

# Applikationsberichte & Messmethoden

HLE 0006

## Gerätequalifizierung mittels der EP Farbzahl am Beispiel des Vista von HunterLab

Die **HunterLab** Software **EasyMatchQC** arbeitet bei der Bestimmung der EP Farbzahl nach Ph. Eur. 2.2.2. sehr exakt und zuverlässig.

Jedes chemisch pharmazeutische Unternehmen, das mit dieser Software die EP-Farbzahl bestimmt, kann die implementierte Zuordnung jederzeit durch eine Gerätequalifizierung (PQ) mit allen 37 physischen EP Farbstandards überprüfen.

Um uneindeutige Wortbeschreibungen wie „rötliches Gelb“ beim Vergleich von gelblichen Flüssigkeiten zu ersetzen, wurde in Methode 2.2.2 des Europäischen Arzneibuches (European Pharmacopoeia) ein visueller Standard mit einem festen Set von 37 durchsichtigen flüssigen EP-Vergleichslösungen in verschiedenen Gelbtönen festgelegt.

**W**ie in der Methode 2.2.2 des Europäischen Arzneibuches (EP) festgelegt, basiert die visuelle EP Farbzahl auf 5 Farbstämmen, die jeweils unterschiedlich stark mit Salzsäure verdünnt, die 37 flüssigen EP-Farbstandards ergeben:

B (braun- 9 Abstufungen), BY (bräunliches Gelb- 7 Abstufungen), Y (Gelb – 7 Abstufungen), GY (grünliches Gelb – 7 Abstufungen) und (Rot 7 Abstufungen).

#### EINE ZUNAHME DER GELBFÄRBUNG KANN EIN QUALITÄTSINDIKATOR SEIN FÜR:

- Stoffalterung und geringere Wirksamkeit
- Verunreinigung
- Prozessänderung oder -variation
- Uneinheitliche Komponenten, die zu einer Veränderung des Endproduktes führen

#### DIE INSTRUMENTELLE MESSUNG DER EP-FARBZAHL

In vielen Unternehmen dient noch immer der visuelle Abgleich mit den EP-Farbstandards zur Charakterisierung der Farbe von flüssigen Arzneimittel-lösungen.

Diese visuelle Methode ist allerdings sehr subjektiv, abhängig vom durchführenden Mitarbeiter und schwierig zu validieren und dokumentieren.

Der Prozess lässt sich jedoch sehr einfach auf Messtechnik übertragen: Die Geräte von **HunterLab** können mit dem Tristimulus Farbmesssystem jede gemessene Farbe im dreidimensionalen L\*, a\*, b\* - Farbraum darstellen. Zur Messung der EP-Farbzahl wurden die Zielfarbwerte von **HunterLab** jeweils mit dem Mittelwert aller käuflich erhältlichen visuellen Farbstandards, die den strengen Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entsprechen, abgeglichen und direkt in die Software integriert.

#### OPTIONALE VALIDIERUNG MIT DEN EP-STANDARDLÖSUNGEN

Durch die **HunterLab EZMQC+ER Software** zusammen mit dem **HunterLab Vista** werden selbstverständlich alle 37 EP-Farbstandards durch die Messung mit dem Gerät der richtigen EP-Farbzahl zugeordnet.

Natürlich hat jeder Kunde aber auch die Möglichkeit zu testen, ob diese Zuordnung einer strengen Prüfung standhält. Hierzu sollten die folgenden drei Test-Parameter für das Prüfprotokoll beachtet werden:

Diese flüssigen EP-Farbstandards werden von verschiedenen Herstellern angeboten.

Mit der EP-Farbzahl bestimmt man zum Beispiel die Farbqualität von flüssigen pharmazeutischen Produkten, konzentrierten flüssigen Proteinen oder sonstigen Flüssigkeiten, die aufgrund ihrer Ausgangsstoffe oder im Prozessverlauf eine Gelbfärbung entwickeln können. Somit ist ihr Wert insbesondere ein Indikator für die Alterung oder Wirksamkeit von Wirkstoffen (APIs).

