

4.
AUFLAGE

Stabilitätsprüfung in der Pharmazie

Theorie und Praxis

Wolfgang Grimm
Martin Tegtmeier

0.37



EDITIO CANTOR VERLAG

Wo finde ich was?

	Kapitel / Tabelle	Seite
Änderung(sanzeigen), Zulassung von Arzneimitteln	▶ B.1.2.8ff ▶ C.3.8	175–179 354
Arrhenius-Gleichung	▶ A.3.2	74
Behälter-Verschluss-System	▶ A.4 ▶ C.3.4	84 308
Biotechnologische Zubereitungen	▶ A.1.4.2 ▶ B.2	43 179
Bracketing	▶ B.1.1.4	117
CHMP-Richtlinien	▶ Tab. B.1-39	162
Common Technical Document (CTD)	▶ B.1.1.12f	153–161
Darreichungsformen, flüssige	▶ A.2.4 ▶ Tab. C.2-1 ▶ C.3.4.3	62 209 319
Darreichungsformen, halbfeste	▶ A.2.2ff ▶ Tab. C.2-1 ▶ C.3.4.3	58–65 209 319
Desorption	▶ A.4.3.1.3	89
Entwicklung, pharmazeutische	▶ Tab. C.1-1 ▶ Tab. C.1-3 ▶ C.3.3f	198 200 306–333
Extrakte	▶ C.4.2.2	358
Follow-up-Stabilitätsprüfung	▶ C.3.6	350
Fotostabilität	▶ A.1.1.2 ▶ A.4.3.1.3 ▶ B.1.1.2 ▶ C.3.5.2 ▶ Tab. C.3-19ff	20 89 114 338 312
GDP (Gute Vertriebspraxis)	▶ C.2.5.4	263
Generika	▶ C.3.5.2.6	349
ICH Guidelines	▶ Tab. B.1-1 ▶ Tab. B.1-3	103 105
Impurities	▶ B.1.1.8ff	133–142
Kapseln	▶ A.2.1.2 ▶ Tab. C.2-1 ▶ C.3.4.3	51 209 319
Klimakammer	▶ C.2.5.3	258
Klimazonen	▶ B.1.1.6 ▶ Tab. B.1-4f ▶ Tab. B.1-19ff ▶ Tab. C.2-59 ▶ Tab. C.3-34 ▶ Tab. C.3-37	127 106 129f 255 340 341
Klinische Prüfung	▶ C.3.4.2	313
Lagerungsbedingungen	▶ Tab. B.1-7f ▶ Tab. B.1-10 ▶ Tab. C.1-1 ▶ Tab. C.1-3 ▶ C.2.5 ▶ Tab. C.2-61	109f 113 198 200 247 256
Matrixing	▶ B.1.1.4	117
On-going-Stabilitätsprüfung	▶ B.1.2.7 ▶ C.3.7	174 351
Out-of-Specification (OOS)	▶ C.2.4.6	239
Out-of-Trend (OOT)	▶ C.2.4.6	239

	Kapitel / Tabelle	Seite
Parenteralia	▶ Tab. C.2-1 ▶ C.3.4.3	209 319
Permeation	▶ A.4.3.1.1	88
Phytopharmaka	▶ A.1.4.1 ▶ B.3 ▶ C.4.2	34 185 357
Prüfmuster, (prä-)klinische	▶ B.1.2.2ff ▶ C.3.4.3.2ff ▶ Tab. C.3-3 ▶ C.4.4f	161–170 322–331 298 409–431
Reaktionskinetik	▶ A.3.1 ▶ A.3.4	67 81
Referenzpräparate	▶ C.3.4.3.4f	327–331
Rezepturen	▶ D	478
Sorption	▶ A.4.3.1.2	88
Stabilitätsprüfung, Anbruchstabilität	▶ C.3.5.2.5	348
Stabilitätsprüfung, Bulkware	▶ C.3.5.2.4	348
Stabilitätsprüfung, bekannte Substanzen	▶ B.1.2.6 ▶ C.3.5.2.6	179 349
Stabilitätsprüfung, Dokumentation	▶ Tab. C.1-4f ▶ C.4	201–205 356
Stabilitätsprüfung, Durchführung	▶ C.3	295
Stabilitätsprüfung, Kapazität	▶ Tab. C.3-2	297
Stabilitätsprüfung, Prüfintervalle	▶ B.1.1.1	106
Stabilitätsprüfung, Systematik	▶ Tab. C.2-1	209
Tabletten	▶ A.2.1.3 ▶ Tab. C.2-1 ▶ C.2.4.3 ▶ C.3.4.3 ▶ C.4.6 ▶ C.4.8f	53 209 227 319 432 454–475
Temperatur, Einfluss auf die Stabilität	▶ A.3.2.1	74
Transport	▶ C.2.5.4 ▶ Tab. C.2-80	263 273
Validierung, Analytik	▶ B.1.1.7 ▶ Tab. B.1-12 ▶ C.2.3.2 ▶ C.3.4 ▶ C.4.6f	128 119 215 308 432–453
Veränderungen, chemische	▶ A.1.1	18
Veränderungen, mikrobiologische	▶ A.1.3	33
Veränderungen, physikalische	▶ A.1.2 ▶ A.3.3	31 78
Verpackung	▶ A.4 ▶ A.4.3.4 ▶ C.3.4	84 90 308
Verpackung, Primär-	▶ A.4.2 ▶ A.4.3.3 ▶ A.4.3.5 ▶ B.1.2.5	86 89 91 170
Wirkstoff	▶ Tab. C.2-1 ▶ C.3.2 ▶ C.4.3	209 298 392

Inhalt

Geleitwort	11
Vorwort	12
Danksagungen	13
Einleitung zur 3. Auflage	14
Teil A – Grundlagen		
A.1 Veränderungen von Wirkstoffen	18
A.1.1 Chemische Veränderungen	18
A.1.1.1 Hydrolytische Reaktionen	18
A.1.1.2 Oxidationsreaktionen	20
A.1.1.3 Veränderungen der Konfiguration	27
A.1.1.4 Veränderungen an Ringsystemen	28
A.1.2 Physikalische Veränderungen	31
A.1.3 Mikrobiologische Veränderungen	33
A.1.4 Komplexe Systeme	34
A.1.4.1 Arzneidrogen und Extrakte	34
A.1.4.2 Enzym- und Proteingemische	43
A.1.4.3 Polysaccharide als Inhaltsstoffe von Arzneidrogen und Hilfsstoffe	44
A.1.4.4 Planungsvorgaben	46
A.2 Veränderungen von Zubereitungen	48
A.2.1 Feste Arzneiformen	48
A.2.1.1 Pulver (<i>Pulveres</i>), Granulate (<i>Granulata</i>), Pulver zur Herstellung von Zubereitungen wie z. B. Trockensäften (<i>Pulveres ad solutionem praeparandi</i>), Puder (<i>Pulveres ad usum dermicum</i>)	48
A.2.1.2 Kapseln (<i>Capsulae</i>)	51
A.2.1.3 Tabletten (<i>Compressi</i>)	53
A.2.2 Halbfeste Arzneiformen	58
A.2.2.1 Emulsionen	58
A.2.2.2 Nicht auf Emulsionsbasis hergestellte Gele und Salben (<i>Unguenta</i>)	60
A.2.3 Stifte, Stäbchen und Zäpfchen (<i>Styli, Suppositoria</i>)	61
A.2.4 Lösungen, Suspensionen, Emulsionen	62
A.2.4.1 Echte Lösungen: Saft, Sirup, Tinktur und Tropfen	62
A.2.4.2 Suspensionen	64
A.2.4.3 Lösungen auf Emulsionsbasis	65
A.2.5 Galenische Sonderformen	65
A.2.5.1 Zubereitungen in Druckbehältnissen (<i>Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu</i>)	65

