
Gerätequalifizierung – wirtschaftlich und leistungsfähig am Beispiel der HPLC



Fachgruppentagung DPhG
Jena im September 2009

Nomenklatur

- ~~■ Equipment Verification~~
- ~~■ Equipment Validation~~
- Equipment Qualification

- Analytical Instrument Qualification (AIQ)
 - Seit Einführung des USP <1058> in 2008

Wozu eigentlich die AIQ?

Manufacturers' SOPs

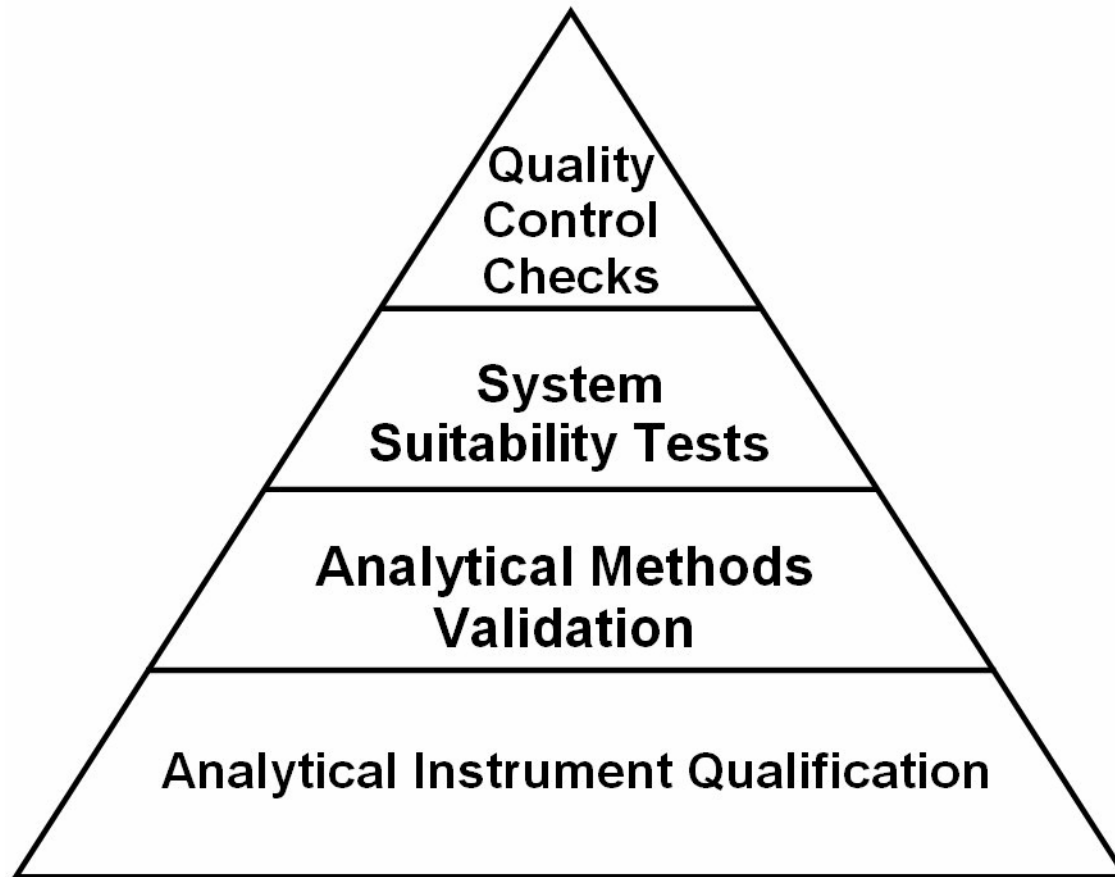


JP XIV

THE JAPANESE PHARMACOPOEIA

第十四改正 日本薬局方

Wozu eigentlich die AIQ?



