

# Validatie van het bereidingsproces

Dr. J.G. Maring, ZAMH

# Onderdelen van productvalidatie

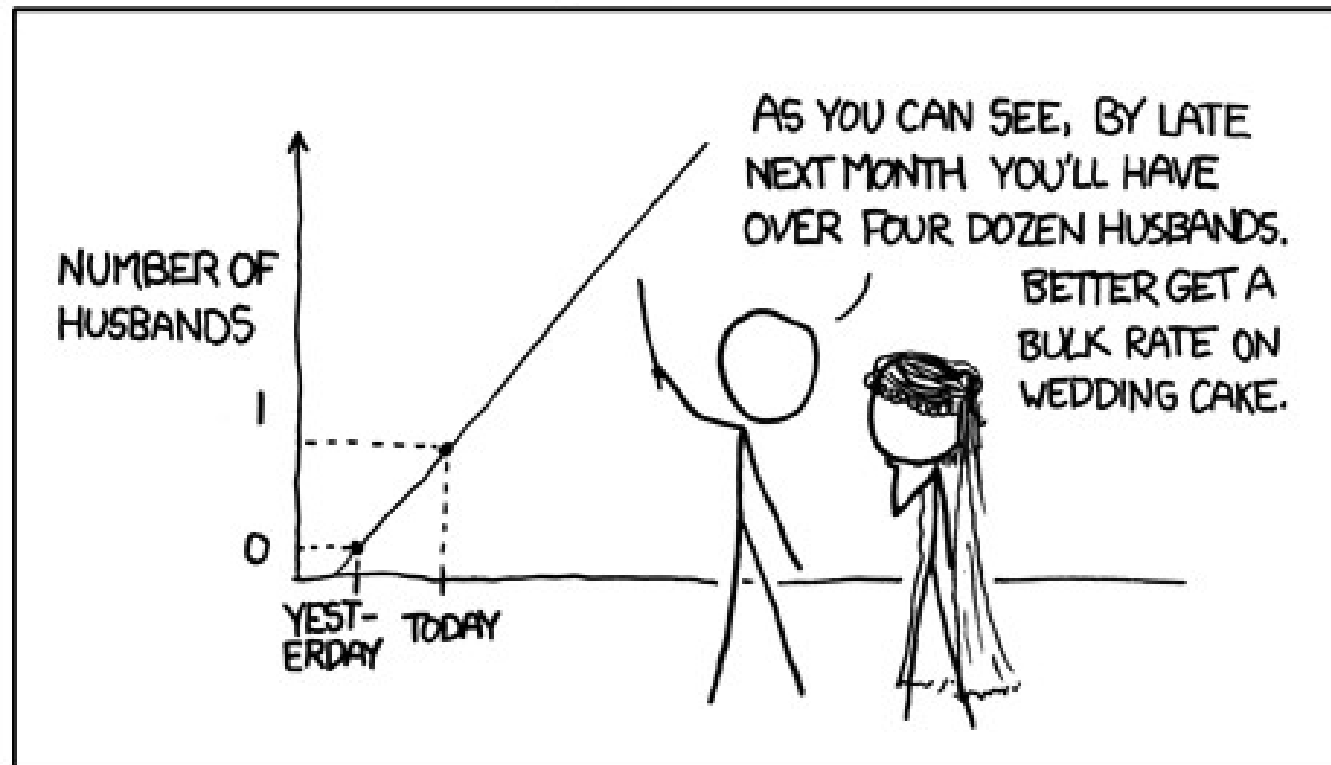
- Productontwerp
- Procesvalidatie
- Schoonmaakvalidatie
- Personeelskwalificatie
- Houdbaarheidsonderzoek
- Validatie analysemethode

# Valideren

- va - li` de - ren («Frans«Latijn)  
(valideerde, h. gevalideerd)
  - geldig verklaren
  - aantonen dat de meetapparatuur /  
meetmethode geschikt is voor de  
toepassing

# Validatie: it's the statistics, stupid!

## MY HOBBY: EXTRAPOLATING



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Praktijkvoorbeeld



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Belangrijk bij elke validatie

