



STABILITÄTSPRÜFUNGEN NACH ICH Q1A (R2): GRUNDLAGEN UND TECHNISCHE LÖSUNGEN

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	3
2. Behördliche Anforderungen	3
3. Stabilitätsprüfungen	4
4. Wie werden Stabilitätsprüfungen für Arzneimittel durchgeführt?	4
4.1. ICH-Richtlinien und Definition der Testumgebung	5
4.2. Verschiedene Arten von Stabilitätsprüfungen gemäß ICH Q1A (R2)	6
4.2.1. Langzeit-Stabilitätsprüfungen	
4.2.2. Intermediäre Stabilitätsprüfungen	
4.2.3. Beschleunigte Stabilitätsprüfungen	
4.2.4. Stresstests (Wirkstoffe)	
4.2.5. Stresstests (Arzneimittel)	
4.2.6. Photostabilitätsprüfungen gemäß ICH Q1B	7
4.3. Lagerungsbedingungen nach ICH Q1A (R2)	7
5. Die technischen Lösungen: Konstantklimaschränke	9
5.1. Heiz- und Kühltechnik	9
5.2. Luftführung	11
5.3. Wassermanagement	13
5.4. Licht	15
5.5. Dauerbetrieb	16
5.6. Programmierung und Dokumentation	17
5.7. Qualifizierung	17
6. Zusammenfassung	18

1. Abstract

Sichere und wirksame Medikamente sind ein wesentlicher Bestandteil der medizinischen Versorgung. Dabei spielt die Haltbarkeit der Arzneimittel eine entscheidende Rolle. Um diese zu ermitteln und zu belegen, führen die Hersteller umfangreiche Stabilitätsuntersuchungen durch. Die dafür verwendeten Konstantklimaschränke müssen absolut zuverlässig und präzise arbeiten, um die hohen Anforderungen für Stabilitätsprüfungen von Arzneimitteln zu erfüllen. In diesem Whitepaper zeigen wir, welche technischen Lösungen zur Verfügung stehen, um einen reibungslosen Dauerbetrieb zu gewährleisten, und welche Faktoren bei der Wahl eines Konstantklimaschranks zu beachten sind.

2. Behördliche Anforderungen

Arzneimittelhersteller sind verpflichtet, die Haltbarkeitsdauer eines Arzneimittels im Zulassungsantrag anzugeben und die Stabilität des Wirkstoffes und des Fertigarzneimittels gegenüber den zuständigen Arzneimittelbehörden zu belegen.

Weltweit fordern die Arzneimittelbehörden Stabilitätsprüfungen gemäß der ICH-Richtlinie Q1A (R2). Dabei sollen sowohl Langzeitprüfungen unter Normalbedingungen als auch Stresstests unter beschleunigten Lagerbedingungen, also bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchte, durchgeführt werden. Es müssen in der Regel Daten von drei Chargen über eine mindestens zwölfmonatige Lagerung bei Langzeitbedingungen vorgelegt werden, die durch Daten aus beschleunigten Stabilitätstests ergänzt werden.

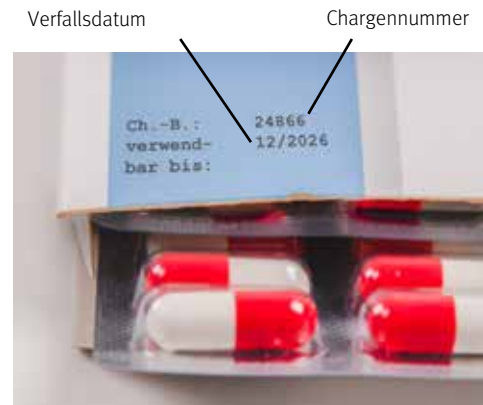
Alleinige Daten aus beschleunigten Stabilitätstests sind nicht ausreichend.

Deutschland	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
USA	Food and Drug Administration (FDA)
Japan	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
Europäische Union	Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

Stabilitätsprüfungen sind ein wichtiger Schritt im Zulassungsprozess und entscheidend dafür, ob ein Arzneimittel zugelassen wird oder nicht. Nicht nur der aktive pharmazeutische Wirkstoff (Active Pharmaceutical Ingredient, kurz API), sondern auch das Fertigarzneimittel (Finished Pharmaceutical Product, kurz FPP) inklusive Formulierung, Primär- und Sekundärverpackung und alle weiteren Bestandteile, wie zum Beispiel die Packungsbeilage, müssen geprüft werden und die Prüfung bestehen. Es muss dokumentiert und belegt werden, dass die Prüfungen richtlinienkonform durchgeführt wurden. Werden die Stabilitätsprüfungen nicht richtlinienkonform durchgeführt, wird das Medikament nicht zugelassen. Ebenso wird keine Zulassung erteilt, wenn die korrekte Durchführung der Stabilitätsprüfungen nicht nachgewiesen werden kann. Im schlimmsten Fall muss der Hersteller die Prüfungen dann noch einmal durchführen.

3. Stabilitätsprüfungen

Stabilitätstests dienen der experimentellen Bestimmung der Mindesthaltbarkeit eines Arzneimittels. Aus den Ergebnissen wird das Verfallsdatum abgeleitet. Der Hersteller garantiert, dass Wirkung und Qualität des Arzneimittels bis zum Verfallsdatum in vollem Umfang gewährleistet sind. Auch die Lagerungsbedingungen können durch Stabilitätsprüfungen definiert werden.



Wann gilt ein Arzneimittel als stabil?

Ein Arzneimittel wird als stabil bezeichnet, wenn sich die chemischen, physikalischen und mikrobiellen Eigenschaften für die Dauer der Lagerung und während des Gebrauchs durch den Patienten nicht verändern und somit den festgelegten Spezifikationen entsprechen. So darf beispielsweise der Wirkstoffgehalt nicht unter einen bestimmten Wert absinken. Auch dürfen Zersetzungsprodukte nur in kleinsten Mengen innerhalb festgelegter Grenzen entstehen. Die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform darf sich während der Lagerung nicht nachteilig verändern.

Die Stabilität ist zugleich eines der wichtigsten und kritischsten Qualitätsmerkmale eines Arzneimittels. Stabilitätsprüfungen liefern Informationen darüber, ob und inwieweit sich Produkte, Wirkstoffe und Hilfsstoffe im Lauf der Zeit unter kontrollierten Umweltbedingungen (Temperatur, Feuchte und Licht) in der Qualität verändern.

Es kann während der Lagerungszeit zu verschiedenen Instabilitäten kommen, die chemischer, physikalischer oder mikrobieller Art sein können. Diese Instabilitäten sind nicht Gegenstand dieses Whitepapers.

4. Wie werden Stabilitätsprüfungen für Arzneimittel durchgeführt?

Voraussetzung für die Durchführung und Auswertung der Stabilitätsprüfung ist die Definition von qualitativen und quantitativen Qualitätsmerkmalen eines Arzneimittels. Zwei grundlegende Aspekte stehen dabei im Mittelpunkt:

1. Wirkstoffgehalt: Die Wirkstoffkonzentration darf während der gesamten Haltbarkeitsdauer einen vorab festgelegten Wert nicht unterschreiten. Sie ist eine wichtige Messgröße für chemische und die meisten physikalischen Instabilitäten.

2. Zersetzungsprodukte: Bei der Zersetzung des Wirkstoffs entstehen Abbauprodukte. Diese Produkte können toxischer Natur sein und müssen identifiziert und analysiert werden. Mittels definierter Grenzwerte sind die Gehalte der entstehenden Abbauprodukte zu begrenzen und deren Unbedenklichkeit in der festgelegten Konzentration ist zu belegen.

Der Arzneimittelhersteller muss nachweisen, dass die von ihm angewendeten Analyseverfahren valide, also spezifisch und genau sind.

4.1. ICH-Richtlinien und Definition der Testumgebung

Stabilitätsprüfungen folgen den Vorschriften des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Dieses Whitepaper beschäftigt sich mit den Guidelines ICH Q1A und ICH Q1B, die weiteren Richtlinien sind nicht Gegenstand dieses Whitepapers.

ICH-Richtlinien für Stabilitätsprüfungen (ICH Q1A-Q1F, Q5C)

ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products - Scientific guideline

ICH Q1B Photostability testing of new active substances and medicinal products - Scientific guideline

ICH Q1C Stability testing: requirements for new dosage forms - Scientific guideline

ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products - Scientific guideline

ICH Q1E Evaluation of stability data - Scientific guideline

ICH Q1F Stability data package for registration in climatic zones III and IV - Scientific guideline

ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products - Scientific guideline

Für die Einlagerung der Arzneimittel zur Stabilitätsprüfung werden die Lagerungsbedingungen, das heißt Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit, abhängig von den durch die Klimazone(n) vorgegebenen Anforderungen gewählt.

Klimazonen gemäß WHO-Guideline

Klimazone	Beschreibung	Temperatur/Relative Luftfeuchte r.F.
I	Gemäßigt	21 °C / 45 %
II	Subtropisch und mediterran	25 °C / 60 %
III	Heiß und trocken	30 °C / 35 %
IVa	Heiß und feucht	30 °C / 60 %
IVb	Heiß und sehr feucht	30 °C / 75 %

i

Die ICH-Richtlinie Q1A (R2) beschreibt die Anforderungen für die Klimazonen I und II. Sie fasst die Klimazonen I und II zu einer zusammen und definiert sie über die Worst Case-Bedingung, also 25 °C/60 % r.F. Ebenso lassen sich die Klimazonen III, IVa und IVb mit 30 °C/75 % r.F. zu einer Worst-Case-Bedingung zusammenlegen.

4.2. Verschiedene Arten von Stabilitätsprüfungen gemäß ICH Q1A (R2)

4.2.1. Langzeit-Stabilitätsprüfungen

Lagerung eines Wirkstoffs oder Produkts bei den gemäß ICH Q1A (R2) empfohlenen Lagerbedingungen (25 ± 2 °C und 60 ± 5 % r.F. oder 30 ± 2 °C und 65 ± 5 % r.F.) für die Zeit der Wiederholungstest-Periode des Wirkstoffs oder für das vorgeschlagene Haltbarkeitsdatum des Produkts zur Ermittlung bzw. Bestätigung der Haltbarkeit. Die Prüfung dauert mindestens 12 Monate und kann bis zu 60 Monate andauern. Verpackung und Formulierung müssen den handelsüblichen Produkten entsprechen.

4.2.2. Intermediäre Stabilitätsprüfungen

Lagerung eines Wirkstoffs oder Produkts unter Bedingungen, die zu einer mäßigen Erhöhung der Geschwindigkeit von chemischen Zersetzungen und physikalischen Änderungen führen, z. B. bei 30 °C/65 % r.F. für Lagerbedingungen bei 25 °C.

4.2.3. Beschleunigte Stabilitätsprüfungen

Lagerung eines Wirkstoffs oder Produkts unter verschärften Lagerungsbedingungen, die darauf abzielen, die Geschwindigkeit des chemischen Abbaus oder der physikalischen Veränderung eines Wirkstoffs oder eines Arzneimittels zu erhöhen. Die Daten aus diesen Studien können zusätzlich zu den Langzeitstabilitätsstudien verwendet werden, um längerfristige chemische Wirkungen unter nicht beschleunigten Bedingungen zu beurteilen und die Auswirkungen kurzfristiger Abweichungen von den auf dem Etikett angegebenen Lagerungsbedingungen, wie sie beim Transport auftreten können, zu bewerten. Die Ergebnisse von beschleunigten Teststudien sind nicht immer aussagekräftig für physikalische Veränderungen.

4.2.4. Stresstests (Wirkstoffe)

Lagerung eines Wirkstoffs unter extremen Bedingungen, um die intrinsische Stabilität der Arzneimittelsubstanz zu prüfen. Solche Tests sind Teil der Entwicklung und werden normalerweise unter strengeren Bedingungen als die beschleunigten Prüfungen durchgeführt.

4.2.5. Stresstests (Arzneimittel)

Lagerung eines Arzneimittels unter extremen Bedingungen, um die Auswirkungen dieser Bedingungen auf das Arzneimittel zu prüfen. Zu diesen Tests gehören Photostabilitätstests gemäß ICH Q1B und spezifische Tests an bestimmten Produkten (z. B. Inhalationsdosierer, Cremes, Emulsionen, gekühlte wässrige Flüssigkeiten).

4.2.6. Photostabilitätsprüfungen gemäß ICH Q1B

Um die Photostabilitätseigenschaften eines Produkts unter standardisierten Bedingungen zu bestimmen, werden konfirmatorische Studien durchgeführt. Mit ihrer Hilfe können notwendige Vorsichtsmaßnahmen erarbeitet werden, die für die Fertigung oder Formulierung ergriffen werden müssen, und sie können zeigen, ob eine lichtbeständige Verpackung und/oder Spezialetikettierung erforderlich ist, um die Lichtexposition zu mindern. Im Rahmen konfirmatorische Studien sollten Muster einem Licht mit einer Gesamtintensität von mindestens 1,2 Millionen Luxstunden und einer integrierten Nahultraviolett-Energie von mindestens 200 Wattstunden pro Quadratmeter ausgesetzt werden, um direkte Vergleiche zwischen Arzneimittelwirkstoff und Arzneimittelprodukt zu ermöglichen.

Eine Nahultraviolett-Leuchtstofflampe hat eine Spektralverteilung von 320 nm bis 400 nm, wobei die meiste Energie zwischen 350 nm und 370 nm abgegeben wird. Ein signifikanter UV-Anteil sollte auf die beiden Bänder 320 bis 360 nm und 360 bis 400 nm entfallen.

Muster können dem Licht nebeneinander mit einem validierten chemischen aktinometrischen System ausgesetzt werden, das sicherstellt, dass die spezifizierte Lichtexposition erreicht wird, oder sie werden dem Licht für einen geeigneten Zeitraum ausgesetzt, wenn die Bedingungen mithilfe kalibrierter Radiometer/Luxmeter überwacht wurden.

Neben den hier genannten Stabilitätsprüfungen gibt es weitere spezielle Stabilitätstests wie Schaukeltests oder mechanische Stresstests. Sie sind nicht Gegenstand dieses Whitepapers.

4.3. Lagerungsbedingungen nach ICH Q1A (R2)

Regelfall Wirkstoffe und Arzneimittel

Prüfung	Lagerungsbedingung	Mindestzeitraum, auf den sich die Daten bei der Übermittlung beziehen
Langzeit*	25 °C ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F. oder 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F.	12 Monate
Intermediär**	30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F.	6 Monate
Beschleunigt	25 °C ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F.	6 Monate

*Es ist dem Antragsteller überlassen, ob Langzeitstabilitätsstudien bei 25 ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F. oder 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F. durchgeführt werden.

** Wenn 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F. die langfristige Bedingung ist, gibt es keine intermediäre Bedingung.

Wirkstoffe und Arzneimittel, die zur Lagerung im Kühlschrank bestimmt sind

Prüfung	Lagerungsbedingung	Mindestzeitraum, auf den sich die Daten bei der Übermittlung beziehen
Langzeit*	5 °C ± 3 °C	12 Monate
Beschleunigt	25 °C ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F.	6 Monate

Wirkstoffe und Arzneimittel, die zur Lagerung im Gefrierschrank bestimmt sind

Prüfung	Lagerungsbedingung	Mindestzeitraum, auf den sich die Daten bei der Übermittlung beziehen
Langzeit*	-20 °C ± 5 °C	12 Monate

Arzneimittel, die in undurchlässigen Behältern verpackt sind

Bei Arzneimitteln, die in undurchlässigen Behältern verpackt sind, die eine dauerhafte Barriere für den Durchgang von Feuchtigkeit oder Lösungsmitteln bilden, ist die Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit oder der mögliche Verlust von Lösungsmitteln kein Problem. Daher können Stabilitätsstudien für Produkte, die in undurchlässigen Behältern gelagert werden, unter jeder kontrollierten oder umgebenden Feuchtigkeitsbedingung durchgeführt werden.

Arzneimittel, die in semipermeablen Behältern verpackt sind

Produkte auf wässriger Basis, die in semipermeablen Behältern verpackt sind, sollten neben der physikalischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Stabilität auch auf einen möglichen Wasserverlust untersucht werden. Diese Bewertung kann unter Bedingungen mit niedriger relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt werden. Letztendlich sollte nachgewiesen werden, dass Arzneimittel auf wässriger Basis, die in halbdurchlässigen Behältern gelagert werden, einer Umgebung mit niedriger relativer Luftfeuchtigkeit standhalten können.

Prüfung	Lagerungsbedingung	Mindestzeitraum, auf den sich die Daten bei der Übermittlung beziehen
Langzeit*	25 °C ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F. oder 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F.	12 Monate
Intermediär**	30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F.	6 Monate
Beschleunigt	40 °C ± 2 °C/nicht mehr als 25 % r.F.	6 Monate

*Es ist dem Antragsteller überlassen, ob Langzeitstabilitätsstudien bei 25 ± 2 °C/60 % r.F. ± 5 % r.F. oder 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F. durchgeführt werden.

** Wenn 30 °C ± 2 °C/65 % r.F. ± 5 % r.F. die langfristige Bedingung ist, gibt es keine intermediäre Bedingung.

Die in den ICH-Richtlinien vorgeschriebenen Grenzwerte bei Abweichungen hinsichtlich Temperatur und Feuchte werden marktüblich von den allermeisten Herstellern eingehalten. Einige Hersteller bieten Geräte an, die deutlich genauer sind als in den ICH-Richtlinien gefordert mit beispielsweise nur 0,1 Grad zeitlicher Temperaturabweichung und ≤ 2 Prozent Abweichung bei der Feuchte. Dieses Mehr an Genauigkeit bedeutet ein Mehr an Sicherheit.

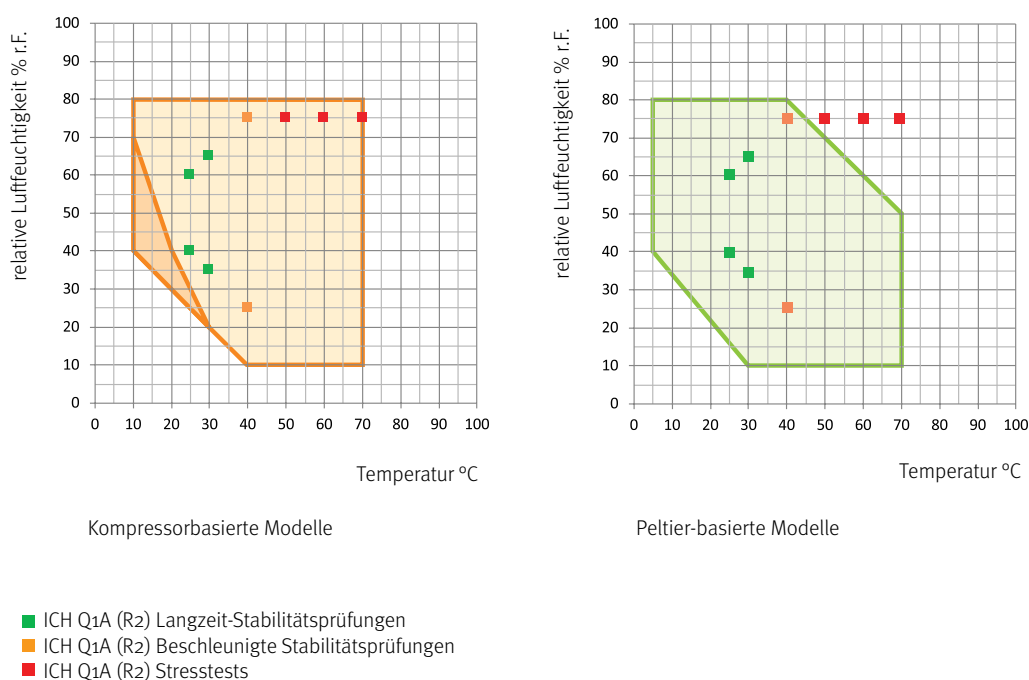
5. Die technischen Lösungen: Konstantklimaschränke

Ein sicherer und zuverlässiger Betrieb ist bei der Durchführung von Stabilitätsprüfungen jeder Art unerlässlich. Die Einheitlichkeit der Klimaparameter, Temperatur und Luftfeuchtigkeit, ist absolut entscheidend. Dabei spielt die Wahl des passenden Konstantklimaschranks eine wichtige Rolle. Der gewählte Schrank kann über Erfolg und Misserfolg der Stabilitätsprüfung entscheiden. Wichtige Faktoren, die beim Kauf eines Konstantklimaschranks unbedingt berücksichtigt werden sollten, sind Heiz- und Kühltechnik, Luftführung, Wassermanagement, Licht, Dauerbetrieb sowie Programmierung, Dokumentation und Qualifizierung. Sie werden im Folgenden näher erläutert.

5.1. Heiz- und Kühltechnik

Die Leistungsbereiche von Stabilitätsprüfkammern und die Umweltfreundlichkeit werden stark von den Heiz- und Kühltechnologien beeinflusst. Das Klimadiagramm zeigt die Unterschiede und wie jede Technologie unterschiedliche Anwendungen bedient und unterschiedliche Anforderungen erfüllt. Während die kompressorbasierten Modelle problemlos die Bedingungen für Stresstests und alle beschleunigten Tests erfüllen, sind die Peltier-basierten (oder thermoelektrischen) Modelle nur für Langzeit- und beschleunigte Stabilitätstests ausgelegt.

Klimadiagramm



Peltier-basierte Geräte arbeiten ohne Kältemittel. Das globale Erwärmungspotenzial (GWP) und das Ozonabbaupotenzial (ODP) sind damit gleich null. Geräte mit Kompressor werden hingegen mit Kältemittel betrieben.¹

Neben der Umweltfreundlichkeit ist der deutlich niedrigere Energieverbrauch ein weiterer Vorteil der Peltier-Technologie. Peltier-basierte Geräte sind zudem leiser.

Welche Technik am besten passt, hängt immer von den Bedürfnissen des Anwenders ab und davon, welche Stabilitätsprüfungen durchgeführt werden sollen.

Die folgende Übersicht zeigt die wesentlichen Unterschiede zwischen Peltier- und kompressorbasierten Klimaschränken:

Unterschiede zwischen Peltier- und kompressorbasierten Klimaschränken

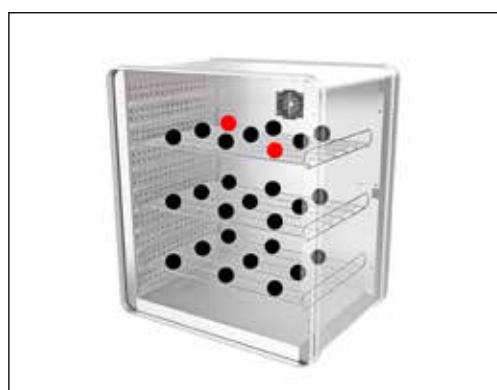
	Peltier - basierter Schrank	Kompressor - basierter Schrank
Anwendung		
• Protokolltyp • Klimabereich • Wärmekompensation	• Konstante Testbedingungen • 5°C bis 70°C / 10% bis 80% r.F. • weniger	• Konstante Testbedingungen • 10°C bis 90°C / 10% bis 98% r.F. • mehr
Umweltfreundlichkeit		
• Geräuschpegel • ODP / GWP	• zweimal so leise • umweltfreundlicher	• zweimal so laut • weniger umweltfreundlich
Wirtschaftliche Aspekte		
• Energiekosten • Wartungsaufwand	• bis zu 75% weniger • Zertifizierung nach ChemKlimaschutzV, Kategorie II nicht erforderlich • niedriger	• bis zu 75% mehr • Zertifizierung vorgeschrieben • höher
Praktische Aspekte		
• Kühlung • Heizung	• Thermoelektrisch • Thermoelektrisch	• Kältemittel • Elektrisch

¹ Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Whitepapers stand eine finale Entscheidung der Europäischen Union zur Novellierung der F-Gase-Verordnung noch aus.

Entscheidend bei der Wahl eines Konstantklimaschranks ist nicht nur die Größe des Klimabereiches, sondern auch die spezifizierten räumlichen und zeitlichen Abweichungen. Sie sind nach DIN 12 880:2007 mit der 27-Punkte-Messung wie folgt definiert:



Die zeitliche Temperatur- und Feuchteabweichung ist die Messwertdifferenz an einem Punkt zu unterschiedlichen Zeiten, z. B. $\pm 0,1$ K bei 40°C und 75 % r.F.



Die räumliche Temperatur- und Feuchteabweichung ist die Messwertdifferenz von zwei Punkten zur gleichen Zeit, z. B. $\pm 0,2$ K bei 40°C und 75 % r.F.

Kalibrierzertifikate des Herstellers für Temperatur und Feuchtwerte dokumentieren die räumliche Abweichung. Die zeitliche Abweichung ist immer genauer als die räumliche. Darauf sollte beim Vergleich geachtet werden.

Bei Konstantklimaschränken mit Leistungsangaben, die sich auf Raumbedingungen beziehen (z. B. Raumtemperatur $+10^\circ\text{C}$ bis 70°C) oder Umgebungsbedingungen bis 95 % r.F., ist zu beachten, dass die unterste Temperatur, die erreicht werden kann, von der Raumtemperatur des Labors abhängt. Der Istwert des Klimas ist stark von den Bedingungen im Aufstellungsraum abhängig. Bei schwankenden oder höheren Temperaturen sind daher kompressorbasierte Modelle zu empfehlen.

Zu beachten ist, dass sich die Herstellerangaben zu Temperatur und Feuchte auf einen unbeladenen bzw. leeren Innenraum beziehen. Im beladenen Zustand kommt deshalb der Art der Luftführung eine besondere Bedeutung zu.

5.2. Luftführung

Die Luftbewegung in einem Konstantklimaschrank ist ausschlaggebend für eine hohe Genauigkeit von Temperatur und Feuchte über allen Regalen im beladenen Zustand. Die Erfahrung zeigt, dass viele Konstantklimaschränke „bis zum Rand gefüllt“ sind, sodass kaum Platz für die Luftzirkulation bleibt. Infolgedessen liegen Schwankungen und Abweichungen der Parameter außerhalb des Toleranzbereichs. Eine kritische Situation. Nur homogene Bedingungen über jedes Regal liefern repräsentative Ergebnisse gemäß den wissenschaftlichen Richtlinien der ICH Q1A (R2).

Zwei Arten der Luftführung werden unterschieden:

1. Doppelseitige horizontale Luftbewegung

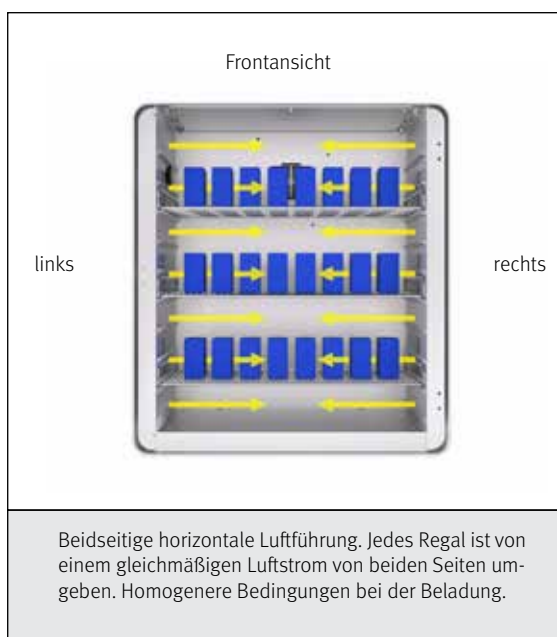
Die inneren Seitenwände von Kammern mit beidseitiger horizontaler Luftströmung sind mit Hunderten von kleinen Perforationen versehen. Diese verteilen den Luftstrom gleichmäßig über die gesamte Kammer. Die Luft strömt von beiden Seiten über jedes Regal und schafft so äußerst homogene Bedingungen, insbesondere unter Last. Diese Art der Luftführung ist daher besonders gut geeignet für voll beladene Schränke. Zudem herrscht bei einer solchen Lösung eine niedrigere Luftgeschwindigkeit über den Regalen. Ein Vorteil bei leichtgewichtigen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.



2. Vertikale Luftbewegung

Bei ihr wird die temperierte und befeuchtete Luft von unten nach oben durch die einzelnen Regale geführt. Im beladenen Zustand liegen die oberen Regale im Windschatten der unteren. Eine gleichmäßige Luftbewegung über alle Regale wird verhindert. Einschränkungen bei der Anordnung der Arzneimittel sind die Folge. Auch ein einseitiger Luftstrom, z. B. von hinten nach vorne, wird auf dem Weg vom und zurück zum Ventilator, der die Luft durch die Kammer zirkuliert, schnell blockiert. Die Vorteile des beidseitigen horizontalen Luftstroms über jedes Regal werden nicht erreicht.

Genaue Informationen zur Luftführung finden sich in der Bedienungsanleitung des jeweiligen Gerätes.



5.3. Wassermanagement

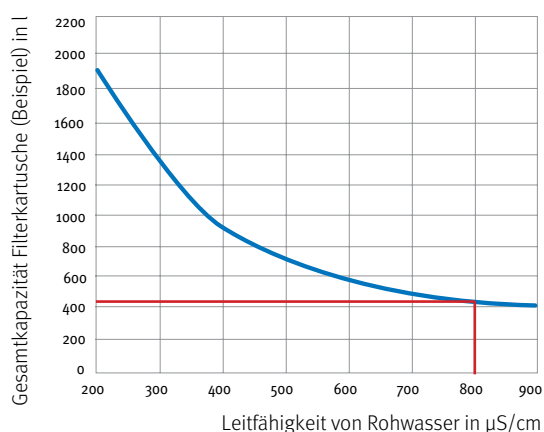
Hervorzuheben ist die große Bedeutung der Wasserqualität. Bei Konstantklimaschränken ist unbedingt auf die Einhaltung der Leitfähigkeit des Wassers zu achten, um den zuverlässigen Betrieb zu gewährleisten. Vollentsalztes Wasser mit einer Leitfähigkeit zwischen $1 \mu\text{S}/\text{cm}$ bis max. $20 \mu\text{S}/\text{cm}$ ist die Voraussetzung für den zuverlässigen Dauerbetrieb des Gerätes.

Bei ungenügender Wasserqualität muss das Leitungswasser aufbereitet werden.

Ionenaustauschsysteme mit austauschbaren Filterkartuschen bieten sich dazu an.

Die Lebensdauer der Kartusche hängt von der Wasserqualität und dem Wasserverbrauch ab. Das Befeuchtungsmodul sollte einmal pro Jahr gewartet werden, da sich neben Kalk auch andere Ablagerungen von Eisen, Schwefel etc. bilden können.

Je höher die Leitfähigkeit des Rohwassers desto geringer die Kapazität der Filterkartusche:



Die rote Linie zeigt die Gesamtkapazität der Filterkartusche bei einer Leitfähigkeit des Rohwassers von $800 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Die Art der **Wasserversorgung und -entsorgung** und die **Befeuchtungsart** sind weitere wichtige Faktoren bei Konstantklimaschränken.

Der Markt bietet verschiedene Lösungen an:

Die **Wasserversorgung und -entsorgung** kann per **Anschluss an die bauseitige Wasserversorgung** erfolgen. Die Wassereinspeisung erfolgt dann automatisch. Hierfür ist ein Versorgungsdruck zwischen 1 und 10 bar sowie eine Temperatur von mindestens $+5^\circ\text{C}$ und maximal $+40^\circ\text{C}$ erforderlich. Genaue Daten finden sich in der Bedienungsanleitung des jeweiligen Gerätes.

Die Alternative zur bauseitigen Wasserversorgung sind **großvolumige Wasserkarister zur Frischwassereinspeisung und zum Auffangen des Kondenswassers**, die direkt am Klimaschrank montiert sind. Der Schrank kann so unabhängig von der stationären Wasserversorgung aufgestellt werden.

Wenn der Frischwasserkanister leer ist, muss eine entsprechende Warnmeldung im Display erscheinen. Die Kanister sollten dann manuell gefüllt bzw. entleert werden. Der Wasserverbrauch hängt dabei stark von der Höhe des Feuchtesollwerts und der Anzahl an Türöffnungen ab. Von einer Wiederverwertung des Kondenswassers zur Befeuchtung ist dringend abzuraten, da es zu einer Aufkonzentrierung von unerwünschten Substanzen kommen kann.

Die häufigsten Befeuchtungsarten sind Dampf- und Ultraschallbefeuchtungssysteme.

Ein guter Dampfbefeuchter hält das Wasser exakt am Siedepunkt, sodass bei Bedarf sofort befeuchtet werden kann. Das Befeuchtungswasser wird bei 100 °C ständig erhitzt, wodurch das Risiko von biologischen Kontaminationen auf ein Minimum reduziert wird. Kondenswasser wird vor Erreichen des Prüfraums abgeleitet und gewährleistet so einen kondensatfreien Prüfraum.

Ultraschallbefeuchter erzeugen feinste Tröpfchen (keine Aerosolbildung), die in den Prüfraum geleitet werden und dort verdunsten. Um eine Absenkung der Temperatur (adiabatische Kühlung) im Prüfraum zu vermeiden, muss nachgeheizt werden. Tropfwannen fangen überschüssiges Befeuchtungswasser auf.

Bei der Befeuchtung durch Sprühdüsen besteht zusätzlich das Risiko, dass sich an den Düsen Ablagerungen bilden, die dazu führen können, dass die Leistungsfähigkeit des Gerätes abnimmt.

Entfeuchtet wird jeweils durch Taupunktunterschreitung an einem Wärmetauscher. Eine genaue Mess-, Steuerungs- und Regeltechnik sorgt dabei für stabile Klimaparameter.

5.4. Licht

Bei Photostabilitätstests nach ICH Q1B sind die Lichtquellen und Beleuchtungsstärken pro Zeiteinheit genau spezifiziert. Das sichtbare Licht (VIS ähnlich ISO 10977 (1993) muss eine Expositionsdauer von nicht weniger als 1,2 Millionen Luxstunden erreichen und das nahe UV (320 nm bis 400 nm) von nicht weniger als 200 Wh/m². Siehe Punkt 4.2.6.

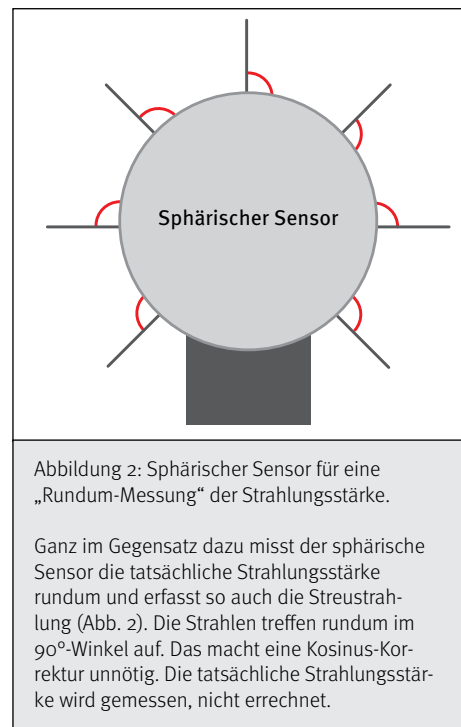
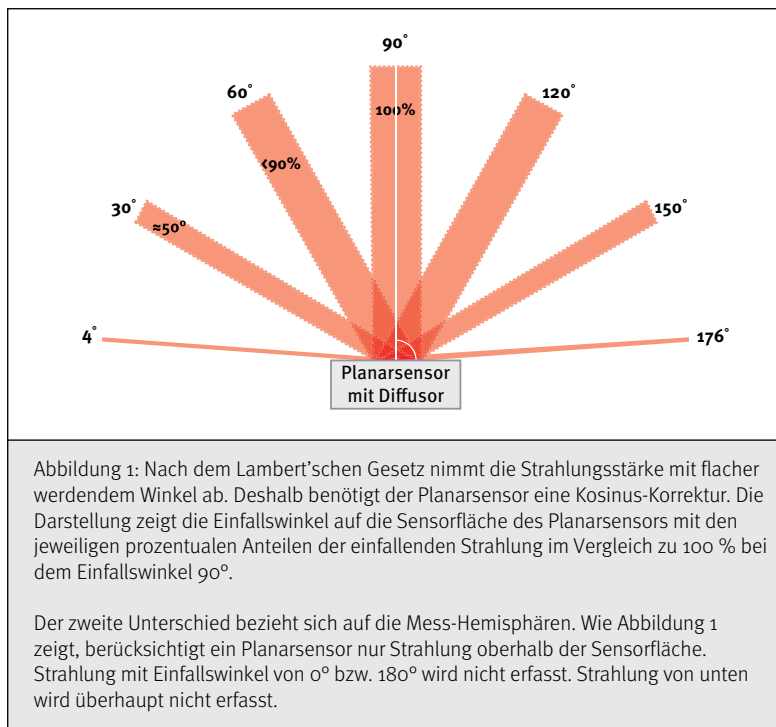
Photostabilitätsprüfungen nach ICH Q1B.

Zu unterscheiden sind Systeme, die eine Lichtkassette für UV und VIS verwenden von solchen, die jeweils eine separate UV-Lichtkassette und VIS-Lichtkassette verwenden.



Wichtig ist die Angabe des Abstands, in welchem die vom Hersteller spezifizierten Intensitäten erreicht werden, z. B. VIS 8.750 lx oder UVA 1,1 W/m². Es gilt: Je größer der Abstand zur Lichtquelle, desto geringer die Beleuchtungsstärke und desto länger die Expositionsdauer. Sphärische Sensoren messen die tatsächlich auftretende Lichtmenge, während planare Sensoren aufgrund ihrer ebenen Sensorfläche die auftretende Lichtmenge berechnen.





5.5. Dauerbetrieb

Nach aufwendiger und kostenintensiver Forschung und Entwicklung muss durch Stabilitätsprüfungen belegt werden, dass die Wirkstoffe und Produkte den festgelegten Spezifikationen entsprechen. Oft müssen große Mengen getestet werden und der Zeitplan ist eng getaktet. Bei solch wichtigen Prüfungen, ohne die eine Zulassung nicht möglich ist, muss ein Konstantklimaschrank über einen langen Zeitraum ohne Unterbrechung zuverlässig funktionieren.

Folgende Komponenten können die Langlebigkeit eines Konstantklimaschranks erhöhen:

1. Bei Langzeittests sollten möglichst viele **Komponenten aus korrosionsresistentem Edelstahl** sein, z. B. aus Werkstoffnummern 1.4201 oder 1.4501. Dies betrifft nicht nur den Prüfraum und die Regale, sondern auch den Wärmetauscher. Ideal ist es, wenn dessen Anschlussstellen an den Kältekreislauf ebenfalls aus Edelstahl sind, um elektrochemische Korrosion auszuschließen.
2. Eine **dreifache Türabdichtung** garantiert maximale Zuverlässigkeit. Unerwünschte Beeinflussungen des Prüfraumklimas werden auf ein Minimum reduziert und damit ein erfolgreicher Abschluss der Langzeitprüfung gewährleistet.
3. Longlife-Dampfbefeuchter haben bei Dauerbetrieb in den ersten fünf Jahren nachweislich eine sehr niedrige Ausfallrate von unter einem Prozent.

5.6. Programmierung und Dokumentation

Programmierung in Echtzeit ist eine deutliche Erleichterung im Vergleich zur manuellen Programmierung. Bei einer Echtzeitprogrammierung werden einfach Datum und Uhrzeit für den Start und für das Ende eingegeben. Die manuelle Programmierung muss hingegen rechnerisch erfolgen ohne Bezug auf Datum und Uhrzeit. Die Anzahl der Stunden, die der Test dauern soll, muss errechnet werden und zum Startzeitpunkt hinzuaddiert werden. Diese Art der Programmierung ist zeitaufwendig und birgt die Gefahr von Rechenfehlern. Hersteller sollten stets mehrere Optionen zum Aufzeichnen, Steuern und Überwachen des Konstantklimaschranks bieten.

Ohne den dokumentierten Nachweis, dass die Stabilitätsprüfungen erfolgreich durchgeführt wurden, ist eine Zulassung nicht möglich. Entscheidend für den Zulassungsantrag ist die vollständige und lückenlose Dokumentation aller relevanten Parameter für jeden einzelnen Betriebszustand. Es sollte daher unbedingt darauf geachtet werden, dass die Software des Klimaschranks die entsprechenden Anforderungen erfüllt. Die Dokumentation sollte gemäß der GLP-/GMP-Richtlinien erfolgen, welche den Anforderungen der FDA-Richtlinie 21 CFR Part 11 für elektronische Aufzeichnungen und elektronische Signaturen entsprechen. Von Vorteil ist die Anbindung an ein Lab Information Management System (LIMS), wodurch die vollständige Dokumentation und Überwachung zentral von einem PC aus möglich ist. Einige Hersteller bieten ihre Software zum Ausprobieren für 30 Tage als kostenlose Vollversion an.

5.7. Qualifizierung

Die konstante Qualität der hergestellten Produkte und die Reproduzierbarkeit von Testverläufen sind grundlegende Anforderungen an Labor- und Produktionsanlagen, die unter GMP- oder GLP-Bedingungen arbeiten. Die daraus resultierende Nachweispflicht bedeutet, eine große Anzahl Gerätetests durchzuführen und diese exakt zu protokollieren. Zu den erforderlichen Qualifizierungen gehören das Kalibrierzertifikat sowie die Installations-, Funktions- und Leistungsqualifizierung.

Installationsqualifizierung (IQ): bestätigt die ordnungsgemäße Installation des Gerätes gemäß Kundenanforderung inklusive Dokumentation.

Funktionsqualifizierung (OQ): überprüft und bestätigt die korrekte Gerätefunktion im unbeladenen Zustand.

Leistungsqualifizierung (PQ): überprüft und dokumentiert die Gerätefunktion im beladenen Zustand unter kundenspezifischen Bedingungen.

Achten Sie bei der Wahl des Gerätes darauf, welche Serviceleistungen der Hersteller in Bezug auf die Gerätequalifizierung und -kalibrierung anbietet.

6. Zusammenfassung

Stabilitätsprüfungen sind für die Zulassung neuer Wirkstoffe und Arzneimittel entscheidend. Kann die normkonforme Durchführung gegenüber den Zulassungsbehörden nicht belegt werden, ist eine Zulassung nicht möglich. Weltweit müssen Stabilitätstests die Vorgaben der Richtlinien ICH Q1A (R2) (Photostabilitätstests ICH Q1B) erfüllen.

Durchgeführt werden die Stabilitätsprüfungen mit Konstantklimaschränken, welche die in den ICH-Richtlinien vorgegebenen Lagerungsbedingungen exakt simulieren. Konstantklimaschränke müssen langfristig absolut präzise und zuverlässig funktionieren. Wichtige Faktoren bei der Wahl eines Konstantklimaschranks sind Heiz- und Kühltechnik, Luftführung, Wassermanagement, Licht, Dauerbetrieb sowie Programmierung, Dokumentation und Qualifizierung. Der Markt bietet verschiedene technische Lösungen an, die sich im Hinblick auf die Genauigkeit und Einheitlichkeit der Klimaparameter unterscheiden.



Konstantklimaschränke von BINDER erfüllen alle Anforderungen der ICH-Richtlinien und bieten beste und passgenaue Lösungen für Stabilitätsprüfungen aller Art – von der Langzeitprüfung bis zum Stresstest.

<https://www.binder-world.com/de-de/produkte/umweltsimulation/konstantklimaschraenke>

Ergänzende Lektüre

- **Whitepaper: Validierung und Qualifizierung im regulierten Umfeld**
- **Whitepaper: Die „Gute Laborpraxis“ - Was steckt dahinter?**

Quellen

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH):

- Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products
- ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products

World Health Organization: Annex 10, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products

International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products: Stability: Stability Testing of New Veterinary Drug Substances (Revision)

Association of Southeast Asian Nations: ASEAN Guideline on Stability of Drug Product (R1)

Pschyrembel Online: Stabilitätsprüfung (<https://www.pschyrembel.de/Stabilit%C3%A4tspr%C3%BCfung/HoJ09>)

Stabilitätsprüfungen nach Vorgaben der Guidelines von ICH und WHO (<https://www.sgs.com/de-de/nachrichten/2011/09/stabilitatsprufungenach-vorgaben-der-guidelines-von-ich-und-who>)

DocCheck Flexicon: Stabilitätsprüfung (Pharmazie) ([https://flexikon.doccheck.com/de/Stabilit%C3%A4tspr%C3%BCfung_\(Pharmazie\)](https://flexikon.doccheck.com/de/Stabilit%C3%A4tspr%C3%BCfung_(Pharmazie)))

Zilker, Markus; Holzgrabe, Ulrike; Sörgel, Fritz: „Überraschend stabil. Analyse von Altarzneien lässt auf deutlich längere Haltbarkeiten schließen“ in Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 18/2019

Über den Autor:

Lothar Maresch ist verantwortlich für die weltweiten Aktivitäten der BINDER Academy. Er hat Biologie an der Universität Heidelberg studiert und verfügt über mehr als 30 Jahre Erfahrung in den Bereichen Umweltsimulation und Laborausstattung.

Über die BINDER GmbH:

BINDER ist weltweit der größte Spezialist für Simulationsschränke für das wissenschaftliche und industrielle Labor. Mit den technischen Lösungen trägt das Unternehmen wesentlich dazu bei, die Gesundheit und Sicherheit der Menschheit nachhaltig zu verbessern. Das Produktprogramm eignet sich sowohl für Routineanwendungen als auch für hochspezifische Arbeiten in Forschung und Entwicklung, Produktion und Qualitätssicherung. Mit derzeit 490 Mitarbeitenden weltweit und einer Exportquote von 80 Prozent erzielte BINDER im Jahr 2022 einen Umsatz von über 100 Mio. Euro.

Kontakt:

BINDER GmbH

Im Mittleren Ösch 5

78532 Tuttlingen

Tel.: +49(0)74 62-20 05-0

 info@binder-world.com

 www.binder-world.com



BINDER GmbH
Tuttlingen, Germany

Tel. +49 7462 2005 0
info@binder-world.com

 www.binder-world.com

BINDER Asia Pacific (Hong Kong) Ltd.
Kowloon, Hong Kong, P.R. China

Tel. +852 39070500
asia@binder-world.com

**BINDER Environmental Testing
Equipment (Shanghai) Co., Ltd.**
Shanghai, P.R.China

Tel. +86 21 685 808 25
china@binder-world.com

BINDER Inc.
Bohemia, NY, USA

Tel. +1 631 224 4340
usa@binder-world.com