A.2.5.2	Wirkstoffhaltige Schäume (<i>Musci medicati</i>)	65
A.2.5.3	Zubereitungen zur Inhalation (<i>Inhalanda</i>)	66
A.2.5.4	Shampoos zur medizinischen Anwendung	66
A.2.5.5	Wirkstoffhaltige Kaugummis (<i>Masticabilia gummis medicata</i>)	66
A.2.5.6	Transdermale Pflaster (<i>Emplastra transcutanea</i>)	67
A.3	Kinetik	67
A.3.1	Vorhersagen aus chemischer Reaktionskinetik	67
A.3.1.1	Reaktionen 1. Ordnung	68
A.3.1.2	Reaktionen 2. Ordnung	69
A.3.1.3	Reaktionen 0. Ordnung	71
A.3.1.4	Reaktionen pseudo-0. Ordnung	72
A.3.1.5	Reaktionen pseudo-1. Ordnung	72
A.3.1.6	Vergleich zwischen Reaktionen 0., 1. und 2. Ordnung	72
A.3.2	Einflussfaktoren	74
A.3.2.1	Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit	74
A.3.2.2	Katalyse	75
A.3.2.3	Einfluss der Ionenstärke und der Dielektrizitätskonstanten	78
A.3.3	Physikalische Veränderungen	78
A.3.3.1	Kinetik von Anlagerungsprozessen	79
A.3.3.2	Kinetik von Kristallisationsprozessen	81
A.3.4	Anwendung der Reaktionskinetik zur Haltbarkeitsvorhersage	81
A.3.4.1	Kriterien für die analytische Methodenwahl zur Datenerhebung	81
A.3.4.2	Statistische Aufarbeitung der Ergebnisdaten	82
A.3.4.3	Sonstige Faktoren, die die Aussagekraft kinetischer Untersuchungen in ihrer Aussage modifizieren	83
A.3.4.4	Zusammenfassung der Vorgehensweise zur Haltbarkeitsaussage aus reaktionskinetischen Stressuntersuchungen	84
A.4	Behältnis-Verschluss-Systeme	84
A.4.1	Allgemeines Verständnis	84
A.4.2	Aufgaben der Primärverpackung	86
A.4.3	Wichtigste Packmaterialien	88
A.4.3.1	Physikalisch-chemische Grundlagen	88
A.4.3.2	Klassifizierung von Packmaterialien	89
A.4.3.3	Materialien für Primärverpackungen nach Ph. Eur.	89
A.4.3.4	Behältnisse nach Ph. Eur.	90
A.4.3.5	Andere Materialien für Primärverpackungen und ergänzende Informationen	91
A.4.4	Aufbewahrung von Packmaterialien	98
A.4.5	Behördliche Anforderungen	99
Teil B – Behördliche Anforderungen und Richtlinien			
B.1	Chemisch-synthetische Wirkstoffe und Zubereitungen	102
B.1.1	ICH-Leitlinien	104

B.1.1.1	ICH Q1A(R2) (CPMP/ICH/2736/99) – Stability Testing of New Drug Substances and Products	106
B.1.1.2	ICH Q1B (CPMP/ICH/279/95) – Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products	114
B.1.1.3	ICH Q1C (CPMP/ICH/280/95) – Stability Testing for New Dosage Forms	116
B.1.1.4	ICH Q1D (CPMP/ICH/4104/00) – Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	117
B.1.1.5	ICH Q1E (CPMP/ICH/420/02) – Evaluation for Stability Data	122
B.1.1.6	ICH Q1F (CPMP/ICH/421/02) – Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV	127
B.1.1.7	ICH Q2(R1) (CPMP/ICH/381/95) – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology	128
B.1.1.8	ICH Q3A(R2) (CPMP/ICH/2737/99) – Impurities in New Drug Substances	133
B.1.1.9	ICH Q3B(R2) (CPMP/ICH/2738/99) – Impurities in New Drug Products	136
B.1.1.10	ICH Q3C(R8) (CPMP/ICH/283/95) – Impurities: Guideline for Residual Solvents	141
B.1.1.11	ICH Q6A (CPMP/ICH/367/96) – Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	142
B.1.1.12	ICH M4(R4) (CPMP/ICH/2887/99) – Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use	153
B.1.1.13	ICH M4Q(R1) (CPMP/ICH/2887/99) – The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality: Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality	155
B.1.2	EU-Anforderungen	161
B.1.2.1	Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council	161
B.1.2.2	Volume 4, Good Manufacturing Practice, Annex 13 – Manufacturing of Investigational Medicinal Products	161
B.1.2.3	Detailed Guidance on the Request to the Competent Authorities for Authorisation of a Clinical Trial on a Medicinal Product for Human Use, Notification of Substantial Amendments and the Declaration of the End of the Trial (2010/C 82/01 (ENTR/CT–1))	163
B.1.2.4	Guideline on the Requirements of the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials (CHMP/QWP/185401/2004 final)	163
B.1.2.5	Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (CHMP/QWP/4359/03)	170
B.1.2.6	Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02/Rev. 1)	173
B.1.2.7	EudraLex, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1, Chapter 6 Quality Control, October 2014	174

B.1.2.8	Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products, 24 November 2008	175
B.1.2.9	Guideline on the Details of the Various Categories to the Terms of Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products, 24 December 2009	176
B.1.2.10	Guidelines on the Details of the Various Categories of Variations, on the Operation of the Procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products, 2 August 2013 (2013/C 223/01)	179
B.1.2.11	Post-Authorisation Procedural Advice, Human Medicinal Products, New Variation Regulation (EC) No 1234/2008 (EMA/40404/2010)	179
B.2	Biotechnologische Zubereitungen	179
B.2.1	Impfstoffe (Vakzine)	185
B.2.2	Immunglobuline	185
B.2.3	Produkte, die lebende somatische Zellen enthalten	185
B.2.4	Produkte aus transgenen Pflanzen	185
B.3	Phytopharmaka	185
B.3.1	Erstellung des Prüfplans und Festlegung des Prüfaufkommens	189
B.3.2	Datenerhebung und -beurteilung	191
B.3.3	Endauswertung	192
Teil C – Stabilitätsprüfung und analytische Entwicklung für neue synthetische Wirkstoffe und deren Zubereitung – Strategie und Durchführung			
C.1	Strategisches Konzept	198
C.2	Grundprinzipien der Stabilitätsprüfung	206
C.2.1	Auswahl der Chargen und Prüfmuster	207
C.2.2	Prüfparameter	207
C.2.3	Analyseverfahren	208
	C.2.3.1 Optimierung	213
	C.2.3.2 Validierung	215
C.2.4	Akzeptanzkriterien, Spezifikationen	222
	C.2.4.1 Wirkstoffe	224
	C.2.4.2 Referenzstandards [11]	227
	C.2.4.3 Tabletten	227
	C.2.4.4 Spezifikationen	237
	C.2.4.5 Prüfungsvorschriften	237
	C.2.4.6 OOS- und OOT-Ergebnisse in der Qualitätskontrolle und der Stabilitätsprüfung	239
C.2.5	Lagerungsbedingungen und deren Ableitung	247
	C.2.5.1 Einflussfaktoren	247

C.2.5.2	Globale Stabilitätsprüfung und die Verwirrung über die Lagerungsbedingungen in der Klimazone IV [45]	252
C.2.5.3	Qualifizierung von Klimakammern für die Stabilitätsprüfung und das Vorgehen bei Abweichungen	258
C.2.5.4	Gute Vertriebspraxis (<i>Good Distribution Practice – GDP</i>)	263
C.2.6	Lagerungsdauer und Untersuchungshäufigkeit	274
C.2.7	Chargenzahl	274
C.2.8	Behältnis-Verschluss-Systeme	276
C.2.9	Auswertung primärer Stabilitätsdaten	276
C.2.9.1	Unterstützende Daten aus der Entwicklung	276
C.2.9.2	Begründungen basierend auf den Ergebnissen der Versuche während der Entwicklung	277
C.2.9.3	Auswertungsverfahren	277
C.2.9.3.1	Anwendung der Reaktionskinetik	277
C.2.9.3.2	Statistische Auswertung, V. Kryzkalla, H.-J. Delzeit	283
C.2.9.4	Extrapolation	292
C.2.9.5	Überlegungen zur Auswertung	293
C.2.10	Haltbarkeitsaussagen, Etikettierung	293
C.2.10.1	Haltbarkeitsaussagen	293
C.2.10.2	Beginn der Laufzeit	294
C.2.10.3	Aufbewahrungshinweise	294
C.3	Durchführung	295
C.3.1	Einleitung	295
C.3.2	Stufe 1: Stress- und Bestätigungsversuche mit dem Wirkstoff	298
C.3.2.1	Auswahl der Salzform	299
C.3.2.2	Stressversuche mit dem Wirkstoff	299
C.3.2.3	Bestätigungsversuche mit dem Wirkstoff	305
C.3.2.4	Stress- und Bestätigungsprüfung bei signifikanten Änderungen	305
C.3.3	Stufe 2: Präformulierung und Formulierungsfindung für toxikologische Muster, für Klinikmuster, für die endgültige Darreichungsform	306
C.3.4	Stufe 3: Stress- und Bestätigungsversuche mit ausgewählten Rezepturen, Klinikmustern, Auswahl der Behältnis-Verschluss-Systeme	308
C.3.4.1	Stressversuche für die einzelnen Darreichungsformen	308
C.3.4.2	Stress- und Beschleunigungsversuche mit Klinikmustern der Phasen I bis III	313
C.3.4.3	Praktische Beispiele für Stabilitätsprüfungsprotokolle	319
C.3.4.4	Registrierungschargen	331
C.3.4.5	Auswertung	332
C.3.5	Stufe 4: Beschleunigungs- und Langzeitversuche bis zum Zulassungsantrag für Wirkstoffe und Fertigarzneimittel	333
C.3.5.1	Wirkstoff	334
C.3.5.2	Zubereitungen	338
C.3.6	Stufe 5: Follow-up-Stabilitätsprüfung	350
C.3.7	Stufe 6: On-going-Stabilitätsprüfung	351

