



## 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

# Stabilitätsprüfung in der Pharmazie

Theorie und Praxis

Wolfgang Grimm  
Martin Tegtmeier

Unter Mitarbeit von H.-J. Delzeit und V. Krzykalla

4., überarbeitete Auflage 2022



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

1. Auflage 1980 Autoren: W. Grimm, G. Schepsky
2. Auflage 2004 Autoren: W. Grimm, G. Harnischfeger, M. Tegtmeier
3. Auflage 2011 Autoren: W. Grimm, G. Harnischfeger, M. Tegtmeier
4. Auflage 2022 Autoren: W. Grimm, M. Tegtmeier

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie:  
Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-478-0

© 2022 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in andere Sprachen behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger oder weiterer digitaler oder interaktiver Systeme) ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Umschlaggestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmiler, Aulendorf

Satz: rdz GmbH, Siegburg

Druck: Hubert & Co. Buchpartner, Göttingen

# Inhalt

Geleitwort	.....	11
Vorwort	.....	12
Danksagungen	.....	13
Einleitung zur 3. Auflage	.....	14
<b>Teil A – Grundlagen</b>		
<b>A.1 Veränderungen von Wirkstoffen</b>	.....	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
<b>A.2 Veränderungen von Zubereitungen</b>	.....	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
<b>A.3</b>	<b>Kinetik</b>	.....	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
<b>A.4</b>	<b>Behältnis-Verschluss-Systeme</b>	.....	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
<b>Teil B – Behördliche Anforderungen und Richtlinien</b>			
<b>B.1</b>	<b>Chemisch-synthetische Wirkstoffe und Zubereitungen</b>	.....	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>B.2</b>	<b>Biotechnologische Zubereitungen</b>	.....	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>B.3</b>	<b>Phytopharmaka</b>	.....	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

<b>C.1</b>	<b>Strategisches Konzept</b>	.....	198
<b>C.2</b>	<b>Grundprinzipien der Stabilitätsprüfung</b>	.....	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
<b>C.3</b>	<b>Durchführung</b>	.....	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
<b>C.4</b>	<b>Dokumente für die Zulassung</b>	.....	<b>356</b>
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 aller 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 Wunschsektor 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 Krankenhausapotheke**. 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 Tegtmeier, 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

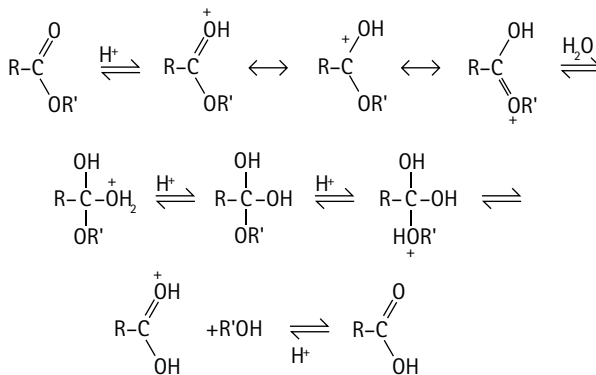
#### A.1.1.1 Hydrolytische Reaktionen

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

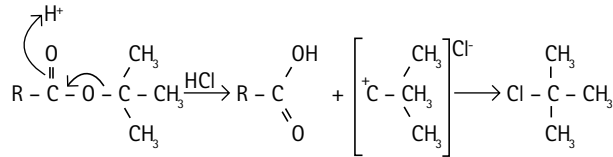
Wenn Ester in wässriger Lösung mit für eine katalytische Reaktion ausreichenden Mengen an Säure erhitzt werden, bilden sich eine Karbonsäure und ein Alkohol. Die Reaktion führt im Allgemeinen zu einem Gleichgewicht zwischen Ester einerseits und Säure bzw. Alkohol andererseits. Liegt jedoch das Wasser 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]:

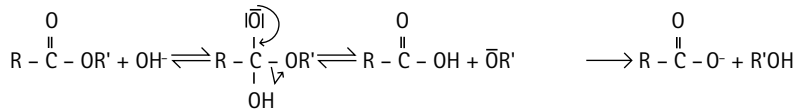


Alle Schritte sind reversibel. Es kommt i. d. R. zu einer Acyl-Sauerstoffspaltung. Die Reaktivität selbst ist von der Notwendigkeit geprägt, über eine Zwischenstufe mit einem tetraedrischen Kohlenstoffatom in der funktionellen Gruppe abzulaufen. Ist die Carbonylgruppe von sperrigen Gruppen umgeben, verläuft 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.

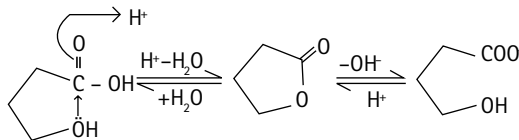


Alkalische Substanzen beschleunigen ebenfalls die Esterhydrolyse. Es muss mindestens eine äquivalente Menge an Base verwendet werden, um das saure Reaktionsprodukt in das Carboxylat-Ion zu überführen. Das entstehende Carboxylat-Ion  $\text{R-COO}^-$  wird wegen seiner negativen Ladung nicht von Alkoholen 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.



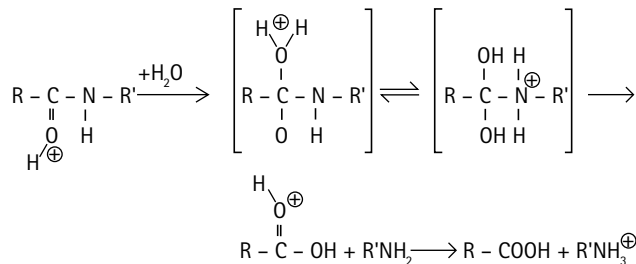
#### Beispiel: Lactone

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:



Die Konstante  $k$  hängt von den Reaktionsbedingungen ab, z. B. von der Temperatur des Lösungsmittels, einer geringfügigen Änderung im pH-Wert und dem Einfluss weiterer vorhandener Begleitmoleküle. Veränderungen von  $k$  deuten immer auf Veränderungen im molekularen Bereich der Reaktion hin. Der Begriff Reaktionsmolekularität beschreibt den tatsächlichen Hergang einer Einzelreaktion.

### A.3.1.1 Reaktionen 1. Ordnung

Reaktionen 1. Ordnung betreffen hauptsächlich Moleküle, die sich spontan zersetzen. Wie das Experiment zeigt, ist die Geschwindigkeit einer Reaktion 1. Ordnung bei gegebener Temperatur in jedem Moment proportional zur Konzentration des Reaktanden [6].

Beträgt bei einer Reaktion des Typs



die Konzentration des Reaktanden zu Beginn des Versuches, also zur Zeit  $t=0$ ,  $a$  mol/l und stellt  $x$  mol/l die nach der Zeit  $t$  zersetzte Menge dar, dann entspricht  $(a-x)$  der Konzentration an nicht zersetztem Reaktanden zur Zeit  $t$ .

$\frac{dx}{dt}$  gibt die Geschwindigkeit an, mit der sich die Substanz zersetzt, d. h.:

$$v = \frac{dx}{dt} = k(a-x) \quad \text{► Gl. A.3-3}$$

$k$  ist die Geschwindigkeitskonstante für eine Reaktion 1. Ordnung. Die Dimension von  $k$  ist der Kehrwert der Zeit  $t^{-1}$ .

Durch Integration erhält man:

$$\ln(a-x) = \ln a - kt \quad \text{► Gl. A.3-4}$$

bzw. bei Verwendung des dekadischen Logarithmus:

$$\log(a-x) = \log a - \frac{k \cdot t}{2,303} \quad \text{► Gl. A.3-5}$$

Löst man jeweils nach  $k$  auf, ergibt sich:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x} \quad \text{► Gl. A.3-6}$$

bzw.

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x} \quad \text{► Gl. A.3-7}$$

Setzt man anstelle von  $a$   $C_0$ , die Konzentration zum Zeitpunkt  $t=0$ , und für  $(a-x)$  den Ausdruck  $C$ , die Konzentration zum Zeitpunkt  $t$ , erhält man:

$$\ln C = C_0 - k \cdot t \quad \text{► Gl. A.3-8}$$

Die Geschwindigkeitskonstante  $k$  kann zum einen grafisch ermittelt werden, indem  $\ln(a-x)$  bzw.  $\ln C$  gegen die Zeit aufgetragen wird. Aus der Steigung der Geraden lässt sich dann  $k$  bestimmen ► Abb. A.3-1.

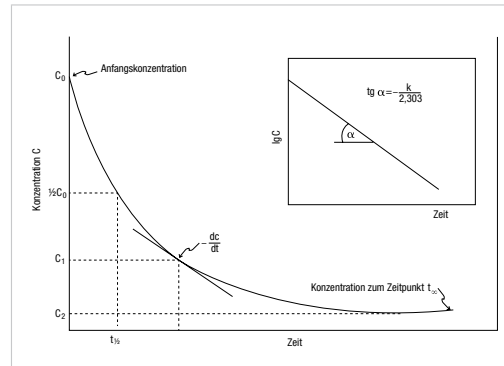


Abb. A.3-1. Konzentrationsabnahme von  $C$  mit der Zeit für eine Reaktion 1. Ordnung. Aus der logarithmischen Auftragung (Einsatzgrafik) ergibt sich die Reaktionskonstante.

Zum anderen lässt sich  $k$  berechnen, indem in ► Gl. A.3-6 bzw. ► Gl. A.3-7 eine Reihe von Wertepaaren eingesetzt wird. Theoretisch genügt ein Wertepaar. Damit kann aber nicht festgestellt werden, ob eine lineare Beziehung zwischen  $\ln C = f(t)$  besteht.

Die Geschwindigkeit einer Reaktion lässt sich ebenfalls durch die sog. Halbwertszeit ausdrücken, d. h. diejenige Zeit, die notwendig ist, damit die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Substanz zersetzt ist. Bezeichnet man die Halbwertszeit mit  $t_{1/2}$ , dann ist  $x = a : 2$ , wenn  $t = t_{1/2}$  ist. Durch Einsetzen in ► Gl. A.3-6 und Auflösen nach  $t_{1/2}$  ergibt sich:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k} \quad \text{► Gl. A.3-9}$$

Für eine Reaktion 1. Ordnung ist die Halbwertszeit eine von der Ausgangskonzentration unabhängige Konstante.

Die verschiedenen bisher erläuterten Gleichungen für eine Reaktion 1. Ordnung sind in ► Tab. A.3-1 zusammengefasst.

Tab. A.3-1. Rechenformeln für eine Reaktion 1. Ordnung.

Gesucht	Gegeben	Gleichung
k	t, C, C <sub>0</sub>	$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{C_0}{C}$
t	k, C, C <sub>0</sub>	$t = \frac{1}{k} \cdot \ln \frac{C_0}{C}$
C	k, t, C <sub>0</sub>	$\ln C = \ln C_0 - k \cdot t$

**Beispiel:**

Von einem Wirkstoff, der als Lösung bei 50 °C gelagert wurde, wurden in Abhängigkeit von der Zeit folgende Gehaltswerte ermittelt ▶ Tab. A.3-2.

Tab. A.3-2. Gehaltswerte in Abhängigkeit von der Zeit.

