken können. Im Gegensatz zu einem synthetischen Prozess sind die Ausgangsstoffe für Phytopharmaka heterogene Naturprodukte. Die Pflanzen oder Pflanzenbestandteile kommen zumeist direkt vom Feld und dürfen bis zu zwei Prozent Fremdstoffe enthalten. Ihre Eigenschaften werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Auswahl und Qualität sind von großer Bedeutung.

Die Produktionsabläufe sind oft historisch gewachsene Prozesse, für die keine dokumentierte Verfahrensentwicklung zur Verfügung steht. Entsprechend gering ist oft die Datenbasis für den Nachweis der Effizienz von Reinigungsverfahren. Die Abreinigung spezifischer Kontaminanten ist zumeist nicht ausreichend untersucht, Spezifität und Nachweisgrenzen der eingesetzten Testmethoden sind nicht definiert. Generell sind solche Daten auch schwer zusammenzustellen, weil Phytopharmaka



Bilder: gemplex

Die Reinigungsvalidierung stellt bei Phytopharmaka eine besondere Herausforderung dar, da die Qualität und Zusammensetzung von Charge zu Charge deutlich schwanken können.

in der Regel Stoffgemische enthalten, deren Identität nicht eindeutig bekannt und reproduzierbar nachzuweisen ist. Ist kein Identitätsnachweis möglich, kann über den TOC-Gehalt zwar eine indirekte Bestimmung durchgeführt werden, die dabei ermittelten Summenparameter repräsentieren jedoch nicht notwendigerweise den erwarteten pflanzlichen Stoff alleine. Hier sind dann weitere Untersuchungen notwendig, welche die eindeutige Herkunft des Kohlenstoffs belegen.

Eine weitere Besonderheit bietet die Herstellung homöopathischer Arzneimittel. Die Wirkstoffkonzentrationen der Verdünnungen liegen teilweise unter der Nachweisgrenze der eingesetzten Analysemethoden. Entsprechend anfällig sind diese Zubereitungen auf Verunreinigungen, die eventuell aus Prozessschritten stammen, bei denen Urtinkturen und Konzentrate bearbeitet werden. Um hier geeignete Akzeptanzkriterien zu definieren, werden umfassendes Prozesswissen und viel Erfahrung bei der Planung der Reinigungsvalidierung benötigt.

Grundvoraussetzungen für die RV sind gut entwickelte, beschriebene Reinigungsprozesse, qualifizierte Prozessanlagen und

geschultes Personal. Grundsätzlich erfolgt die Reinigungsvalidierung in den Prozessschritten Risikoanalyse, Validierungsplan, Durchführung, Ergebnisbericht.

Risikoanalyse als erster Schritt

Hierbei werden einzelne Parameter des Reinigungsprozesses in Bezug auf das Reinigungsziel untersucht. Risiken werden definiert und entsprechende Maßnahmen zu ihrer Beseitigung festgelegt. Dabei werden die hergestellten Produkte und die eingesetzte Ausrüstung mit einbezogen. Der Gesamtaufwand der Diskussion wird dabei durch Gruppenbildung (so genanntes „Bracketing“) eingeschränkt. Bei Produkten wird in jeder Gruppe eine repräsentative Leitsubstanz ausgewählt, die beispielsweise schwer abzureinigende Bestandteile enthält, eine geringe Löslichkeit, hohe Toxizität oder hohe Wirksamkeit aufweist.

Werden Anlagen zur Herstellung unterschiedlicher Arzneimittel verwendet, muss sichergestellt werden, dass kein Übertrag aus einer Charge in das Folgeprodukt stattfinden kann. Deshalb werden innerhalb der Risikoanalyse alle möglichen Kontaminanten betrachtet und bewertet. Als mögliche Kontaminationsquellen gelten u.a.:

Roh-, Hilfs- und Schmierstoffe, Zwischen- und Abbauprodukte, Medien- und Pufferbestandteile, Mikroorganismen (ggf. Endotoxine) und Reinigungsmittel.

Für jede realistisch mögliche Verunreinigung werden Akzeptanzkriterien festgelegt. Diese können von „visuell rein“ bis zur Festlegung konkreter Grenzwerte reichen. Diese Werte werden entweder erfahrungsbasiert definiert oder über Berechnungen hergeleitet. Letzteres kann über das „1/1000 Dosiskriterium“ oder die „10 ppm Methode“ erfolgen, wobei jedoch immer die Methode herangezogen wird, die den niedrigeren Grenzwert liefert. Bei der Betrachtung von Reinigungsmittelrückständen gilt der sogenannte MACO-Wert.

