

LOGFILE Leitartikel Nr. 31/2023

Nichts ist für die Ewigkeit: Stabilitätsprüfungen sind unabdingbar

Auszug aus [GMP & TEA – Episode 36](#)

von Thomas Peither

Unter der **Stabilität** eines Arzneimittels oder Wirkstoffs versteht man die Einhaltung bestimmter Qualitätsmerkmale (Spezifikation) über einen festgelegten Zeitraum unter definierten Bedingungen. Stabilität ist immer nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben, denn über die Zeit verändern pharmazeutische Produkte ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften.

Um Patientinnen und Patienten vor Qualitätsverlust zu bewahren, müssen das Ausmaß und die Geschwindigkeit solcher Veränderungen durch **Stabilitätsstudien** ermittelt und bewertet werden.

Stabilitätsprüfungen dienen der Bestimmung der **Haltbarkeit** von Wirkstoffen und Arzneimitteln. Für letztere sind sie ganz konkret der Nachweis, dass sie den festgelegten Spezifikationen über den Lagerungszeitraum hinweg entsprechen. Für Stabilitätsuntersuchungen von Wirkstoffen sind insbesondere Abbaureaktionen interessant, um deren Einfluss auf die Arzneimittel-Formulierungen besser abschätzen zu können.

Welche Zielsetzung haben Stabilitätsprüfungen?

 GMP & TEA

Zielsetzung von Stabilitätsprüfungen

- Bestimmung der Haltbarkeit
- Arzneimittel: Nachweis, dass die Spezifikationen über den Lagerungszeitraum hinweg entsprechen
- Wirkstoffe: Abschätzung des Einflusses von Abbaureaktionen



Um diese Ziele zu erreichen, werden Produkte verschiedenen Primärpackmitteln und Lagerungsbedingungen ausgesetzt und chemisch, physikalisch und mikrobiologisch untersucht. Die resultierende Produktqualität wird nach Abschluss der Studie ganzheitlich bewertet.

Die Ergebnisse von Stabilitätsprüfungen dienen der Festlegung folgender Parameter:

- Kontrollintervalle bzw. Zeitraum bis zur Wiederholungsprüfung
- Standzeit des Zwischenprodukts oder Bulks
- Laufzeit
- Verwendbarkeitsfrist und Verfalldatum
- Lagerungs- und Transporthinweise

Was ist bei der Planung, Durchführung und Dokumentation zu beachten?

Die genaue Durchführung von Stabilitätsstudien ist detailliert in entsprechenden SOPs oder Arbeitsanweisungen zu beschreiben. Den Auftakt bildet das Studiendesign, das in einem Stabilitätsprotokoll festgehalten wird.

Vor allem gegen Ende der Entwicklungstätigkeiten und bei Verfahrensänderungen in der Marktphase können Stabilitätsuntersuchungen beträchtlichen Umfang einnehmen. Eine Möglichkeit, den Prüfumfang zu reduzieren, besteht in der Langzeitlagerung unter härteren Bedingungen, die dann gleichzeitig auch mildere Bedingungen abdeckt. Dieser Ansatz setzt jedoch gute Produktkenntnisse voraus und sollte risikobasiert erfolgen. Ein weiteres Einsparpotential ergibt sich beim Prüfumfang durch die Anwendung des sogenannten Bracketing- und Matrixing-Designs.

- Beim Bracketing testet man bei einer Produktreihe nur die Extreme. Wenn ein Granulat z. B. in unterschiedliche Kapselgrößen abgefüllt wird, um damit unterschiedliche Einzeldosen bzw. Stärken zu erzeugen, werden nur die niedrigste und die höchste Stärke auf Stabilität getestet, allerdings bei unverändertem Prüfumfang.
- Beim Matrixing werden zu einem Prüfzeitpunkt nicht alle benötigten Proben untersucht, sondern nur eine Teilmenge.

Die Laufzeit von Arzneimitteln ist auf maximal fünf Jahre festgelegt. Häufig werden aber kürzere Laufzeiten – zumeist drei Jahre – angestrebt.

Da für die Zulassung nicht die gesamte Prüfdauer abgewartet werden kann, gelten hierfür Minimalanforderungen. Für Studien unter Langzeitbedingungen sind demnach Resultate über 12 Monate, für die beschleunigenden Bedingungen über sechs Monate vorzulegen. Die Einreichung erfolgt meist vor Beendigung des Studienprogramms der Zulassungschargen. Daher muss der Antragsteller eine Verpflichtung zur Fortführung der Stabilitätsstudien bis zum vollständigen Abschluss abgeben, die die Anzahl Chargen pro Jahr, pro Stärke und Packmittel definiert, sowie zu testende Prüfzeitpunkte und Lagerbedingungen für die gesamte Studienlänge und Testumfang, Testparameter und Spezifikationen. Nach Einführung des Arzneimittels müssen über den gesamten Zeitraum der Vermarktung jährliche Routine-Stabilitäten aufgelegt werden, um die unveränderte Qualität zu belegen - in der Regel eine Charge pro Jahr pro Dosisstärke und pro Packmittel.

Haltbarkeit

- Laufzeit von Arzneimitteln max. 5 Jahre
- Studien unter Langzeitbedingungen:
min. 12 Monate
- Studien unter beschleunigenden Bedingungen:
min. 6 Monate
- Verpflichtung zur Fortführung der
Stabilitätsstudien
- Routine-Stabilitäten (jährlich)

© 2023 | GMP-Verlag Peither AG | GOOD MANUFACTURING PRACTICE-WISSEN FÜR IHRE SICHERHEIT.

Die Ergebnisse einer Stabilitätsstudie werden in einem Bericht zusammenfassend dargestellt, bewertet und einer statistischen Trendanalyse unterzogen. Bei Registrierungschargen ist der Stabilitätsbericht inklusive Trendanalyse und Bewertung der Daten dem Zulassungsantrag beizufügen. Für Chargen in der Vermarktungsphase erfolgt zudem die Bewertung im Rahmen des PQR. Für die erhobenen Daten muss sichergestellt sein, dass die technischen wie praktischen Rahmenbedingungen sowie die Interpretation der Daten zu jedem Zeitpunkt auch nach Beendigung der Stabilitätsstudie nachvollzogen werden können. Dadurch werden hohe Anforderungen an die Dokumentation gestellt.

Thomas Peither

Thomas Peither
Vorstand, Marketingleiter & Business Development / GMP-Verlag Peither AG
E-Mail: thomas.peither@gmp-verlag.de

GMP-BERATER

Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?
Gehen Sie kein Risiko ein.



Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)