- Monstername
- Aantal monsters
- Parameters
- Keuze meetmethode
- Performance meetmethode
  - Nauwkeurigheid (bias)
  - Herhaalbaarheid (VC)
- Eisen



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Monstername: Representatieve Steekproef



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Monstername

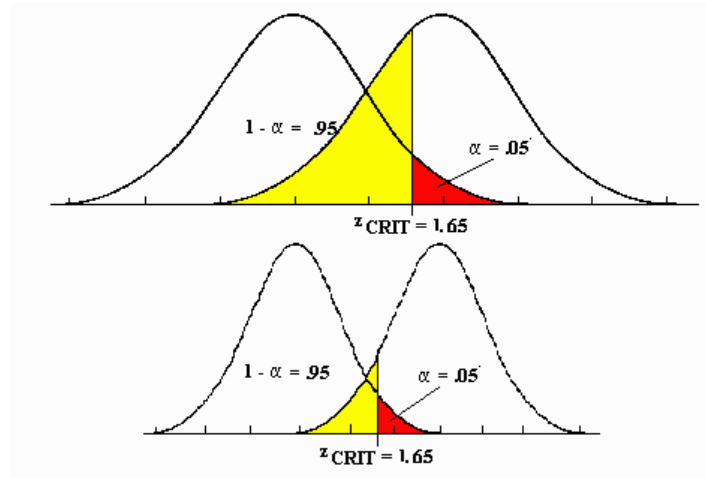
Hoeveel monsters moeten worden genomen?





# Steekproefgrootte

- Hoe groter de steekproef hoe beter de meetnauwkeurigheid
- SD (VC) van test + eis bepalen N
- Van groot belang bij vaststellen van kleine verschillen tussen populaties: houdbaarheidsonderzoek!



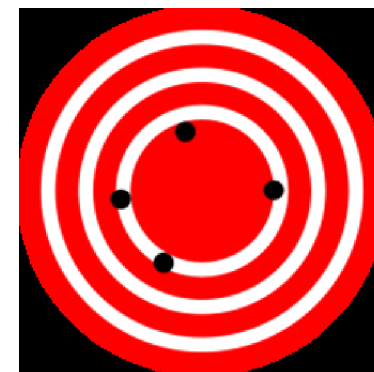
# Nauwkeurigheid en herhaalbaarheid

- Kwantitatieve analyse

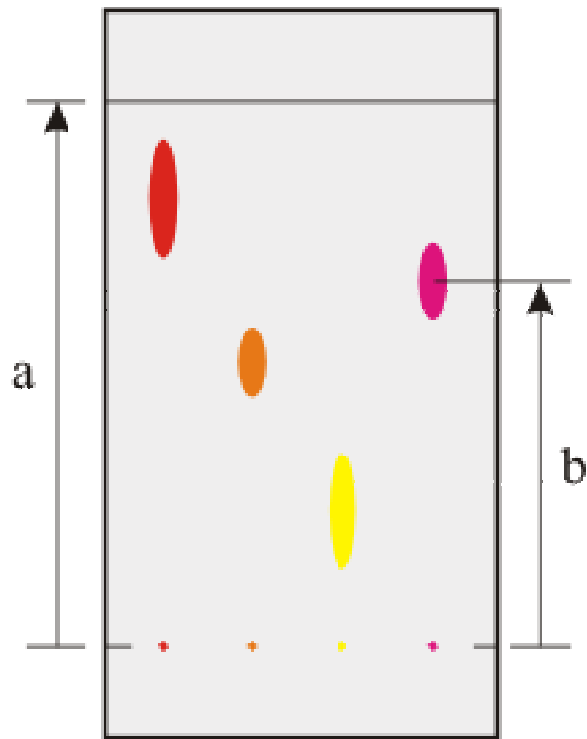
- Nauwkeurigheid (bias)



- Herhaalbaarheid (VC)



