



Innsbruck, 6.3.2014

GUTACHTEN

Einfluss von Transporttemperaturen zwischen 2-30°C auf die Stabilität von Arzneimitteln

Verfasser: Univ.-Prof. Dr. Mag. pharm. Andreas Bernkop-Schnürch

Pharmazeutisch-technologische Grundlagen

Um die therapeutische Effizienz und Sicherheit von Arzneimitteln auch nach Transport und längerer Lagerung gewährleisten zu können, müssen Arzneimittel bereits in Hinblick darauf entwickelt und getestet werden. Generell unterscheidet das Europäische Arzneibuch (Pharm. Eur.) in eine mikrobiologische, physikalische und chemische Stabilität. Parameter wie vor allem Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit (RH) und Licht haben einen direkten und/oder indirekten Einfluss auf die Stabilität. Hinsichtlich des Transportes von Arzneimitteln ist jedoch ausschließlich die Temperatur als relevanter Parameter zu berücksichtigen, da ein Lichtausschluss auch während des Transportes gewährleistet ist und die relative Luftfeuchtigkeit auf Straße und Schiene jener bei Hersteller, Großhandel, Apotheke und Endverbraucher entspricht.

Bezugnehmend auf die mikrobiologische Stabilität ist der Einfluss einer kurzfristigen Temperaturänderung zu vernachlässigen. Bei Temperaturen unter 21-25°C und über 40°C nimmt die Vermehrung von Mikroorganismen generell ab. Bei Temperaturen zwischen 25°C und 40°C kommt es bei den meisten Keimen zu einem vergleichsweise schnelleren Wachstum. Dieses ist jedoch bei Arzneimitteln so gering, dass es statistisch nicht erfasst werden kann und keinen merklichen Einfluss auf die Arzneimittelqualität hat.

Im Gegensatz dazu hat die Temperatur einen erheblichen Einfluss auf die physikalische Stabilität. Zum Beispiel schmelzen lipophile Grundmassen von Suppositorien bei Temperaturen über 34°C, so dass bei Suspensionszäpfchen Sedimentationsprozesse oder ein Ausflocken möglich werden. Zudem hat die Temperatur einen Einfluss auf die Polymorphie von Arzneistoffen. Amorphe Wirkstoffe können unter erhöhter Temperatur in kristalline Formen übergehen, die eine schlechtere Löslichkeit und/oder geringere chemische Stabilität aufweisen. Des Weiteren kann die Löslichkeit von Arzneistoffen bei Temperaturen unter <20°C zu- oder abnehmen. Dabei kann es zu einem temporären Ausfallen des Wirkstoffes kommen. Bei einem erneuten Anstieg der Temperatur geht der Wirkstoff jedoch wiederum in Lösung. Generell steht die physikalische und chemische Stabilität in einem engen Zusammenhang, so dass diese beiden Formen der Stabilität oft unter dem Sammelbegriff physikalisch-chemische Stabilität zusammengefasst werden.

Im Vergleich zur mikrobiologischen und physikalischen Stabilität ist die chemische Stabilität am stärksten temperaturabhängig. So laufen chemische Reaktionen wie Hydrolyse, Oxidation oder Deamidierung unter erniedrigten Temperaturen allgemein langsamer und unter erhöhten Temperaturen allgemein schneller ab. Bei einer um 10°C bzw. 10°K erhöhten Temperatur verdoppelt bis zu vervierfacht sich die Reaktionsgeschwindigkeit. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1884 von dem niederländischen Chemiker Jacobus Henricus van 't Hoff in der so genannten RGT-Regel (Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel, auch van 't Hoff'sche Regel) wie folgt zusammengefasst:

$$Q_{10} = \left(\frac{R_2}{R_1} \right)^{\frac{10 \text{ K}}{T_2 - T_1}}$$

wobei der Faktor, um den die Reaktionsgeschwindigkeit konkret steigt, wenn die Temperatur um 10 K erhöht wird, als Q_{10} -Wert und R_1 bzw. R_2 als die jeweilige Reaktionsgeschwindigkeit bei Temperatur T_1 bzw. T_2 bezeichnet werden. Bei größeren Temperaturdifferenzen wird die RGT-Regel jedoch zunehmend ungenauer. Sie wurde daher 1889 von Svante Arrhenius zur Arrhenius-Gleichung ausgebaut und beschreibt die quantitative Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k von der Temperatur wie folgend:

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

A präexponentieller Faktor oder Frequenzfaktor, entspricht nach der Stoßtheorie dem Produkt aus der Stoßzahl Z und dem Orientierungsfaktor P

E_A Aktivierungsenergie (Einheit: $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$)

R universelle Gaskonstante ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)

T absolute (thermodynamische) Temperatur (Einheit: K)

k Reaktionsgeschwindigkeitskonstante

Stabilitätsprüfung

Die Stabilität und somit Haltbarkeit eines jeden Arzneimittels wird im Rahmen der Entwicklung experimentell bestimmt. Dabei wird geprüft, ob das Arzneimittel hinsichtlich der mikrobiologischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften über den Lagerungszeitraum hinweg den festgelegten Spezifikationen entspricht. So darf beispielsweise der Gehalt des Arzneistoffes nicht unter einen bestimmten Wert (üblicherweise: 90 %) absinken. Auch dürfen Zersetzungsprodukte nur in kleinsten Mengen innerhalb festgelegter Limits entstehen. Wichtig ist besonders auch, dass die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform sich während der Lagerung nicht nachteilig verändert. Aus den Ergebnissen der Haltbarkeitstests wird das Verfalldatum abgeleitet, bis zu dem ein Arzneimittel spätestens aufzubrauchen ist.

Die Planung und die Durchführung von Stabilitätsprüfungen wird in den Richtlinien Q1A – Q1F der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) genau vorgegeben. Die ICH-Richtlinie Q1A

(R2) beschreibt die Anforderungen für die Klimazonen I und II, die in Tab. 1 aufgelistet sind [1]. Zu diesen Zonen zählen neben anderen Staaten die EU, Japan und USA.

Tab. 1. Einteilung der Klimazonen gemäß ICH-Richtlinie Q1A (R2)

Klimatische Zone	Beschreibung	Einlagerungsbedingungen für Long Term
I	Gemässigttes Klima	21 °C / 45% rF
II	Subtropisches und Mittelmeer-Klima	25 °C / 60% rF
III	Heisses und trockenenes Klima	30 °C / 35% rF
IV	Heisses und feuchtes Klima	30 °C / 65% rF

Grundsätzlich sind drei Typen von Stabilitätsprüfungen zu unterscheiden: Stresstest (accelerated study), Langzeitstudie (long term study) und intermediäre Stabilitätsprüfungen (intermediate study). Jeder Studien-typ verfolgt bestimmte Ziele:

Stresstest

Der Stresstest dient der Erhöhung der Geschwindigkeit von chemischen Zersetzungen und von physikalischen Änderungen eines Wirkstoffes oder eines Produktes durch extreme Lagerbedingungen. Diese Daten dienen erstens für die kurzfristige Beurteilung von möglichen chemischen Veränderungen der Proben, welche bei Langzeitbedingungen eingelagert sind, und zweitens für die Beurteilung der Wirkung von kurzen Abweichungen der Lagerbedingung, wie sie z. B. beim Transport der Produkte auftreten können. Da dieser Test wie Tab. 2 zu entnehmen bei 40°C durchgeführt wird, sind somit in der EU zugelassenen Arzneimittel auf eine Temperaturbelastung von 40°C getestet. Die ICH-Richtlinie Q1A (R2) nennt dabei auch explizit die Anwendbarkeit dieser Testergebnisse zur Überprüfung der Arzneimittelsicherheit bei kurzfristigen abweichenden Lagerungsbedingungen wie den Transport (ICH-Richtlinie Q1A (R2), Seite 10, vorletzter Absatz: *„Data from the accelerated storage condition and, if appropriate, from the intermediate storage condition can be used to evaluate the effect of short-term excursions outside the label storage conditions (such as might occur during shipping).“*).

Langzeitstudien

Bei der Langzeitstudie erfolgt die Stabilitätseinlagerung bei den empfohlenen Lagerbedingungen für die Zeit der «re-testperiod» des Wirkstoffs oder für das vorgeschlagene Haltbarkeitsdatum des Produkts. Hierbei soll die Haltbarkeit ermittelt bzw. bestätigt werden.