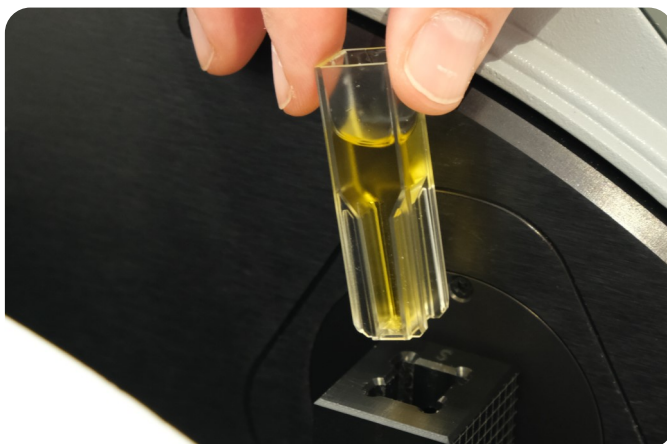


Bild 1: Einsetzen einer Semimikrovetette in das Vista von HunterLab

## 1. DAS VISUELLE EP-FARBSTANDARD-SET

Man möchte annehmen, dass alle auf dem Markt erhältlichen EP Farbstandards exakt die gleiche Farbe haben, da sie entsprechend der Methode 2.2.2 des Europäischen Arzneibuches hergestellt wurden. Das stimmt für den ursprünglich beabsichtigten Gebrauch der EP-Farbzahl, nämlich die visuelle Farbbewertung.

Die instrumentelle Farbmessung ist jedoch sehr viel genauer und kann Farbunterschiede um einiges feiner als der menschliche Beobachter erkennen. Damit erkennt man, dass EP-Farbstandards von verschiedenen Herstellern in ihrer Farbe leicht variieren, obwohl deren Herstellung absolut der EP-Methode 2.2.2 entspricht.

Für eine instrumentelle Prüfung ist es also sinnvoll, ein Standard-Set auszuwählen, das dem Mittelwert aller erhältlichen EP-Standards entspricht. Daher empfehlen wir für das Prüfprotokoll das 10 ml-Set der flüssigen EP-Standards von Fluka Analytical von Sigma Aldrich ([www.Sigmaaldrich.com](http://www.Sigmaaldrich.com)).



Bild 2: Das 10 ml Set der flüssigen EP Farbstandards von Fluka Analytical von Sigma Aldrich

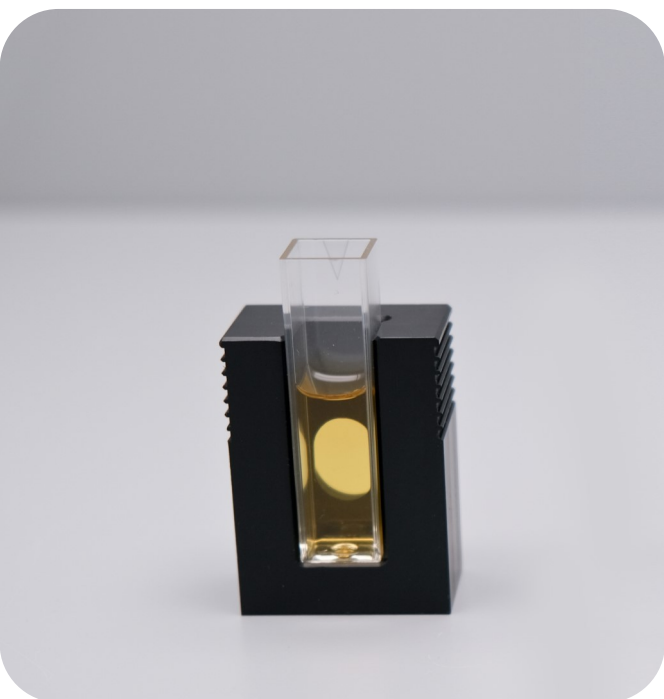


Bild 3: Küvettenhalter mit FMS-8000-D23 Makroküvette

## 2. DIE AUSWAHL DER PASSENDEN KÜVETTE

Zur Messung der EP-Farbzahl von flüssigen Proben gibt es verschiedene Küvetten mit 10 mm-Schichtdicke. Allerdings wird bei manchen - z. B. bei Mikroküvetten für geringe Probenmengen - die Blendenöffnung durch den Küvettenhalter entsprechend verkleinert. Für die Prüfung der EP Farbzahl ist es allerdings wichtig, dass man eine Küvettenart benutzt, die die ganze Blende vollständig abdeckt und damit die optische Leistung des Geräts voll ausnutzt. Um die EP-Farbzahl zu überprüfen, ist also eine Makroküvette mit dem entsprechenden Küvettenhalter die passende Kombination.