C.3.8	Stufe 7: Variationen und Änderungen	354
C.3.8.1	Wirkstoff	354
C.3.8.2	Zubereitungen	355
C.4	Dokumente für die Zulassung	356
C.4.1	Einleitung	356
C.4.2	Beispiel einer Zulassungsdokumentation für die Haltbarkeit eines Phytopharmakons	357
C.4.2.1	Vorbemerkungen	357
C.4.2.2	Stabilitätsstudie für einen Extrakt	358
C.4.2.3	Stabilitätsstudie für ein Phytopharmakon	371
C.4.3	Haltbarkeitsbericht: BIWG 00 SE Wirkstoffstabilitätsprofil	392
C.4.4	Haltbarkeitsbericht: Stress- und Bestätigungsversuche von BIWG 00 SE Tabletten 40 mg, Phase III	409
C.4.5	Haltbarkeitsbericht: Stabilitätsprofil von BIWG 00 SE Tabletten 40 mg	424
C.4.6	Prüfungsvorschrift für Freigabe und Stabilitätsprüfung für BIWG 00 SE Tabletten 40 mg und Placebo	432
C.4.7	Validierungsbericht: BIWG 00 SE Tabletten 40 mg und Placebo	445
C.4.8	Haltbarkeitsbericht: Beschleunigungs- und Langzeitprüfung mit den Registrierungschargen des Wirkstoffes BIWG 00 SE	454
C.4.9	Haltbarkeitsbericht: Beschleunigungs- und Langzeitprüfung mit den Registrierungschargen der BIWG 00 SE Tabletten 40 mg	464

Teil D – Beurteilung der Haltbarkeit in Offizin und Krankenhausapotheke

D.1	Generelle Aspekte zur Stabilität	478
D.2	Standardzulassungen	480
D.3	Herstellung von Arzneimitteln nach § 21 AMG	481
D.4	Krankenhausapotheken	481
D.5	Aufstellung von Haltbarkeitsdaten für Laufzeit sowie Aufbrauchsfrist für den Patienten und in der Rezeptur	481

Anhang

Literatur	484
Die Autoren	496
Autorenverzeichnis	497
Sachverzeichnis	498

Geleitwort

Stabilitätsprüfung in der Pharmazie war und ist ein essenzielles Thema für alle, die sich mit praxisrelevanter Entwicklung von Arzneimitteln beschäftigen und insbesondere natürlich für diejenigen, die Arzneimittel auf den Markt bringen wollen. Die regulatorischen Anforderungen an die Stabilitätsprüfung im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels sind im Grunde durch die ICH- und CPMP-Leitlinien wegweisend formuliert. Dem Praktiker reicht das allein aber häufig nicht aus und so sind entsprechende Zusatzinformationen stets willkommen bzw. teilweise einfach unverzichtbar. Sie nützen aber nur etwas, wenn sie auf dem aktuellen Stand sind.

Erfreulicherweise ändern sich die grundsätzlichen Anforderungen im Bereich der Stabilitätsprüfung nicht ständig und so erfolgte beispielsweise die letzte Revision der ICH-Leitlinie „Stability testing of new drug substances and products“ letztmalig 2003. Unabhängig davon entwickelt sich der Stand von Wissenschaft und Technik aber kontinuierlich weiter. Daher ist es erfreulich, dass das Autorenteam bestehend aus Dr. Wolfgang Grimm und Prof. Martin Tegtmeier dieses Standardwerk wieder auf den aktuellen Stand gebracht haben.

Bereits beim ersten Durchblättern der 4. Auflage fällt auf, dass sich das Layout des Werkes verändert hat. Beim genaueren Hinsehen bemerkt man, dass auch die Texte umfangreich redaktionell bearbeitet wurden. Tabellen wurden thematisch zusammengefasst und Doppelungen weitgehend eliminiert. Außerdem – und das wird vor allem die jüngeren Kolleginnen und Kollegen freuen, die mit dem Wirrwarr der Akronyme noch nicht bis ins letzte vertraut sind – wurden Abkürzungen weitgehend vermieden und die eine oder andere zusätzlich Erklärung hinzugefügt. Auch wenn das Buch allein dadurch schon wieder deutlich

an Wert gewonnen hätte, so ist es bei der redaktionellen Überarbeitung nicht allein geblieben. Auch der Inhalt wurde an etlichen Stellen substanziiell überarbeitet.

Selbstverständlich haben sich die theoretischen Grundlagen zur Stabilitätsprüfung kaum verändert, sodass sich an diesem Teil praktisch nichts geändert hat. Auch bezüglich der Guidelines und der Regelwerke an sich hat sich nur wenig geändert. Jedoch entwickelt sich deren Umsetzung und Auslegung kontinuierlich weiter. Dementsprechend wurden die zugehörigen Abschnitte so angepasst, dass sie den praktischen Alltag zu Design, Durchführung und Dokumentation von Stabilitätsstudien widerspiegeln. Darüber hinaus wurden auch speziellere Themen wie Stabilitätsprüfung an Biotechnologischen Zubereitungen ergänzt und auf den neuesten Stand gebracht.

Summa summarum lässt sich konstatieren, dass diejenigen, die dieses Buch erwerben, bezüglich der Stabilitätsprüfung in der Pharmazie auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik inklusive der behördlichen Anforderungen sind. Das ist auch gut so, denn Stabilitätsprüfung ist ein langwieriger Prozess und wer mit den falschen Voraussetzungen startet, kann möglicherweise viel Zeit und damit verbunden meist auch viel Geld verlieren.

Insofern sollte dieses Buch zur Standardlektüre all derer gehören, die mit der Arzneimittelentwicklung betraut sind. Den Autoren wünsche ich, dass ihre Mühe und ihr Engagement durch eine entsprechend hohe und positive Resonanz belohnt wird.

Tübingen, im Januar 2022

Prof. Dr. Rolf Daniels

Vorwort

Nun liegt die neue Auflage der „Stabilitätsprüfung in der Pharmazie“ vor. Seit mehr als vier Jahrzehnten begleitet dieses Buch die Kolleginnen und Kollegen aus der pharmazeutischen Industrie, an den Universitäten, in den Krankenhausapotheken und der Offizin sowie bei den Behörden. Bildete am Anfang die Entwicklung neuer Arzneimittel die Grundlage für dieses Buch, werden inzwischen alle relevanten Fragen zur Stabilität eines Arzneimittels über dessen gesamten Lebenszyklus betrachtet: vor und während der Entwicklung, aber auch nach der Zulassung. So ist es zu einem nachgefragten Kompendium sowohl für die erfahrenen Fachleute als auch für alle, welche sich erstmals mit der Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln beschäftigen, geworden. Um dieser Funktion noch mehr gerecht zu werden, waren eine einfachere Verständlichkeit und bessere Übersichtlichkeit, z. B. durch Griffmarken und eine Schnellübersicht, ein zentrales Anliegen beim Erstellen dieser Auflage.

Die physikalischen und chemischen Grundlagen für mögliche Veränderungen einer (Wirk-)Substanz sind prinzipiell bekannt. Stellen zukünftige Forschungsabteilungen bislang unbekannte Wirkstoffe bereit, so werden diese unter Verwendung der erwähnten Grundlagen einem Stabilitätsscreening unterzogen, damit ein vergleichbarer Wissenstand über die mechanistische Charakteristik der Haltbarkeit vorliegt. So konnten bereits vorliegende Informationen zu Biopharmaceuticals berücksichtigt werden.

Mit der Überführung des Wirkstoffs in eine Darreichungsform erfolgt die Betrachtung der Stabilität im Wechselspiel mit anderen Substanzen, meist inerten Hilfsstoffen. Aus der einfachen Betrachtung lediglich eines Moleküls, z. B. im Fall eines chemisch-definierten Wirkstoffs, stehen nun Untersuchungen von Mehrkomponentenmischungen an, welche zusätzlich zum Wirkstoff oft bis zu fünf oder auch mehr Hilfsstoffe enthalten. Dafür wurden Versuchsmodelle etabliert, welche eine verlässliche Aussage zur Stabilität der Darreichungsform liefern.

Eine weitere Steigerung der Komplexität bei Stabilitätsuntersuchungen bilden Wirkstoffe, welche als

Vielstoffgemische vorliegen. Zu diesen gehören z. B. Proteinmischungen, Fermentationsprodukte und Pflanzenextrakte. Je mehr die Wirksamkeit bestimmende Substanzen vorliegen, umso wichtiger wird der Einsatz geeigneter Untersuchungskonzepte. Dieses Vorgehen ähnelt dem mathematischen Prinzip zur Lösung von Gleichungssystemen mit mehreren bis vielen Unbekannten. Mit dem Wechsel zu geeigneten Rechenmodellen wie z. B. der Matrixrechnung gelingt auch in diesen Fällen die Lösung der Aufgaben.

Ein vergleichbares Lösungsmodell bei der Stabilitätsprüfung von Vielstoffgemischen stellt das Fingerprintverfahren mithilfe chromatografischer Methoden dar. Anstelle des konkreten Ausschlusses bzw. Nachweises möglicher Zersetzungsprodukte eines Wirkstoffs erfolgt hier ein indirekter Nachweis. Kann der Fingerprint vom Beginn der Stabilitätsprüfung zu jedem folgenden Untersuchungstermin reproduziert werden, können bei der betrachteten Substanzgruppe keine relevanten Veränderungen stattgefunden haben.

Für Stabilitätsprüfungen bilden die ICH Guidelines seit Jahrzehnten die Grundlagen für standardisierte Prüfungsverfahren, welche international anerkannt werden. Nachdem die generellen Regelungen in Guidelines formuliert worden waren, prägen nun Aktualisierungen und Ergänzungen zu spezielleren Fragestellungen die Arbeit der Experten an den Guidelines.

Mit der europäischen GDP-Richtlinie wurde die Bedeutung für die Sicherstellung der Qualität von Arzneimitteln auch nach dem Verlassen der Produktionsstätten gestärkt. Durch die Definition von Verantwortlichkeiten für Lagerung und Transport, wird deren ggf. negativer Einfluss auf die Stabilität weitestgehend vermieden. So sind u. a. Temperatur-Mapping, Transponder und temperaturgeführte Transporte inzwischen feste Größen in der Pharmalogistik und wesentliche Säulen des erreichten Qualitätsniveaus.

Ein bislang nur begrenzt gelöstes Risiko für die Qualität eines Arzneimittels bildet die „Last Mile“ – der Abschnitt zwischen Verlassen des Arzneimittels aus dem letzten zuverlässig kontrollierbaren Abgabepunkt bis zur Applikation beim Patienten. Welchem Weg, welchen Umgebungsbedingungen wird das Arzneimittel nach Verlassen von Apotheke, Drogerie oder Versandzentrum ausgesetzt? Hat die Aufbewahrung in Medikamentendispensern auf den Stationen in Krankenhäusern oder bei Senioren einen Einfluss auf die Stabilität? Von wesentlicher Bedeutung ist aber auch die Eigenverantwortung jedes Patienten. Er entscheidet mit seinem Umgang über die finale Qualität des Arzneimittels. Anbruch- und Aufbewahrungsstabilität, Umgebungsbedingungen des Aufbewahrungsorts in der Wohnung, am Arbeitsort oder bei Reisen sind die zentralen Kriterien. So werden neue Arbeitsaufgaben ersichtlich, welche nur zum Teil durch Optimierungen in der Entwicklung von Arzneimitteln gelöst werden können. Größere Erfolge werden organisatorische Maßnahmen im Prozess

der „Last Mile“ und eine noch intensivere Aufklärung der darin beteiligten Personen, insbesondere aber der Patienten, haben. Die Entdeckung relevanter Schwächen und die Überprüfung getroffener Lösungen/ Maßnahmen werden Stabilitätsprüfungen, vermutlich mit adaptierten Untersuchungsdesign, liefern.

Bevor die Arbeiten zu der aktuellen Auflage begannen, verstarb Prof. Götz Harnischfeger, Ko-Autor der 2. und 3. Auflage. Damit lag die Überarbeitung in unseren Händen.

Die 4. Auflage der Stabilitätsprüfung ist nun auch handlicher geworden: Dank eines optimierten Layouts und der Typografie – insbesondere im Teil C.4 *Dokumente für die Zulassung* – sowie der Zusammenfassung zahlreicher Tabellen konnte der Gesamtumfang dieser Auflage wesentlich reduziert werden.

Goslar/Biberach an der Riss, im Frühjahr 2022

*Martin Tegtmeier und
Wolfgang Grimm*

Danksagungen

Ich danke Wolfgang Grimm herzlich für seine Mitarbeit an der 4. Auflage. Das Kapitel „*Statistische Auswertung*“ (C.2.9.3.2) haben wie bei den vorherigen Auflagen wieder die Kollegen Hans-Joachim Delzeit und Volker Krzykalla betreut. Auch ihnen gebührt mein Dank.

Dieses Buch in seiner nun vor Ihnen liegenden 4. Auflage wäre nicht ohne das Engagement des Editio Cantor Verlages entstanden. Hier möchte ich Marina Horbatsch vom Editio Cantor Verlag an erster Stelle erwähnen und ihr sehr herzlich danken. Sie hat auf hervorragende Weise Stolpersteine beseitigt und sich abzeichnende Probleme bereits beim Entstehen gelöst. Aber vor allem begeistern mich ihre Bereitschaft und ihr Können, sich auch in sehr spezielle pharmazeutische Fragestellungen hineinzudenken. Ebenso

Ganz herzlich möchte ich Martin Tegtmeier danken. Durch seine Initiative und seinen Einsatz war es möglich, die 4. Auflage zu realisieren. Mein Dank gilt auch dem Editio Cantor Verlag, denn mit der Neuauflage wird auch zukünftig die führende Rolle dieses Buches zum Thema Stabilitätsprüfung sichergestellt.

möchte ich Andriy Bak meinen großen Dank aussprechen, der für mich nun mein Wunschlektor geworden ist. So gelang es uns gemeinsam, diese Neuauflage zu verwirklichen. Eine große Dankbarkeit verbindet mich auch mit Prof. Rolf Daniels, der in guter Tübinger Tradition, ein sehr geschätzter Begleiter ist.

Um ein solches Buchprojekt durchzuführen, wird viel, sehr viel Zeit benötigt. Meine Frau hatte stets Verständnis für die Abende, Wochenenden und Urlaubstage, welche das Buch forderte. Dies, aber auch die Ermunterung bei „Ermüdungserscheinungen“ und vor allem die gemeinsame Freude bei erreichten Zielen sind für mich erlebtes Glück verbunden mit höchster Dankbarkeit.

Goslar, im Frühjahr 2022

Martin Tegtmeier

Das Buch widme ich meiner verstorbenen Tochter Lisse.

Biberach an der Riss, im Frühjahr 2022

Wolfgang Grimm

Einleitung zur 3. Auflage

Die Stabilitätsprüfung begleitet die Entwicklung eines neuen Präparates von den ersten Vorversuchen bis zur laufenden Produktion des Fertigarzneimittels. Dabei bilden die Ergebnisse der Stabilitätsprüfung und der sie begleitenden Entwicklungsanalytik einen wichtigen Teil der Zulassungsunterlagen.

Die Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen stellen einen wichtigen Beitrag für die Sicherheit von Patienten dar.

Die Autoren des vorliegenden Buches, das 1980 in einer 1. Auflage erschien, befassen sich seit vielen Jahren mit Fragen der Stabilitätsprüfung. Daraus resultiert ein reicher Erfahrungsschatz, zu dem ein intensives Literaturstudium und viele wertvolle Anregungen von Kollegen kommen, die an Workshops und Seminaren der Autoren im In- und Ausland teilgenommen haben.

Sieben Jahre nach der 2. Auflage wurde der Text völlig überarbeitet und erweitert und somit der „Klassiker der Stabilitätsprüfung“ auf den neuesten Stand gebracht.

Es werden sämtliche Aspekte der Stabilitätsprüfung abgedeckt. Dazu gehören die behördlichen Anforderungen, die theoretischen Grundlagen und die praktische Durchführung. Es ist die umfassendste Darstellung dieses vielschichtigen Themas. Dargestellt wird die Stabilitätsprüfung für synthetische Wirkstoffe und daraus entwickelte Zubereitungen, für biotechnologische Wirkstoffe und deren Zubereitungen sowie für Phytopharmaka. Berücksichtigt sind die Voraussetzungen für eine nationale Zulassung in einem speziellen Land, für die Einführung in der EU oder für die Zulassung weltweit.

Die 3. Auflage des Werkes wird somit wieder zum unentbehrlichen Begleiter für alle, die sich in Theorie und Praxis mit der Stabilitätsprüfung von Wirkstoffen und Zubereitungen beschäftigen müssen.

Das Buch gliedert sich in vier Hauptkapitel. In **Kapitel 1** werden die **Grundlagen und Prozesse** erläutert, die die Stabilität eines Arzneistoffes beeinflussen kön-

nen. Dazu gehören chemische Instabilitäten – wie Hydrolysevorgänge, Redoxprozesse, Radikalreaktionen, Konfigurationsänderungen, mögliche Reaktionen an organischen Ringsystemen – sowie auch physikalische Veränderungen, die im Bereich der Polymorphie oder in Agglomerationsvorgängen und Kristallisationsprozessen angesiedelt sind. Schließlich spielen mikrobiologische Instabilitäten eine Rolle, die von der Verkeimung bis zu enzymkatalysierten Veränderungen am Arzneistoff reichen können.

Ein besonderes Augenmerk gilt komplexen Systemen, wie sie bei Drogen und Extrakten, aber auch bei natürlichen Polymeren wie Proteinen und Polysacchariden zu beobachten sind. Häufig ergeben sich Stabilitätsprobleme aus dem „matrixgebundenen“ Zusammenwirken chemischer, physikalischer und enzymatischer Prozesse.

Eine detaillierte Erörterung der lagerungsbedingten Stabilitätsprobleme der verschiedenen galenischen Arzneiformen schließt sich an. Hier steht die galenische Zubereitung als komplexes System und nicht der Arzneistoff selbst im Mittelpunkt.

Voraussetzung für eine wissenschaftlich fundierte Datenauswertung ist das Verständnis der physikalisch-chemischen Vorgänge, die die Haltbarkeit beeinflussen. Aus diesem Grund werden im dritten Abschnitt des ersten Kapitels die Reaktionskinetik und ihre Anwendung vorgestellt. Dann wird gezeigt, wie aus den Ergebnissen von Vor- und Stressversuchen Vorhersagen für die sich anschließenden Langzeitprüfungen gemacht werden können.

