

# Inhalt

Geleitwort	.....	11
Vorwort	.....	12
Danksagungen	.....	13
Einleitung zur 3. Auflage	.....	14

## Teil A – Grundlagen

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

A.2.5.2	Wirkstoffhaltige Schäume ( <i>Musci medicati</i> )	.....	65
A.2.5.3	Zubereitungen zur Inhalation ( <i>Inhalanda</i> )	.....	66
A.2.5.4	Shampoos zur medizinischen Anwendung	.....	66
A.2.5.5	Wirkstoffhaltige Kaugummis ( <i>Masticabilia gummis medicata</i> )	.....	66
A.2.5.6	Transdermale Pflaster ( <i>Emplastra transcutanea</i> )	.....	67
<b>A.3</b>	<b>Kinetik</b>	.....	<b>67</b>
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>	.....	<b>84</b>
A.4.1	Allgemeines Verständnis	.....	84
A.4.2	Aufgaben der Primärverpackung	.....	86
A.4.3	Wichtigste Packmaterialien	.....	88
A.4.3.1	Physikalisch-chemische Grundlagen	.....	88
A.4.3.2	Klassifizierung von Packmaterialien	.....	89
A.4.3.3	Materialien für Primärverpackungen nach Ph. Eur.	.....	89
A.4.3.4	Behältnisse nach Ph. Eur.	.....	90
A.4.3.5	Andere Materialien für Primärverpackungen und ergänzende Informationen	.....	91
A.4.4	Aufbewahrung von Packmaterialien	.....	98
A.4.5	Behördliche Anforderungen	.....	99

## Teil B – Behördliche Anforderungen und Richtlinien

<b>B.1</b>	<b>Chemisch-synthetische Wirkstoffe und Zubereitungen</b>	.....	<b>102</b>
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>B.1.2</b>	<b>EU-Anforderungen</b> .....	<b>161</b>
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>Phytopharma</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	Registrierungsschagen	.....	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>	.....	356
C.4.1	Einleitung	.....	356
C.4.2	Beispiel einer Zulassungsdokumentation für die Haltbarkeit eines Phytopharmakons	.....	357
C.4.2.1	Vorbemerkungen	.....	357
C.4.2.2	Stabilitätsstudie für einen Extrakt	.....	358
C.4.2.3	Stabilitätsstudie für ein Phytopharmakon	.....	371
C.4.3	Haltbarkeitsbericht: BIWG 00 SE Wirkstoffstabilitätsprofil	.....	392
C.4.4	Haltbarkeitsbericht: Stress- und Bestätigungsversuche von BIWG 00 SE Tabletten 40 mg, Phase III	.....	409
C.4.5	Haltbarkeitsbericht: Stabilitätsprofil von BIWG 00 SE Tabletten 40 mg	.....	424
C.4.6	Prüfungsvorschrift für Freigabe und Stabilitätsprüfung für BIWG 00 SE Tabletten 40 mg und Placebo	.....	432
C.4.7	Validierungsbericht: BIWG 00 SE Tabletten 40 mg und Placebo	.....	445
C.4.8	Haltbarkeitsbericht: Beschleunigungs- und Langzeitprüfung mit den Registrierungsschagen des Wirkstoffes BIWG 00 SE	.....	454
C.4.9	Haltbarkeitsbericht: Beschleunigungs- und Langzeitprüfung mit den Registrierungsschagen 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	Krankenhausapothen	.....	481
D.5	Aufstellung von Haltbarkeitsdaten für Laufzeit sowie Aufbrauchfrist für den Patienten und in der Rezeptur	.....	481

## Anhang

Literatur	.....	484
Die Autoren	.....	496
Autorenverzeichnis	.....	497
Sachverzeichnis	.....	498