

# Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft zum Thema Spezifikationssetzung - Entwurf

## 1. Präambel

Der Entwurf für dieses Positionspapier ist im Anschluss an den Workshop „**Analytische Unsicherheit und Rationale Spezifikationsfindung – Schwerpunkt: Gehaltsbestimmungen**“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) von Dr. J. Ermer, Aventis AG, und Prof. Dr. H. Wätzig, TU Braunschweig, erstellt worden. Grundlage für das Papier sind die Vorträge und die Diskussion auf diesem Workshop, an der sich Vertreter der Industrie, der Überwachungsbehörden und der Hochschule beteiligten (vgl. [1]). Zu einige Themen erfolgten Literaturrecherchen, um die Thematik zu präzisieren. Der vorliegende Entwurf wurde bereits in einem kleineren Kreis von Experten diskutiert. Die Begründungen und Diskussionen zu den einzelnen Punkten werden im Bericht über den Workshop ausführlich dargestellt.

Bitte kontaktieren Sie uns, wenn Sie Einwände oder Verbesserungsvorschläge haben. Dieser Entwurf soll nach Veröffentlichung weiter diskutiert und anlässlich der Hauptjahrestagung der Fachgruppe Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik der DPhG vom 8.-9.10.2002 in Berlin abschließend beraten und veröffentlicht werden.

Prof. Dr. Hermann Wätzig  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstr. 55  
D-38106 Braunschweig  
h.waetzig@tu-bs.de  
<http://www.tu-bs.de/institute/pharmchem/phchem-waetz.htm>

1. Vorsitzender der Fachgruppe  
Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik

Dr. Joachim Ermer  
Global Analytical Development  
QO Technical Services and Systems  
Aventis Pharma AG  
D-65926 Frankfurt am Main  
Joachim.Ermer@aventis.com

2. Vorsitzender der Fachgruppe  
Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik

## 2. Spezifikationen für Wirkstoffe

Die Berechnung der Spezifikationsgrenzen (engl. lower bzw. upper specification limit; LSL und USL) nach Gleichung 1a und 1b ist vernünftig und praktikabel.

$$(1a) \quad LSL = 100\% - \%erwarteteVerunreinigung - 3 \cdot TSD$$

$$(1b) \quad USL = 100\% + 3 \cdot TSD$$

Das Konzept der Zielstandardabweichung (engl. target standard deviation; TSD) für eine Klasse von Methoden wird grundsätzlich begrüßt. Auf Grund der umfangreichen experimentellen Absicherung können TSD's als zuverlässige Abschätzungen der wahren Wiederholstandardabweichung  $\sigma_r$  betrachtet werden. Wenn die Zielstandardabweichungen für eine Klasse von Methoden ähnlich ist, gestattet dies eine schnelle Ermittlung von sinnvollen Spezifikationsgrenzen. Es ist jedoch noch zu früh, die Zahlenwerte für alle Klassen von Methoden endgültig festzulegen. Die Ermittlung der analytischen Variabilität ist aufwändig und erfordert hohe Datenzahlen. Angaben in der wissenschaftlichen Literatur zu diesem Thema sind nicht immer einheitlich [2-4].

Die Fachgruppe Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik möchte daher eine Datenerhebung zu dieser Thematik durchführen und bittet um Zusendung von Informationen über die verschiedenen Präzisionsebenen von Analysemethoden (System-, Wiederhol-, Mehrtages- und Ringversuchspräzision bzw. Vergleichspräzision).

### 3. Spezifikationen für Formulierungen

Für Gehaltsbestimmungen aus Formulierungen bei der Beantragung von europäischen Zulassungen gilt die Grundregel, dass der ermittelte Gehalt ohne angemessene Begründung den Bereich zwischen 95 und 105% des deklarierten Gehalts nicht überschreiten darf. Werden diese Grenzen eingehalten, können sie bei der Zulassung eines Arzneimittels angegeben werden und müssen nicht extra begründet werden. Es besteht Konsens darüber, dass dies in der Regel eine vernünftige Vorgehensweise ist und dass diese Grenzen in den meisten Fällen eingehalten werden können. Ebenso besteht Übereinstimmung, dass es begründete Einzelfälle gibt, in denen Arzneimittel mit weiter gesteckten Grenzen zugelassen werden müssen.

Auch wenn die Streuung von einzelnen Messwerten sehr hoch ist, kann durch eine hinreichend hohe Datenzahl die Streuung für den Mittelwert theoretisch beliebig klein erhalten werden. Allerdings sind für  $\hat{\sigma} = 10\%$  bereits  $n = 100$  Messungen notwendig. Solch hohe Datenzahlen sind normalerweise nicht zu rechtfertigen, es sei denn, dass die verwendete Analytik extrem schnell und kostengünstig ist.

Diese Überlegungen zeigen, dass man sich um weniger enge, dem Spezialfall angepasste Spezifikationen bemühen muss, wenn die Wiederholstandardabweichung für Einzelbestimmungen 2% übersteigt.

