

# 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

## Teil B – Behördliche Anforderungen und Richtlinien

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

## Teil D – Beurteilung der Haltbarkeit in Offizin und Krankenhausapotheke

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

## Anhang

Literatur	484
Die Autoren	496
Autorenverzeichnis	497
Sachverzeichnis	498