Auf die Stabilität von Arzneimitteln kann die **Verpackung** einen großen Einfluss ausüben. Dieses Thema wird unter dem Titel „Behältnis-Verschluss-Systeme“ behandelt. Berücksichtigt werden dabei auch die wichtigen Neuerungen und Weiterentwicklungen der Verpackungstechnik. Hilfreich sind dabei die amtlichen Ausführungen zu Packmaterialien und Behältnissen wie zum Beispiel die Monographien im Europäischen Arzneibuch.

In **Kapitel 2** werden die **behördlichen Anforderungen**, die relevanten **ICH- und CPMP-Leitlinien** dargestellt und mit Hintergrundinformationen erläutert. Dieser Teil des Buches wurde auf den neuesten Stand gebracht, da das Verständnis und die genaue Kenntnis dieser Anforderungen eine wichtige Voraussetzung ist für die praktische Durchführung von Stabilitätsprüfungen und die erfolgreiche Zulassung von Arzneimitteln.

In **Kapitel 3** wird aufgeführt, wie **Stabilitätsprüfungen in konkreten Fällen durchzuführen** sind. Der erste Teil beschäftigt sich mit der Stabilitätsprüfung und der analytischen Entwicklung für neue synthetische Wirkstoffe, für existierende Substanzen und alle Zubereitungen. Die Basis dazu bildet ein logisch aufgebautes Konzept, die strategische Planung, mit der eine erfolgreiche Zulassung auf dem schnellsten und effektivsten Weg erreicht werden kann.

Dazu wird die gesamte Entwicklung vom Wirkstoff bis zur laufenden Arzneimittelproduktion in sieben Stufen unterteilt. Dieses Konzept ist in gleicher Weise für Neuentwicklungen, Klinikmuster, Generika und Änderungen nach der Zulassung anwendbar.

Als nächstes folgen die 11 Grundprinzipien der Stabilitätsprüfung, die für eine erfolgreiche Arbeit notwendig sind.

Danach werden beispielhaft die entwicklungsanalytischen und stabilitätsrelevanten Arbeiten im Detail dargestellt, die bei einer Entwicklung in den 7 Stufen vom Wirkstoff bis zur laufenden Produktion durchzuführen sind.

Es folgen konkrete Beispiele von Zulassungsdokumenten wie Prüfungsvorschriften, Haltbarkeits- und Validierungsberichte, einschließlich der Zulassungsdokumentation für die Haltbarkeit eines Phytopharmakons.

Es schließen sich an Haltbarkeitsberichte für einen gestressten Wirkstoff für Klinikmuster, für Beschleunigungs- und Langzeitprüfungen mit den Registrierungschargen von Wirkstoff und Zubereitungen, Prüfungsvorschriften und Validierungsbericht.

Kapitel 4 behandelt die Beurteilung der **Haltbarkeit** von Arzneimitteln in der **Offizin- und Krankenhausapothek**e. In der Kette des Arzneimittelvertriebs stellt das in diesen Bereichen tätige Fachpersonal die entscheidende Schnittstelle zu den Anwendern

dar, die oftmals nicht über das erforderliche pharmazeutische Fachwissen verfügen. Zu diesem Thema gehören der sachgerechte Transport und die Aufbewahrung von Arzneimitteln sowie die Kühlkette und der Versandhandel. Ferner werden Stabilitätsfragen bei der Eigenherstellung besprochen, die sich von der Einzelrezeptur über die Defekturen bis zur Nutzung von Standardzulassungen erstrecken können.

Somit richtet sich das Buch an folgende Personengruppen:

Pharmaindustrie: Angesprochen sind zunächst einmal alle, die Stabilitätsprüfungen durchführen, aber natürlich auch diejenigen Personen, die Ergebnisse beurteilen und auswerten müssen.

Somit sind folgende Bereiche betroffen:

Entwicklungsanalytik, Pharmazeutische Entwicklung, Qualitätskontrolle, Zulassung, Qualitätssicherung, Produktion.

Gerätehersteller: Hersteller von Klimakammern, Klimaschränken, Lichttestgeräten.

Auftragslabors: Pharmazeutische Entwicklungen, Analytik, Stabilitätsprüfung, Herstellung.

Kliniken: Kliniken, die selbst herstellen.

Offizin: Offizinapotheker, die selbst herstellen.

Zulassungsbehörden: Zulassungsbehörden, die entsprechende Anträge beurteilen müssen.

Hochschule: Professoren und Assistenten der entsprechenden Institute wie Pharmazie, Analytik, Biotechnologie.

Fachhochschulen: Analog Hochschulen.

Wir wünschen und hoffen, dass die jetzt abgeschlossene Neuauflage des Werkes für die Leser und Nutzer eine wertvolle, hilfreiche Unterstützung in ihrer täglichen Praxis sein kann. Wenn die angebotenen Inhalte u. a. zu einer erfolgreichen Arzneimittelzulassung werden führen können, dann hat sich der nicht unwesentliche Aufwand der Autoren gelohnt.

Im September 2011

Dr. Wolfgang Grimm, Biberach/Riss

Prof. Dr. Goetz Harnischfeger, Goslar

Dr. Martin Tegtmeyer, Goslar

A Grundlagen

A.1 Veränderungen von Wirkstoffen

Eine Stabilitätsprüfung ist umso aussagekräftiger, je mehr mögliche Veränderungen des Wirkstoffs aufgrund der Lagerungszeit und der Lagerungsbedingungen bekannt sind und bei den Überlegungen zur Konzeption des Arzneimittels berücksichtigt werden können. Diese Veränderungen können chemischer, physikalischer oder (mikro-)biologischer Natur sein. Prinzipiell müssen alle möglichen Veränderungen betrachtet werden. Verdient im speziellen Fall eine Veränderung besondere Aufmerksamkeit, wie z. B. bei mikrobiologischen Veränderungen die Sterilität, muss das Design der Haltbarkeitsuntersuchung entsprechend angepasst werden. Im Folgenden soll kurz auf die häufigsten Formen solcher Veränderungen eingegangen werden.

A.1.1 Chemische Veränderungen

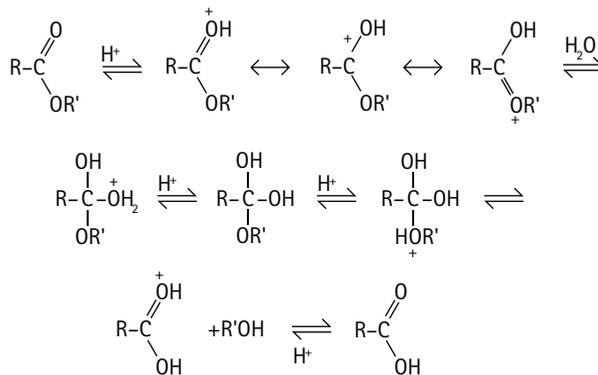
A.1.1.1 Hydrolytische Reaktionen

Hydrolyse ist die bei weitem häufigste Zersetzungsreaktion. Betroffen sind v. a. Ester, Lactone, Säureamide, Lactame, Glykoside und Äther. Es handelt sich in jedem Fall um eine Reaktion mit Wasser, die durch Säure oder Basen katalysiert wird [1–4]. In Arzneidrogen und in aus diesen hergestellten Extrakten spielt auch die enzymatische Katalyse eine Rolle ► Kap. A.1.1.4. Die erwähnten reaktiven Gruppen zeigen bzgl. der Schnelligkeit der Zersetzungsreaktion Unterschiede, die über den jeweiligen Mechanismus der Hydrolyse gut erklärt werden können.

Beispiel: Ester

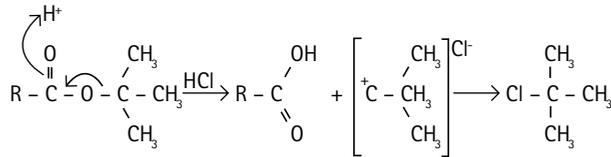
Wenn Ester in wässriger Lösung mit für eine katalytische Reaktion ausreichenden Mengen an Säure erhitzt werden, bilden sich eine Karbonsäure und ein Alkohol. Die Reaktion führt im Allgemeinen zu einem Gleichgewicht zwischen Ester einerseits und Säure bzw. Alkohol andererseits. Liegt jedoch das Wasser als Mitreaktant in großen Mengen vor, so wird das Gleichgewicht quantitativ in Richtung freier Säure und Alkohol verschoben. Destilliert man umgekehrt das Wasser ab, so verschiebt sich die Reaktion in Richtung auf die Esterbildung.