Es gibt im wesentlichen vier Gründe, warum durch erhöhte Variabilität die Grenzen 95-105% nicht eingehalten werden können:

- ungewöhnlich hohe herstellungsbedingte Chargenvariabilität.
- relativ kleine Arzneistoffkonzentrationen
- Matrixeffekte durch Begleitsubstanzen aus der Formulierung, oder bei relativ komplex aufgebauten Analyten (z.B. Protein-Mikroheterogenitäten, Aufarbeitungen aus biotechnischen Ansätzen, Pflanzenextrakte u.a.)
- Variabilität über längere Zeiträume, besonders in der Stabilitätsanalytik

Die Spezifikationsgrenzen SL müssen sowohl die Herstellungs- als auch die analytische Variabilität berücksichtigen. Letztere kann als Prognosebereich des Mittelwertes beschrieben werden:

$$(2) \quad SL = 100\% \pm PL \pm \frac{t_{df, 95\%} * \hat{\sigma}_R}{\sqrt{n_{assay}}}$$

PL: sich aus der Herstellung ergebende Basisgrenzen

$\hat{\sigma}_R$ : Vergleichsstandardabweichung

$n_{assay}$ : in der Routineanalytik geplante Anzahl von Mehrfachmessungen

$t_{df}$ : t-Faktor für die Anzahl der Freiheitsgrade bei der Ermittlung der Standardabweichung

$\hat{\sigma}_R / \sqrt{n_{assay}}$ : Standardfehler unter Vergleichsbedingungen; „Vergleichsstandardfehler“

Für eine festgelegte Herstellvariabilität von 2.5% und eine mit 2 Serien a 6 Werten ermittelte Laborvergleichspräzision folgt ein Wert von ungefähr 1% für  $\hat{\sigma}_R / \sqrt{n_{assay}}$  für einen Spezifikationsbereich von 95 bis 105%

$$SL = 100\% \pm PL \pm \frac{2.23 * \hat{\sigma}_R}{\sqrt{n_{assay}}}$$

Die DPhG empfiehlt, dieses Konzept zu erweitern, wenn  $\hat{\sigma}_R / \sqrt{n_{assay}}$  (mit einer sinnvollen Anzahl an Wiederholbestimmungen) einen anderen Wert als 1% annimmt.

Es gibt zur Zeit noch zu wenig Veröffentlichungen zur zuverlässigen Abschätzung von Vergleichsstandardabweichungen  $\hat{\sigma}_R$  in der pharmazeutischen Analytik. Hier muss zusätzliche Information gesammelt werden. Eine Möglichkeit, sowohl zuverlässige Wiederhol- als auch Vergleichspräzisionen zu erhalten, bieten Stabilitätsstudien, da hier dieselbe Charge über einen längeren Zeitraum immer wieder analysiert wird. Die Fachgruppe Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik der DPhG ist gern bereit, diese notwendige Sammlung vorzunehmen. Für weitere Information bzw. die Zusendung einer Excel-Datenerfassungstabelle wenden Sie sich bitte an [joachim.erner@aventis.com](mailto:joachim.erner@aventis.com). Die erhaltene Information werden wir in regelmäßigen Abständen zusammenstellen und publizieren.

Für erhöhte Vergleichsstandardabweichungen durch kleine Analytkonzentrationen gibt es eine umfangreiche Datensammlung durch HORWITZ, welche eine Abschätzung der Variabilität in diesen Fällen erleichtert.

Horwitz stellte fest, dass die prozentuale Messwertstandardabweichung  $RSD_R(\%)$  im wesentlichen von der Konzentration  $c$  des Analyten (in g/g) in der Ausgangssubstanz (also z.B. in einer Tablette oder einer Infusionslösung) abhängt, relativ unabhängig von der verwendeten analytischen Technik oder der Probenvorbereitung [5-7]:

$$(3) \quad RSD_R(\%) = 2^{(1-0.5 \log_{10} c)}$$

Es ist offensichtlich, dass die Horwitz-Gleichung nur grobe Schätzungen von Durchschnittswerten ermöglicht, da sie allgemein für die verschiedensten analytischen Methoden gültig ist. Die aus der Horwitz-Gleichung zunächst erhaltenden Werte  $RSD_R(\%)$  gelten für Ringversuche. Aus diesem Wert wurde die Standardabweichung für

Versuchsreihen innerhalb eines Labors abgeschätzt; diese ist aber nur etwa  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{2}{3}$  so hoch wie die Ringversuchsstandardabweichung [7].

Auch bei der Interpretation der Horwitz-Daten muss die große Unsicherheit bei der Bestimmung von Standardabweichungen berücksichtigt werden. Deshalb müssen die Daten mit weiten Toleranzgrenzen interpretiert werden, real erhaltene Vergleichsstandardabweichungen können doppelt so hoch oder halb so hoch sein.

