

Inhaltsverzeichnis

Handbuch Validierung analytischer Verfahren (Band 1)

3	Übersicht BAH-Schriftenreihe „Qualitätssicherung“
5	Vorworte
7	Autoren
9	Inhaltsverzeichnis
17	Einleitung
19	Glossar

Teil 1: Interpretation der CPMP/ICH-Guideline Q 2 (R1) zur Validierung analytischer Verfahren

A. Hochleistungsflüssigchromatographie – HPLC

21	1. Identität
21	1.1 Ausgangsstoffe
21	1.1.1 Chemisch-synthetisch
22	1.1.2 Pflanzlich
22	1.1.2.1 Extrakt mit anerkanntem/n Wirkprinzip/ien
23	1.1.2.2 Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmitbestimmendem/n Inhalts- stoff/en (“active marker/s”)
23	1.1.2.3 Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip
24	1.2 Inprozesskontrolle
24	1.3 Fertigprodukt
24	1.3.1 Chemisch-synthetisch
24	1.3.2 Pflanzlich
24	1.3.2.1 Fertigprodukt mit Extrakt mit anerkanntem/n Wirk- prinzip/ien
27	1.3.2.2 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein aner- kanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmit- bestimmendem/n Inhaltsstoff/en (“active marker/s”)
30	1.3.2.3 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein aner- kanntes Wirkprinzip

33	2. Gehalt
33	2.1 Ausgangsstoffe
33	2.1.1 Chemisch-synthetisch
38	2.1.2 Pflanzlich
38	2.2 Inprozesskontrolle
39	2.3 Fertigprodukt
39	2.3.1 Chemisch-synthetisch
50	2.3.2 Pflanzlich
50	2.3.2.1 Fertigprodukt mit Extrakt mit anerkanntem/n Wirkprinzip/ien
54	2.3.2.2 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmitbestimmendem/n Inhaltsstoff/en (“active marker/s”)
61	2.3.2.3 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip
61	2.3.2.4 Stabilitätsuntersuchungen
62	3. Verunreinigungen
63	3.1 Ausgangsstoffe
63	3.1.1 Chemisch-synthetisch
63	3.1.2 Pflanzlich
63	3.2 Fertigprodukt
64	3.2.1 Chemisch-synthetisch
73	3.3 Verwendung relativer Responsefaktoren
73	3.3.1 Einleitung
76	3.3.2 Bestimmung des RRF

B. Dünnschichtchromatographie – DC

79	1. Identität
79	1.1 Ausgangsstoffe
79	1.1.1 Chemisch-synthetisch
80	1.1.2 Pflanzlich
80	1.1.2.1 Extrakt mit anerkanntem/n Wirkprinzip/ien
81	1.1.2.2 Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmitbestimmendem/n Inhaltsstoff/en (“active marker/s”)
81	1.1.2.3 Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip
82	1.2 Fertigprodukt

82	1.2.1	Chemisch-synthetisch
82	1.2.2	Pflanzlich
82	1.2.2.1	Fertigprodukt mit Extrakt mit anerkanntem/n Wirkprinzip/ien
85	1.2.2.2	Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmitbestimmendem/n Inhaltsstoffen/en ("active marker/s")
86	1.2.2.3	Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip
87	2.	Gehalt
88	3.	Reinheit
88	4.	Stabilitätsuntersuchungen
90	4.1	Stabilitätsprüfung des Analyten
90	4.1.1	Stabilität des Analyten vor der Chromatographie
91	4.1.2	Stabilität des Analyten während der Chromatographie
92	4.2	Plattenmaterial
92	4.3	Temperatur und Luftfeuchtigkeit
92	4.4	Mobile Phase
93	4.5	Derivatisierung
C. Titration		
95	1.	Gehalt Ausgangsstoffe
95	2.	Gehalt Fertigprodukt
95	2.1	Spezifität
98	2.2	Linearität
100	2.3	Arbeitsbereich
101	2.4	Richtigkeit
102	2.5	Präzision
102	2.5.1	Wiederholpräzision
104	2.5.2	Vergleichspräzision
106	2.6	Robustheit
106	2.7	Datenpool

D. Gaschromatographie – GC

- | | |
|-----|--|
| 107 | 1. Identität |
| 107 | 2. Gehalt |
| 107 | 2.1 Ausgangsstoffe |
| 107 | 2.1.1 Chemisch-synthetisch |
| 107 | 2.1.2 Pflanzlich |
| 108 | 2.2 Inprozesskontrolle |
| 108 | 2.3 Fertigprodukt |
| 108 | 2.3.1 Chemisch-synthetisch |
| 108 | 2.3.2 Pflanzlich |
| 108 | 2.3.2.1 Fertigprodukt mit Extrakt mit anerkanntem/n Wirkprinzip/ien |
| 108 | 2.3.2.2 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip, aber mit wirksamkeitsmitbestimmendem/n Inhaltsstoffen/en ("active marker/s") |
| 109 | 2.3.2.3 Fertigprodukt mit Extrakt ohne ein allgemein anerkanntes Wirkprinzip |
| 120 | 3. Lösemittel-Rückstände |
| 120 | 3.1 Ausgangsstoffe |
| 121 | 3.2 Fertigprodukt |
| 121 | 3.2.1 Chemisch-synthetisch |
| 132 | 3.2.2 Pflanzlich |

