

„Roter Faden“ Referenzsubstanzen

Vorbemerkung:

Das gemeinsam erarbeitete Konzept zum Thema Referenzsubstanzen wird als „roter Faden“ zur Anwendung im pharmazeutischen Prüflabor dienen. Die Qualifizierungskriterien für die Dokumentation einer Referenzsubstanz werden nur am Rande berührt. Ziel ist ein im GMP-Gesprächskreis Niedersachsen (GAA / Industrie) abgestimmter „Roter Faden“, von dem sich im Einzelfall eine geeignete Vorgehensweise ableiten lässt.

Regelwerke:

Grundlage sollte das Kapitel 5.12. Referenzstandards der Ph.Eur. sein.
WHO, Arzneibücher (Ph.Eur.), ISO
CPMP- und CPMP/ICH-Guidelines
EG-GMP-Leitfaden (Part II)
Kommentare zum CTD Format

Referenzsubstanz-Quellen:

Kommerzielle Lieferanten:	Phytolab, HWI, LGC/Promochem, Phytochem, Roth Karlsruhe, Sigma Aldrich, Mikromol	
Ph.Eur. (CRS)	Bezug: EDQM, Strasbourg, Internet: www.edqm.eu	
Chemische Referenzsubstanzen anderer Arzneibücher:	BP, USP	
Eigene Qualifizierung Primär-STD:	Dokumentationsinhalt: (wenn keine Daten vorhanden)	Allgemeine Merkmale Identität Reinheit Restlösemittel Wassergehalt

Anmerkung: Bis auf wenige Ausnahmen werden von den teilnehmenden Firmen keine eigenen Qualifizierungen durchgeführt. Werden Referenzsubstanzen von kommerziellen Anbietern mit entsprechender Dokumentation bezogen, ist eine Lieferantenqualifizierung zwingend notwendig.

Abgeleitete Arbeits-STD: Bezug auf Primärstandard

Wareneingang und Dokumentation

Vorbemerkung:

Der beschriebene Ablauf bezieht sich auf Standards kommerzieller Lieferanten, Arzneibuchstandards und Standards, die im Hause qualifiziert werden.

Prüfung von Lieferung und Dokumentation	Eingangskontrolle, Zertifikate
Erstellen einer Art Chargendokumentation	Erstellen einer Checkliste (Workflow) auf der Basis der Substanzeigenschaften
Freigabe für die interne Verwendung	Interne und externe Unterlagen werden zusammengeführt
	Freigabebelege

Lagerung

Vorbemerkung:

Referenzsubstanzen werden in Abhängigkeit von den Substanzeigenschaften lichtgeschützt und – wenn sinnvoll – mit Silica-Gel als Trockenmittel gelagert. Dabei wird auf die Herstellerempfehlung zurückgegriffen.

Lagerung tiefkalt	-70°C ± 5°C
Gefrierschrank	-20°C ± 5°C
Kühlschranklagerung	2 - 8°C
Lagerung 15 – 25 °C, RT	15 -25 °C

Eine Kontrolle der Lagertemperatur hat grundsätzlich zu erfolgen, zum Beispiel durch einen Daten-Logger.

Arbeitsgemeinschaft 3 Labor

Verwendungsnachweise

Sofern Referenzsubstanzen nicht dem Betäubungsmittelrecht unterliegen, ist ein Verbleibsnachweis nicht erforderlich.

Haltbarkeit und Verfall

Festlegung der Haltbarkeit	- entsprechend der Angaben im Lieferanten-Zertifikat - Laufzeiten sind eventuell aus dem Drug Masterfile abzuleiten - Für CRS Standards sind Haltbarkeiten aktuell unter edqm.eu abzurufen - Die Festlegung kann auch durch eine SOP geregelt werden
Retesting	- nach Ablauf der Haltbarkeitsfrist. Beleg, dass der Standard sich nicht verändert hat, dabei Festlegung eines Akzeptanzkriteriums, abhängig vom Verwendungszweck - Retest kann durch den Lieferanten erfolgen - Im Retest ermittelte Gehalte, die geringfügig über 100% liegen, können auf 100% gesetzt werden, wenn das begründet werden kann - Ergebnisse werden chargenbezogen dokumentiert - Für Identitätsstandards kann der Identitätsnachweis über einen Gehaltsstandard erfolgen

Handling von Zubereitungen der Referenzsubstanzen (Kalibrierlösungen)Vorbemerkung:

Es können unterschiedliche Verfahren gehandhabt werden.

Direkter Einsatz mit Untersuchungsprobe	Lösungen werden für den aktuellen Untersuchungszweck angesetzt und anschließend verworfen
Bevorratung der Kalibrierlösungen	- Lagerbedingung wird entsprechend der Referenzsubstanz festgelegt - Der Lösungsmittelverlust ist zu kontrollieren (Massekontrolle der Gebinde) - Lagerfähigkeit wird durch Retest belegt
Portionierung der Referenzsubstanz	Lagerung entsprechend der Herstellerangaben
DC Standards	Verwendung, bis sich das chromatographische Bild verändert oder Nebenflecke auftauchen

Verwendbarkeitsfristen müssen mehrfach, idealerweise an verschiedenen Chargen belegt werden können.

Sekundärstandards (Arbeitsstandards)

Arbeitsstandards	- Die Gehaltsbestimmung kann über in der Monographie beschriebene Methoden erfolgen - Die Identitätsbestimmung kann durch NMR-, FTIR-, IR-Vergleich mit CRS-Standard erfolgen. - Identitätsbestimmung bei Substanzen mit abgeklärter Identität auch durch Vergleich mit NMR-, FTIR-, IR-Spektren verschiedener Lieferanten.
------------------	---

Stand 27.10.09