Zeit t (h)	0	1	2	3	4	6
Gehalt C (%)	100	94,3	88,9	83,5	78,9	68,7
k (1/h)		0,587	0,0588	0,0601	0,0593	0,0602

Nach ▶ Gl. A.3-7 wurden die k-Werte berechnet, aus denen sich für die Reaktion 1. Ordnung als Mittelwert  $k = 0,0594/h$  ergibt. Die Halbwertszeit, berechnet nach ▶ Gl. A.3-9 beträgt:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{0,0594} = 11,67h$$

Nach welcher Zeit sind 60 % zersetzt?

$$t = \frac{1}{0,0594} \ln \frac{100}{40} = 15,43h$$

Wie groß ist der Gehalt nach 20 h?

$$\ln C = \ln 100 - 0,0594 \cdot 20 = 3,417$$

$$C = 30,48\%$$

Aus ▶ Abb. A.3-2 [ $\log C = f(t)$ ] ergibt sich  $k = 0,0593/h$ .

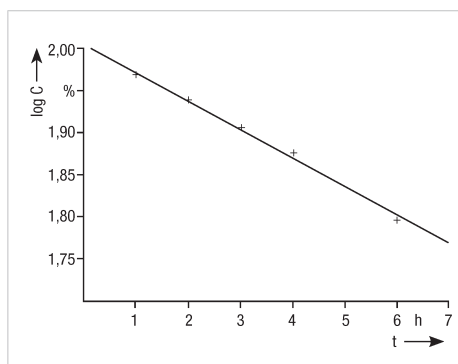
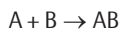


Abb. A.3-2.  $\log C$  vs.  $t$  der Daten aus ▶ Tab. A.3-2.

### A.3.1.2 Reaktionen 2. Ordnung

Die Geschwindigkeit einer Reaktion



wird durch eine Gleichung 2. Ordnung beschrieben. Hängt die Geschwindigkeit von den Konzentrationen an A und B ab, dann ist die Zersetzungsgeschwindigkeit von A gleich derjenigen von B, und beide sind proportional dem Produkt der Reaktanden, d. h.:

$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k[A][B] \quad \text{▶ Gl. A.3-10}$$

Eine Reaktion 2. Ordnung liegt auch vor, wenn die Geschwindigkeit der zweiten Potenz eines einzelnen Reaktanden proportional ist. Bezeichnet man auch hier die ursprünglichen Konzentrationen von A und B mit a bzw. b (mol/l) zum Zeitpunkt  $t = 0$  und x die in der Zeit t gebildete Menge an AB (in mol/l), dann entspricht  $dx/dt$  der Bildungsgeschwindigkeit von AB bzw. der Reaktionsgeschwindigkeit. Nach der Zeit t betragen dann die Konzentrationen an A und B  $(a - x)$  bzw.  $(b - x)$  und es gilt:

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)(b - x) \quad \text{▶ Gl. A.3-11}$$

k ist die Geschwindigkeitskonstante, sie hat die Dimension Kehrwert der Zeit<sup>-1</sup> · Konzentration<sup>-1</sup>.

Nach Integration und Umformung ergibt sich:

$$\ln \frac{(a - x)}{(b - x)} = \ln \frac{a}{b} = (a - b)k \cdot t \quad \text{▶ Gl. A.3-12}$$

bzw.

$$\log \frac{(a - x)}{(b - x)} = \log \frac{a}{b} + \frac{(a - b)}{2,303} k \cdot t \quad \text{▶ Gl. A.3-13}$$

Die Geschwindigkeitskonstante für eine Reaktion zweiter Ordnung kann man grafisch ermitteln, indem

$$\ln \frac{(a - x)}{(b - x)} \text{ bzw. } \log \frac{(a - x)}{(b - x)}$$

gegen die Zeit t aufgetragen werden. Liegt eine Reaktion 2. Ordnung vor, dann resultiert eine Gerade mit der Steigung

$$(a - b) \cdot k \text{ bzw. } \ln \frac{(a - x)}{2,303} \cdot k$$

Tab. B.1-21. WHO-Lagerungsbedingungen, Technical Report Series No. 953, 2009.

Klimazone	Definition	Kriterien (jährlicher Durchschnitt)		Langzeitlagerungsbedingungen	
		Außentemperatur	Wasserdampf-Partialdruck	Temperatur	Relative Feuchte
I	gemäßigtes Klima	≤ 15 °C	≤ 11 hPa	21° C	45 % rF
II	subtropisches und Mittelmeer-Klima	> 15-22 °C	> 11-18 hPa	25° C	60 % rF
III	heiß-trockenes Klima	> 22 °C	< 15 hPa	35° C	35 % rF
IVA	heiß-feuchtes Klima	> 22 °C	> 15-27 hPa	30 °C	65 % rF
IVB	heiß, sehr feuchtes Klima	> 22 °C	> 27 hPa	30 °C	75 % rF

Tab. B.1-22. Länder der Klimazone IV nach WHO Technical Report Series No. 953, 2009.

Erdteil	Länder
Afrika, IVA	Ägypten, Äthiopien, Angola, Benin, Botswana*, Burkina Faso (60 %), Burundi, Cape Verde, Djibuti, Elfenbeinküste, Eritrea, Gabun, Gambia, Guinea, Guinea-Bissau, Kenia, Kongo (Republik), Kongo (Demokratische Republik), Liberia, Madagaskar, Malawi, Mali, Mauretanien, Namibia, Niger, Ruanda, Sambia, Senegal, Somalia, Sudan, Südafrika, Swasiland, Uganda, Zentralafrikanische Republik
Afrika, IVB	Kamerun, Ghana, Lesotho, Mosambik, Nigeria, São Tomé, Sierra Leone, Togo, Tansania, Zimbabwe
Amerika, IVA	Bahamas, Belize, Bolivien (70 %), Chile, Costa Rica, Dominikanische Republik, Ecuador, El Salvador, Grenada, Guatemala, Haiti, Honduras, Jamaika, Nicaragua, Niederländische Antillen, Paraguay, Trinidad und Tobago
Amerika, IVB	Barbados, Brasilien, Guyana, Kolumbien, Kuba, Panama, Surinam, Venezuela
Asien, IVA	Afghanistan, Bahrain, Bangladesch, China, Indonesien, Irak*, Iran, Jemen, Jordanien, Katar, Kuwait, Laos, Malediven, Oman, Pakistan, Saudi-Arabien, Singapur, Sri Lanka, Taiwan, Vereinigte Arabische Emirate
Asien, IVB	Brunei Darussalam, Kambodscha, Indien (70 %), Israel (70 %), Indonesien, Malaysia, Myanmar, Nepal, Philippinen, Singapur, Thailand, Vietnam
Ozeanien	Fidschi, Marshall-Inseln, Mikronesien, Papua-Neuguinea, Salomoninseln, Tonga

\* In einigen Gebieten herrscht auch Klimazone III.

- Änderungen der Synthese für den Wirkstoff
- Änderungen in der Zusammensetzung des Fertigprodukts
- Änderungen des Analyseverfahrens

Robustheit ist in ► Tab. B.1-23 nicht aufgeführt, da dazu eine Harmonisierung der Anforderungen in den einzelnen Pharmakopöen notwendig gewesen wäre. Robustheit ist aber in jedem Fall in die Validierung miteinzubeziehen.

## Part II: Validation of Analytical Procedures: Methodology

Die Leitlinie wurde im Juni 1997 implementiert.

Alle relevanten Daten und Berechnungsformeln, die während der Validierung angefallen sind, sollen eingereicht und entsprechend diskutiert werden.

Es liegt in der Verantwortung des Antragstellers, das Validierungsverfahren und das Validierungsprotokoll so auszuwählen, wie es für das Produkt am geeignetsten erscheint.

Gut charakterisiertes Referenzmaterial mit dokumentierter Reinheit soll eingesetzt werden. Der notwendige Reinheitsgrad hängt vom beabsichtigten Einsatz ab.

### 1. Spezifität

#### 1.1 Identifizierung

Diskriminierung von Verbindungen mit nahe verwandter Struktur, die auftreten können.

#### 1.2 Gehalt und Verunreinigung

Für chromatografische Verfahren ein repräsentatives Chromatogramm. Auflösung zwischen 2 Komponenten, die am nächsten nacheinander eluiert werden.

Tab. B.1-23. Validierungsparameter und Analyseverfahren.

Validierungsparameter	Identifizierung	Art des Analyseverfahrens		
		Quantitativer Testgehalt an Verunreinigungen	Grenzttest für Verunreinigungen	Gehalt – Auflösungsgeschwindigkeit – Konzentration
Spezifität	X	x	x	x
Linearität		x		x
Bestimmungsgrenze <sup>1)</sup>		x	x	
Nachweisgrenze <sup>2)</sup>		x		x
Arbeitsbereich		x		x
Richtigkeit				
Präzision				
– Wiederholbarkeit		x		x
– Zwischenpräzision		x		x

1) Die Bestimmungsgrenze wird durch den Reporting-Schwellenwert, wie er in den Leitlinien Q3A(R2) und Q3B(R2) aufgeführt ist, ersetzt. Diese Leitlinien wurden nach Q2(R1) implementiert.  
 2) Die Nachweisgrenze muss noch bei halbquantitativen Analyseverfahren einbezogen werden.

Wenn ein nicht spezifisches Verfahren eingesetzt wird, kann eine Kombination verwendet werden, z. B. Titration für den Gehalt, für Verunreinigungen ein geeignetes Verfahren.

**1.2.1 Verunreinigungen sind vorhanden**

- Gehalt: Die reine Substanz (Wirkstoff oder Fertigprodukt) wird mit einer angemessenen Menge an Verunreinigungen und/oder Hilfsstoffen versetzt. Der Gehaltswert ist unbeeinflusst.
- Test auf Verunreinigungen: Der Wirkstoff oder das Fertigprodukt wird mit einer angemessenen Menge an Verunreinigungen versetzt. Die Verunreinigungen werden eindeutig abgetrennt.

**1.2.2 Verunreinigungen sind nicht vorhanden**

- Muster werden unter relevanten Stressbedingungen gelagert:
  - Gehalt: „gestresst“ und „nicht gestresst“ werden verglichen
  - Verunreinigungstest: die beiden Verunreinigungsprofile werden verglichen
- Peak-Reinheitstest: Diodenarray, Massenspektrometrie

**2. Linearität**

Die Linearität soll den Arbeitsbereich abdecken.

- Minimum 5 Konzentrationen

- Verdünnung einer Stammlösung
- separate Einwaage von synthetischen Mischungen
- lineare Beziehung, Regressionsanalyse
  - Korrelationskoeffizient
  - Schnittpunkt mit der y-Achse
  - Steigung der Regressionsgeraden
  - Restsummenquadrat

**3. Arbeitsbereich ▶ Tab. B.1-24**

Tab. B.1-24. Arbeitsbereiche von Analyseverfahren.

Analyseverfahren	Arbeitsbereich
Gehaltsbestimmung Wirkstoff oder Fertigprodukt	80-120 % der Testkonzentration
Verunreinigung (quantitativ)	Reporting-Schwellenwert bis 120 % des Akzeptanzkriteriums
Gehalt und Verunreinigung	Test mit 100%-Standard-Linearität: Reporting-Schwellenwert bis 120 % des Gehaltsakzeptanzkriteriums
Content Uniformity	70-130 % Testkonzentration
Auflösungsgeschwindigkeit	± 20 % des spezifizierten Bereichs
Wirkstoff-Freigabeprüfung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 % nach 1 h</li> <li>• bis zu 90 % nach 24 h</li> <li>• 0-110 % des deklarierten Gehalts</li> </ul>

Tab. B.1-25. Validierung der Richtigkeit von Analyseverfahren.