AIQ Gliederung

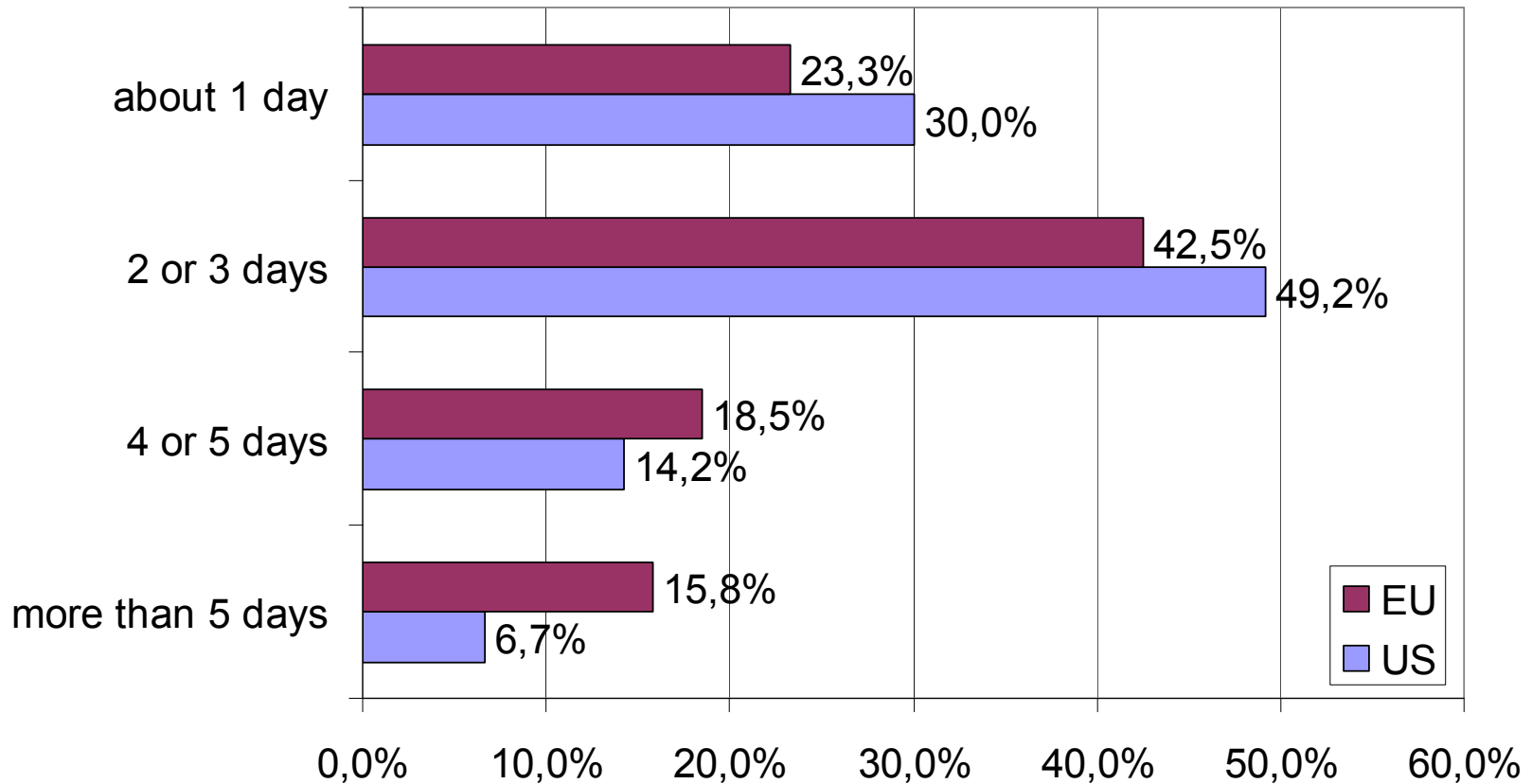
- Design Qualification (DQ)
- Installation Qualification (IQ)
- Operational Qualification (OQ)
- Performance Qualification (PQ)

Schwächen der „klassischen“ OQ/PQ

- Liefert nur eine Momentaufnahme der Systemleistung!
 - Was wenn ein Instrument die PQ nicht besteht?
- Kostenfaktor!
 - Qualifiziertes Personal oder externe Dienstleister
 - **Nutzungsausfall des Gerätes**

Durchschnittlicher Nutzungsausfall

2007 LCGC Magazine Survey Results: Downtime of Instruments During Calibration



Konzept der „kontinuierlichen“ PQ

- Durch Nutzung von Daten aus der Routineanalytik...
 - ...die Datenqualität verbessern.
 - ...die Ausfallzeit des Gerätes vermeiden oder zumindest stark minimieren.

System Tauglichkeits Test (Ph.Eur)

- „Prüfungen auf Systemeignung bilden einen wesentlichen Bestandteil der Methode und werden angewendet, um eine **angemessene Trennleistung** des Chromatographiesystems zu gewährleisten. **Effizienz, Massenverteilungsverhältnis, Auflösung, relative Retention** und **Symmetriefaktor** sind gewöhnlich angegebene Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Säule ...“ [Ph.Eur 5, Kap. 2.2.46, Systemeignung (Eignungsprüfung)]

System Suitability Test (USP)

- “System suitability tests are an integral part of gas and liquid chromatographic methods. They are used to verify that the **detection sensitivity**, **resolution** and **reproducibility** of the chromatographic system are adequate for the analysis to be done. The tests are based on the concept that **the equipment, ...constitute an integral system that can be evaluated as such.**”
[Second supplement, USP-NF 29, <621>]

Was ist zu überprüfen?

Manufacturers' SOPs

GMP

GMP

JP XIV
THE JAPANESE PHARMACOPOEIA

第十四改正 日本薬局方

Injektor	Präzision des Injektionsvolumens Linearität des Injektionsvolumens Injektions Carryover
Autosampler	Temperaturpräzision
Pumpensystem	Flußratenrichtigkeit Flußratenpräzision Proportionierung der mobilen Phase
Detektor	Wellenlängenrichtigkeit Detektorrauschen Detektordrift Linearität der Detektorantwort
Säulenofen	Temperaturpräzision

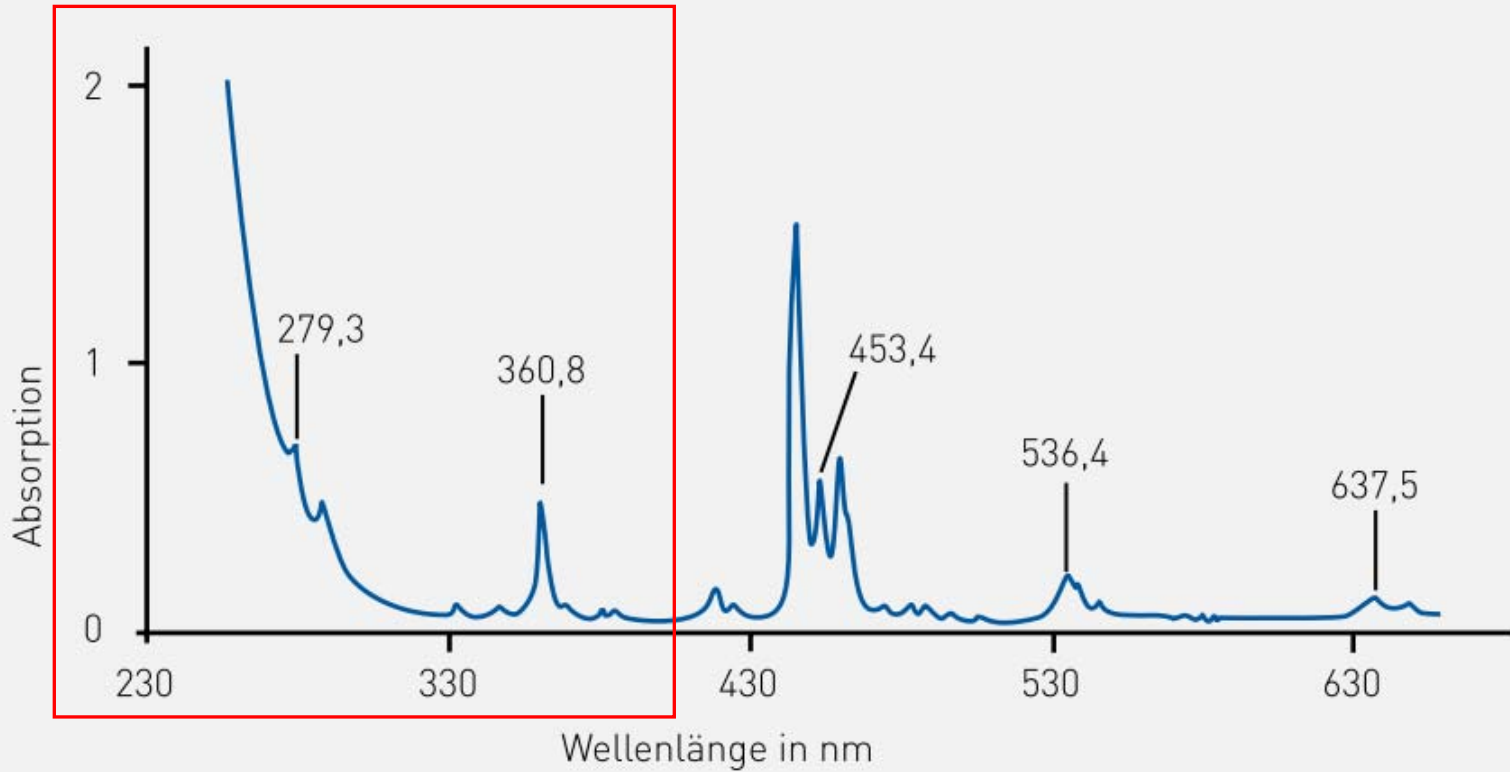
Informationen – aber wie?

- Über Retentionszeiten (t_R)
 - Flussraten Präzision
 - Funktion des Gradientenmischers
 - Präzision des Säulenofens
- Über Peakflächen (AUC)
 - Präzision des Injektionsvolumens
 - Linearität des Injektionsvolumens und der Detektorantwort
 - Injektions Carryover

Informationen – aber wie?

- Nicht über t_R oder AUC zu bestimmen
 - Flussraten Richtigkeit
 - Präzision des Autosampler Thermostaten
 - Wellenlängenrichtigkeit
 - Basislinien Rauschen und Drift
- diese müssen direkt bestimmt werden.

Wellenlängenrichtigkeit

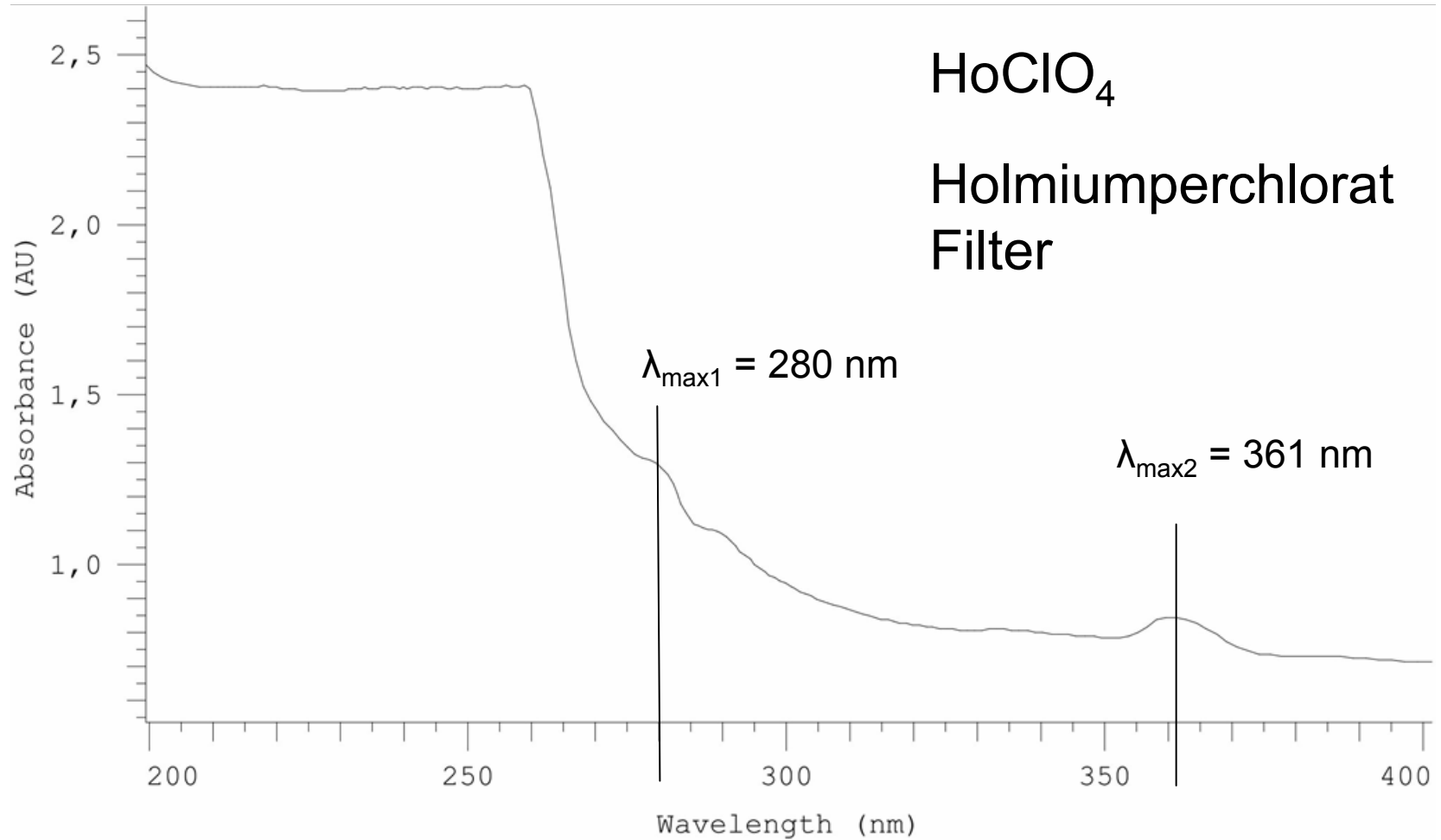


Typisches Spektrum eines Holmiumoxidglas-Filters