# Keuze meetmethode: voorkeur?

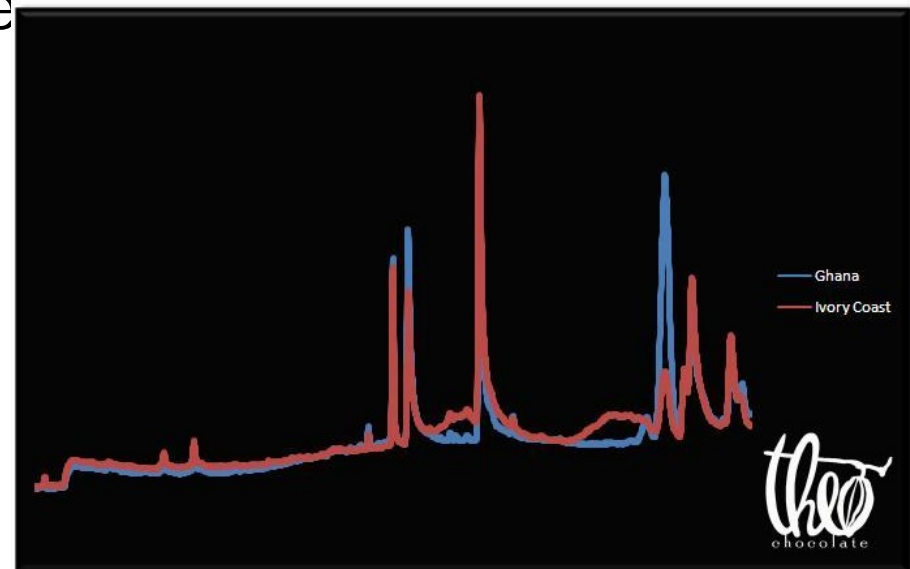


**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Doel/Eis bepaalt keuze methode

- Schoonmaakvalidatie: bepalingsgrens
- Houdbaarheidsonderzoek: nauwkeurigheid/herhaalbaarheid en lineariteit
- Productontwerp en procesvalidatie: matrixeffect (specificiteit) en recovery



# Wet- en regelgeving

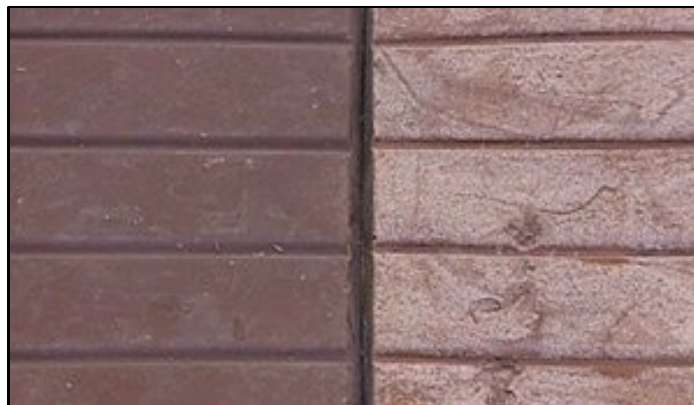
- ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures
  - Identiteitstesten
  - Kwantitatieve testen op onzuiverheden
  - Limiet testen op onzuiverheden
  - Gehaltebepalingen

# Onderdelen van productvalidatie

- Productontwerp
- Procesvalidatie
- Schoonmaakvalidatie
- Personeelskwalificatie
- Houdbaarheidsonderzoek
- Validatie analysemethode

# Houdbaarheid

Kansloos.....



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Waarom stabiliteitsonderzoek

- Besluit Geneesmiddelenwet artikel 3: de hoeveelheid van een werkzaam bestanddeel van een in de apotheek bereid geneesmiddel wijkt niet meer dan 10% af van de hoeveelheid van dat bestanddeel dat op de verpakking is vermeld.





# Hoe stabiliteitsonderzoek uit te voeren

- Internationaal: ICH Richtlijnen ([ww.ich.org](http://www.ich.org))
- ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- Vertegenwoordigers industrie en registratieautoriteiten (Europa, VS, Japan)
- Geen wetgeving
- Bijvoorbeeld
  - Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products
  - Q1B Photostability testing of New substances and products
  - Q1C Stability Testing, Requirements for New Dosage Forms
  - Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products
  - Q1E Evaluation of Stability Data
  - Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV

# Wat stellen de richtlijnen

- Bewaarconditie
- Onderzoekstijdstippen
- Aantal charges en chargegrootte
- Type onderzoek en te onderzoeken parameters