Analyseverfahren	Validierungsverfahren
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Bestimmungen über 3 Konzentrationen, die den spezifizierten Arbeitsbereich abdecken 3 Konzentrationen, 3 Wiederholungen</li> <li>• Angaben                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederfindung in % oder</li> <li>- Unterschied zwischen dem Mittelwert und dem akzeptierten wahren Wert</li> <li>- Vertrauensintervall</li> </ul> </li> </ul>
Wirkstoff	Anwendung des Analyseverfahrens auf einen Analyten bekannter Reinheit (Referenzmaterial)
Fertigprodukt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo + Wirkstoff</li> <li>• Zum Fertigprodukt wird eine bekannte Menge Wirkstoff gegeben.</li> </ul>
Verunreinigungen (Quantifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Fertigprodukt wird eine bekannte Menge Verunreinigung gegeben.</li> <li>• Placebo + Verunreinigungen: Die einzelnen Verunreinigungen und die Gesamtmenge werden bestimmt, z. B. Gewicht/ Gewicht, Flächenprozent, in allen Fällen mit Bezug zum Hauptanalyten.</li> </ul>

#### 4. Richtigkeit

Sie soll für den spezifizierten Arbeitsbereich belegt werden ► Tab. B.1-25.

#### 5. Präzision ► Tab. B.1-26

Tab. B.1-26. Validierung der Präzision von Analyseverfahren; Gehalt und Zersetzung.

Validierungsparameter	Validierungsverfahren
Wiederholbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Bestimmungen von Richtigkeit</li> <li>• 6 Bestimmungen bei 100 % Testkonzentration</li> </ul>
Zwischenpräzision	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verschiedene Tage</li> <li>• verschiedene Analytiker</li> <li>• verschiedene Geräte</li> </ul> <p>Es ist nicht notwendig, diese Einflussfaktoren getrennt zu untersuchen. 2 · 6 Bestimmungen bei 100 % Testkonzentration</p>
empfohlene Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardabweichung</li> <li>• relative Standardabweichung (RSD)</li> <li>• Vertrauensintervall</li> </ul>

#### 6. Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze wird bei semiquantitativen Analyseverfahren bestimmt.

#### 7. Bestimmungsgrenze

Den ICH-Leitlinien zur Validierung folgten die ICH-Leitlinien für Verunreinigungen in Wirkstoffen, ICH Q3A(R2) und in Fertigprodukten, ICH Q3B(R2). In diesen Leitlinien wurden Schwellenwerte definiert:

- Reporting-Schwellenwert
- Identifizierungs-Schwellenwert

Sie sollten bei der Validierung berücksichtigt werden, da sie von einem anderen Konzept ausgehen. Es gilt nicht die Grenze des analytischen Verfahrens auszuweichen, sondern diese Schwellenwerte wurden definiert. Somit müssen sie auch nicht geändert werden, wenn eine neue Generation von Detektoren auf den Markt kommt.

#### 8. Robustheit

Sie soll bereits in der Entwicklungsphase berücksichtigt werden:

- Variationen
  - Stabilität der analytischen Lösung, gelöster Analyt
  - verschiedene Geräte
  - verschiedene Analytiker
- HPLC
  - Einfluss des pH-Werts in der mobilen Phase
  - Änderungen in der mobilen Phase
  - verschiedene Säulen
  - Temperatur
  - Flussrate

#### 9. Systemeignungstest

Der Systemeignungstest ist ein integraler Teil des Analyseverfahrens und wird vor jeder Analyseserie durchgeführt.

### B.1.1.8 ICH Q3A(R2) (CPMP/ICH/2737/99) – Impurities in New Drug Substances

Diese Leitlinie wurde im August 2002 implementiert. Es handelt sich um die revidierte Version von ICH Q3A, die am 30. März 1995 verabschiedet worden war.

#### 1. Vorwort

Die Leitlinie gibt für das Zulassungsdossier Hinweise über den Gehalt und die Qualifizierung von Verunreinigungen in neuen, nach einer chemischen Synthese hergestellten Wirkstoffen. Sie gilt nicht für Klimamuster während der Entwicklung.

2 Aspekte von Verunreinigungen werden angesprochen:

- chemische Aspekte:
  - Klassifizierung
  - Identifizierung
  - Erstellen von Berichten
  - Festlegen von Spezifikationen
  - Analyseverfahren
- Sicherheitsaspekte:
  - Anleitung zur Qualifizierung von Verunreinigungen, die
    - neu auftreten,
    - in deutlich niedrigerer Menge in den Wirkstoffchargen der Sicherheitsprüfungen und der Klimamuster vorhanden waren.

#### 2. Klassifizierung von Verunreinigungen

Sie können in folgende Kategorien eingeteilt werden:

- organische Verunreinigungen (prozess- und substanzbezogen)
- anorganische Verunreinigungen
- Restlösungsmittel

Organische Verunreinigungen entstehen während der Herstellung oder Lagerung des neuen Wirkstoffs. Sie können identifiziert, nicht identifiziert, flüchtig oder nicht flüchtig sein und umfassen:

- Ausgangsmaterialien
- Beiprodukte
- Zwischenprodukte
- Zersetzungsprodukte
- Reagenzien, Liganden, Katalysatoren

Anorganische Verunreinigungen können aus dem Herstellungsprozess stammen. Sie sind normalerweise bekannt und identifiziert.

Ausgeschlossen sind:

- fremde Verunreinigungen, die in neuen Substanzen nicht auftreten sollten und in den GMP-Bereich fallen
- polymorphe Formen
- enantiomere Verunreinigungen

#### 3. Rationale zur Angabe und Kontrolle von Verunreinigungen

##### 3.1 Organische Verunreinigungen

Der Antragsteller soll tatsächlich vorhandene und mögliche Verunreinigungen, die während der

- Synthese,
- Reinigung,
- Lagerung

auftreten können, zusammenfassen.

Die Zusammenfassung soll auf einer wissenschaftlichen Abschätzung von

- chemischen Reaktionen, bezogen auf die Synthese,
  - Verunreinigungen der Ausgangsmaterialien,
  - möglichen Zersetzungsprodukten
- basieren.

Die Diskussion soll sich auf die Verunreinigungen beschränken, die auch erwartet werden können.

Außerdem soll der Antragsteller die Laborversuche zusammenfassen, die unternommen wurden, um Verunreinigungen im neuen Wirkstoff zu entdecken.

Die Zusammenfassung soll Untersuchungsergebnisse der Chargen enthalten, die hergestellt wurden

- während der Entwicklung,
- nach dem vorgesehenen Produktionsverfahren.

Gleichzeitig sollen die Ergebnisse der Stressversuche einbezogen werden, die durchgeführt wurden, um mögliche Verunreinigungen zu identifizieren, die während der Lagerung auftreten können.

Schließlich sollen die Verunreinigungsprofile der für die Einführung vorgesehenen Substanzchargen mit denen von Chargen aus der Entwicklung verglichen werden. Unterschiede sollen diskutiert werden.

Beschrieben werden sollen auch:

- Studien, die durchgeführt wurden, um die Struktur von Verunreinigungen aufzuklären, die in einer Menge größer (>) als der Identifizierungsschwellenwert, bezogen auf den Response-Faktor des Wirkstoffs, aufgetreten sind.



- Jede Verunreinigung größer ( $>$ ) als der Identifizierungs-Schwellenwert, die in nach dem vorgesehenen Produktionsverfahren hergestellten Chargen aufgetreten ist, muss identifiziert werden.
- Zersetzungsprodukte größer ( $>$ ) als der Identifizierungs-Schwellenwert, die bei den empfohlenen Lagerungsbedingungen aufgetreten sind, müssen identifiziert werden.  
Gelingt die Identifizierung nicht, müssen die entsprechenden Laborversuche zusammengefasst und dem Dossier beigefügt werden.
- Die Identifizierung von Verunreinigungen kleiner oder gleich ( $\leq$ ) dem Identifizierungs-Schwellenwert ist allgemein nicht notwendig.

### 3.2 Anorganische Verunreinigungen

Normalerweise werden sie entsprechend den Anforderungen der Pharmakopöen erfasst und quantifiziert. Wie weit die anorganischen Verunreinigungen in den Substanzspezifikationen aufgeführt werden sollen, muss diskutiert werden. Die Akzeptanzkriterien sollen auf den Standards der Pharmakopöen basieren.

### 3.3 Lösungsmittel

Die Kontrolle von Restlösungsmitteln, die im Herstellungsprozess verwendet werden, soll diskutiert und entsprechend ICH Q3C(R8) dargestellt werden.

## 4. Analyseverfahren

Anforderungen an Analyseverfahren:

- Dokumentierter Nachweis, dass das Analyseverfahren validiert und geeignet ist, Verunreinigungen nachzuweisen und zu quantifizieren.
- Werden unterschiedliche Analyseverfahren in der Entwicklung und für die Produktionschargen verwendet, müssen diese Unterschiede diskutiert werden.
- Die Bestimmungsgrenze für das Analyseverfahren soll nicht mehr als der Reporting-Schwellenwert sein.
- Die Menge organischer Verunreinigungen kann bestimmt werden durch den Vergleich des analytischen Responses für eine Verunreinigung mit
  - einem geeigneten Referenzstandard,
  - dem des neuen Wirkstoffs selbst.
- Die eingesetzten Referenzstandards sollen entsprechend der beabsichtigten Anwendung bewertet und charakterisiert werden.

- Der Wirkstoff selbst kann als Standard eingesetzt werden, um die Menge der Verunreinigung zu ermitteln.
- Sind die Response-Faktoren vom Wirkstoff und der Verunreinigung nicht fast gleich, kann der Wirkstoff mit einem entsprechenden Korrekturfaktor trotzdem verwendet werden.
- Akzeptanzkriterien und Analyseverfahren, die verwendet werden, um identifizierte und nicht identifizierte Verunreinigungen zu analysieren, können auf analytischen Annahmen basieren. Diese Annahmen sollen im Zulassungsdossier erläutert werden.

## 5. Angaben zum Gehalt von Verunreinigungen in den Chargen

Im Zulassungsdossier sollen Analyseergebnisse von allen Chargen aufgeführt werden, die eingesetzt wurden für:

- Sicherheitsprüfungen
- Klinikchargen
- Stabilitätsprüfungen
- repräsentative Chargen für das vorgesehene Produktionsverfahren

Präsentation der quantitativen Ergebnisse:

- Jede Verunreinigung größer ( $>$ ) als der Reporting-Schwellenwert und die Gesamtverunreinigungen sollen zusammen mit dem Analyseverfahren berichtet werden.
- unter 1,0 %: 2 Dezimalstellen (0,06 %), über 1 %: 1 Dezimalstelle (1,3 %)
- Rundung entsprechend den konventionellen Regeln

Verunreinigungen sollen gekennzeichnet werden:

- durch Code-Nummer
- durch geeignete Beschreibung, z. B. Retentionszeit

Wenn Analyseverfahren während der Entwicklung geändert wurden, sollen aufgeführte Ergebnisse mit den angewendeten Verfahren verbunden werden, zusammen mit geeigneten Informationen zur Validierung.