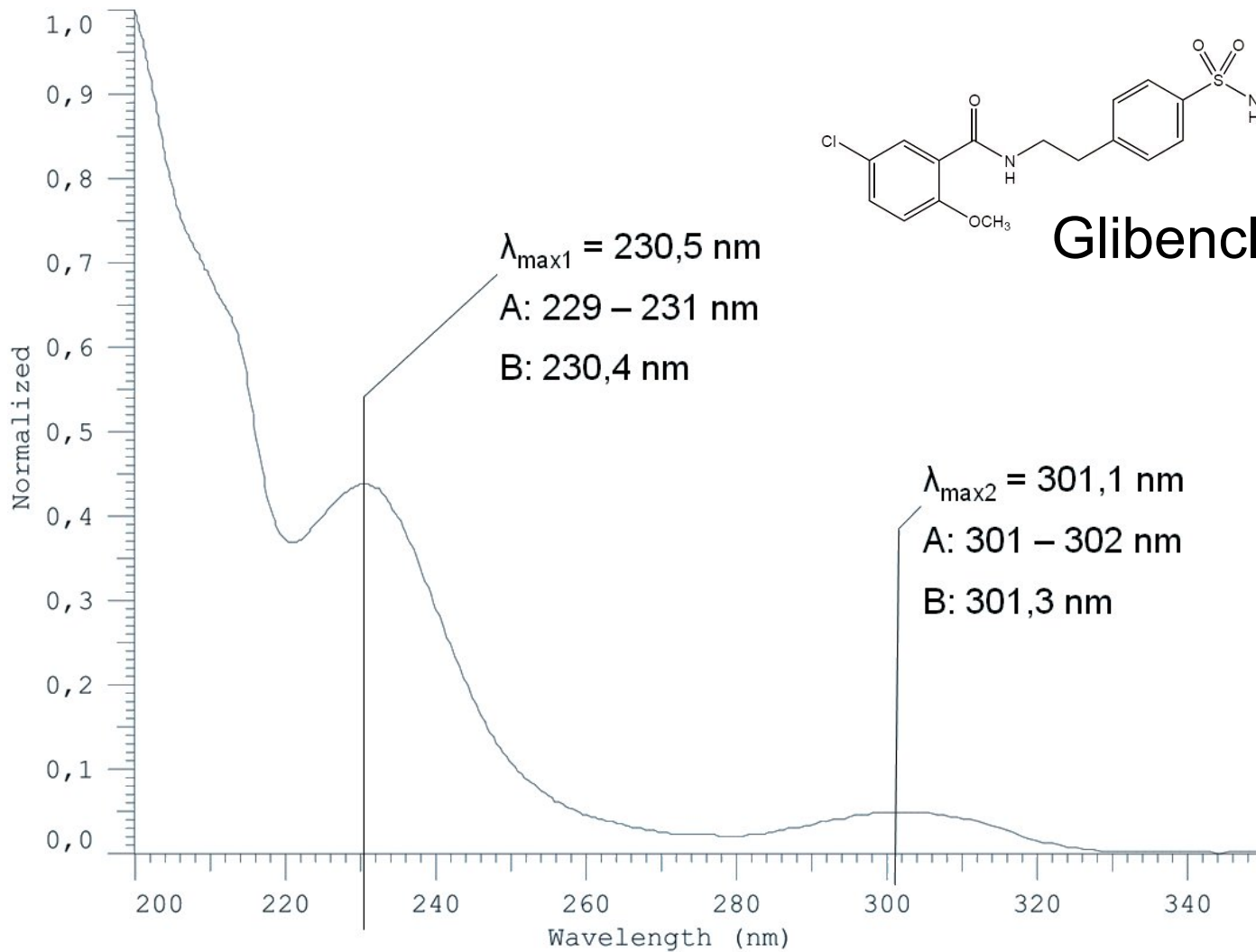
Wellenlängenrichtigkeit

HoClO₄

Holmiumperchlorat
Filter



Wellenlängenrichtigkeit

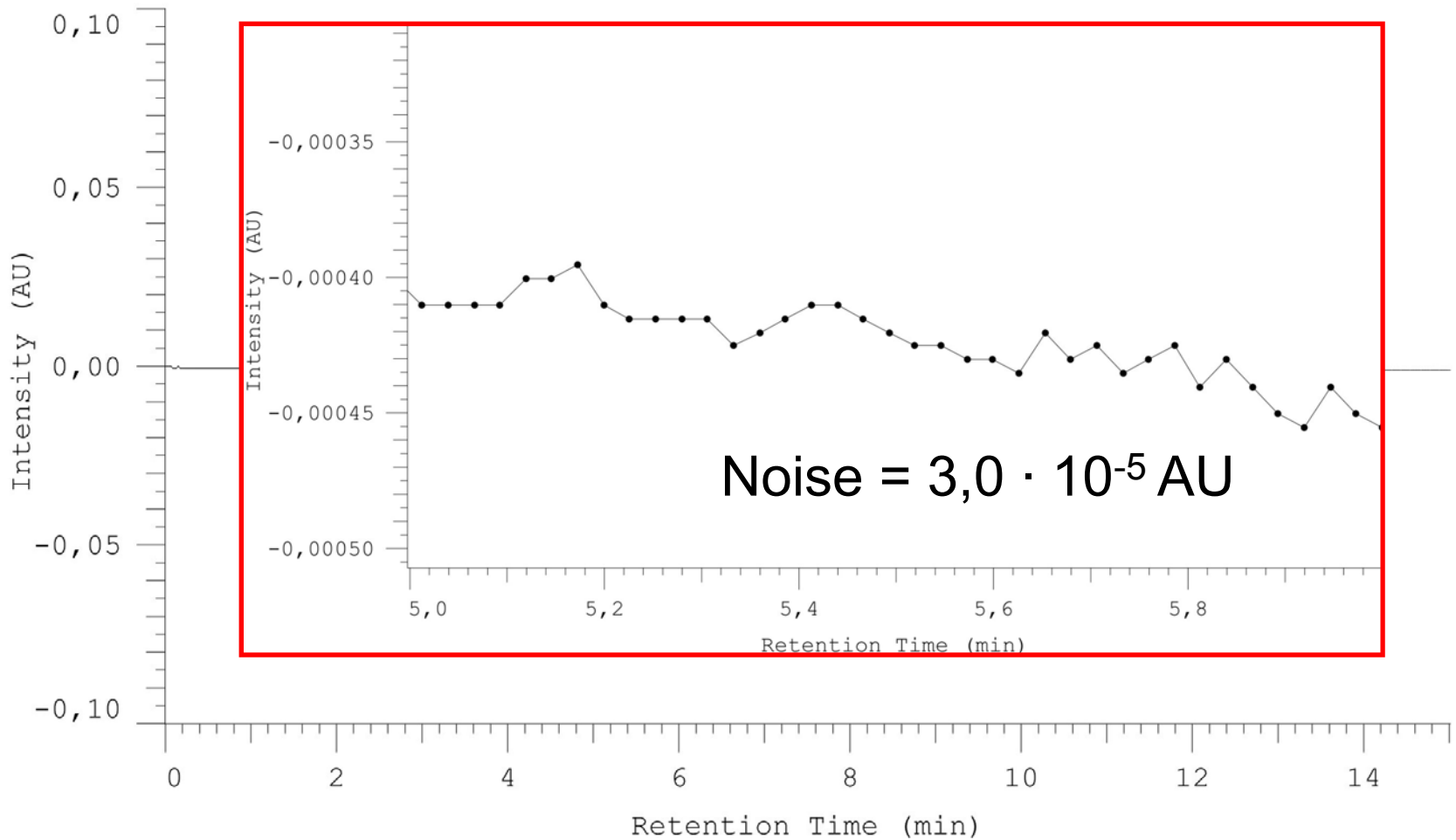