Diese 10 mm x 10 mm Küvette hat eine Schichtdicke (Durchleuchtungsstrecke) von 10 mm und deckt bei Messung in totaler Transmission (TRAN) das gesamte 9,8 mm Lichtbündel der Blende des **Vista** ab.

## 3. DARSTELLUNG DER EP-FARBZAHLEN IN GANZEN ZAHLEN

Um sich auf den ursprünglichen visuellen Vergleichstest zu beziehen, wird der EP Farbprüfungsprozess speziell eingeschränkt, so dass er die EP-Farbwerte ohne Dezimalstelle in ganzen Zahlen, z. B. „EP Y3“, ausgibt.

ID	L*	a*	b*	EP-Macro [D65/10]
Standard 1	96,33	-1,85	18,29	EP BY3
Probe 1	97,72	-1,34	10,87	EP BY4
Probe 2	97,34	-1,51	12,78	EP BY4

## VORGEHEN ZUR VALIDIERUNG DER EP-FARBZAHLMESSUNG

Sind die eben genannten drei Parameter erfüllt, kann man mit dem **Vista** von **HunterLab** gemäß des folgenden Schritt-für-Schritt Protokolls die Messung der EP Farbzahl in der **EasyMatch QC** Software überprüfen.

1. Starten Sie **EasyMatch QC +ER** und überprüfen Sie zuerst über **Hilfe/Über**, ob die neueste aktuell verfügbare Version der Software zur Verfügung steht. Falls nicht, wenden Sie sich an **HunterLab**.
2. Setzen Sie den **FMS-4100-B04 Küvettenhalter** in die Transmissionskammer ein, so dass er mittig vor der Kugelöffnung sitzt, um in totaler Transmission (TTRAN) zu messen.
3. Wählen Sie über **Sensor/Einrichten/Konfigurieren/Gerät** hinzufügen **Vista** aus und setzen Sie als Modus **TTRAN-Totale Transmission**.
4. Stellen Sie eine Makroküvette mit destilliertem Wasser in den Küvettenhalter, setzen Sie das Häkchen bei „jetzt Standardisieren“, klicken Sie auf „Weiter“ und standardisieren Sie das Gerät.

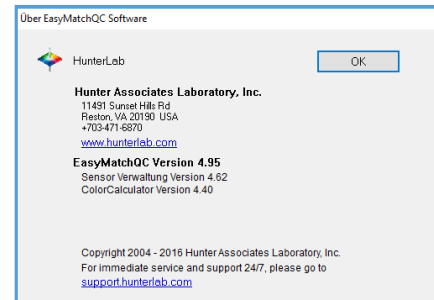
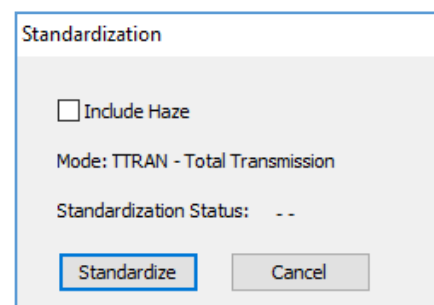
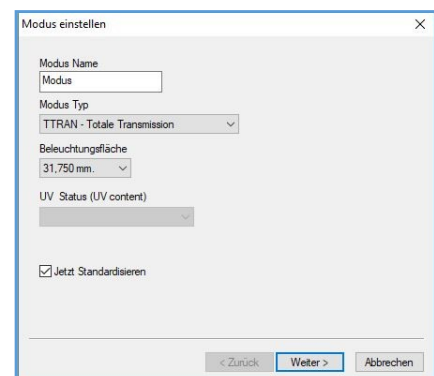
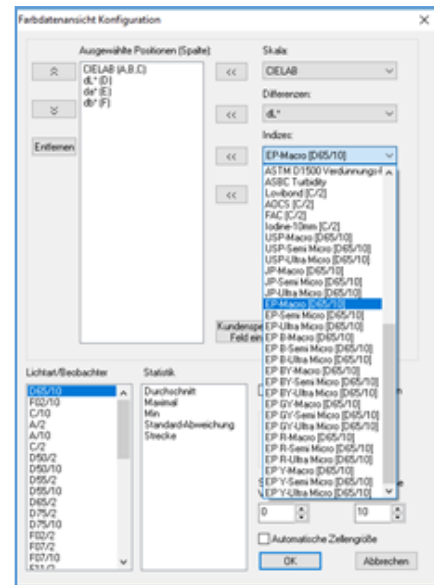


Bild 4: FMS-4100-B04 Küvettenhalter



5. Wählen Sie mit einem rechten Mausklick über dem Feld „Farbwertetabelle“ im Menü den Punkt „Konfigurieren“ aus. Dann wählen Sie bei „Skala“ „CIELAB“, um die Tristimulus Farbwerte anzuzeigen und bei „Indizes“ „EP2.2.2-10mm [D65/10]“, damit Sie die ganzzahlige EP-Farbzahl gemäß der EP-Norm ablesen können.