Repräsentative Chromatogramme und repräsentative Verunreinigungsprofile sollen auf Anforderung zur Verfügung stehen.

Es soll eine Tabelle erstellt werden, nach der jede einzelne Substanzcharge jeder Sicherheitsstudie und jeder Klinikcharge zugeordnet werden kann.

Der Bericht soll für jede Charge des neuen Wirkstoffs folgende Informationen enthalten:

- Chargenidentität und Chargengröße
- Herstellungsdatum
- Herstellungsort
- Herstellungsprozess
- Gehalt an Verunreinigungen, einzeln und gesamt
- Verwendung der Charge
- Referenz zum angewandten Analyseverfahren

## 6. Auflistung der Verunreinigungen in den Spezifikationen

Die Spezifikation für einen neuen Wirkstoff soll eine Liste der Verunreinigungen enthalten. Die Vorhersage über Verunreinigungen, die in den Produktionschargen wahrscheinlich auftreten können, basiert auf folgenden Informationen:

- Stabilitätsstudien
- chemische Entwicklungsstudien
- Analysen von Routinechargen

Die Auswahl der Verunreinigungen für die Spezifikation basiert auf den Verunreinigungen, die in nach dem vorgesehenen Produktionsverfahren hergestellten Chargen gefunden wurden.

Die einzelnen Verunreinigungen mit einem spezifizierten Akzeptanzkriterium werden in dieser Leitlinie als „spezifizierte Verunreinigungen“ bezeichnet.

Spezifizierte Verunreinigungen können identifiziert oder nicht identifiziert sein.

Betrachtungen zur Plausibilität über Einschluss oder Ausschluss von Verunreinigungen in die Spezifikation sollen präsentiert werden. Diese Betrachtungen sollen eine Diskussion über Unterschiede in den Verunreinigungsprofilen von Entwicklungschargen und vorgesehenen Produktionschargen einschließen.

Es sollen aufgeführt werden:

- spezifizierte identifizierte Verunreinigungen
- spezifizierte nicht identifizierte Verunreinigungen, ermittelt in einer Menge größer ( $>$ ) als der Identifizierungs-Schwellenwert
- Für nicht identifizierte Verunreinigungen soll über das Verfahren und die Annahme zur Menge eine eindeutige Aussage gemacht werden. Nicht identifizierte Verunreinigungen sollen eindeutig zuordenbar sein, z. B. „Nicht identifizierte Verunreinigung A“.

- allgemeines Akzeptanzkriterium für jede nicht spezifizierte Verunreinigung kleiner oder gleich ( $\leq$ ) dem Identifizierungs-Schwellenwert
- ein Akzeptanzkriterium für die Gesamtverunreinigung.
- Akzeptanzkriterien sollten nicht größer sein als die qualifizierte Menge, sie sollen konsistent sein mit der Menge, die mit dem Herstellungsprozess erreichbar ist, und die analytischen Möglichkeiten berücksichtigen.

Die Spezifikationen sollen auf den Ergebnissen von Chargen basieren, die nach dem vorgesehenen Produktionsverfahren hergestellt wurden. Dabei sollen auch die Variabilität des Herstellungs- und des Analyseverfahrens und die Stabilitätseigenschaften des Wirkstoffs berücksichtigt werden.

Zusammenfassend sollen die Spezifikationen für einen neuen Wirkstoff enthalten:

- organische Verunreinigungen:
  - jede spezifizierte identifizierte Verunreinigung
  - jede spezifizierte nicht identifizierte Verunreinigung
  - jede nicht spezifizierte Verunreinigung mit einem Akzeptanzkriterium kleiner oder gleich ( $\leq$ ) dem Identifizierungs-Schwellenwert
  - Gesamtverunreinigung
- Restlösungsmittel
- anorganische Verunreinigungen
- Massenbilanz, soweit möglich

## 7. Qualifizierung von Verunreinigungen

Qualifizierung ist der Prozess, Daten zur biologischen Sicherheit einer einzelnen Verunreinigung oder eines gegebenen Verunreinigungsprofils für die Mengen, die spezifiziert sind, zu erarbeiten.

Die Menge jeder in einem neuen Wirkstoff vorhandenen und in Sicherheitsstudien oder in Klinikmustern getesteten Verunreinigung gilt als qualifiziert.

Verunreinigungen, die als Metaboliten in Tierversuchen oder klinischen Versuchen aufgetreten sind, gelten ebenfalls als qualifiziert.

Wenn keine Daten zur Qualifizierung eines vorgesehenen Akzeptanzkriteriums für eine Verunreinigung vorliegen, können Versuche notwendig sein, falls die Qualifizierungs-Schwellenwerte überschritten sind.

Die Schwellenwerte sind in ► Tab. B.1-27 aufgeführt.

► Tab. C.3-13 zeigt, welche Parameter in den 3 Stufen einbezogen werden.

Tab. C.3-13. Umfang der Validierung in den 3 Stufen.

Validierungsparameter	Umfang der Validierung		
	orientierend	vorläufig	vollständig
Spezifität	x	x	x
Linearität	x	x	x
Reporting-Schwellenwert <sup>1)</sup>	x	x	x
Nachweisgrenze <sup>2)</sup>	x	x	x
Richtigkeit	x	x	x
Arbeitsbereich		x	x
Wiederholbarkeit		x	
Zwischenpräzision			x
Robustheit	x	x	x
Validierungsbericht			x

<sup>1)</sup> Anstelle der Bestimmungsgrenze entsprechend ICH Q3A(R2) und ICH Q3B(R2).  
<sup>2)</sup> Nur für halbquantitative Verfahren anstelle der Bestimmungsgrenze.

• **Akzeptanzkriterien:**

Bei den Akzeptanzkriterien werden 4 Stufen unterschieden ► Tab. C.3-14.

Tab. C.3-14. Vier Stufen für die Spezifikationen.

Entwicklungsstufe Wirkstoff Fertigprodukt	Spezifikationen	Charakterisierung
• Präklinik • Klinische Phase I	orientierend	Richtwerte
• Klinische Phasen II und III • Pivotal-Chargen	vorläufig	breitere Akzeptanzkriterien, Bereiche, numerische Grenzwerte
• Pilot-Plant-Chargen • Registrierungs-chargen	für die Zulassung	Akzeptanzkriterien, die sich auf die Sicherheit und Wirksamkeit ausrichten
• Produktions-chargen nach der Zulassung	Post-Approval	Erfahrungen, die während der Produktion gewonnen wurden

• **Lagerungsbedingungen, Lagerungsdauer:**

Bei den Lagerungsbedingungen wird grundsätzlich unterschieden zwischen:

- Stress
- Beschleunigung
- Langzeit

Zusammenfassung siehe ► Tab. C.3-15.

Tab. C.3-15. Stress, Beschleunigung und Langzeitlagerungsbedingungen.

Typ	Lagerungsbedingung
Stress	<ul style="list-style-type: none"> <li>• offene Lagerung bei 25 °C / 60 %, 30 °C / 75 %, 40 °C / 75 %, 40 °C / 25 %</li> <li>• ≥ -10 °C</li> <li>• 5 °C</li> <li>• Temperaturzyklus 5-40 °C</li> <li>• Xenonlampe 72 Stunden</li> <li>• 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C</li> </ul>
Beschleunigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 °C / 75 % rF (30 °C / 75 % rF)</li> </ul>
Langzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 °C / 60 % rF</li> <li>• 30 °C / 65/75 % rF</li> </ul>

Wenn eine Stabilitätsvorhersage alle Prüfparameter einschließen soll, dann muss unterschieden werden zwischen Lagerungsbedingungen für

- organoleptische und physikochemische Stabilität:
  - hier können Reaktionskinetik und statistische Berechnungen nicht angewendet werden

• chemische Stabilität:

- hier können beide o. g. angewendet werden.

► Tab. C.3-16 zeigt, bei welchen Bedingungen die einzelnen Darreichungsformen gelagert werden

• **Untersuchungsfolge:**

- wird individuell bestimmt, hängt vom Problem und vom Stabilitätsverhalten ab
- Bei der Prüfung auf die chemische Stabilität sollten 4 Untersuchungen durchgeführt werden, einschließlich des Anfangswertes, damit eine statistische Auswertung vorgenommen werden kann, lineare Regression, reaktionskinetische Berechnung.

• **Chargenzahl:**

- grundsätzlich eine Charge pro Formulierung
- Wenn in den klinischen Phasen I und II mehrere Dosierungen untersucht werden müssen, dann wird Bracketing angewendet. Das gilt auch, wenn sich die Zusammensetzung der einzelnen Formulierungen unterscheidet. Das Bracketing-Konzept sieht dabei wie in ► Tab. C.3-17 dargestellt aus.  
Bei der Anwendung von Bracketing muss allerdings bedacht werden, dass die Extremdosierungen sicher nicht die endgültige Dosierung darstellen werden. Deshalb ist bereits in der Phase II zu überlegen, ob nicht generell eine mittlere Dosierung miteinzubeziehen ist.

Tab. C.3-16. Lagerungsbedingungen für Stressversuche mit festen, halbfesten und flüssigen Darreichungsformen.

Stabilitätsuntersuchung	Darreichungsform	Lagerungsbedingung	Lagerungsdauer
organoleptische und physikalisch-chemische Stabilität	fest	<ul style="list-style-type: none"> <li>offene Lagerung bis Gleichgewicht ist erreicht bei 25 °C / 60 %, 30 °C / 75 %, 40 °C / 75 %, 40 °C / 25 %</li> <li>-10 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-2 Wochen</li> <li>4 Wochen</li> </ul>
	halbfest	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ -10 °C</li> <li>5 °C</li> <li>5 °C - 40 °C Temperaturzyklus innerhalb 24 Stunden</li> <li>40 °C (<i>content uniformity</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 Wochen</li> <li>4 Wochen</li> <li>2 Wochen</li> <li>3 Monate</li> </ul>
	flüssig	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ -10 °C</li> <li>5 °C</li> <li>40 °C / ≤ 25 % (semipermeable Behältnisse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 Wochen</li> <li>4 Wochen</li> <li>3 Monate</li> </ul>
Fotostabilität	alle	Xenonlampe Atlas Suntest, 250 W/m <sup>2</sup>	72 Stunden
chemische Stabilität	fest	40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C	3 Monate
	halbfest	30 °C, 40 °C, 50 °C	3 Monate
	flüssig	40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C	3 Monate

Tab. C.3-17. Bracketing-Konzept in der Entwicklung.

Zahl der Dosierungen	Einbezogene Dosierungen
1-2	alle
3-4	höchste, niedrigste
> 4	höchste, mittlere, niedrigste

• **Behältnis-Verschluss-System:**

Bei der Auswahl der Behältnis-Verschluss-Systeme muss bei Stressversuchen grundsätzlich bedacht werden, dass es bei höheren Temperaturen häufig zu einer Desorption bzw. zu einem Wasserverlust (auch bei hohen relativen Feuchten) kommt.