Glibenclamid

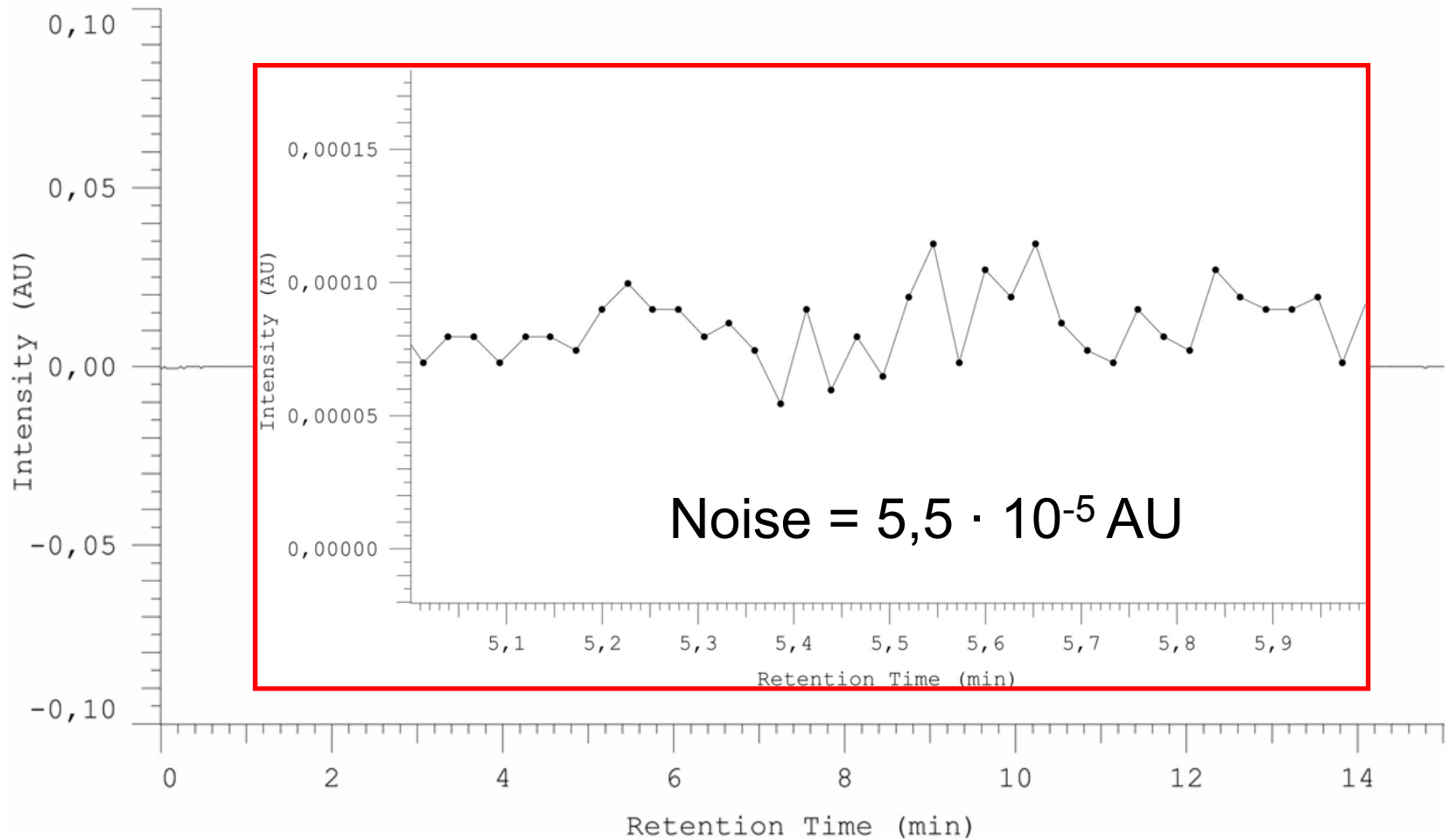
$\lambda_{\text{max1}} = 230,5 \text{ nm}$
A: 229 – 231 nm
B: 230,4 nm