Überprüfung der Reinigung

Die in der Risikoanalyse ermittelten Maßnahmen bestehen zumeist in der Überprüfung des Reinigungserfolgs. Zur Bestimmung von Rückständen werden dabei direkte (der Wisch-Test, engl. Swab-Test) und indirekte Methoden (der Spültest, engl. Rinse-Test) zur Probenahme eingesetzt.

Die gängigsten Prüfparameter zur Messung von Kontaminationen sind TOC-Wert, pH-Wert, Leitfähigkeit, die Keimzahl und Endotoxine. Für einen spezifischen Produktnachweis werden häufig HPLC- oder DC-Verfahren benutzt.

Für den Nachweis von Rückständen pflanzlicher Herkunft eignen sich vor allem unspezifische Analysemethoden, die Summenparameter ausweisen. Der in den Substanzen enthaltene Kohlenstoff kann bevorzugt mit der TOC-Methode nachgewiesen werden, die sich als genereller Standard in der RV etabliert hat. Damit ist es möglich, auch unbekannte Pflanzenderivate indirekt nachzuweisen und so Aussagen über die



Die Validierung von Reinigungsverfahren ist eine wichtige Maßnahme, um die Produktqualität von Arzneimitteln zu sichern.

Qualität eines Reinigungsverfahrens zu treffen. Abhängig von Messgerät und Probenahme können sehr niedrige TOC-Konzentrationen und damit Nachweis-/Bestimmungsgrenzen von etwa 1/5 ppm bei Swab-Proben bzw. 10/50 ppb bei Rinse-Proben erreicht werden. Auch die quantitative Detektion definierter Substanzen ist generell möglich. Dazu müssen allerdings vorab Kalibrierfunktion und Wiederfindungsrate über Lösungen mit bekanntem Gehalt gezielt ermittelt werden. Die Wiederfindungsrate ist dabei ein Maß für die Güte des Messverfahrens. Der akzeptable Wertebereich liegt zwischen 70 und 120 Prozent.

Dokumentation ist Pflicht

Zur Dokumentation wird ein Validierungsplan erstellt, der neben den Prüfkriterien auch eine Reihe formaler Inhalte aufweisen muss. Nach der Freigabe des Plans folgt die Reinigungsvalidierung. Generell ist das strikte Einhalten der vordefinierten Akzeptanzkriterien in drei aufeinanderfolgenden Reinigungszyklen erforderlich, um die RV erfolgreich durchzuführen. Den Abschluss bildet danach ein formaler Bericht. In diesem Dokument werden die Ergebnisse unter Beachtung der Vorgaben aus dem RV-Plan aufgelistet und bewertet. In einer kurzen Zusammenfassung wird das Gesamtergebnis (im positiven Fall „das Erreichen des validierten Zustandes“) eindeutig ausgewiesen.

Fazit

Umschiffet man die geschilderten Unwägbarkeiten mit erprobten Lösungen und einer formalen und richtigen Dokumentation, dann bietet die Reinigungsvalidierung auch oder gerade bei pflanzlichen Arzneimitteln eine solide Grundlage für die Produktsicherheit.

Insbesondere der Patient, der ein pflanzliches oder homöopathisches Arzneimittel den chemischen Wirkstoffen der Schulmedizin vorzieht, wird dies maßgeblich zu schätzen wissen. ■

HINTERGRUND

Wie Pflanzen aufbereitet werden

- Der Herstellprozess beginnt üblicherweise mit der Isolierung der Wirkstoffe. Im klassischen Sinn gehören hierzu die Aufteilung der Pflanzenbestandteile in wirkstoffhaltige und restliche pflanzliche Bestandteile, die mechanische Zerkleinerung und die Extraktion durch Mazeration.
- Bei Letzterer werden die pflanzlichen Bestandteile einige Zeit der Einwirkung eines Lösemittels ausgesetzt, damit die Inhaltsstoffe der Pflanzenbestandteile in das Lösungsmittel übergehen.
- Wird dieser Prozess unter Erhitzen durchgeführt, spricht man von Digerieren.
- Finden mehrere Extraktionen hintereinander statt, handelt es sich um eine Perkolation.
- Es schließt sich die Aufkonzentrierung der Wirkstoffe an, die häufig mit spezifischen Aufreinigungsschritten verbunden ist. Daraus resultieren flüssige Arzneiformen, wie Extrakte, Tinkturen und Tropfen.
- Bei der Weiterverarbeitung entstehen dann halb feste (Salben, Gele und Cremes) oder feste Formen (Tabletten, Dragees oder Kapseln). Wirkstoffhaltige Pflanzenteile können jedoch auch getrocknet und z.B. direkt als Tee verwendet werden.

process.de

Zusätzliche Informationen
unter www.process.de

InfoClick
259164