Deshalb gilt:

- Wenn Behältnis-Verschluss-Systeme für feste Formen nicht wasserdampfdicht sind, trocknen die Muster im Temperaturbereich 40-70 °C unterschiedlich aus. Wenn der Wassergehalt ein stabilitätsrelevanter Faktor ist, sind die Muster bei höheren Temperaturen stabiler als erwartet. Eine Haltbarkeitsvorhersage wäre falsch. Das könnte z.B. passieren, wenn man Tabletten in Blisterpackungen einlagern würde.
- Wenn Behältnis-Verschluss-Systeme bei halbfesten und v. a. bei flüssigen Formen nicht wasserdampfdicht sind, kann es während der Lagerung zu einer Aufkonzentrierung des Wirkstoffgehalts oder generell der Ionenkonzentration kommen. Ist die Zersetzungsreaktion von der Ionenkonzentration abhängig, erhöht sich die Zersetzung zusätzlich. Wieder wäre eine Vorausberechnung falsch.

Somit ist die Verwendung von wasserdampfdichten Packmitteln eine Voraussetzung für Stressversuche, aus deren Ergebnissen Vorhersagen abgeleitet werden können.

Die Stressversuche werden im Regelfall in Standardpackmitteln durchgeführt. Sie sind in ► Tab. C.3-18 aufgeführt.

Tab. C.3-18. Standardpackmittel für Stressversuche.

Darreichungsform	Behältnis-Verschluss-System
fest	<ul style="list-style-type: none"> <li>50-ml-Glasbehältnis mit Twist-off-Verschluss</li> <li>Polypropylen-Röhre mit Polyethylen-Stopfen</li> </ul>
halbfest	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard-Tube</li> <li>Glasschliffkolben</li> <li>Aluminiumtube mit Innenlackierung</li> </ul>
flüssig	25-ml-Glasschliffkolben

Neben den Versuchen in Standardpackmitteln sind weitere Überlegungen und Versuche notwendig zur Auswahl geeigneter Behältnis-Verschluss-Systeme für die einzelnen Darreichungsformen.

**Auswahl für feste Formen**

Auf der Basis der Stressversuche mit festen Formen können Aussagen zur Feuchteempfindlichkeit gemacht werden. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, welche Behältnis-Verschluss-Systeme geeignet sind. Bei der Auswahl wird auch berücksichtigt, in welcher Klimazone das Produkt vertrieben werden soll.

Wechselwirkungen zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial können bei festen Formen ausgeschlossen werden.

Wenn die Behälter-Verschluss-Systeme ausgewählt sind, müssen die Versuche zur Fotostabilität durchgeführt werden ► Tab. C.3-19.

Tab. C.3-19. Fotostabilitätsprüfung feste Formen.

Prüfmuster	Bestrahlungsdauer (Atlas Suntest, 250 W/m <sup>2</sup> )	Prüfparameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• offen</li> <li>• im Behälter</li> </ul>	24 Stunden	Aussehen, Zersetzung, Gehalt

Bei festen Formen in Blisterpackungen muss nach der Bestrahlung auch die Unterseite betrachtet werden, da die Aluminiumfolie die Bestrahlung reflektieren kann und es auf der Unterseite zu einer Verfärbung kommen kann.

#### Auswahl für halbfeste Formen

- **Behälter-Verschluss-Systeme:** Aluminiumtuben mit Innenlackierung, Kunststofftuben
- **Probleme:** Korrosion der Metalltube, Wechselwirkung mit der Innenlackierung; Sorption, Permeation von Wasserdampf, Sauerstoff, Aromen, ätherischen Ölen
- **Versuche Behältnismaterial – Darreichungsform:** Um auf Korrosion zu prüfen, wird die Metalltube gefüllt und horizontal, aufrecht und auf dem Kopf stehend bei 40 °C für 3 Monate gelagert und dann untersucht. Dabei ist die Innenfläche sorgfältig zu prüfen, ob sie unversehrt ist.

Bei diesen Prüfungen ist zu beachten, dass es unterschiedliche Innenlackierungen gibt.

- **Prüfung auf Permeation und Sorption:** Die gefüllte Kunststofftube wird für 3 Monate bei 50 °C, 40 °C, 30 °C / 65/75 % gelagert. (Diese Lagerungsbedingung wird miteinbezogen, um festzustellen, ob die Kunststofftube für die Klimazone IV geeignet wäre.)

Wegen der Probleme, die bei Kunststofftuben auftreten können, sind Aluminiumtuben vorzuziehen.

Nachdem die geeigneten Tuben ausgewählt wurden, müssen die Versuche zur Fotostabilität durchgeführt werden ► Tab. C.3-20.

Tab. C.3-20. Fotostabilitätsprüfung halbfeste Formen.

Prüfmuster	Bestrahlungsdauer (Atlas Suntest, 250 W/m <sup>2</sup> )	Prüfparameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• offen</li> <li>• im Behälter*</li> </ul>	24 Stunden	Aussehen, Zersetzung, Gehalt
* Bei Aluminiumtuben entfällt diese Prüfung.		

#### Auswahl für flüssige Formen

- **Behälter-Verschluss-Systeme:** Glasampullen, Injektionsfläschchen mit Gummistopfen, Glasflasche oder Kunststoff-Flasche mit Schraubverschluss oder Pilferproof-Verschluss und Kunststoffauskleidung im Verschluss
- **Probleme:** Veränderung des pH-Werts, Undichtigkeit, Desorption, Sorption, Permeation, Wechselwirkung mit dem Elastomer, Wechselwirkung mit der Kunststoffauskleidung im Deckel
- **Versuche Behältnismaterial – Darreichungsform:** Zur Prüfung auf Sorption, Permeation, pH-Wert und Dichtigkeit wird die Endformulierung in die Behältnisse gefüllt, bei der Prüfung auf Desorption mit Placebolösung (das erleichtert den analytischen Nachweis desorbierter Verbindungen). Die Muster werden aufrecht und auf dem Kopf stehend bis zu 12 Wochen gelagert, bei folgenden Bedingungen: 50 °C, 40 °C, 40 °C / 25 %, 30 °C / 25/35/ 65/75 %. Untersuchungsfolge: 0, 1, 2, 3 Monate. Besonders intensiv müssen Elastomere auf extrahierbare Substanzen untersucht werden. Dazu ist ein Vortest notwendig, bei dem speziell unter Stressbedingungen extrahiert wird. Dann wird mit der Placebolösung geprüft, ob die extrahierbaren Substanzen auch hierbei auftreten. Nachdem die geeigneten Tuben ausgewählt wurden, müssen die Versuche zur Fotostabilität durchgeführt werden ► Tab. C.3-21.

Tab. C.3-21. Fotostabilitätsprüfung flüssige Formen.

Prüfmuster	Bestrahlungsdauer (Atlas Suntest, 250 W/m <sup>2</sup> )	Prüfparameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• offen</li> <li>• im Behälter</li> </ul>	24 Stunden	Aussehen, Farbe der Lösung, Klarheit der Lösung, pH-Wert, Zersetzung, Gehalt

- **Auswertung:**

Die Auswertung wird systematisch durchgeführt. Dabei werden alle Prüfparameter einbezogen. Mit gleicher Sorgfalt werden die Ergebnisse präsentiert.

– **Ermittlung der organoleptischen und physikochemischen Stabilität:** Soweit möglich wird mithilfe der Statistik geprüft, ob eine signifikante Veränderung stattgefunden hat. Dabei kann diese signifikante Veränderung ohne weiteres tolerierbar sein, denn es ist eine statistisch signifikante Veränderung. Es muss in keinem Fall

Tab. C.3-22. Haltbarkeitsaussagen, ableitbar aus den Ergebnissen der Stress- und Belastungsversuche der Stufe 3.

Entwicklungsstand	Haltbarkeitsaussagen
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Formulierung</li> <li>• allgemeine Vorhersage der Laufzeit</li> <li>• Lagerungshinweise, falls notwendig</li> <li>• Vorschläge für Behältnis-Verschluss-Systeme</li> </ul>
Muster für die Toxikologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindesthaltbarkeitsfrist (<i>period of use</i>) für die Klimazone II für die toxikologischen Muster</li> </ul>
Klinische Phase I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindesthaltbarkeitsfrist (<i>period of use</i>) für die Phase I für die Klimazone II</li> <li>• Lagerungshinweise, falls notwendig</li> <li>• Vorschläge für Behältnis-Verschluss-Systeme</li> <li>• Unterlagen für CTA Phase I</li> </ul>
Klinische Phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindesthaltbarkeitsfrist (<i>period of use</i>) für die Phase II für die Klimazone II</li> <li>• Lagerungshinweise, falls notwendig</li> <li>• Vorschläge für Behältnis-Verschluss-Systeme</li> <li>• Unterlagen für CTA Phase II</li> </ul>
Klinische Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindesthaltbarkeitsfrist (<i>period of use</i>) für die Phase III für die Klimazone II</li> <li>• Lagerungshinweise, falls notwendig</li> <li>• Vorschläge für Behältnis-Verschluss-Systeme für Phase III</li> <li>• Unterlagen für CTA Phase III</li> <li>• ausgewählte Zersetzungsprodukte, die auftreten können bei der Beschleunigungs- und Langzeitlagerung innerhalb der angestrebten Laufzeit</li> <li>• Aussagen zum Zersetzungsweg, Struktur der Zersetzungsprodukte, Qualifizierung der ausgewählten Zersetzungsprodukte</li> <li>• Aussagen zu den Schwachstellen der Rezeptur und der Parameter, die ggf. die Laufzeit limitieren können</li> <li>• Aussagen zu Lagerung und Transport</li> <li>• Aussagen zu tolerierbaren Veränderungen während der Laufzeit</li> <li>• Bewertung der Robustheit der Formulierung</li> <li>• Auswahl geeigneter Behältnis-Verschluss-Systeme</li> <li>• Auswahl der Prüfparameter für die Stabilitätsprüfungen mit den Registrierungschargen</li> <li>• validierte Analyseverfahren</li> <li>• Aussagen zu Registrierungs freigabe- und Laufzeitspezifikationen</li> <li>• Festlegung der Lagerungsbedingungen für die Registrierungs- und Produktionschargen in den Entwicklungsstufen 4 und 5</li> <li>• Aufstellung des Stabilitätsprüfungsprotokolls für die Registrierungs- und Produktionschargen in den Stufen 4 und 5, darin auch Aussagen, falls Bracketing oder Matrixing angewendet werden sollen</li> <li>• Fixierung der angestrebten Laufzeiten für das Fertigpräparat</li> <li>• Robustheit der Formulierung</li> </ul>
Registrierungscharge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich und Bewertung der Ergebnisse der Stressversuche mit Laborchargen, den Klinikmusterchargen und den Registrierungschargen</li> <li>• Robustheit der Formulierung</li> </ul>

mit einem Überschreiten der Akzeptanzgrenzen verbunden sein.

Organoleptische und physikochemische Veränderungen, die bei den Stresstemperaturen stattgefunden haben, werden berichtet, aber sie haben nur eine begrenzte Bedeutung für eine Vorhersage.

– *Ermittlung der chemischen und mikrobiellen Stabilität*: Hat eine Zersetzung oder eine Gehaltsabnahme stattgefunden, dann wird geprüft, ob mit einer statistischen Auswertung oder einer reaktionskinetischen Berechnung die Zersetzung bzw. die Gehaltsabnahme für die erforderlichen Lagertemperaturen bestimmt werden kann. Wenn Zersetzung nur bei einer Temperatur aufgetreten ist, kann mithilfe dieser Werte und der Aktivierungsenergie  $\Delta E$  ( $83 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) gerechnet werden.