$\lambda_{\text{max2}} = 301,1 \text{ nm}$
A: 301 – 302 nm
B: 301,3 nm

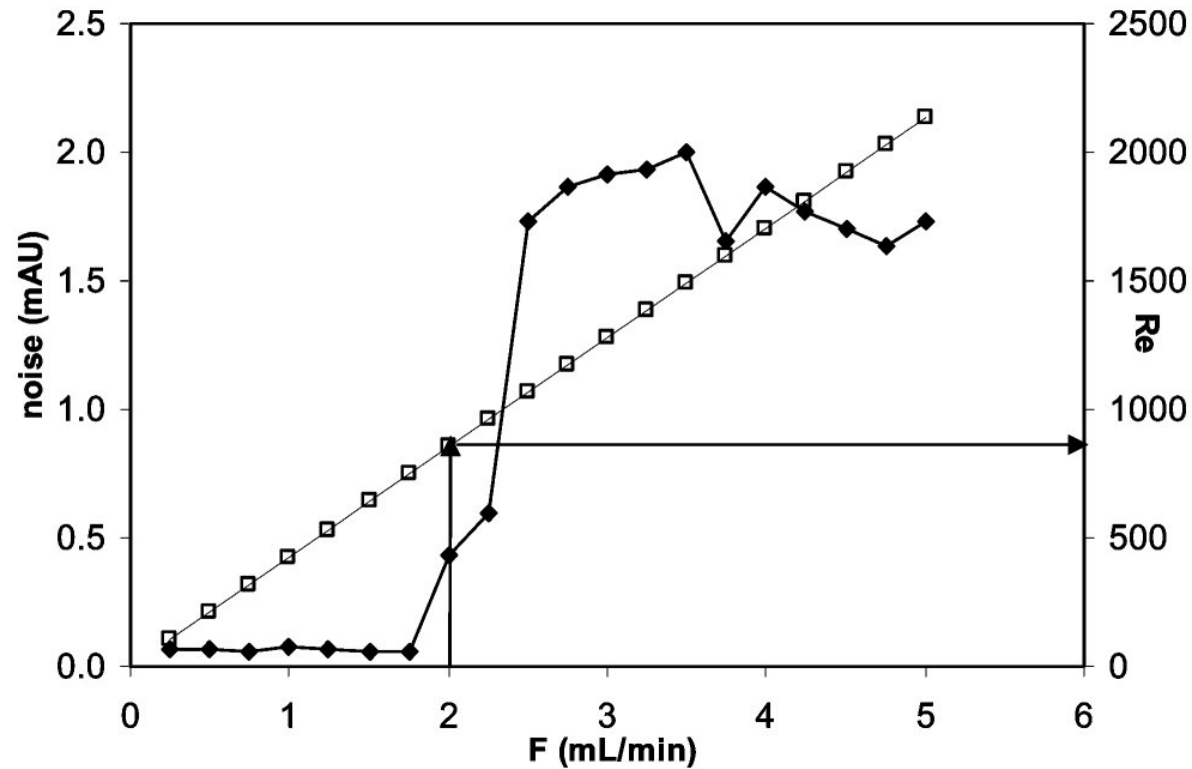
Basislinienrauschen statisch



Basislinienrauschen 2.0 ml/min

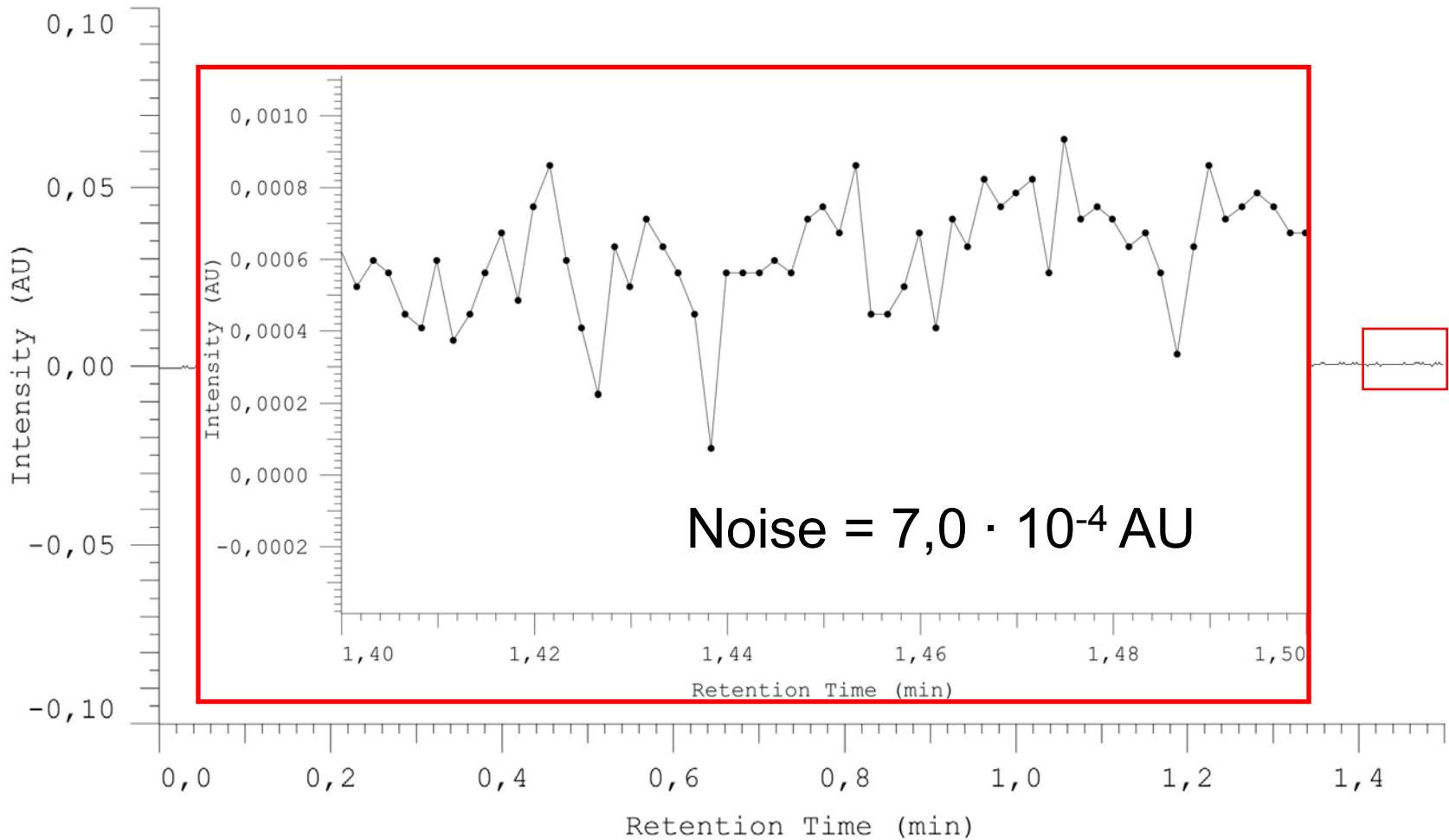


Basislinienrauschen

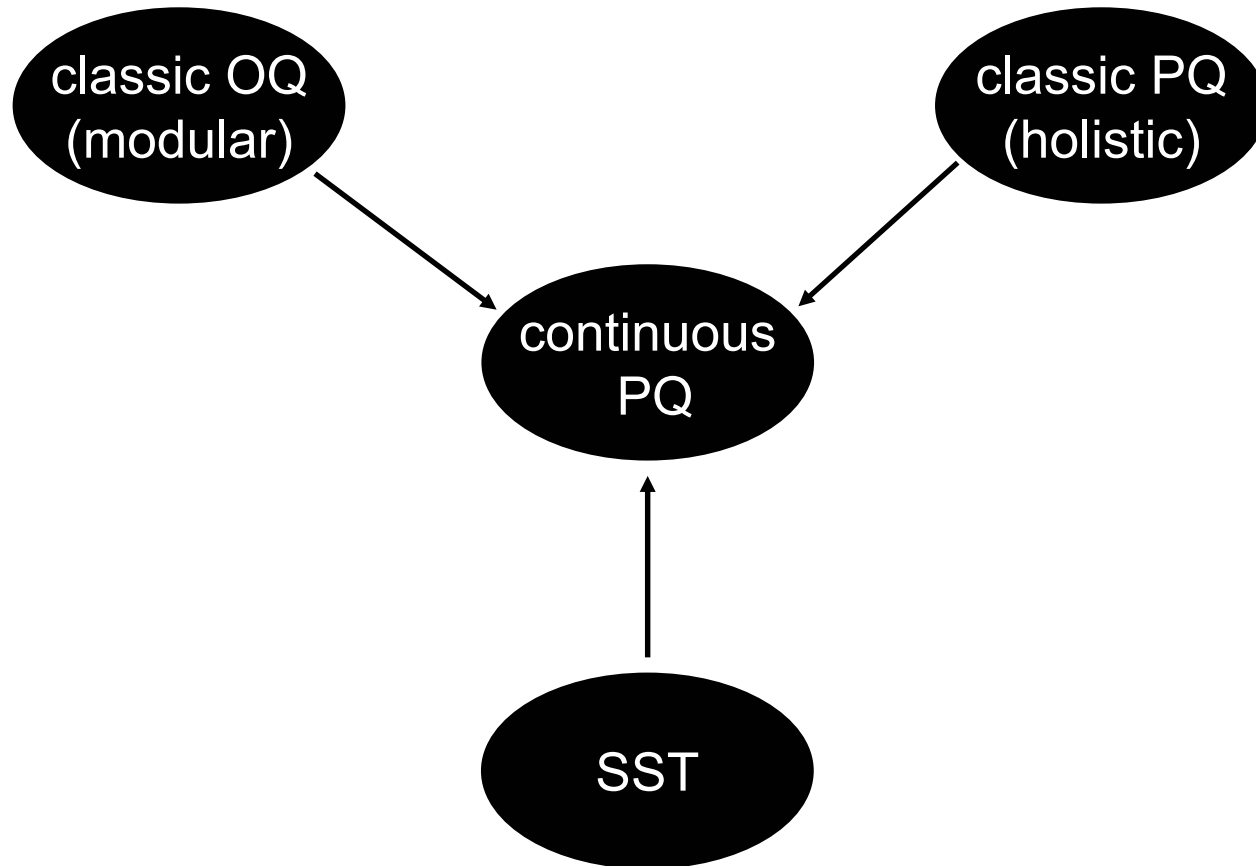


[1] D. Cabooter, F. Lynen, P. Sandra, G. Desmet, *Turbulence as a Source of Excessive Baseline Noise during High-Speed Isocratic and Gradient Separations Using Absorption Detection*, *Anal. Chem.* 80 (2008) 1679 – 1688

Basislinienrauschen in der Praxis



continuous PQ: best of both worlds



Durchführung der „kontinuierlichen“ PQ: Beispiel

- ❑ 1 x Blindprobe (Detektorrauschen/Drift)
- ❑ $3 \leq n \leq 6$ x Standard (alle AUC/ t_R abhängigen Parameter)
- ❑ 1 x Blindprobe (Injektions carryover)
- ❑ (1 x Verunreinigung)
- ❑ 1 x Blindprobe (Detektorrauschen/Drift)
- ❑ 5-10 x Probe (Analyse)
- ❑ 1 x Standard (AUC drift)
- ❑ 5-10 x Probe (Analyse)

Konzept der „kontinuierlichen“ PQ: Fazit

- Informationsgehalt von SSTs und PQs kann als gleichwertig angesehen werden.
- Mit automatisierten Kalkulationstabellen lassen sich schnell und zuverlässig die meisten relevanten Parameter abdecken.
- Direkttestung ohne Änderung des Systems möglich

Konzept der „kontinuierlichen“ PQ: Fazit

- Ein innovatives Konzept, welches hilft Zeit und Geld zu sparen und zeitgleich hohe Datenqualität bietet.
- Vorerst ein Konzept, das auf breiter Basis diskutiert und akzeptiert werden muss.

Vielen Dank für Ihr Interesse



Proposal of the Working Groups for the concept of continuous Performance Qualification



Consensus paper HPLC Performance
Qualification

Eckpunkte des Konzeptpapiers

- **Beteiligt an der Entwicklung:**
 - Die Fachgruppe Arzneimittelkontrolle und Pharmazeutische Analytik der DPhG
 - Die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV)
- **Unterstützt durch:**
 - Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH)

Wie ist die kontinuierliche PQ anzuwenden?

- Examine the SST of your method. If there are multiple methods running alternately on the system, take the simplest one.
