

**INTERLABOR
BELP AG**

ANALYTICS

N° 2
September 2019



Pharma 

**Stabilitätsstudien:
Reaktionskinetik und
Sicherheitsaspekte**

Stabilitätsstudien: Reaktionskinetik und Sicherheitsaspekte

Autor: Bernhard Burn

Das sorgfältige Zusammenstellen der Reiseapotheke gehört für viele zur Vorbereitung auf die Sommerferien. Häufig wird hierbei danach gefragt, ob die Qualität der Arzneimittel unter den „Reisesträpazen“, wie hoher Luftfeuchtigkeit oder tropischer Temperaturen, leidet und ob dies die Haltbarkeit der Produkte beeinflusst. Ganz ähnliche Überlegungen berücksichtigen Arzneimittelhersteller bei der Entwicklung von Arzneimitteln im Rahmen von Stabilitätsstudien.

Regulatorische Rahmenbedingungen

Das generelle Ziel einer Stabilitätsstudie ist, auf Basis experimenteller Daten die Haltbarkeit eines Arzneimittels zu bestimmen und ein Verfalldatum festzulegen. Die erforderlichen Schritte sind in Schema 1 dargestellt.

Die regulatorischen Rahmenbedingungen für die Erhebung von Stabilitätsdaten legen die Qualitätsrichtlinien Q1A - Q1E der ICH (International Conference of Harmonization) fest. So werden beispielsweise für die Klimazonen I und II (u. a. Nordamerika, Japan, Europa) sowie III, IVa und IVb (u. a. ein Grossteil der asiatischen und afrikanischen Länder) folgende repräsentative Lagerbedingungen bezüglich Temperatur und Luftfeuchtigkeit definiert¹:

- Konditionen Klimazone I & II: 25 °C/60 % rF
- Konditionen Klimazone III, IVa, IVb: 30 °C/75 % rF

Je nach Datenlage und Anwendungszweck (Erstzulassung, Follow-up-Studie, Produktentwicklung oder Transportsimulation) liegt die Dauer von Stabilitätsstudien zwischen wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren².

Reaktionskinetik

Besonderer Sorgfalt bedarf die Planung von Stabilitätsstudien für Produkte, die Wirkstoffe mit begrenzter Haltbarkeit enthalten oder hohe Sicherheitsvorkehrungen erfordern. Ein gutes Beispiel für Ersteres ist der Wirkstoff Phenylbutazon, der in der Veterinärmedizin als Antirheumatikum eingesetzt wird. (Siehe 2)

1 Prozessschritte bei der Planung und Durchführung einer Stabilitätsstudie.

1. Schritt

Festlegung der Spezifikationen

Bezüglich mikrobiologischer, physikalischer und chemischer Produktqualität (z.B. Wirkstoffgehalt, Abbauprodukte, Gesamtkeimzahl, pH-Wert)



2. Schritt

Festlegung analytischer Methoden zur Überprüfung der Produktqualität

Entwicklung und/oder Validierung respektive Verifizierung von geeigneten analytischen Methoden. Beispielsweise HPLC- oder GC-Verfahren zur Gehaltsbestimmung von APIs.



3. Schritt

Festlegung der Rahmenbedingungen

In Abhängigkeit der für das Produkt relevanten Klimazonen und der bereits vorhandenen Daten werden Lagerbedingungen, Einlagerungsdauer, Prüfzeitpunkte, Chargenauswahl und Behältnis/Verschlussystem festgelegt.



4. Schritt

Durchführung der Stabilitätsstudie

Probeneinlagerung sowie Analyse zu in Schritt 3 festgelegten Zeitpunkten.

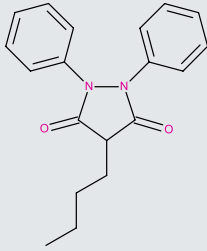


5. Schritt

Auswertung der Stabilitätsdaten

Auf Basis der gewonnenen Daten Bestimmung der Haltbarkeit und des Verfalldatums.

2 Chemische Struktur von Phenylbutazon



Bekannt ist, dass chemische Reaktionen temperaturabhängig sind und diese Abhängigkeit gemäss der Arrhenius-Gleichung nicht linear ist:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}}$$

Basierend auf der Arrhenius-Gleichung und dank der Durchführung von Stabilitätsstudien bei unterschiedlichen Temperaturen kann die Reaktionskinetik bestimmt sowie ein vertieftes Verständnis für die Abbaureaktionen im betreffenden Präparat erworben werden. Zudem ermöglichen die so gewonnenen Daten eine zuverlässige Festlegung der Lagertemperatur und der jeweiligen Haltbarkeitsfrist. Graphik 3 stellt den Gehalt an Phenylbutazon eines halbfesten Präparates in Abhängigkeit von Zeit und Lagertemperatur dar.

Die Daten zeigen eine Abbaureaktion nullter Ordnung, wobei zu beachten gilt, dass die jeweiligen Ausgangskonzentrationen vergleichbar und die Anteile der Abbau-

produkte vermutlich relativ gering sind. Generell sind Reaktionsgeschwindigkeiten von der Konzentration der reagierenden Substanzen abhängig und steigen mit ihr (Stichwort Kollisionstheorie). Im konkreten Beispiel sind etwaige Abhängigkeiten der Ausgangskonzentrationen der Edukte, die zu höheren Reaktionsordnungen führen würden, vernachlässigbar. Mit Hilfe der experimentell ermittelten Daten können die Geschwindigkeitskonstanten der Abbaureaktion in Abhängigkeit von der Temperatur näherungsweise berechnet werden (Tabelle 1).