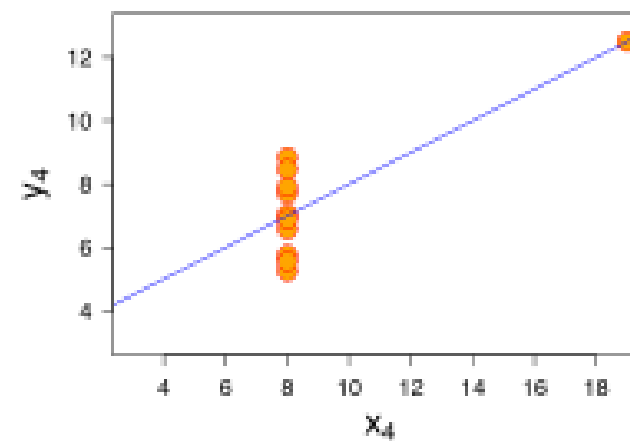
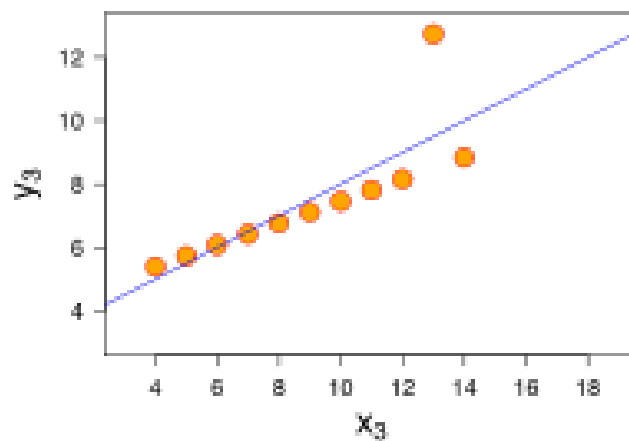
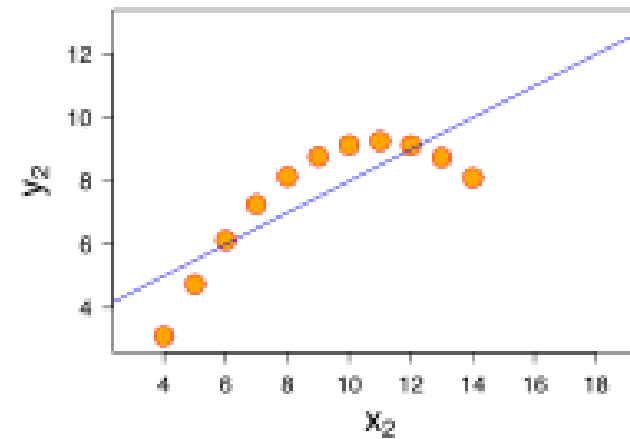
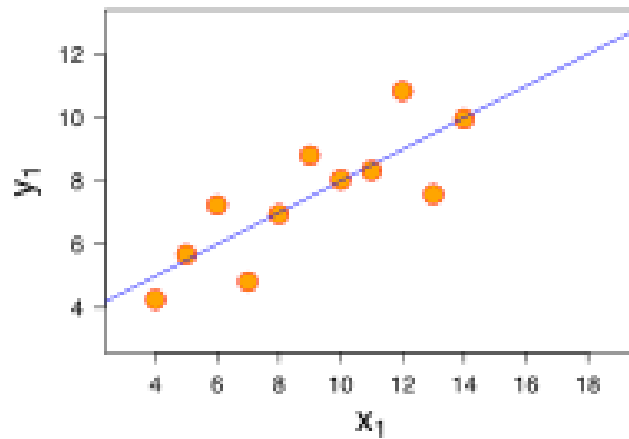
**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Gevalideerde stabiliteitsindicerende analysemethode

- Meestal chromatografie (HPLC)
- Algemeen gelden eisen voor juistheid en herhaalbaarheid
- Specificiteit: vermogen om actieve stof kwantitatief te bepalen in aanwezigheid van onzuiverheden en ontledingsproducten (stress door zuur, base, oxidatie, licht en verwarming)
- Selectiviteit: hulpstoffen storen niet
- Detectiegrens voor onzuiverheden
- Stabiliteit meetoplossing
- Literatuur:
  - ICH: Validation of analytical procedures
  - Yska, Maring, Dekens, Touw. PW 2005;140(20):659-61.
  - Yska, Maring, Dekens, Touw. PW 2005;140(28/29):899-901.