– *Haltbarkeitsaussagen, Etikettierung*: Die Ergebnisse und die abgeleiteten Haltbarkeitsaussagen werden in einem Haltbarkeitsbericht zusammengefasst. Alle Haltbarkeitsberichte sind nach dem gleichen Format strukturiert und geschrieben. Sie entsprechen den Anforderungen des Common Technical Document (CTD). Die Zusammenfassung kann direkt in die Quality Overall Summaries (QOS) des Moduls 2 übertragen werden.

Der Haltbarkeitsbericht ist wie folgt aufgebaut:

- Zusammenfassung und Haltbarkeitsaussagen
- Einführung
- Material und Methoden
- Ergebnisse und Auswertung
- Schlussfolgerungen

Die Haltbarkeitsaussagen, die jeweils aus den Ergebnissen abgeleitet werden können, entsprechen dem jeweiligen Entwicklungsstand; Zusammenfassung ► Tab. C.3-22.

### C.3.4.2 Stress- und Beschleunigungsversuche mit Klinikmustern der Phasen I bis III

#### Spezielle Anforderungen an Stabilitätsprüfung von Klinikmustern

Ziel der Stabilitätsprüfung mit Klinikmustern besteht darin, die Qualität und Sicherheit dieser Muster bis zum Ende der jeweiligen Phasen I, II und III sicherzustellen.

## C.4.3 Haltbarkeitsbericht: BIWG 00 SE Wirkstoffstabilitätsprofil

### Haltbarkeitsbericht

**BIWG 00 SE Wirkstoff  
Wirkstoffstabilitätsprofil**

Nummer

**HBS-BIWG 00-02-02**

Datum

**00.00.0000**

Seite

**1 von 17**

**Verantwortlich**

Analytische Entwicklungsabteilung

**Labor AZ**

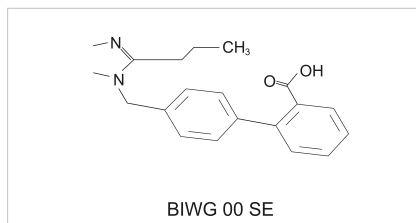
## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
<b>1. Zusammenfassung</b>	3
1.1 Strukturformel	3
1.2 Haltbarkeitsaussagen	3
1.3 Haltbarkeitsvorhersagen	6
1.3.1 Wirkstoff	6
1.3.2 Zubereitungen	6
<b>2. Einführung</b>	6
<b>3. Materialien und Verfahren</b>	7
3.1 Chargeninformation	7
3.1.1 Herstellung	7
3.2 Behältnis-Verschluss-System	7
3.3 Analyseverfahren	8
3.4 Stabilitätsprüfungsprotokoll	8
<b>4. Ergebnisse und Auswertung</b>	9
4.1 Grafische Darstellungen der Analyseergebnisse	9
4.1.1 Einflussfaktor: Temperatur + Feuchte	9
4.1.2 Einflussfaktoren: Temperatur + Feuchte + Wirkstoffkonzentration	10
4.1.3 Einflussfaktor: pH-Wert	11
4.2 Analyseergebnisse	11
4.2.1 Einflussfaktor: Feuchte	nicht aufgeführt
4.2.2 Einflussfaktor: Temperatur	nicht aufgeführt
4.2.3 Einflussfaktoren: Temperatur + Feuchte	11
4.2.4 Einflussfaktoren: Temperatur + Feuchte + Wirkstoffkonzentration	12
4.2.5 Einflussfaktor: pH-Wert	12
4.2.6 Einflussfaktor: Ionenstärke	nicht aufgeführt
4.2.7 Einflussfaktor: Oxidation	nicht aufgeführt
4.2.8 Einflussfaktor: Licht	nicht aufgeführt
4.3 Auswertung	13
4.3.1 Analyseverfahren	13
4.3.2 Analyseergebnisse	13
4.3.2.1 Feuchte	13
4.3.2.2 Temperatur	13
4.3.2.3 Temperatur + Feuchte	13
4.3.2.4 Temperatur + Feuchte + Wirkstoffkonzentration in Lösung	14
4.3.2.5 pH-Wert	14
4.3.2.6 Ionenstärke	14
4.3.2.7 Oxidation	14
4.3.2.8 Licht	14
4.3.3 Zersetzungsweg	15
<b>5 Schlussfolgerungen</b>	15
5.1 Haltbarkeitsvorhersagen für den Wirkstoff	16
5.2 Haltbarkeitsvorhersagen für die Zubereitungen	16



## 1. Zusammenfassung

### 1.1 Strukturformel



### 1.2 Haltbarkeitsaussagen

Der Haltbarkeitsbericht fasst die Ergebnisse der Stressversuche mit dem Wirkstoff BIWG 00 SE zusammen. Er ist das Stabilitätsprofil des NME BIWG 00 SE.

Zwei Laborchargen waren in die Untersuchungen einbezogen.

Die Analyseverfahren waren stabilitätsanzeigend und vorläufig validiert.

Die folgenden Einflussfaktoren wurden untersucht:

Feuchte, Temperatur, Feuchte + Temperatur, Feuchte + Temperatur + Wirkstoffkonzentration, pH-Wert, Ionenstärke, Oxidation, Licht

3 Zersetzungsprodukte wurden gebildet:

BIWG 00 D1 entsteht durch Hydrolyse einer Amidbindung, die Struktur wurde aufgeklärt.

Die Strukturen der beiden anderen BIWG 00 O, ein Oxidationsprodukt und BIWG 00 L, verursacht durch Licht, wurden nicht aufgeklärt, da sie unter Stressbedingungen gebildet wurden und unter normalen Lagerungsbedingungen nicht zu erwarten sind.

Die Analyseergebnisse werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

#### Die zusammengefassten Analyseergebnisse

Einflussfaktor	Prüfmuster Chargen-Nr.	Behältnis-Verschluss-System	Lagerungsbedingungen	Lagerungsdauer	Prüfparameter	Analyseergebnisse
Feuchte	Wirkstoff S2001	offene Petrischale	25 °C / 75 % rF	1 Woche	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Durchschnittsmasse</b>	<b>+3.8 %</b>
	Wirkstoff S2004	offene Petrischale	25 °C / 60 % rF	2 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Durchschnittsmasse</b>	<b>+2.8 %</b>
			25 °C / 75 % rF	2 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Durchschnittsmasse</b>	<b>+3.4 %</b>
		30 °C / 75 % rF	2 Wochen	Aussehen	keine Veränderung	
				<b>Durchschnittsmasse</b>	<b>+2.6 %</b>	

Veränderungen sind in der Tabelle fett hervorgehoben.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Prüfmuster-Chargen-Nr.</b>	<b>Behältnis-Verschluss-System</b>	<b>Lagerungsbedingungen</b>	<b>Lagerungsdauer</b>	<b>Prüfparameter</b>	<b>Analyseergebnisse</b>
Temperatur	Wirkstoff S2001	25-ml-Glasbehältnis mit Twist-off-Verschluss	70 °C / –	4 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					Zersetzung von BIWG 00 SE	keine Zersetzung
					Gehalt von BIWG 00 SE	kein Gehaltsabfall
	Wirkstoff S2004	25-ml-Glasbehältnis mit Twist-off-Verschluss	50 °C / – 60 °C / – 70 °C / –	12 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					Zersetzung von BIWG 00 SE	keine Zersetzung
					Gehalt von BIWG 00 SE	kein Gehaltsabfall
Feuchte + Temperatur	Wirkstoff + 3,8 % Wasser S2001	25-ml-Glasbehältnis mit Twist-off-Verschluss	70 °C / –	4 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Zersetzung von BIWG 00 SE</b>	<b>Zersetzung bis zu 1,6 %</b>
					<b>Gehalt von BIWG 00 SE</b>	<b>Gehaltsabfall</b>
	Wirkstoff + 3,4 % Wasser S2004	25-ml-Glasbehältnis mit Twist-off-Verschluss	50 °C / – 60 °C / – 70 °C / –	12 Wochen 12 Wochen 12 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Zersetzung von BIWG 00 SE</b>	<b>Zersetzung bis zu 4,4 %</b>
					<b>Gehalt von BIWG 00 SE</b>	<b>Gehaltsabfall</b>
Feuchte + Temperatur + Wirkstoffkonzentration (Lösung)	1 % und 5 % wässrige Lösung S2004	25-ml-Glasschliffkolben	50 °C / – 70 °C / –	12 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Zersetzung von BIWG 00 SE</b>	<b>Zersetzung bis zu 5,5 %</b>
					<b>Gehalt von BIWG 00 SE</b>	<b>Gehaltsabfall</b>
pH	1 % wässrige Lösung, pH 1, 2, 3 S2001	25-ml-Glasschliffkolben	60 °C / –	3 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Zersetzung von BIWG 00 SE</b>	<b>Zersetzung bis zu 3,2 %</b>
					<b>Gehalt von BIWG 00 SE</b>	<b>Gehaltsabfall</b>
	1 % wässrige Lösung, pH 4, 5, 6, 7 S2001	25-ml-Glasschliffkolben	60 °C / –	3 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					Zersetzung von BIWG 00 SE	keine Zersetzung
					Gehalt von BIWG 00 SE	kein Gehaltsabfall
	1 % wässrige Lösung, pH 8 S2001	25-ml-Glasschliffkolben	60 °C / –	3 Wochen	Aussehen	keine Veränderung
					<b>Zersetzung von BIWG 00 SE</b>	<b>Zersetzung bis zu 0,38 %</b>
					Gehalt von BIWG 00 SE	kein Gehaltsabfall

Veränderungen sind in der Tabelle fett hervorgehoben.

# Die Autoren

## **Dr. Wolfgang Grimm**

Studium der organischen Chemie an der Technischen Universität in Darmstadt. Nach der Promotion folgten ein Jahr am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen und eineinhalb Jahre an der University of Illinois in Urbana, USA. Anschließend war er bei Boehringer Ingelheim in Biberach verantwortlich für die Entwicklungsanalytik und die Stabilitätsprüfung. Wertvolle Impulse zu diesem Themenfeld ergaben sich aus der kooperativen Zusammenarbeit mit der APV (Arbeitsgemeinschaft Pharmazeutischer Verfahrenstechnik). Er ist ein führender Experte auf dem Gebiet der Entwicklungsanalytik und der Stabilitätsprüfung. Wolfgang Grimm ist Autor zahlreicher Publikationen, hielt weltweit in 25 Ländern Vorträge, Seminare und Workshops. Er hat als Vertreter der europäischen Pharmaindustrie bei den ICH Guidelines mitgearbeitet und wurde von der FDA als Experte eingeladen.