Aber trotz dieser Einschränkungen ist die HORWITZ-Gleichung sehr nützlich, um zu zeigen, welche Präzisionen bei einer bestimmten Konzentration nicht mehr erreichbar sind. In vielen Fällen mit geringen Wirkstoffkonzentration kann man also auch a priori davon ausgehen, dass  $\hat{\sigma}_R / \sqrt{n_{\text{assay}}} \approx 1\%$  nur für eine unverhältnismäßig große Zahl von Bestimmungen (die in die Duzende gehen kann) noch möglich ist.

Spezifikationsgrenzen, die durch Einsetzen der Horwitz-Daten (Gleichung 3) in Gleichung 2 (PL = 2.5%) erhalten werden:

		daraus resultierende Spezifikationsgrenzen:			unteres (lower) Spezifikationslimit	oberes (upper) Spezifikationslimit	
A)	Szenario I						
	c (g/kg)	RSD <sub>R</sub> (%) (vgl. Tabelle 5)	n	analytische Variabilität	LSL	USL	
	100	2,8	3	4,2	93,3	106,7	
	10	4	3	5,9	91,6	108,4	
	1	5,7	3	8,5	89	111	
	0,1	8	3	11,9	85,6	114,4	
B)	Szenario Ia	(n angepasst)					
	c	RSD <sub>R</sub> (%)	n		LSL	USL	
	100	2,8	8		2,5	95	105
	10	4	17		2,5	95	105
	1	5,7	32		2,6	94,9	105,1
	0,1	8	66		2,5	95	105
C)	Szenario II	(bestenfalls erreichbare Vergleichspräzision, die Hälfte der Horwitz-Streuung RSD <sub>R</sub> (%) wird angesetzt)					
	c	RSD <sub>R</sub> (%)	n		LSL	USL	
	100	1,4	3		2,1	95,4	104,6
	10	2	3		3	94,5	105,5
	1	2,9	3		4,3	93,2	106,8
	0,1	4	3		5,9	91,6	108,4
D)	Szenario IIa	(n angepasst)					
	c	RSD <sub>R</sub> (%)	n		LSL	USL	
	100	1,4	3		2,1	95,4	104,6
	10	2	5		2,3	95,2	104,8
	1	2,9	9		2,5	95	105
	0,1	4	17		2,5	95	105

Die DPhG schlägt vor, im Normalfall eine Dreifachbestimmung durchzuführen, sofern nicht Sicherheitsaspekte engere Spezifikationsgrenzen erfordern, oder eine Erhöhung der Anzahl der Wiederholungsmessungen leicht möglich ist.

Aus der in günstigen Fällen erreichbaren Vergleichsstandardabweichung nach HORWITZ und der Gleichung 2 zur Berechnung der Spezifikationslimits SL ergeben sich für geringere Wirkstoffkonzentration in der Formulierung ( $\leq 1$  g/kg) konzentrationsabhängig erweiterte Limits.

#### 4. Spezifikationen für Nebenkomponenten: ein an ICH Q6A orientierter Vorschlag

Spezifikationen für Verunreinigungen von Arzneistoffen können mit der folgenden Vorgehensweise festgelegt werden, welche sich nah an der ICH-Richtlinie Q6A orientiert. Das Limit für eine einzelne Substanz SL wird nach einer einfachen Formel festgelegt:

$$(4) \quad SL = \bar{x} + k \cdot \hat{\sigma}$$

Der erhaltene Wert wird auf eine Dezimale gerundet. Mittelwert und Standardabweichung sollen aus mindestens 5 Chargen aus den klinischen Phasen II und III bestimmt werden. In Übereinstimmung mit der ICH-Richtlinie Q6A (S. 83052) [8] wird  $k=3$  gewählt.

Weitere Hintergrundinformation zu diesem Positionspapier liefert [1].

Literatur:

- [1] Wätzig, H., Ermer, J., Analytische Unsicherheit und Rationale Spezifikationsfindung – Schwerpunkt: Gehaltsbestimmungen, <http://www.tu-bs.de/institute/pharmchem/phchem-waetz.htm>
- [2] Daas, A. G. J., Miller, J. H. McB., Pharmeuropa 10 (1998) 137-146.
- [3] Renger, B., J. Chromatogr. B 745 (2000) 167-176.
- [4] Küppers, S., Renger, B., Meyer, V. R., LC-GC Eur. 13 (2000) 114-118.
- [5] Horwitz, W., Anal. Chem. 54 (1982) 67A.
- [6] Horwitz, W., Albert, R., J. AOAC Int. 79 (1996) 589.
- [7] Albert, R., Horwitz, W. Anal. Chem. 69 (1997) 789-790.
- [8] International Conference on Harmonisation, Notes for Guidance, Q6A. <http://www.fda.gov/cder/guidance/ichq6a.pdf>