# Anscombe's quartet



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Testfrequentie

- Normaal:
  - 1e jaar: elke 3 maanden
  - 2e jaar: elke 6 maanden
  - daarna: elke 12 maanden
- Versneld:
  - minimaal 3 tijdstippen
  - minimaal 6 maanden



# Eisen aan charges en aantal charges

- bereid volgens voorgenomen bereidingswijze
- verpakt in voorgenomen verpakking
- aantal: 3, waarvan minimaal 2 op productieschaal
- per charge andere batch werkzaam bestanddeel

# Basis onderzoek

- alle aan verandering onderhevige parameters onderzoeken (chemisch, fysisch-chemisch, microbiologisch etc.)
- specificaties vaststellen op basis uitgevoerd onderzoek
- stabiliteitsindicerende methode

# 'Halftime rule'

- Tot bewaartermijn van 3 jaar toepassen
- 1,5 jaar onderzoek wijst uit 3 jaar houdbaar, dan voorlopige houdbaarheid van 3 jaar toekennen
- Definitieve houdbaarheid altijd volledig onderbouwen





# Bracketing en Matrixing

- Bracketing: bij meer dan twee sterkten alleen de relevante sterktes betrekken waardoor minder monstername nodig is
  - 1-2 sterkten: beide
  - 3-4 sterkten: hoogste en laagste
  - >4 sterkten: hoogste + middelste + laagste
- Matrixing: is mogelijkheid om door middel van een vooraf opgesteld analyseschema de omvang van het houdbaarheidsonderzoek te beperken
  - Eerste en laatste tijdstip: alle monsters analyseren
  - Overige tijdstippen: steekproefsgewijs aselekt gekozen

**G**ROETEN VAN  
SINT EN PIET

# Matrixing: voorbeeld

<b>maand</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>totaal</b>
<b>charge 1</b>	x	x			x		x	x	5
<b>charge 2</b>	x		x	x			x	x	5
<b>charge 3</b>	x		x		x	x		x	5
<b>totaal</b>	3	1	2	1	2	1	2	3	15



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken

# Te onderzoeken parameters

- Altijd gehalte actieve stof en ontledingsproducten (wat is de toxiciteit)
  - Factoren: temperatuur, vocht en licht
  - Mechanisme: hydrolyse en oxidatie
- Altijd uiterlijk
- Indien van toepassing: gehalte conserveermiddel
- Overige parameters afhankelijk van type toedieningsvorm
  - Capsule: oplossnelheid, uiteenvaltijd, watergehalte
  - Oplossing: helderheid en kleur van oplossing, pH, viscositeit, microbiologie
  - Suspensie: opschudbaarheid, oplossnelheid, deeltjesgrootte
  - Parenteralia: pH, helderheid en kleur, particulate matter, endotoxinen, steriliteit, volume afhankelijk van soort verpakking

# Rapportage stabiliteitsonderzoek

- Leg de samenstelling en chargegrootte vast
- Leg de gebruikte analysemethode vast
- Maak tabellen per charge met parameters en tijdstippen
- Geef op basis van resultaten een beschouwing en uiteindelijk een advies over houdbaarheid en bewaarconditie
- Houdbaarheidstermijn wordt zo geformuleerd dat binnen een 95% betrouwbaarheidsinterval aan alle gestelde specificaties kan worden voldaan

# Beleid voor aanpak

- Zorg altijd voor stabiliteitsindicerende methode anders heeft het onderzoek geen zin!
- Maak een keuze voor preparaten die mogelijk kritisch zijn voor de stabiliteit
- Kijk of je de stabiliteit kunt afleiden:
  - Geregistreerde producten
  - FNA-preparaten
  - Literatuur overig

# Conclusie

Weet WAT je meet en  
WAAROM



**NVKFAZ**

nederlandse vereniging van klinisch-  
farmaceutische analisten in ziekenhuisapotheken