6. Als PQ (Performanc Qualification) messen Sie zuerst die Küvette mit destilliertem Wasser noch einmal. Hier sollten ungefähr die Werte  $L^* = 100$ ,  $a^* = 0,0$  und  $b^* = 0,0$  und bei EP-Macro [65/10] „Wasser“ angezeigt werden.

ID	L*	a*	b*	EP2.2.2-10mm [D65/10]
VISTA Makroküvette Aqua dest	99,98	0	0,01	Wasser

7. Wählen Sie dann eine der Farbserien, z. B. Grün-Gelb aus. Setzen Sie der Reihe nach mit der höchsten Zahl beginnend (hier GY7) je eine Makroküvette mit der EP Farbzahl Standard-Lösung in den Küvettenhalter ein und führen Sie jeweils eine Messung durch.

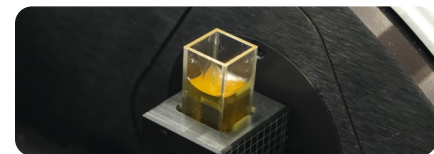
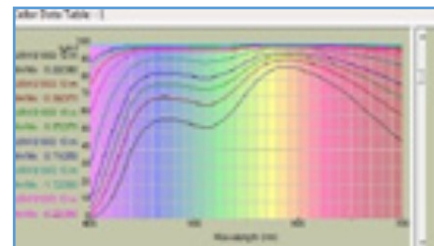


Bild 5: Makroküvette mit Standardlösung im Vista von HunterLab

8. Erstellen Sie analog Messreihen mit den übrigen Farbserien, wobei Sie jede Messreihe jeweils mit destilliertem Wasser beginnen.



## ERGEBNIS

Die Validierung der **EasyMatch QC+ER** Software ist abgeschlossen, wenn bei der Messung aller EP Farbstandards die angegebenen Werte bestätigt wurden.

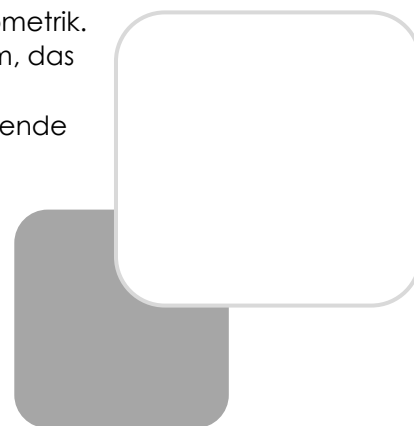
#### QUELLENANGABEN

EP Color Standards: European Pharmacopoeia Method 2.2.2 Degree of Coloration of Liquids, European Pharmacopoeia, Strasbourg, France (1997: 15-16) [www.pheur.org](http://www.pheur.org)

#### ÜBER HUNTERLAB

Seit mehr als 60 Jahren ist HunterLab Experte auf dem Gebiet der Farbmessung. Richard S. Hunter entwickelte in den 1950er Jahren ein Farbmesssystem, das den Grundstein für die weitere Entwicklung legte. Auch die nächste Generation bietet technische Finesse, Stabilität, Komfort und wegweisende Technik.

HunterLab ist als Farbexperte und Farbprofi in Normungsgremien und Ausschüssen vertreten. Damit ist sichergestellt, dass neue Produkte den Anforderungen von ISO/ASTM/DIN etc. gerecht werden. Erfahrene Anwendungstechniker prüfen zuverlässig die hohe Qualität der Produkte, während unsere Berater und Praktiker vor Ort wichtige Ansprech- und Servicepartner sind.



#### HunterLab Europe

FMS Jansen GmbH & Co. KG  
Dr.-August-Einsele-Ring 15, D-82418 Murnau  
[info@hunterlab.de](mailto:info@hunterlab.de) [www.hunterlab.de](http://www.hunterlab.de)