- Look for a well separated peak (you should find at least one as this is typically claimed for an SST)
- Create and validate a spreadsheet, which calculates RSD% for the peak area and retention time of the selected peak.

Wie ist die kontinuierliche PQ anzuwenden?

- Run your analysis series, which by default may be structured as followed:
 - 1 x Blank injection (determination of baseline noise or drift)
 - $3 \leq n \leq 6$ x Standard [6] (determination of all AUC or tR dependant parameters)
 - 1 x Impurity (only if testing for impurities is demanded in the SOP → The tolerance value is method / substance specific)
 - 1 x Blank injection (determination of baseline noise or drift)
 - 5-10 x Sample (the actual analysis)
 - 1 x Standard (determination of AUC drift)

Wie ist die kontinuierliche PQ anzuwenden?

- Since there is a validated spreadsheet, the determination of all AUC and t_R related parameters is done automatically whenever the analysis series is performed. It is recommendable to collect these data in a control chart in order to establish a performance history of the instrument in terms of a lifecycle management.
- The parameters not related to AUC or t_R can be controlled with a little extra effort using the routine analysis data. It seems that a monthly check of these parameters is a good compromise between a continuous and an economical survey.

Eckpunkte des Konzeptpapiers

- Vorschlag der Arbeitsgruppen an die Industrie:
 - Einsatz der kontinuierlichen PQ um Zeit und Kosten zu sparen
- Vorschlag der Arbeitsgruppen an die Behörden:
 - Annahme der kontinuierlichen PQ als vollwertige Alternative zu klassischen Gerätequalifizierung

Proposal



The Working Group Drug Quality Control / Pharmaceutical Analytics of the German Pharmaceutical Society (DPhG) and the Working Group Analytics and Quality Assurance of the Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) propose that the concept of continuous Performance Qualification becomes an accepted standard procedure.