Bei der Esterhydrolyse erhöht die Säure als Katalysator die elektrophile Reaktivität der Ester-Carbonyl-Gruppe, wobei sich folgender Mechanismus ergibt [5,6]:

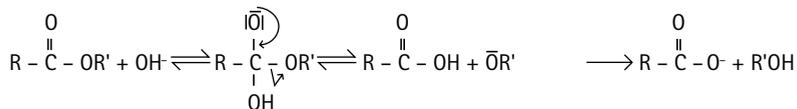


Alle Schritte sind reversibel. Es kommt i. d. R. zu einer Acyl-Sauerstoffspaltung. Die Reaktivität selbst ist von der Notwendigkeit geprägt, über eine Zwischenstufe mit einem tetraedrischen Kohlenstoffatom in der funktionellen Gruppe abzulaufen. Ist die Carbonylgruppe von sperrigen Gruppen umgeben, verläuft die Reaktion relativ langsam. Konjugierte Ester verlieren zusätzlich bei der Überführung in Additionsprodukte einen Teil ihrer Resonanzenergie, was ebenfalls die Reaktivität stark verlangsamt. Sie sind daher weniger reaktiv als ihre gesättigten Analoga.

Bei Estern von tertiären Alkoholen kommt es zu einer Alkylsauerstoffspaltung. Hier wird aufgrund der stabilisierenden Wirkung der Alkylgruppen auf das Carbokation der protonierte Ester zur austretenden Gruppe.

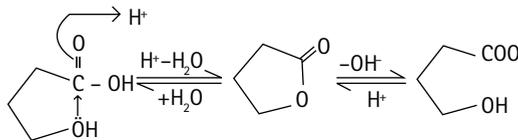


Alkalische Substanzen beschleunigen ebenfalls die Esterhydrolyse. Es muss mindestens eine äquivalente Menge an Base verwendet werden, um das saure Reaktionsprodukt in das Carboxylat-Ion zu überführen. Das entstehende Carboxylat-Ion $\text{R}-\text{COO}^-$ wird wegen seiner negativen Ladung nicht von Alkoholen oder ihren konjugierten Basen nukleophil angegriffen. Daher beobachtet man im basischen Medium keine Veresterungsreaktionen. Die basische Hydrolyse ist somit im Gegensatz zur sauren Esterhydrolyse irreversibel.



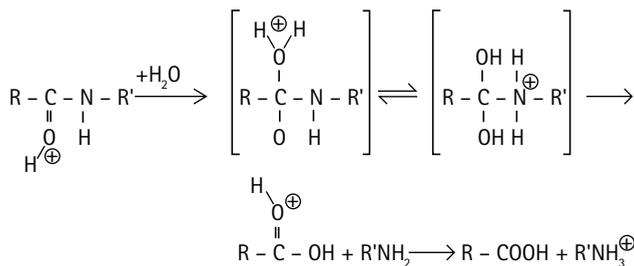
Beispiel: Lactone

Lactone sind cyclische Ester. Bei 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen befinden sie sich bevorzugt im Gleichgewicht zwischen Ester und Hydroxysäure. Je mehr der Lactonring substituiert ist, desto schwieriger ist die Hydrolyse. Die Hydrolyse im basischen Milieu erfolgt zu Hydroxycarboxylaten. Beim Ansäuern bilden sich die Lactone, bei den erwähnten 5- und 6-Ringsystemen sogar spontan, zurück.



Beispiel: Säureamide

Die Hydrolyse zu Carbonsäure und Amin wird ebenfalls durch Säure und Base beschleunigt [7]. Generell sind Amide stabiler als Ester. Verbindungen, die auch nur geringfügig sterisch behindert sind, werden nicht hydrolytisch gespalten. Für die saure Hydrolyse nimmt man folgenden Mechanismus an:



B Behördliche Anforderungen und Richtlinien

B.1 Chemisch-synthetische Wirkstoffe und Zubereitungen

Behördliche Anforderungen an Umfang und Inhalt von Stabilitätsprüfungen für die Registrierung eines (chemischen) Wirkstoffs und von Fertigarzneimitteln entwickelten sich innerhalb der arzneimittelrechtlichen Regelwerke erst später. In den 1970er-Jahren lag es weitgehend im Ermessen des Antragstellers, welche Untersuchungen er durchführte, um die Qualität, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit sicherzustellen. Einzelne Länder begannen dann, Anforderungen zu definieren. Sie waren meist allgemein gehalten, ohne Detailforderungen und v. a. aber von Land zu Land unterschiedlich ausgeprägt.

Die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV) veröffentlichte 1985 eine Guideline „Stability Testing of Medicinal Products“ [1] mit dem Ziel, eine Standardisierung und Vereinheitlichung der Anforderungen zu erreichen. Gleichzeitig organisierte die APV 1985 eine internationale Konferenz. Es war ein erster Schritt zu einer internationalen Harmonisierung mit Vertretern aus Europa, Japan und den USA, die jeweils für ihre Zulassungsbehörde sprachen.

Für die zusammenwachsende europäische Gemeinschaft und den daraus resultierenden freien Warenverkehr leitete sich auch die Notwendigkeit zu einer Harmonisierung der Anforderungen ab. Dieser Schritt erfolgte 1989 mit der EC Guideline „Stability Testing on Active Ingredients and Finished Products“ [2]. 1987 trat die entsprechende FDA Guideline in Kraft [3], 1991 folgte Japan mit einer revidierten Guideline [4].

Um die Harmonisierung über Europa hinaus zu realisieren, organisierte die APV 1991 erneut eine internationale Konferenz mit Vertretern aus 10 Ländern, einschließlich Japan und den USA. Das Ergebnis war die „Declaration of Darmstadt“, die Basis der heutigen ICH Guideline ICH Q1A(R2).

Die Zeit für eine globale Harmonisierung war inzwischen reif. Im April 1990 hatte sich in Brüssel das ICH Steering Committee konstituiert. Es bestand aus je 2 Vertretern der Zulassungsbehörden und der Industrie von Europa (EC, EFPIA), Japan (MHLW, JPMA) und den USA (FDA, PhRMA). Sie hatten sich zum Ziel gesetzt, wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung zu diskutieren und durch ICH Guidelines ► Tab. B.1-1 eine Harmonisierung für die Arzneimittelzulassung zu erreichen. Sie sollte die 3 Bereiche Qualität (Q-Guidelines), Sicherheit (vorklinische Prüfung, S-Guidelines) und Wirksamkeit (klinische Prüfung, E-Guidelines) umfassen. Später kamen noch die multidisziplinären Leitlinien (*multidisciplinary*, M-Guidelines) hinzu.

Für alle Topics, die harmonisiert werden sollen, beruft das Steering Committee eine Arbeitsgruppe von Experten – Expert Working Group (EWG), die in der wissenschaftlichen Diskussion zu einem gemeinsamen Vorschlag kommen sollen. Dieser Weg ist ein ganz wichtiges Element im ICH-Prozess. Behörden- und Industrievertreter suchen nach einer gemeinsamen Lösung, dadurch wird gegenseitiges Vertrauen und Verständnis aufgebaut.

Das gesamte Verfahren, von der ersten Diskussionsrunde der EWG bis zur Implementierung einer Guideline, verläuft in 5 Stufen.

Dabei sind die Entwürfe der Guidelines der Öffentlichkeit zur Beratung und Stellungnahme zugänglich, bevor die Guidelines verabschiedet und von den Zulassungsbehörden der 3 Regionen implementiert werden.

Durch diese offene Diskussion wird erreicht, dass sehr viel Know-how einfließt und die Guidelines somit eine große Akzeptanz finden.

Seit 1991 findet alle 3 Jahre eine ICH (International Conference on Harmonisation) statt. 1993 wurde die ICH-Stabilitätsleitlinie verabschiedet, deren Basis die Declaration of Darmstadt von 1991 bildete.

Tab. B.1-1. ICH Guidelines.

Number	Guideline
Q1A(R2)	Stability Testing of New Drug Substances and Products
Q1B	Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products
Q1C	Stability Testing 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
Q2(R2)/Q14	Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation
Q2(R1)	Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
Q3A(R2)	Maintenance of the Testing Guideline: Impurities in New Drug Substances
Q3B(R2)	Impurities in New Drug Products
Q3C(R8)	Impurities: Guideline for Residual Solvents
Q3D(R1)	Guideline for Elemental Impurities
Q3D(R2)	Revision of Q3D(R1) for cutaneous and transdermal products
Q3D training	Implementation of Guideline for Elemental Impurities
Q4	Pharmacopoeias
Q4A	Pharmacopoeial Harmonisation
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Q4B Annex 1(R1)	Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter
Q4B Annex 2(R1)	Test of Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter
Q4B Annex 3(R1)	Test of Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter
Q4B Annex 4A(R1)	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter
Q4B Annex 4B(R1)	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Tests of Specified Micro-Organisms General Chapter
Q4B Annex 4C(R1)	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter
Q4B Annex 5(R1)	Disintegration Test General Chapter
Q4B Annex 6	Uniformity of Dosage Units General Chapter
Q4B Annex 7(R2)	Dissolution Test General Chapter
Q4B Annex 8(R1)	Sterility Test General Chapter
Q4B Annex 9(R1)	Tablet Friability Test General Chapter
Q4B Annex 10(R1)	Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter
Q4B Annex 11	Capillary Electrophoresis General Chapter
Q4B Annex 12	Analytical Sieving General Chapter
Q4B Annex 13	Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter
Q4B Annex 14	Bacterial Endotoxins Test General Chapter
Q4B FAQs	Frequently Asked Questions

Fortsetzung nächste Seite

C Stabilitätsprüfung und analytische Entwicklung für neue synthetische Wirkstoffe und deren Zubereitung – Strategie und Durchführung

C.1 Strategisches Konzept

Die Stabilitätsprüfung begleitet die Entwicklung eines neuen Präparats von den ersten Vorversuchen mit dem neuen Wirkstoff bis zur laufenden Produktion des Fertigarzneimittels. Dabei bilden die Ergebnisse der Stabilitätsprüfung und die sie begleitende Entwicklungsanalytik einen wichtigen Teil der Zulassungsunterlagen.

Es muss das Ziel sein, eine erfolgreiche Zulassung auf dem schnellsten und effektivsten Weg zu erreichen. Dazu ist ein logisch aufgebautes Konzept notwendig: die strategische Planung [1]

Der erste Schritt dieses Konzepts besteht darin, dass man den Entwicklungsweg vom Wirkstoff bis zur

laufenden Produktion strukturiert in einzelne Stufen unterteilt ► Tab. C.1-1.

Die Unterteilung in 7 Entwicklungsstufen hat folgende Vorteile:

- Die einzelnen Entwicklungsstufen müssen logisch aufeinander abgestimmt sein. Damit erweitern sich die Kenntnisse und Erfahrungen mit dem Wirkstoff und dem Präparat laufend, Doppelarbeit wird vermieden.
- Wenn die Zulassungsunterlagen erstellt werden, können die Haltbarkeitsaussagen nicht nur aus den Ergebnissen der Registrierungschargen, sondern auch von einer breiten Basis unterstützender Daten abgeleitet werden.

Tab. C.1-1. Sieben Stufen der pharmazeutischen Entwicklung [2].

Stufe	Analytische Entwicklung und Stabilitätsprüfung
1	<ul style="list-style-type: none"> • Stress- und Bestätigungsversuche mit dem Wirkstoff • weitere Stabilitätsprüfungen mit dem Wirkstoff
2	Präformulierungs- und Formulierungsfindung für <ul style="list-style-type: none"> • toxikologische Muster • klinische Prüfmuster • endgültige Darreichungsform
3	Stress- und Bestätigungsversuche mit ausgewählten Formulierungen <ul style="list-style-type: none"> • toxikologische Muster • klinische Prüfmuster für Clinical Trial Authorisation (CTA) • endgültige Darreichungsform • Registrierungschargen • Auswahl des Behältnis-Verschluss-Systems • Up-Scaling, Pilot Plant
4	Beschleunigungs- und Langzeitprüfungen mit den Registrierungschargen bis zur Einreichung der Zulassungsunterlagen <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff: New Chemical Entity (NCE) und Generika • Fertigprodukt: New Chemical Entity (NCE) und Generika
5	Follow-up-Stabilitätsprüfung mit den Zulassungs- und Produktionschargen <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff • Zubereitung
6	On-going-Stabilitätsprüfung, laufende Produktion
7	Änderungen nach der Zulassung während der laufenden Produktion <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff • Zubereitung

Damit wird gleichzeitig sichergestellt, dass der Patient nach der Zulassung die gleiche Qualität erhält wie während der klinischen Prüfung.

- Durch das systematische Vorgehen werden auch wichtige Erkenntnisse über die unterschiedlichen Einflussfaktoren gewonnen. Das sind wertvolle Informationen, wenn es nach der Zulassung während der laufenden Produktion darum geht, den Einfluss von Variationen und Veränderungen auf die Qualität und die Stabilität zu beurteilen.
- Eine durchzuführende Stabilitätsprüfung kann leicht der relevanten Entwicklungsstufe zugeordnet werden. Damit ist das jeweilige Entwicklungsziel vorgegeben und der notwendige Aufwand kann darauf ausgerichtet werden. Als weitere Folge kann die notwendige Kapazität abgeschätzt und eine Aussage gemacht werden, zu welchem Zeitpunkt das Ergebnis vorliegen wird. Das ist besonders wichtig, wenn die Stabilitätsprüfung auf dem kritischen Weg liegt.

Der Aufwand in den einzelnen Entwicklungsstufen ist verschieden. Trotzdem kann man Grundprinzipien für die Stabilitätsprüfung definieren, die für alle Entwicklungsstufen in unterschiedlicher Ausprägung [3] gelten ▶ Tab. C.1-2.

Tab. C.1-2. Grundprinzipien der Stabilitätsprüfung.

1	Auswahl der Chargen und Prüfmuster
2	Prüfparameter
3	Analyseverfahren
4	Akzeptanzkriterien, Spezifikationen
5	Lagerungsbedingungen
6	Lagerungsdauer
7	Untersuchungsfolge
8	Chargenzahl
9	Behältnis-Verschluss-Systeme
10	Auswertung
11	Haltbarkeitsaussagen, Etikettierung

Analog basiert die ICH-Haltbarkeitsleitlinie Q1A(R2) auf gleichen Grundprinzipien für den Wirkstoff und das Fertigprodukt.

Man kann die 11 Grundprinzipien auf jede der 7 Entwicklungsstufen anwenden. (Die Stufe 7 beschreibt die Stabilitätsprüfung bei Änderungen während der laufenden Produktion. Sie wird in den folgenden Ausführungen erwähnt, wenn es für den jeweiligen Sachverhalt von Bedeutung ist. In den meisten Fällen wird in den Textpassagen und Tabellen nur ein Bezug auf die ersten 6 Entwicklungsstufen genommen.)

Dann ergibt sich eine zusammenfassende Darstellung der gesamten Entwicklung ▶ Tab. C.1-3.

▶ Tab. C.1-4 zeigt, welche Dokumente während der Entwicklung aus den Ergebnissen erstellt werden.

In den ICH-Leitlinien wird immer wieder darauf hingewiesen, dass sie nicht für die Entwicklung gelten, sondern erst für die Zulassungschargen. Gleichzeitig wird aber darauf hingewiesen, dass die aus der Entwicklung gewonnenen Erkenntnisse die Basis für wichtige Entscheidungen bilden:

- Auswahl der Prüfparameter für die Stabilitätsprüfung von Wirkstoff und Zubereitung
- Auswahl der Analyseverfahren
- Ableitung der Akzeptanzkriterien für die Freigabe und die Laufzeit
- Ableitung der Spezifikationen

Sehr hilfreich für eine systematische Entwicklung ist auch die Auflistung der notwendigen Unterlagen für das Modul 3 *Qualität* des Common Technical Document (CTD) für die Zulassung [4]. Gleichzeitig wird angegeben, welche ICH-Leitlinie jeweils berücksichtigt werden soll. In ▶ Tab. C.1-5 wird auf notwendige Aktivitäten für die Entwicklungsanalytik und die Stabilitätsprüfung hingewiesen.

Schließlich wird aufgezeigt, an welcher Stelle und unter welcher Nummer das einzelne Dokument im Modul 3 erscheinen soll. Wird das Dokument im Rahmen der Entwicklung unter dieser Nummer abgelegt, dann kann der CTD schnell und rationell erstellt werden. ▶ Tab. C.1-5 listet notwendige Unterlagen für den Wirkstoff sowie für das Fertigprodukt auf.

Um die notwendige Kapazität für eine Entwicklung abschätzen zu können, ist es wichtig, dafür ein Konzept zu haben. Zwar läuft jede Entwicklung anders, aber mit einiger Erfahrung kommt man zu guten Schätzwerten, um zu entscheiden, ob ein Projekt übernommen werden kann oder nicht. ▶ Tab. C.1-6 kann dazu gute Dienste leisten.

Während der klinischen Prüfung kann es leicht passieren, dass die Stabilitätsprüfung auf dem kritischen Weg liegt. Deshalb ist es wichtig eine Vorstellung zu haben, welche Zeit nötig ist, bis aus den Untersuchungsdaten eine Mindesthaltbarkeitsfrist abgeleitet werden kann. Sie ist sehr wichtig für die Clinical Trial Authorisation (CTA). Die in ▶ Tab. C.1-7 angegebenen Zeiten leiten sich aus den Stressversuchen ab.

D Beurteilung der Haltbarkeit in Offizin und Krankenhausapotheke

D.1 Generelle Aspekte zur Stabilität

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) regelt im § 21 die Ausnahmen zur Zulassung von Arzneimitteln. Im Abs. 2 werden für die zur Anwendung am Menschen bestimmten Arzneimittel 2 Sonderfälle genannt. So dürfen in Apotheken ohne Zulassung auf der Basis von regelmäßig wiederkehrenden ärztlichen Verschreibungen bis zu 100 abgabefertige Packungen pro Tag hergestellt werden, wobei diese Verfahrensweise die traditionelle Rezeptur bis hin zur Defektur berücksichtigt. Die rechtlichen Details sind in den §§ 7 f. der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) enthalten. Auch für Medikationen, die bei klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen, entfällt die generelle Zulassungspflicht. Entsprechende Ausnahmeregelungen bestehen für Tierarzneimittel, wobei zwischen Fütterungsarzneimitteln, (Einzel-) Rezepturen der (tierärztlichen Haus-) Apotheke und Medikationen zur Rückstandsprüfung oder zur klinischen Prüfung unterschieden wird. Mit dem Entfallen der Zulassungspflicht müssen auch nicht die im § 22 Abs. 1 (14) geforderten Unterlagen zur Stabilität vorgelegt werden.