Intermediäre Stabilitätstests

Intermediäre Stabilitätstests bei z. B. 30 °C/65%RH dienen der mäßigen Erhöhung der Geschwindigkeit von chemischen Zersetzungen und von physikalischen Änderungen eines Produktes, welches für eine Lagerbedingung bei 25 °C vorgesehen ist. Sollten für ein Produkt oder Wirkstoff signifikante Änderungen beim Stresstest festgestellt werden, werden

zusätzliche Tests an den Substanzen durchgeführt, die bei intermediären Bedingungen gelagert wurden. Die Analysenergebnisse werden dann mit vorher festgelegten Kriterien verglichen und zur weiteren Beurteilung herangezogen.

Tab. 2. Testbedingungen gemäß ICH Richtlinie

Typ	Bedingungen	Minimale Dauer
Accelerated	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% RH	6 Monate
Long term	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% RH oder 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% RH	12 Monate
Intermediate	30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% RH	6 Monate

Isotherme Tests

Neben diesen für die Zulassung relevanten Stabilitätstests führt die pharmazeutische Industrie jedoch bereits in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung zusätzliche Stabilitätstests bei erhöhter Temperatur durch. Bei sogenannten isothermen Tests wird die jeweilige Reaktionsgeschwindigkeitskonstante des Arzneistoff-Zerfalls durch die Analyse der Gehaltsabnahme bei beispielsweise 40, 50, 60, 70 und 80 °C bestimmt. Anschließend werden die Meßergebnisse über die Arrhenius-Gleichung auf 21 bzw. 25 °C umgerechnet.

Erhöhte Temperaturen

Der Einfluss erhöhter Temperaturen, die auch jenseits der 40 °C liegen auf die Lagerungsstabilität verschiedener Arzneimittel wird in der Folge anhand von Arzneimitteln mit eingeschränkter Lagerungsstabilität (<5 Jahre) exemplarisch veranschaulicht. Dabei wurden Arzneimittel mit einer Haltbarkeit von 18 Monaten bis zu 3 Jahren ausgewählt. Zudem wurden unterschiedliche Formulierungen wie flüssige, halbfeste und feste Darreichungsformen gewählt, um auch den Einfluss der Formulierung zu berücksichtigen.

Beispiel 1 – Indomethacin

Dieser Wirkstoff wurde aufgrund seiner geringen Haltbarkeit von nur 18 Monaten in bestimmten Formulierungen (z.B. Indocollyre-Augentropfen; Haltbarkeit: 18 Monate; Besonderer Lagerungshinweis: *nicht über 25 °C lagern*) ausgewählt. Wie in Abb. 1 gezeigt, wurden mit Indomethacin Stabilitätsstudien bei 4, 30 und 40 °C sowie unterschiedlicher Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Daraus geht hervor, dass es bei 40 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 21% bzw. 56% zu einem 2-mal bzw. 20-mal schnelleren Abbau als bei 4 °C kommt. Unter der Annahme eines 12-stündigen Transportes bei 40 °C, würde dieser die Haltbarkeit im Vergleich zu 4 °C (wenngleich die Lagerung bei <25 °C zu erfolgen hat) um **0,09%** bzw. um **1,71%** herabsetzen [Haltbarkeit: 1,5 x 365 Tage = 547,5 Tage; Transport: 0,5 Tage; entspricht 0,09% der gesamten Laufzeit; 0,09% x 1 bzw. 19 = 0,09% bzw. 1,71%]. Dies entspricht bei einem maximal zulässigen Abbau des Wirkstoffes von 10% über die angegebene Laufzeit von 18 Monaten einem transportbedingten zusätzlichen Abbau von absolut 0,009% bzw. 0,171%.

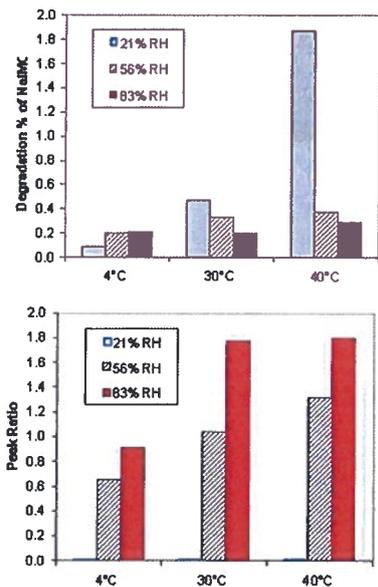


Abb. 1. Stabilitätsstudien mit Indomethacin bei angegebener relativer Luftfeuchtigkeit (RH) und Temperatur; übernommen von Tong und Zografi [2]

Beispiel 2 – Interferon beta

Interferon beta ist ein Proteinwirkstoff, der als Beispiel für Biosimilars ausgewählt wurde. Die Haltbarkeit wird mit 2 Jahren angegeben (z.B. Avonex; Haltbarkeit 2 Jahre). Wie in Abb. 2 wurden mit Interferon beta Stabilitätsstudien auch bei 37 und 55°C durchgeführt. Diese zeigen bei 37 und 55°C einen 7-mal bzw. 61-mal schnelleren Wirkstoffabbau als bei 25°C. Unter der Annahme eines 12-stündigen Transportes bei 37°C, würde dieser die Haltbarkeit im Vergleich zu 25°C um 0,42% herabsetzen [Haltbarkeit: 2 x 365 Tage = 730 Tage; Transport: 0,5 Tage; entspricht 0,07% der gesamten Laufzeit; 0,07% x 6 = 0,42%]. Dies entspricht bei einem maximal zulässigen Abbau des Wirkstoffes von 10% über die angegebene Laufzeit von zwei Jahren einem transportbedingten zusätzlichen Abbau von absolut 0,042%.

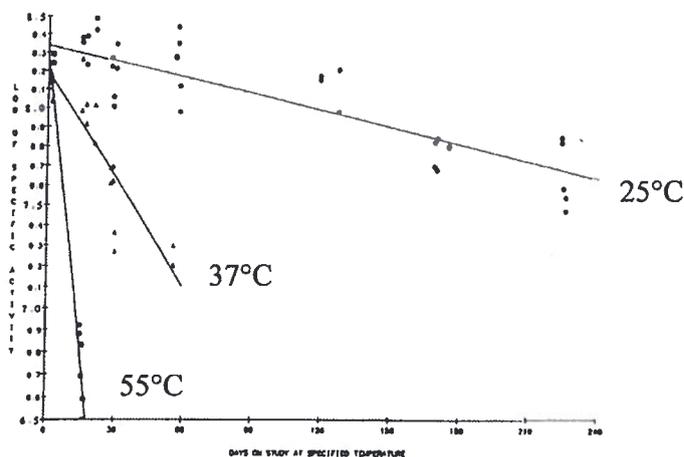


Abb. 2. Stabilitätsstudien mit Interferon beta bei 25, 37 und 55°C; übernommen von Geigert et al. [3]

Beispiel 3 – Tretinoin

Als halbfeste Zubereitung wurde eine Tretinoin (Vitamin-A-Säure) Creme ausgewählt. Die Haltbarkeit wird mit 2 Jahren angegeben (z.B. Eudyna-Crème; Haltbarkeit: 2 Jahre; Besonderer Lagerungshinweis: *nicht über 25°C lagern*). Wie aus Tab. 3 ersichtlich wurden mit verschiedenen halbfesten Zubereitungen Stabilitätsstudien bei 37 und 45°C durchgeführt. Für die folgenden Berechnungen wurde jene Formulierung herangezogen, bei der es zum schnellsten Abbau von Tretinoin kommt (Carbopol Gel Pannac). Dieses zeigt bei 37 und 45°C einen 7,5-mal bzw. 8,6-mal schnelleren Wirkstoffabbau als bei 25°C. Unter der Annahme eines 12-stündigen Transportes bei 37°C, würde dieser die Haltbarkeit im Vergleich zu 25°C um **0,46%** bzw. **0,53%** herabsetzen [Haltbarkeit: 2 x 365 Tage = 730 Tage; Transport: 0,5 Tage; entspricht 0,07% der gesamten Laufzeit; 0,07% x 6,5 bzw. 0,07% x 7,6 = 0,46% bzw. 0,53%]. Dies entspricht bei einem maximal zulässigen Abbau des Wirkstoffes von 10% über die angegebene Laufzeit von zwei Jahren einem transportbedingten zusätzlichen Abbau von absolut höchstens 0,053%.

Tab. 3. Stabilitätsstudien mit halbfesten Tretinoin Zubereitungen; übernommen von Brisaert et al. [4]

Degradation constants (k'), tretinoin concentration after 10 weeks of storage and time at which 10% tretinoin was degraded in the preparation stored at different temperatures

Formulation	Temp. (°C)	k' value (1/day)	Tretinoin conc. after 10 weeks of storage (%)	Time at which 10% tretinoin was degraded (days)
Lotion	45	0.0004 ^a	95.8 ^a	226 ^a
	37	0.0013	92.1	88
	25	0.0005 ^a	96.1 ^a	201 ^a
Carbopol gel Pannac	45	0.0297	11.7	1.4
	37	0.0246	16.7	1.6
	25	0.0145	38.7	12
Carbopol gel without Brij 35 S	45	0.0030	79.0	26
	37	0.0023	82.3	31
	25	0.0008	90.4	75
Lutrol gel BASF	45	0.0023	82.4	32
	37	0.0007	90.3	75
	25	0.0008	91.5	90
Lutrol gel without Cremophor RH 40	45	0.0036	76.3	24
	37	0.0014	92.1	86
	25	0.0004 ^a	98.9 ^a	307 ^a

^a Subject to alteration.

Beispiel 4 – Enalapril

Die Haltbarkeit für Enalapril Tabletten wird mit 3 Jahren angegeben (z.B. Enalapril Sandoz 10 mg-Tabletten; Haltbarkeit 3 Jahre; Besonderer Lagerungshinweis: *nicht über 30°C lagern*). Wie aus Abb. 3 ersichtlich wurden mit Enalapril Tabletten Stabilitätsstudien bei 40 (=313 K) und 45°C (=318 K) durchgeführt. Diese zeigten bei 40 und 45°C einen 5-mal bzw. 50-mal schnelleren Wirkstoffabbau als bei 20°C. Unter der Annahme eines 12-stündigen Transportes bei 40 bzw. 45°C, würde dieser die Haltbarkeit im Vergleich zu 20°C um **0,184%** bzw. **2,254%** herabsetzen [Haltbarkeit: 3 x 365 Tage = 1095 Tage; Transport: 0,5 Tage; entspricht 0,046% der gesamten Laufzeit; 0,046% x 4 bzw. x 49 = 0,184% bzw. 2,254%]. Dies entspricht bei einem maximal zulässigen Abbau des Wirkstoffes von 10% über die angegebene Laufzeit von zwei Jahren einem transportbedingten zusätzlichen Abbau von absolut höchstens 0,2254%.

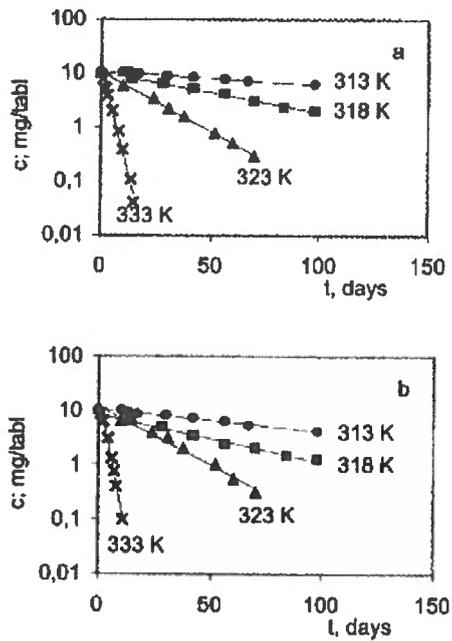


Abb. 3. Stabilitätsstudien mit Enalapril; übernommen von Stanisiz [5]

Erniedrigte Temperaturen

Generell lässt sich aus der Arrhenius-Gleichung ableiten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit abnehmender Temperatur abnimmt. Es ist somit für den Fachmann naheliegend, dass sich die Lagerungsstabilität von Arzneimitteln im Temperaturbereich 2-20°C im Vergleich zu Temperaturen >20°C erhöht.

Eine intensive Literatursuche bezüglich des Einflusses von Temperaturen zwischen 2-20°C auf die Lagerungsstabilität von verschiedenen Wirkstoffen zeigt deutlich, dass bei Lagerungstemperaturen zwischen 2°C und 20°C die Stabilität von Wirkstoffen auch tatsächlich erhöht ist. Dies entspricht auch der oben beschriebenen Arrhenius-Gleichung. Die Ergebnisse dieser Literatursuche sind in Tab. 4 zusammengefasst. Die meisten dieser Lagerungsstabilitätsstudien wurden nicht mit festen Darreichungsformen sondern in wässrigen Lösungen dieser durchgeführt, da der Wirkstoffabbau bei Temperaturen zwischen 2 und 20°C in fester Form zu gering wäre, um einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber einer Lagerung bei 20-25°C in einem realistischen Zeitraum nachweisen zu können. Die Stabilität von Hilfsstoffen ist bei Temperaturen zwischen 2°C und 20°C ebenfalls erhöht und in der Literatur beschrieben.

Es erscheint in diesem Zusammenhang wesentlich zu betonen, dass im Rahmen dieser Literatursuche kein einziger Fall gefunden werden konnte, bei dem im Temperaturbereich zwischen 2-20°C die Stabilität von Wirk- bzw. Hilfsstoffen im Vergleich zu Temperaturen >20°C geringer gewesen wäre.

Tab. 4. Ergebnisse von Lagerungsstabilitätsstudien im Temperaturbereich 2-20°C

Wirkstoff	Arzneispezialitäten, die diesen Wirkstoff enthalten	Ergebnisse der Lagerungsstabilitätsstudien	Lit.
Acetylcystein	Aeromuc 200 mg Granulat, Hexal ACC 600 mg lösbare Tabletten, etc.	Nach 35 Tagen Lagerung bei 23-25°C sind noch 92,5% Wirkstoff vorhanden, hingegen bei Lagerung bei 3-5°C noch 96,7%.	[6]
Amoxicillin	Amoxicillin Hexal 1000 mg Filmtabletten, Augmentin 625 mg Filmtabletten, Clavamox 1 g Filmtabletten, etc.	Die Stabilität von Amoxicillin Lösungen im Temperaturbereich zwischen 0 – 19,5°C nimmt mit abnehmender Temperatur zu.	[7]
Amphotericin B	Abelcet Konzentrat zur Infusionszubereitung, Ambisome Trockensubstanz zur Infusionszubereitung, etc.	Die Stabilität von Amphotericin B als Pulver liegt bei 4°C bei 28,1 Tagen, bei 30°C bei 13,9 Tagen und bei 45°C bei 9,8 Tagen.	[8]
Cefodizim	Timecef 1,0 g Trockenstechampullen, etc.	Ein Gehalt >90% an Cefodizim in Infusionslösungen kann bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden und bei Lagerung bei 4°C für 6 Tage gewährleistet werden.	[9]
Fludrocortison	Astonin-H Tabletten	Ergebnisse siehe Abb. 4	[10]
Fluoxetin	Fluoxistad 20 mg Kapseln, Fluctine 20 mg lösliche Tabletten, etc.	Fluoxetin zeigt eine hohe Lagerungsstabilität bei Temperaturen zwischen -20°C und 5°C, ist jedoch instabil bei Raumtemperatur.	[11]
Indomethacin	Indocollyre-Augentropfen	Ergebnisse siehe Abb. 1	[2]
Lansoprazol	Lansoprazol 1A Pharma 15 mg Hartkapseln, Agopton 30 mg Kapseln, etc.	Die getesteten Lansoprazol Formulierungen sind bei 4,5 – 5,5°C stabil. Die Lagerung bei 21-22°C führt zu einem beschleunigten Abbau des Wirkstoffes.	[12]
Pantoprazol	Pantoloc 40 mg Filmtabletten, Pantoprazol HEXAL 20 mg magensaftresistente Tabletten, etc.	Pantoprazol Lösungen in PVC-Bags sind bei 20-25°C zwei Tage und bei 2-8°C 14 Tage stabil.	[13]
Ramipril	Hypren 5 mg Kapseln, Tritace 2,5 mg Tabletten, etc.	Wässrige Ramipril Lösungen sind bei 23°C 24 Stunden und bei 3°C 48 Stunden stabil.	[14]
Ranitidin	Ulsal 300 mg Filmtabletten, Zantac 150 mg Filmtabletten, etc.	Ranitidin Lösungen sind bei Raumtemperatur 7 Tage und bei 4°C 30 Tage stabil.	[15]

Zur Veranschaulichung ist die Lagerungsstabilität von Indomethacin und Fludrocortison bei 4°C im Vergleich zu 30°C bzw. 23°C in Abb. 1 und Abb. 4 beispielhaft graphisch dargestellt.

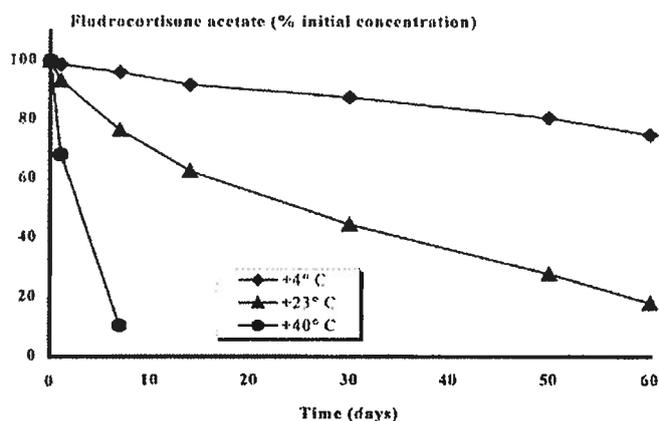


Abb. 4. Stabilitätsstudien mit Fludrocortison bei angegebener Temperatur; übernommen von Cisternino et al. [10]

Hinsichtlich der Lagerungsstabilität sind jedoch Temperaturen $\leq 0^\circ\text{C}$ für den Fachmann kritisch zu sehen, da es durch die Bildung von Eiskristallen zu irreversiblen Strukturänderungen vor allem von hochmolekularen Wirkstoffen wie Peptiden/Proteinen kommen kann. Es ist daher essentiell bei einem Transport bei Temperaturen zwischen 2-20°C auch kurzfristige Temperaturabweichungen in den Bereich von $\leq 0^\circ\text{C}$ auszuschließen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Erhöhte Temperaturen

Ein kurzfristiger Transport von Arzneimitteln, die bei 21 bzw. 25°C gelagert werden, führt aus pharmazeutisch-technologischer Sicht bei Temperaturen $\leq 30^\circ\text{C}$ zu keiner relevanten Qualitätsminderung. Auch bei Transporttemperaturen zwischen 30°C und 40°C kommt es zu keiner relevanten Qualitätsminderung abgesehen von Zäpfchen basierend auf lipophilen Grundlagen. Diese Beurteilung basiert auf den folgenden Überlegungen:

1. In der EU zugelassene Arzneimittel werden gemäß ICH Richtlinien bei 40°C auf Stabilität getestet. In diesen Richtlinien wird zudem die Anwendbarkeit von Lagerungsstabilitätsstudien bei 40°C auf den Transport von Arzneimitteln genannt.
2. Exemplarische Berechnungen anhand von Arzneimitteln mit eingeschränkter Lagerungsstabilität zeigen, dass der zusätzliche Wirkstoffabbau bedingt durch einen Transport von zwölf Stunden und einer Temperatur $\leq 40^\circ\text{C}$ im einstelligen Promillbereich liegt. Dieser zusätzliche Abbau wird bei den meisten Arzneimitteln in Abhängigkeit von den verwendeten Analysemethoden nicht mehr quantifizierbar sein. Ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied hinsichtlich des

Wirkstoffgehaltes vor und nach dem Transport ist für den Fachmann aufgrund des zu geringen Effektes bei keinem Arzneimittel zu erwarten.

Bei Transporttemperaturen $>40^{\circ}\text{C}$ kann die Arzneimittelsicherheit jedoch nicht mehr garantiert werden, da keine verbindlichen qualitativen und quantitativen Daten zu entstehenden Abbauprodukten vorliegen.

Erniedrigte Temperaturen

Ein Transport von Arzneimitteln bei $2-20^{\circ}\text{C}$ führt aus pharmazeutisch-technologischer Sicht zu keiner relevanten Qualitätsminderung. Diese Beurteilung basiert auf den folgenden Überlegungen und Daten:

1. Generell lässt sich aus der Arrhenius-Gleichung ableiten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit abnehmender Temperatur abnimmt.
2. Eine intensive Literatursuche bezüglich des Einflusses von Temperaturen zwischen $2-20^{\circ}\text{C}$ auf die Lagerungsstabilität von verschiedenen Wirkstoffen zeigte deutlich, dass bei Lagerungstemperaturen $<20^{\circ}\text{C}$ die Stabilität von Wirkstoffen erhöht wird.
3. Trotz intensiver Literatursuche konnte kein einziger Fall gefunden werden, der eine Abnahme der Lagerungsstabilität von Wirkstoffen bei Temperaturen zwischen $2-20^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zu Temperaturen $>20^{\circ}\text{C}$ dokumentiert.

Literatur

- [1] <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm128204.pdf>
- [2] P. Tong and G. Zografi, Effects of water vapor absorption on the physical and chemical stability of amorphous sodium indomethacin. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5 (2003) Art. 26.
- [3] J. Geigert, D.L. Ziegler, B.M. Panschar, A.A. Creasey, and Ch.R. Vitt. Potency stability of recombinant (Serine-17) human Interferon-B. *Journal of Interferon Research.*, 7 (1987) 203-211.
- [4] M.G Brisaert I Everaerts, J.A Plaizier-Vercammen. Chemical stability of tretinoin in dermatological preparations. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 70 (1995) 161-166.
- [5] B. Stanisiz, Kinetics of degradation of enalapril maleate in dosage forms, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 61 (2004) 415-418.
- [6] Siden R, Johnson CE., Stability of a flavored formulation of acetylcysteine for oral administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Mar 15;65(6):558-61.
- [7] Concannon J, Lovitt H, Ramage M, Tai LH, McDonald C, Sunderland VB., Stability of aqueous solutions of amoxicillin sodium in the frozen and liquid states. *Am J Hosp Pharm.* 1986 Dec;43(12):3027-30.
- [8] Manosroi A, Kongkaneramt L, Manosroi J., Stability and transdermal absorption of topical amphotericin B liposome formulations. *Int J Pharm.* 2004 Feb 11;270(1-2):279-86.
- [9] Merighi M, Carlotto A, Guella L, Bonora S, Fibbia GC, Mazzi R, Lazzarini L, Miranda F, Cruciani M, Concia E., Stability of cefodizime in solution and compatibility with other injectable drugs. *J Chemother.* 1994 Aug;6(4):243-5.
- [10] Cisternino S, Schlatter J, Saulnier JL., Stability of fludrocortisone acetate solutions prepared from tablets and powder. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003 Mar;55(2):209-13.



- [11] Binsumait IA, Hadidi KA, Raghieb SA., Stability of fluoxetine in stored plasma, aqueous, and methanolic solutions determined by HPLC with UV detection. Pharmazie. 2001 Apr;56(4):311-3.
- [12] Melkoumov A, Soukrati A, Elkin I, Forest JM, Hildgen P, Leclair G., Quality evaluation of extemporaneous delayed-release liquid formulations of lansoprazole. Am J Health Syst Pharm. 2011 Nov 1;68(21):2069-74.
- [13] Donnelly RF., Stability of pantoprazole sodium in glass vials, polyvinyl chloride minibags, and polypropylene syringes. Can J Hosp Pharm. 2011 May;64(3):192-8.
- [14] Allen LV Jr, Stiles ML, Prince SJ, McLaury HJ, Sylvestri MF., Stability of ramipril in water, apple juice, and applesauce. Am J Health Syst Pharm. 1995 Nov 1;52(21):2433-6.
- [15] Stewart JT, Warren FW, Johnson SM, Galante LJ., Stability of ranitidine in intravenous admixtures stored frozen, refrigerated, and at room temperature. Am J Hosp Pharm. 1990 Sep;47(9):2043-6.