E. Freisetzungsuntersuchungen – Dissolution Testing

- | | |
|-----|-----------------------------------|
| 133 | Vorbemerkung |
| 134 | 1. Einleitung |
| 136 | 2. Validierungsmerkmale |
| 137 | 2.1 Spezifität |
| 137 | 2.1.1 Chromatographische Methoden |
| 138 | 2.1.2 Photometrische Methoden |
| 139 | 2.2 Linearität |
| 139 | 2.2.1 Schnell freisetzend |
| 140 | 2.2.2 Verlängert freisetzend |
| 142 | 2.2.3 Verzögert freisetzend |

142	2.3	Richtigkeit
142	2.3.1	Schnell freisetzend
142	2.3.2	Verlängert freisetzend
144	2.3.3	Verzögert freisetzend
144	2.3.4	Auswertung
144	2.4	Präzision
147	2.5	Bestimmungsgrenze
147	2.6	Robustheit
148	2.7	Datenpool

Teil 2: Etablierung (Handhabung und Charakterisierung von Referenzstandards für Arzneimittelprüfungen)

149	1.	Einleitung
150	2.	Begriffsbestimmungen / Erläuterungen
150	2.1	Referenzstandard
151	2.1.1	Primärer Referenzstandard
151	2.1.2	Arzneibuchstandard
151	2.1.3	Arbeitsstandard
151	2.2	Referenzmaterial
151	2.3	Interner Standard
152	3.	Anforderungen an und Verwendung von Referenzstandards
152	3.1	Primäre Referenzstandards
156	3.2	Arzneibuchstandards
156	3.3	Arbeitsstandards
161	3.4	Verunreinigungsstandards
162	3.5	Standardmuster von Drogen
162	3.6	Standardmuster von Drogenzubereitungen
163	3.7	Referenzstandards für Leitsubstanzen in pflanzlichen Arzneimitteln
163	3.8	Referenzstandards für Wirkstoffe in pflanzlichen Arzneimitteln
163	3.9	Referenzstandards für Verunreinigungen in pflanzlichen

	Arzneimitteln
163	3.10 Referenzstandards für die Instrumentenkalibrierung
164	4. Bereitstellung bzw. Beschaffung von Referenzstandards
164	4.1 Primäre Referenzstandards und Arbeitsstandards
164	4.2 Lagerung und Retesting

Teil 3: Systemeignungstests

165	1. Allgemeines
165	1.2 Vorgehen am Beispiel HPLC und GC
165	1.2.1 Beschreibung und Anwendungsmöglichkeiten geeigneter Systemparameter

Teil 4: Analytischer Verfahrenstransfer

171	1. Allgemeines
171	2. Durchführung
171	2.1 Verantwortlichkeiten
172	2.2 Vorbereitung
174	2.3 Durchführung der im Transferplan beschriebenen Aktivitäten
175	2.4 Archivierung

Teil 5: Revalidierung

177	1. Kreuzvalidierung / Verfahrensvergleich
177	2. Revalidierung

Anhang

- 189 Allgemeine Informationen zur Entwicklung von Wirkstofffreisetzungsverfahren
- 201 Beispiele für Validierungspläne:
- a) Gehaltsbestimmung der Wirkstofffreisetzung aus nicht schnell freisetzenden Arzneiformen
Bestimmung mittels HPLC / Photometrie
 - 205 b) Gehaltsbestimmung der Wirkstofffreisetzung aus schnell freisetzenden Arzneiformen
Bestimmung mittels HPLC / Photometrie
 - 209 c) Gehaltsbestimmung von Paracetamol in (*Name*) *Tablette*
- 215 Inhalte Validierungsbericht in Stichworten
- Beispiele für Akzeptanzkriterien für eine analytische Validierung im Rahmen
- 217 - von Gehaltsbestimmungen im Fertigprodukt (Gaschromatographie – GC)
 - 218 - von Gehaltsbestimmungen im Fertigprodukt (Titration)
 - 219 - einer gaschromatographischen Bestimmung von Lösemittel-Rückständen im Fertigprodukt
 - 220 - einer Bestimmung von Abbauprodukten im Fertigprodukt mittels HPLC