## **Prof. Dr. Martin Tegtmeier**

Nach dem Studium der Pharmazie (Approbation), Medizin (Physikum) und Humanbiologie (Abschluss) in Marburg/Lahn promovierte Martin Tegtmeier dort am Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Die Beschäftigung mit dem Metabolismus von Naturstoffen beim Menschen und der Maus führte 2006 zur Habilitation mit Verleihung der *Venia Legendi* für Pharmakologie und Toxikologie sowie zur Ernennung zum Privatdozenten an der Universität Lübeck. Einen Teil seiner fast dreißigjährigen Tätigkeit in einem mittelständischen Unternehmen zur Herstellung von Phytopharmaka umfasst auch die Thematik der Bereitstellung von (arzneilich-wirksamen) Substanzen aus Pflanzen. Daraus entwickelte sich eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik an der Technischen Universität Clausthal, welche ihn 2017 zum Honorarprofessor im Fach Bioverfahrenstechnik/Phytoextraktion bestellte. Gemeinsam mit Wolfgang Grimm und Götz Harnischfeger wurde ihm 2005 der 1. Preis für Pharmatechnik für die 2. Auflage der „Stabilitätsprüfung in der Pharmazie“ verliehen. Martin Tegtmeier ist Autor zahlreicher Publikationen in Fachbüchern und -zeitschriften.

## **Dipl.-Stat. Volker Krzykalla**

Nach dem Studium der Statistik an der Universität Dortmund arbeitete Volker Krzykalla als Nicht-Klinischer Statistiker bei Boehringer Ingelheim. Von 2001 bis zu seinem Ruhestand 2019 leitete er dort das Team *Non-Clinical Statistics* Biberach.

## **Dipl.-Stat. Hans-Joachim Delzeit**

Studium der Statistik an der Universität Dortmund. Von 1991 bis 1997 war er Wissenschaftlicher Assistent am Statistischen Seminar der Universität Zürich. Seit 1997 arbeitet er als Nicht-Klinischer Statistiker bei Boehringer Ingelheim und leitet seit 2009 dort das Team *Non-Clinical Statistics* Ingelheim.

# Sachverzeichnis

Abriebfestigkeit	55	Bestätigungsprüfung	
Aerosol	65f	– Änderung, signifikante	305
Aktivierungsenergie E	74	Biological	179
Akzeptanzkriterium	233	Biopharmazeutikum	179
– Berechnung	246, 271	Biosimilar	179
– einseitiges	285	Biotechnologie	179
– Zersetzung	271	– Arzneimittel	
– zweiseitiges	285	– – Schritte, stabilitätskritische	180
Analyseverfahren	130, 208	– Zubereitung	179ff
– Gehalt	213	Bioverfügbarkeit	233
– Richtigkeit	219	Blutplasma	179
– Validierung	215	Boltzmann-Faktor	74
Anbruchstabilität	348	Bruchfestigkeit	55
ANCOVA	126f, 286f	Bulkware	
Änderung		– Mindesthaltbarkeitsfrist	348
– irreversible	271	Charge	
– signifikante		– Auswahl	207
– – Bestätigungsprüfung	305	– Entwicklung	275f
Anforderung, behördliche	102	– Folge, einzulagernde	353
Anlagerungsprozess		– Zahl	274
– Kinetik	79	CHMP	
Arrhenius-Gleichung	74, 79, 84, 88, 247f, 278f	– Leitlinie	161
Arzneibuch		– Richtlinie	161
– Referenzstandard	227	CHMP/QWP/185401/2004	163ff
Arzneidroge	35, 46	CHMP/QWP/4359/03	170ff
Arzneiform		Clausius-Clapeyron-Gleichung	248
– feste	48	Common Technical Document (CTD)	356
– halbfeste	58	– Erstellung	356
Arzneistoff		– Fertigprodukt	158f
– Inkompatibilität	32	– Modul 1	154
Aufbewahrungshinweis	294	– Modul 2	155
Aufbrauchfrist	348	– Modul 3	155, 296
– Patient	481	– – Unterlagen	203
Auswertung, statistische	283, 285f	– Organisation	154
Autooxidation	20	– Themen	156
Behältnis-Verschluss-System	84	– Unterlagen	199
– Auswahl	311	– Wirkstoff	157
– Eigenschaften		Compliance-Warnung	243
– – Prüfparameter	212	Cycloolefin-Copolymer (COC)	91
– Klinikmuster	318	Darreichungsform	
– Klimazonen I–IV	341	– modifiziert freigebende feste	
Behörde		– – verzögerte Freigabe	232
– Anforderung	102	– – retardierte Freigabe	232
Beschleunigungslagerung		– Prüfparameter	210
– Kühlschränk	258	– Stressversuch	308
Beschleunigungsprüfung		Debye-Hückel-Gleichung	78
– Klinikcharge	317	Decision tree	146ff
Beschleunigungsversuch	200f	Desorption	89

Dielektrizitätskonstante	78	Folie	
Diffusion	88, 252	- Gasdurchlässigkeit	96
Directive 2001/20/EC	161	- Sauerstoffdurchlässigkeit	96
Droge, pflanzliche	34	- Wasserdampfdurchlässigkeit	96
Druckfestigkeit	55	Follow-up-Stabilitätsprüfung	350
Durchschnittstemperatur, kinetische	248	Formulierung	
EC No. 1234/2008	175	- Findung	200f
Einflussfaktor		- Inkompatibilität	307
- Feuchte	248	- Robustheit	332
- Licht	247	Fotostabilität	114
- Temperatur	247	- Prüfung	343
Einlagerung	353	Friabilität	55
Elastomer	91	Galaktomannan	45
Emulsion	58, 62, 65	Galenik	
Entscheidungsbaum	146ff	- Instabilität	32
Entwicklungsanalytik		Gasdurchlässigkeit	95
- Durchführung	295	GDP	
- HPLC	214	- Luftfracht	273
Entwicklungskonzept		- Qualifizierung von Speditionen	272
- Stufe 1	298	Gehalt	
- Stufe 2	306	- Gleichförmigkeit	233
- Stufe 3	308	- Zersetzung	246
- Stufe 4	334	Gel	60
- Stufe 5	350	Generika	350
- Stufe 6	351	Geruch	63
- Stufe 7	354	Gesamtreaktionsordnung	67
Entwicklungsphase	295	Geschwindigkeitskonstante	75
Entwicklungsstufe		Glas	92
- analytische	198	Gleichförmigkeit	
- Dokument	201ff	- Masse	228
- Grundprinzipien	200f	Glomerellan	45
- Haltbarkeitsaussage	298	Glycosid	20
- Kapazität, analytische	205	GMP	
- pharmazeutische	198	- Annex 13	161
- Übersicht	200f	- Part 1 Chapter 6 Quality Control	174
Enzymgemisch	43	Granulat	49
Epimerisierung	27, 29f	Grundprinzipien	
Ester	18	- Stabilitätsprüfung	295
Etikettierung	293	Guidance 2010/C 82/01	163
- Haltbarkeitsaussage	304	Guidance Note	
EU-Anforderungen	161	- CPMP/QWP/122/02/Rev. 1	173
Extractables	92	Guideline	265
Extrakt	35	- 2013/C 223/01	179
- Stabilitätsstudie, Beispiel	358f	- CHMP/QWP/4359/03	170ff
Extraktionsstudie	86	- CHMP/QWP/185401/2004	163ff
Extrapolation	292f	- EMA/40404/2010	179
Fertigprodukt		- GUI-0069	263f
- Ansatzgröße	207	- ICH	103f
- Herstellungsverfahren	207	- Terms of Marketing Authorisation	176ff
- Lagerungsbedingung	340	- Transportation	273
- Lagerungshinweis		Gute Vertriebspraxis (GDP)	263ff
-- EU	346	Gutsdichte	49
-- USA	346	Gutsfeuchte	49
- Qualität	207	Halbfeste Form	
Festigkeit, mechanische	55	- Zubereitung	
Feuchte	54	-- Prüfparameter	212
Fließverhalten	49	Halbwertszeit	68

Haltbarkeit	48	Impfstoff	179, 185
- Anforderung	42	In-Prozess-Kontrolle	144
- Aussage	293, 298	In-Prozess-Prüfparameter	208
- Berechnung	81	In-use period	348
- Enzymgemisch	43	In-vitro-in-vivo-Korrelation (IVIVC)	229, 231
- Kapsel	52	Inhalation	66
- Polysaccharid	44	Injektionslösung	
- Profil	61	- Prüfparameter	211
- Proteingemisch	43	Instabilität	87, 93
- Prüfpunkte	51, 53, 58, 61	- chemische	265
- Pulver	49	- galenische	32
- Tablette	53	- physikalisch-chemische	267
- Vorhersage	81	Interferon	179
Haltbarkeitsbericht		Interleukin	179
- Beschleunigungs- u. Langzeitprüfung, Beispiel	454, 464	Inulin	45
- Beurteilung		Investigational New Drug Application (IND)	
-- Krankenhausapotheke	478	- USA	316
-- Offizin	478	Ionenstärke	78
- Stabilitätsprofil, Beispiel	424	Kapsel	51, 53
- Stress- u. Bestätigungsversuch, Beispiel	409	- Prüfparameter	210
- Wirkstoffstabilitätsprofil, Beispiel		Katalyse	75
-- CTD-Format	392	- Säure-Basen	77
Haltbarkeitsuntersuchung		Kaugummi, wirkstoffhaltiges	66
- Prüfpunkt	62, 64	Kettenreaktion	21
-- Sonderform, galenische	65	Kinetik	
-- Inhalationszubereitung	66	- Anlagerungsprozess	79
-- Schaum, wirkstoffhaltiger	65	- Kristallisationsprozess	81
-- Shampoo, medizinisches	66	- Reaktions-	81
Haynes-Gleichung	250	Kinetische Durchschnittstemperatur	248
Herstellung, Arzneimittel		Klimabedingung	
- Apotheke	481	- Partialdruckdifferenz	254
Hilfsstoff		Klimakammer	258
- Inkompatibilität	32	- Abweichung	261
Holding Time		- Ausfall	262
- Bulkware	348	- Back-up-System	261
- Zwischenprodukt	337	- Benutzer-Anforderungsspezifikation (BAS)	259
HPLC	214	- Design-Qualification (DQ)	259
Hydrolyse	18, 30	- Installation-Qualification (IQ)	259
ICH Guideline	103f	- Operation-Qualification (OQ)	260
ICH-Leitlinie	104	- Performance-Qualification (PQ)	260
- ICH M4Q(R1)	155ff	- Validierungsequipment	260
- ICH M4(R4)	153ff	- Wartung	260
- ICH Q1A(R2)	106ff, 263, 274	Klimawerte	249
- ICH Q1B	114f	Klimazone	
- ICH Q1C	116	- IV	252
- ICH Q1D	117ff	- Durchschnittstemperatur	249ff
- ICH Q1E	122ff	- Städte	128
- ICH Q1F	127f	- Zuordnung	255
- ICH Q2(R1)	128ff	Klinikcharge	
- ICH Q3A(R2)	133ff	- Beschleunigungsprüfung	317
- ICH Q3B(R2)	136ff	- Langzeitprüfung	317
- ICH Q3C(R8)	141	Klinikmuster	
-- Restlösungsmittel	226	- Behältnis-Verschluss-System	318
- ICH Q6A	142ff	- Anforderungen, behördliche	314
- kommentierte	104f	- Phase I-III	322
Identifizierungs-Schwellenwert	218	- Stabilitätsprüfung	313
Immunglobulin	185	Klinische Prüfung	
		- Vergleichspräparat	327

