

Reinheitsbestimmung von pflanzlichen Referenzstandards für die pharmazeutische Analytik mittels quantitativer NMR-Spektroskopie

Laufzeit	01.08.2003 - 31.07.2005
Forschungsstelle	Bundesamt für Materialforschung und -prüfung (BAM) Zweiggelände Berlin-Adlershof Richard-Willstätter-Strasse 11 12489 Berlin
Projektleitung	Dr. Harald Jancke (bis 30.11.2004) Prof. Dr. Christian Jäger (ab 30.11.2004)
Förderung	Das IGF-Vorhaben 13843 N der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), Bürgerstraße 12, 53173 Bonn wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.



Problemstellung/Zielsetzung

Für eine Reihe ausgewählter Referenzverbindungen der pharmazeutischen Industrie soll mit der NMR-Spektroskopie der Gehalt bestimmt werden. Dazu sind Möglichkeiten der quantitativen Referenzierung mit internen NMR-Standards zu erkunden. Die NMR-Standards selbst müssen zertifiziert sein oder auf andere zertifizierte Standards zurückgeführt werden können, um die geschlossene Kette der Rückführung zu gewährleisten. Für ausgewählte pharmazeutische Referenzstandards ist eine vollständige Validierung durchzuführen (Selektivität, Robustheit, Linearität, Genauigkeitskenngrößen). Für andere Substanzen werden ausgewählte Validierungsaspekte bearbeitet.

Ergebnisse

Die quantitative NMR (qNMR) als orthogonale Referenzmethode wurde erfolgreich an 14 exemplarisch ausgewählten pharmazeutischen Referenzstandards (Kawain, Chlorogensäure, Rutin (2x), Cichoriensäure, Ginkgolid A (2x), Ginsenosid RC, α -Onocerin, 1,8-Cineol, Hypericin, Hyperforin, Hyperforin-DCHA-Salz (2x)) entsprechend den ICH-Richtlinien validiert. Richtigkeit (Abweichung zum Referenzwert < 1%), Präzision (erweiterte Messunsicherheit < 1 %, k=2) und Linearität ($r < 0,995$) der Methode erfüllen die gestellten Anforderungen. Lediglich bei Cichoriensäure und Onocerin traten signifikante Abweichungen zwischen den qNMR-

Ergebnissen und den HPLC/GC/KF-Referenzwerten auf, die im Falle des Onocerins nicht eindeutig geklärt werden konnten. Die qualitative Analyse mit Zuordnung der Signale wurde mit 1D, COSY und HMQC vorgenommen. Diese Arbeiten sowie die z. T. aufwendigen Identifizierungen von Verunreinigungssignalen (Selektivität) und deren Eliminierung bei der Quantifizierung übertrafen das ursprüngliche Arbeitsprogramm weit, haben sich aber als notwendig erwiesen. Ein zusammengestelltes Set von internen NMR-Standards (2-Hydroxy-3,5-dinitrobenzoesäure, Benzoessäure, Dimethylterephthalat, Maleinsäure, 1,3,5-Trioxan, Dimethylsulfon, Natriumacetat und TSP) hat sich für die Quantifizierung generell bewährt. Ein erfolgreich abgeschlossener nationaler Ringversuch mit 22 Teilnehmern (chemische und pharmazeutische Industrie sowie Forschungsinstitutionen) rundete das Projekt ab. Die Ergebnisse des Projekts wurden am 14.02.2006 dem BfArM, Forum Qualität, vorgestellt, und exemplarisch Validierungsreports für das Kawain beim BfArM eingereicht. Ein Audit wurde von Mitgliedern des projektbegleitenden Ausschusses am 15.02.2005 an der BAM durchgeführt, um die Anerkennung der durchgeführten Validierung gemäß GMP zu gewährleisten. Das BAM QS-System wurde entsprechend angepasst und intern im Dezember 2005 auditiert.

Die notwendige Revision der EP-Monographie NMR wurde in der BAM erarbeitet und eingereicht.

Projektbezogene Veröffentlichungen

Jancke, H.; Malz, F.

Qualitätsanforderungen an die quantitative NMR-Spektroskopie
GIT-Laborfachzeitschrift (2004); 5: 492-493

Malz, F.; Jancke, H.

Validation of quantitative NMR

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2005); 38, 813-823

Jancke, H.; Malz, F.; Haesselbarth, W.

Structure analytical methods for quantitative reference applications

Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement (2005); 10, 421-429

Malz, F.; Jancke, H.

Purity assessment problem in quantitative NMR – impurity resonance overlaps with monitor signal multiplets from stereoisomers

Analytical and Bioanalytical Chemistry (2006); 385, 760-765

Malz, F.; Jancke, H.

Purity assessment of phytopharmaceuticals by qNMR

Poster auf ENC, Providence, USA, 10.-15.04.2005

Malz, F.; Jancke, H.

Purity assessment of phytopharmaceuticals by qNMR

Poster auf dem Tag der Chemie, Berlin, 08.06.2005

Malz, F.; Jancke, H.

Validation of quantitative NMR for purity assessments of pharmaceutical reference substances

Poster auf der GdCh-Fachgruppen-Jahrestagung, Mainz, 26.-29.09.2005

Malz, F.; Jancke, H.; Jäger, C.

NMR - accurate and precise tool for purity determinations of pharmaceutical reference materials

Poster auf der 47th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (ENC); Pacific Grove, California, USA, 23.-28.04.2006

Holzgrabe, U.; Beyer, T.; Diehl, B.; Malz, F.

ERETIC – a tool for assay determinations in the pharmaceutical analysis by quantitative NMR spectroscopy

Posterbeitrag auf "New Frontiers in the Qualities of Medicines", EDQM, Straßburg, Frankreich, 13.-15.06.07

Malz, F.

Quantitative NMR – the mag(net)ic alternative for purity assessments

Vortrag am Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), 29.06.2006

Malz, F.; Jäger, C.

Quantitative NMR – eine magnetische Methode für die Gehaltsbestimmung für die pharmazeutische Analytik

Vortrag bei dem Unternehmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 18. Juni 2007

Malz, F.

Quantitative NMR – die Lösung all unserer Probleme?

Vortrag auf der Informationsveranstaltung „Referenzsubstanzen für Wirkstoffe, Fertigarzneimittel, Verunreinigungen, Konservierungsmittel und Leitsubstanzen“ der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH) am 30. September 2004 in Bonn

Die Unterlagen sind bei der Geschäftsstelle der FAH erhältlich.