Die vorgestellten Typvarianten an Arzneimitteln bedeuten für den Verantwortlichen in der öffentlichen Apotheke, Krankenhausapotheke oder entsprechenden Bundeswehreinrichtung eine Beurteilung von Stabilitätsfragen in Abhängigkeit von der Herstellung des jeweiligen Arzneimittels. Der einfachste Fall liegt in der Betrachtung von industriell gefertigten Medikamenten, welche ein Zulassungsverfahren durchlaufen haben. Diese Arzneimittelgruppe besitzt die entsprechende Kennzeichnung in der Verpackung, die Angaben zur Verwendbarkeit und ggf. zur Art der Lagerung enthält. Der Zulassungsstatus wird durch eine Zulassungsnummer (z. B. Zul.-Nr. 44087.00.00) gekennzeichnet. Einige Arzneimittel, wie Homöopathika oder traditionelle pflanzliche

Arzneimittel, besitzen dagegen eine Registrierungsnummer (z. B. Reg.-Nr. 88834.00.00). Für alle diese im Verkehr befindlichen industriell gefertigten Arzneimittel liegen ICH-konforme Stabilitätsstudien vor.

Der auf der Faltschachtel und der Primärverpackung aufgebrauchte Verwendbarkeitsnachweis ermöglicht somit eine schnelle Information über die noch vorhandene Haltbarkeit. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass das Arzneimittel nach den Bedingungen der jeweiligen Klimazone gelagert wird, sofern nicht zusätzliche Lagerungshinweise die detaillierten Lagerungsbedingungen vorgeben.

In den vergangenen Jahren ist mit der Good Storage Practice (GSP) ein eigenständiges Regelwerk entstanden, welches detailliert die für Arzneimittel erforderlichen Lagerungsmodalitäten behandelt. Ergänzt wird dieser Komplex, der sich um Aspekte nach der Herstellung von Arzneimitteln kümmert, durch die Vorgaben zu den Fragestellungen im Transport von Arzneimitteln durch die Good Transportation Practice (GTP). Aktualisierungen und Erweiterungen des EU-GMP-Leitfadens sowie der daraus national abgeleiteten Arzneimittel- und Wirkstoffherstellerverordnung (AMWHV) und die 2013 erschienene GDP-Richtlinie sowie die Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV) als ihre nationale Umsetzung haben diese Vorgaben zur Pflicht werden lassen. So sind beide Thematiken inzwischen auch fester Bestandteil behördlicher Inspektionen von Herstell- und Großhandelsbetrieben (GMP- bzw. GDP-Inspektionen). Thermokontrollierte Transporte gehören inzwischen ebenfalls zu den standardisierten Arbeitsabläufen in der Pharmalogistik. Informationen zu weitergehenden stabilitätsspezifischen Fragestellungen für dieses Thema finden sich im ► Kap. C.2.5.4.

Leider können vereinzelt auch bei nicht besonders empfindlichen Arzneimitteln, welche z. B. das Einhalten einer Kühlkette erfordern, typische Qualitätsmängel beobachtet werden, die auf eine unsachge-

mäße Lagerung zurückgeführt werden können. Immer wieder wird vergessen, dass flüssige Darreichungsformen ein temperaturabhängiges Löslichkeitsprodukt besitzen. Ein Aufenthalt bei tieferen Temperaturen kann insbesondere bei labilen Gleichgewichtszuständen Ausfällungsprozesse schon nach kurzer Zeit auslösen. Dies gilt z. B. für flüssige Phytopharmaka, bei denen Temperaturen unter 4 °C leicht zu manifesten Ausfällungen führen können. In der Praxis sollte deshalb dem Patienten eine Aufbewahrung im Kühlschrank nur empfohlen werden, wenn bekanntermaßen keine Ausfällungen drohen. Die entsprechende Empfehlung gilt auch für die Aufbewahrung nach Öffnung der jeweiligen Packung, da meist die Anbruchstabilitäten bei Normalbedingungen von 25 °C und 60% rF und nicht bei Kühlschrankbedingungen untersucht werden. Daneben liegen Erfahrungen über Ausfällungen in flüssigen Darreichungsformen vor, welche während des Transports der Arzneimittel zwischen Auslieferungslager und dem Eintreffen direkt in der Offizin auftreten. Glücklicherweise sind diese Vorkommnisse, die durch den Transport in ungeeigneten Kraftfahrzeugen, unübliche Arzneimittelzwischenlagerungen und -übergabeorte oder temperaturgeschützte Apothekenschleusen entstehen können, inzwischen selten geworden. Auf jeden Fall sollte eine Überprüfung der Transportbedingungen für die verantwortlichen Kollegen im Versand und Empfang selbstverständlich sein, um diese leicht behebbaren Qualitätsmängel zu vermeiden. Dies betrifft sowohl Transportleistungen im großen Umfang, z. B. bei Containertransporten per Schiff im Exportgeschäft, als auch die Abgabe von Arzneimitteln an den Patienten im Rahmen der Rezeptnachbelieferung, bei der eine direkte Übergabe stets dem Ablegen im Briefkasten vorzuziehen ist.

Die in jüngster Zeit diskutierte „Eigenverblisterung“ von festen Darreichungsformen in Apotheken scheint ebenfalls Risiken zu haben, welche nicht vernachlässigt werden dürfen. Die Verblisterung stellt einen Primärverpackungsvorgang dar, bei dem zunächst Bulkware vorliegt. Der Umgang mit Bulkware stellt nach dem Arzneimittelrecht und dem GMP-Verständnis hohe Anforderungen an die räumliche Umgebung. Ein normaler Apothekenbetrieb dürfte in den meisten Fällen die Anforderungen an Luftwechsel und hygienische (Umgebungs-)Bedingungen nicht erfüllen, die für die behördliche Erteilung einer Herstellungserlaubnis zur industriellen Primärverpackung eine unerlässliche Voraussetzung an die Produktionsräume darstellen. In diesem Zusammenhang muss auch an die Bulk-Stabilität gedacht werden, deren Design und

Aussagekraft auch solche Transporte und Verpackungsabläufe berücksichtigt. Einzelheiten zu Stabilitätsaspekten der Bulkware werden in ► Kap. C.3.5.2.4 behandelt. Die Idee, Verblisterungen sogar an Orten durchzuführen, welche nicht der pharmazeutischen Überwachung unterliegen, wie z. B. in Pflegeheimen, kann aus dem geschilderten GMP- und GDP-Verständnis nur abgelehnt werden.

Die Diskussion zum Versandhandel von Medikamenten darf auf keinen Fall die geschilderten Stabilitätsaspekte ignorieren. Mögliche Einsparpotenziale im Gesundheitswesen dürfen nicht auf Kosten von Qualitätseinbußen erzielt werden. Es ist einfach für einen Arzneimittelhersteller nicht möglich, die Stabilität für sein Medikament zu gewährleisten, wenn dieses auf nicht bekannten Transportwegen den Patienten erreicht. Die im normalen Postversand durch staatliche oder privatwirtschaftliche Dienstleister üblichen Umgebungsbedingungen entsprechen in den meisten Fällen nicht den Vorgaben der ICH-Richtlinien und den strengen Lagerungsbedingungen der Apotheke, deren Einhaltung durch regelmäßige Inspektionen von Aufsichtsbehörden kontrolliert werden. Inzwischen kann auf geeignete Transportdienstleister zurückgegriffen werden, welche einen Transport von Arzneimitteln zu den erforderlichen Bedingungen gewährleisten. Dazu zählen z. B. kontrollierte Transporte bei 2–8 °C (Kühlware), bei 15–25 °C oder unter „Ambient-Bedingungen“. Eine kontinuierliche Temperaturüberwachung inkl. Dokumentation während des Transports sowie ein Alarmsystem bei auftretenden Abweichungen sind die etablierten Bausteine der Qualitätssicherung, welche sich auch in den Vereinbarungen zur arzneimittelrechtlichen Verantwortungsabgrenzung zwischen Inverkehrbringer des Arzneimittels und dem Transportdienstleister widerspiegeln. Allein aus Stabilitätsaspekten ist ein nicht diesem Vorgehen entsprechender Transport für Arzneimittel auch im Versandhandel nicht akzeptabel.

Neben diesen extern produzierten Medikamenten ist auch die Eigenherstellung von Arzneimitteln und deren Stabilitätsbeurteilung zu betrachten. Während in den meisten öffentlichen Apotheken die mengenunbegrenzte Herstellung keine Bedeutung hat, ist diese Gruppe gerade bei Klinikapotheken regelmäßig anzutreffen. Generell greift auch hier die Regelung für die Zulassung von Arzneimitteln entsprechend den gültigen Vorgaben des Arzneimittelrechts. Damit sind die sehr umfangreichen Bedingungen, insbesondere des vierten Abschnitts des Arzneimittelgesetzes (§§ 21 ff. AMG) komplett zu erfüllen. Auch wenn „eine Bezugnahme“ auf anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial für Wirkstoffe entsprechend dem