Konfidenzintervall		Löslichkeit	252
– einseitiger	289	Lösung	62
– zweiseitiger	289	– echte	62
Kovarianzanalyse (ANCOVA)	126f, 286f	Macrogol	22
Krankenhausapotheke		Makromolekül	184
– Haltbarkeitsbeurteilung	478	– Prüfvorschrift	183
– Standardzulassung	480	Marcus-Gleichung	21
– Zytostatika-Herstellung	481	Mehrfachdosierung	
Kristallisationsprozess		– Validierung	222
– Kinetik	81	Mikrobiologische Eigenschaft	227, 236
Kunststoff	93	Mikrobiologische Reinheit	227
Lactam	20	Mikroorganismus	
Lacton	19	– Verhalten in Arzneyspezialitäten	33
Lagertemperatur	251	Natriumalginat	45
Lagerung		New Chemical Entity (NCE)	334
– Beschleunigungs-		Offizin	
-- Zersetzungswert	235	– Haltbarkeitsbeurteilung	478
– Dauer	274	– Standardzulassung	480
– Gefrierschrank	258	On-going-Stabilitätsprüfung	351
– Kühlschränk	257	OOS-Ergebnis	239, 241
– Langzeit-		– On-going-Stabilitätsprüfung	242
-- Zersetzungswert	235	– Zulassungscharge	240
– Packmaterial	98	OOT-Ergebnis	239, 241, 245
Lagerungsbedingung		– Aufdeckungsmethode	243f
– ASEAN-Länder	128	– On-going-Stabilitätsprüfung	242
– Brasilien	258	Optimierung	
– Klimazone		– Modifier	214
-- III	258	– Parameter	214
-- IV	255	Oxidation	20, 30
-- Wirkstoff	334	– Gruppen, funktionelle	25
– Langzeit (WHO)	255	– Stoffe im festen Zustand	25
– Langzeitprüfung	256	Packmaterial	
– Stabilitätsprüfung, globale	256ff	– Lagerung	98
– Stressversuch	311	– Laufzeit	98
– Toleranzen	258	– Stressversuch	311
– wässrige, flüssige Zubereitung		– Zulassungsunterlagen	99
-- Behältnis, semipermeables	257	Parenteralia	
– WHO	128	– Prüfparameter	211
Lagerungshinweis		Paste	60
– EU	346	Pektin	45
– USA	346	Permeation	88, 252
Langzeitprüfung	200, 317	Pflaster, transdermales	67
– Klinikcharge	317	Ph. Eur.	
Langzeituntersuchung		– Extrakt	186
– Aufarbeitung, statistische	82	pH-Optimierung	214
Laufzeit-Prüfparameter	208	Phytopharmaka	185f
Laufzeit-Spezifikation	223	– Regelwerke	187f
Laufzeitbeginn	294	Pilfer-Proof-Verfahren	92
Leachables	92	Planung, strategische	295
Leitlinie		Polydispersität	44
– CHMP	161f	Polyethylenglykole (PEG)	
– ICH	104	– Formulierung, galenische	22
Licht	247	Polymermodifikation	89
– Empfindlichkeit	54	Polymorphie	31, 56
Linearität		Polysaccharid	44f
– Validierungsparameter	218	– Haltbarkeit	44
Liquida		Poolability	245, 286
– Trübung	33	Post-Authorisation Procedural	179

Präformulierungsfindung	200f	Referenzstandard	
Primärverpackung	84, 86	- primärer	227
- Behältnis	90	- Verunreinigung	227
- Glas	92	Regelkarten-Methode	244
- Material	89, 91	Regelwerke	
Proteasegemisch	43	- Phytopharmaka	187f
Proteingemisch	43	Registrierungscharge	331
Prozess, enzymatisch	39, 41	- Lagerungsbedingung	234
Prozesskontrollwarnung	243	Reinheit, mikrobiologische	236
Prozesssteuerungswarnung	245	Reporting-Schwellenwert	218
Prüfmuster		- Verunreinigung	225
- Auswahl	207	Resampling	240
Prüfparameter	46	Restlösungsmittel	
- Auswahl	207	- Prüfung	236
- halbfeste Form	212	Retention	27
- Injektionslösung	211	Revalidierung	
- Kapsel	210	- Risikoanalyse	221
- orale, flüssige Darreichungsform	210	Richtlinie	
- Tablette	209	- CHMP	161f
- Wirkstoff	209ff	Ringsystem	28
- Zubereitung	209	Salbe, Gel	
Prüfplan		- Konsistenz	60
- Erstellung	189	- Viskosität	60
Prüfungsvorschrift	239	Salzeffekt	78
- Freigabe u. Stabilitätsprüfung, Beispiel	432	Sättigungskonzentration	72
Puder	50	Sauerstoffdurchlässigkeit	93, 95
- Inhalator	48ff, 66	Säure-Basen-Katalyse	77
Qualifizierung		Säureamid	19
- Zersetzungsprodukt	139	Scatchard-Beziehung	80
Racemat	27	Schaum, wirkstoffhaltiger	65
Racemisierung	27	Sedimentation	64
Radikalreaktion, fotochemische	25	Serum	179
Re-testing	240	Shampoo, medizinisches	66
Re-test Period	292	Skip-Prüfparameter	208
Reaktion		Sorption	88, 93f
- 0. Ordnung	71	Spezifikation	224, 237
- 1. Ordnung	68, 72, 76, 84	Spezifität	218
- 2. Ordnung	69	- Validierungsparameter	218
-- Geschwindigkeitskonstante	69	Stabilitätsergebnis	
-- Halbwertszeit	71	- Entwicklungsstufe 3	333
- Molekularität	68	Stabilitätsleitlinie Q1A(R2)	263
- pseudo-0. Ordnung	72	Stabilitätsprofil	
- pseudo-1. Ordnung	72	- Wirkstoff	306
Reaktionsgeschwindigkeit		Stabilitätsprüfung	
- Temperatureinfluss	74	- Follow-up	200f, 350
Reaktionskinetik	81	- globale	
- Anwendung		-- Lagerungsbedingung	256ff
-- Gehaltsabnahme	278ff, 357	- Grundprinzipien	199, 295
-- Zersetzung	278ff, 357	-- Anwendung	299f, 306, 309, 317, 334, 337f, 347ff, 352
- Differenzialquotient	67	- Klinikmuster	313
Reduktion	20	- On-going	200f, 351f
Referenzpräparat		- Referenzpräparat	329
- klinische Prüfung	327	- Salzform	
- modifiziertes	327	-- Auswahl	299
- Stabilitätsprüfung	329	- Strategie	198
- Verblindung	329	Stabilitätsprüfungsprotokoll	
-- Stabilitätsprotokoll	330	- Änderung, signifikante	305



- Beispiel	319ff	Trübung	62
- Bestätigungsprüfung Wirkstoff	305	USA	
- Laufzeit	354	- controlled room temperature	256
- Referenzpräparat, verblindetes	330	Vakzin	179, 185
- Stressversuch, vollständiger	304	Validierung	215f
- Stressversuch, vorläufiger	302	- Bericht, Beispiel	445
Stabilitätsstudie		- Dreistufenmodell	216
- Extrakt, Beispiel		- ICH-Leitlinie Q2(R1)	216
-- CTD-Format	358f	- Mehrfachdosierung	222
- Phytopharmakon, Beispiel		- Parameter	129f, 217
-- CTD-Format	371	-- Arbeitsbereich	219
Stammzelle, hämatopoetische	185	-- Richtigkeit	219
Standardzulassung		-- Robustheit	220
- Krankenhausapotheke	480	-- Spezifität	218
- Offizin	480	-- Wiederholbarkeit	220
Statistik		-- Zwischenpräzision	220
- Auswertung	283, 285ff	Van't-Hoff-Gleichung	281
Stressprüfung		Van't-Hoff-Regel	74
- Änderung, signifikante	305	Variabilität	223
Stressversuch	200f	Veränderung	
- Darreichungsform	268, 308	- chemische	18
- genereller	319ff	- Druckfestigkeit	55
- ICH-Leitlinie Q1A(R2)	299	- Farbe	53f
- reaktionskinetischer	282	- Geruch	54
- Standardpackmittel	311	- mikrobiologische	18, 33
- vollständiger	303	- physikalische	31, 78
-- Stabilitätsprüfungsprotokoll	304	- Wirkstoff	18
- vorläufiger	301f	- Zubereitung	48
-- Stabilitätsprüfungsprotokoll	302	Verblindung	
- Wirkstoff	276	- Referenzpräparat	329
- Zersetzungsprodukt	304	Verpackung	84f
- Zubereitung, Stufe 3	267	- Blister-	93
Suspension	62, 64	- Performance	87
- Prüfparameter	211	- primär	84, 86
- Sedimentbildung	64	Verunreinigung	
Systemeignungstest (SST)	217, 221	- anorganische	134, 226
Tablette	53, 58	- chirale	226
- Auflösungs-geschwindigkeit	229	- Gehalt in Chargen	134
- Durchschnittsmasse	228	- Klassifizierung	133
- Farbveränderung	227	- organische	133
- Haltbarkeit	53	- qualifizierte	135, 225
- Härte	228	- Referenzstandard	227
- Identifizierung	227	- Schwellenwert	225
- Löslichkeit	229	- spezifizierte	225
- Permeabilität	229	Viskosität	63ff
- Prüfparameter	56, 209	- Änderung	59
- Wassergehalt	228	Wachstumshormon	179
- Zerfallszeit	228	Warnung, analytische	243
Teilchengröße	49	Wasserdampfdurchlässigkeit	93, 95
Temperatur	247	WHO-Lagerungsbedingung	128
- Abhängigkeit	75	Wirkstoff	
- Zersetzung	261	- Ansatzgröße	207
Tensidpräparat	66	- Beschleunigungsversuch	
Toleranz-Intervall	245	-- Langzeitversuch	233
Toxikologische Muster	322	- Bestätigungsprüfung	305
Transportation Guideline	273	- Bestätigungsversuch	305
Transportbehälter	272	- Freisetzung	56
Transportvalidierung	272	- Gehalt	225

- Herstellungsverfahren	207	Zersetzungsprodukt	
- Identifizierung	224	- Qualifizierung	139, 304
- Lagerungshinweis		- Schwellenwert	235
-- EU	346	Zersetzungsverlauf	274
-- USA	346	- Wirkstoff	275
- neuer	334	Zubereitung	
- Prüfparameter	209ff	- biotechnologische	179ff
- Qualität	207	- generische	349
- Stabilitätsprofil	306	- neue	338
- Stressversuch	299	- orale, flüssige	210
- Teilchengröße	224	- Prüfparameter	209ff
- Veränderung	18	- Variation	355
- Verunreinigung	225	- Veränderung	48
- Freigabe	230	Zucker	
-- Prüfung	230	- Kristallisationsrate	33
-- Veränderung	61	Zulassung	
Zellpräparat	185	- Änderungsanzeigen	175
Zelltherapie, somatische	179	- Dokument	356
Zerfallszeit		- Beispiel	356f
- Tablette	56	- Studien, erforderliche	67
Zersetzung	213, 233, 247, 268, 279	Zwischenstufe	
- Klimazone II / IV	269	- Mindesthaltbarkeitsfrist	347
- Temperatureinfluss	261	Zytostatika-Herstellung	
		- Krankenhausapotheke	481