Diese Datenbasis ermöglicht, die Haltbarkeitsfrist des Präparats bei verschiedenen Lagertemperaturen zu bestimmen, wobei nicht ausser Acht gelassen werden sollte, dass der Wirkstoffgehalt nicht der einzige limitierende Faktor ist. Im konkreten Beispiel könnte etwa eine Haltbarkeit von 24 Monaten bei 5 °C und 12 Monaten bei 25 °C definiert werden. Darüber hinaus sind die Messergebnisse zur Entwicklung eines Notfallplans bei einem Klimakammerausfall oder einem Kühlkettenunterbruch, beispielsweise während des Transports, verwendbar.

Sicherheitsaspekte

Neben Wirkstoffen mit begrenzter Haltbarkeit ist ein weiterer kritischer Punkt bei Stabilitätsstudien nicht zu unterschätzen, nämlich die Einlagerung von Gefahrstoffen oder gefährlichen Zubereitungen, die insbesondere leicht flüchtige und brennbare Komponenten enthalten. In solchen Fällen sind ausgehend von einer Risikoanalyse (z. B. FMEA) besondere Massnahmen zu treffen, um das Gefährdungsrisiko für Mensch und Betrieb auf ein Minimum zu reduzieren (Tabelle 2).

3 Gehalt an Phenylbutazon in % des Erwartungswertes.

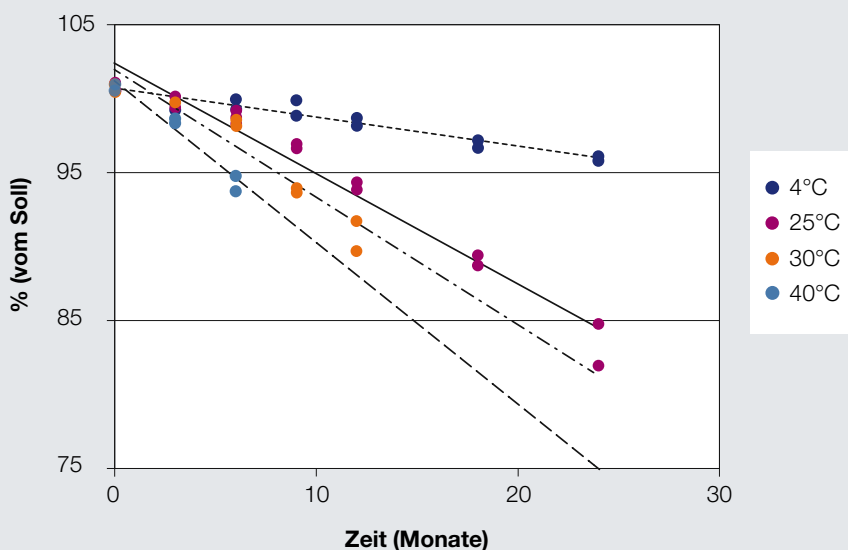


Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstanten (Arrhenius-Gleichung) in Abhängigkeit der Temperatur.

| Temperatur | Temperatur | 1/Temp. | k (Steigung) | ln k |
|------------|------------|------------|--------------------------|-------------|
| °C | K | | Reaktion nullter Ordnung | |
| 4 | 277 | 0.00361011 | 0.1945 | -1.63732312 |
| 25 | 298 | 0.0033557 | 0.7449 | -0.2945053 |
| 30 | 303 | 0.00330033 | 0.8617 | -0.1488481 |
| 40 | 313 | 0.00319489 | 1.0917 | 0.08773611 |

Tabelle 2: Übersicht der Gefährdungen und der möglichen Massnahmen zur Risikoreduktion.

| Risiken | Massnahme |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bildung explosionsfähiger Atmosphäre durch Treibgase (z. B. Aerosol-Dosen) - Erstickungsgefahr durch Treibgase (z. B. Aerosol-Dosen) - Bildung entzündbarer Dampf-Luft-Gemische durch (leicht) brennbare Lösungsmittel | <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung geprüfter Verpackungseinheiten (dichtschliessende Gebinde) - Gassensoren für brennbare Gase und Dämpfe (z. B. Infrarot-Gastransmitter) - Überwachungsmessungen (z. B. Massenverlust) - Zündquellen in Bodennähe meiden (z. B. elektrische Schalter, Stromquellen) |

Fazit

Für die Planung und Durchführung von Stabilitätsstudien sind sowohl detaillierte Produktkenntnisse als auch unabdingbares analytisches und regulatorisches Know-how erforderlich. Darüber hinaus müssen Räumlichkeiten mit entsprechenden Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen sowie adäquate Sicherheitssysteme vorhanden sein.

Literatur

1. <https://www.pharmaguideline.com/2010/12/different-climatic-zones-for-stability.html>
2. *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie*, Wolfgang Grimm et al., 3. Auflage 2011, Editio Cantor-Verlag.

Autor



Bernhard Burn
Geschäftsführer
Interlabor Belp AG

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Schweiz
Tel. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Öffnungszeiten

Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr