

Ein Fall für sich – die Lagerstabilität

Ulrike Mühle

Zulassung von Biozidprodukten – Anforderungen, Erfahrungen & Erkenntnisse
Stolpersteine bei der Bewertung:
physikalisch-chemische Eigenschaften und physikalische Gefahren

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Anforderungen

- 3.4.1.1 Beschleunigter Lagertest
 - Testmethode CIPAC MT 46.3
- 3.4.1.3 Stabilitätstest bei Niedrigtemperatur (Flüssigkeiten)
 - Testmethode CIPAC MT 39.3
- 3.4.1.2 Test für langfristige Lagerung bei Raumtemperatur
 - GIFAP* (Croplife International) monograph no. 17

Achtung!: Guidance on the BPR*: Volume I Parts A+B+C
Version 2.1 May 2022 Punkt 2.6.4.2 beachten



Anforderungen

Stabiles Produkt

in der Verpackung

unter den Lagerbedingungen

für die beantragte Haltbarkeit

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Was muss enthalten sein?

Immer:

- Wirkstoffkonzentration
- Aussehen Biozidprodukt
- Aussehen der Verpackung
- Gewichtsverlust
- pH-Wert (evtl. Azidität/Alkalinität)
- Konzentration relevanter Verunreinigungen und besorgniserregender Bestandteile (SoC)



Zunahme während der Lagerung
Angaben im TAB - 6.2.1.2. berücksichtigen

Was muss enthalten sein?

Abhängig vom Aggregatzustand/Formulierungstyp:

- physikalisch-chemische Eigenschaften
(Dichte, Oberflächenspannung, Viskosität)
 - Schlüsselparameter **vor und nach Lagerung**
 - Erläuterung, warum kein Schlüsselparameter
- Technische Eigenschaften **vor und nach Lagerung**
 - Siehe FAO Manual rev. 2 – Angaben abhängig vom Formulierungstyp
 - Prüfung BPR Guidance Punkt 3.5 – Angaben, welcher Test für welchen Formulierungstyp gefordert

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

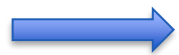
Analytik

Benötigt für

- Wirkstoff im Produkt
- SoCs oder relevante Verunreinigungen im Produkt



Vollständig validierte Methoden



Methode und Report müssen im Dossier vorliegen

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Verpackung – beschleunigter Lagerstabilitätstest



Glasgefäß



Worst Case
kommerzielle Verpackung

Verpackung - Langzeitlagerstabilitätstest



Worst Case
kommerzielle
Verpackung

- Repräsentativ für alle kommerziellen Verpackung
- Bewertung aller Verpackungen und Relevanz der Test Daten für alle Verpackungen darlegen
- Material und Größe sind zu berücksichtigen

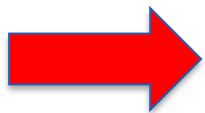
Verpackung - Langzeitlagerstabilitätstest

Getestete Verpackung in dem Langzeitlagerstabilitätstest	Akzeptable Extrapolationen
Formulierungen auf Wasserbasis, z. B. wässrige Suspensionskonzentrate, lösliche Konzentrate	
Alle, außer Metall	Alle Verpackungsarten außer Metall werden ohne weitere Daten unterstützt
Lösungsmittelbasierte Formulierungen, z.B. emulgierbare Konzentrate	
HDPE	HDPE/EVOH-, HDPE/F- und HDPE/PA-Packungen würden alle ohne weitere Daten unterstützt
HDPE/EVOH oder HDPE/F oder HDPE/PA	Die in einer dieser drei Verpackungen generierten Daten unterstützen die Autorisierung in den anderen beiden Verpackungen mit akzeptablen Daten zur Durchlässigkeit in der erforderlichen Verpackung. HDPE-Packungen würden mit akzeptablen Daten zur Durchlässigkeit unterstützt

Verpackung - Langzeitlagerstabilitätstest

Extrapolation/neue Verpackung - Daten zur Durchlässigkeit

- Verpackung während der beantragten Haltbarkeitsdauer stabil
- z.B. kein Auslaufen, kein Aufblähen, kein Ablösen der Verpackung, keine Verformungen, kein Gewichtsverlust
- keine neue vollständige Haltbarkeitsstudie notwendig, wenn die Daten zur Durchlässigkeit akzeptabel



Vollständige Haltbarkeitsstudie beim Auftreten von Unbeständigkeiten

Verpackung - Langzeitlagerstabilitätstest

Feste Formulierungen

- Extrapolation auf alle Verpackungsarten akzeptabel

Außer:

- Auf flexiblere Verpackungen

Feste Formulierungen in flexiblen Verpackungen

- Auswirkung des Stapelns für die Lagerdauer
 - auf die Verpackung
 - auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Wirkstoffkonzentration

Wirkstoffgehalte für ein Produkt mit 13.5% Wirkstoff

T = 0	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
13,72%	13,43%	13,02%	12,79%	12,25%
	-2,1%	-5,1%	-6,8%	-10,7%

Akzeptiertes Limit von 10% Wirkstoffabbau überschritten

Haltbarkeit 18 Monate – bekannter Zeitpunkt Abbau $\leq 10\%$

Längere Haltbarkeit z.B. 24 Monate

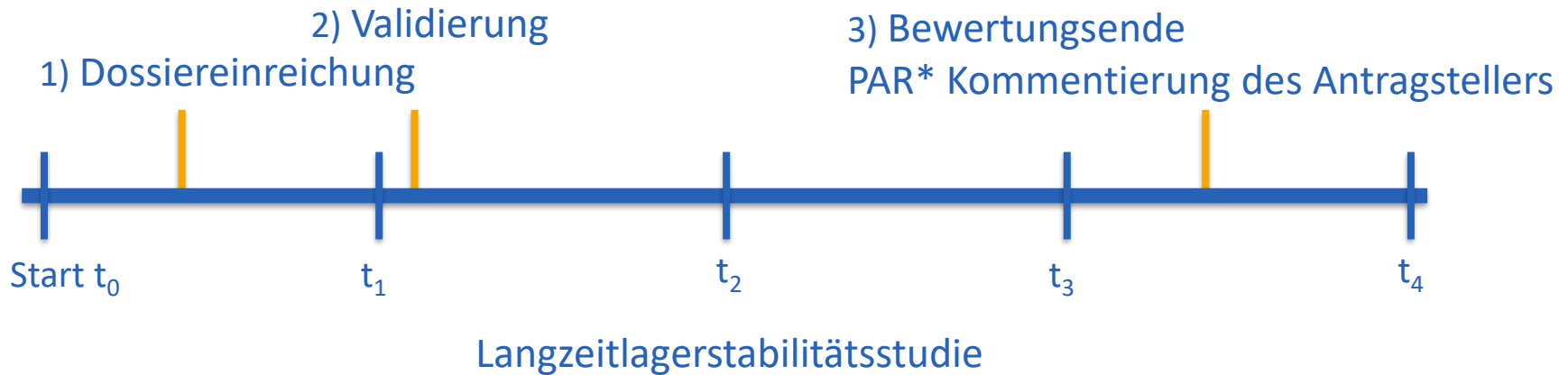
- Wirksamkeitstests am gealterten Produkt
- Einfluss des Abbau und der Abbauprodukte auf die Risikobewertung



Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Frühe Zeitplanung



- 1) Mindestens Startwerte (t_0)
Erklärung, warum keine vollständige Studie
Bestätigung des Labors inkl. Zeitplan
- 2) Ablehnung des Antrages, wenn Daten unter
1) nicht vorliegen
- 3) Haltbarkeit auf **vorhandenen**
Daten festgelegt z.B.
 $t_3 = 18$ Monate = Haltbarkeit

Längere Haltbarkeit z.B. bis Zeitpunkt t_4 über **Änderungsantrag nach Zulassung**
vorläufige Haltbarkeit auf Basis des beschleunigten
Lagerstabilitätstestes **nicht** möglich

Zusätzlich zu beachten – Sprühgeräte (Trigger Sprayers)

Produktverpackung inkl. Sprühkopf

- einwandfreie Funktion des Sprühgeräts
- Sprühmuster
- Sprühmenge je Vorgang
- Verstopfungen der Düse?
- MMAD Bestimmung (gemäß 3.5.6 BPR* Leitlinien und TAB* 6.2.2)
- Bestimmung vor und nach Lagerung



Mehrmalige Anwendung

- Intermittierende Verwendung gemäß den Anwendungs- und Lagerbedingungen

Zusätzlich zu beachten

- Effekte von Licht, Temperatur, Feuchtigkeit
- weitere technische Eigenschaften
- Verschiedene Trägermaterialien z.B. Tücher
 - Zu berücksichtigen wie Verpackungen (Worst case)
 - Material und Oberflächenstruktur
 - Begründung warum alle Tuchmaterialien abgedeckt
- Stabilitätstest bei Niedrigtemperatur – nur für flüssige Produkte durchzuführen
- Verzicht von Stabilitätstest bei Niedrigtemperatur und beschleunigter Lagertest mit entsprechenden Etikettenangaben

Inhalt

- Lagerstabilität
 - Studienarten
 - Was muss enthalten sein
- Analytik
- Verpackung
- Wirkstoffkonzentration
- Zusätzlich zu beachten
- Zusammenfassung

Zusammenfassung

Was muss für Lagerstabilitätstest beachtet werden und enthalten sein:

- **Immer:** Wirkstoffkonzentration, Aussehen Biozidprodukt, Aussehen der Verpackung, Gewichtsveränderung und pH-Wert (evtl. Azidität/Alkalinität) Konzentration relevanter Verunreinigungen und besorgniserregender Bestandteile (SoC) während der Lagerung
- Interim Ergebnisse Abhängig von der Stabilität des Wirkstoffes
- Worst Case Verpackung testen und Begründung, warum Worst Case Verpackung einreichen
- physikalisch-chemischen Eigenschaften
- technische Eigenschaften
- t_0 bei Dossiereinreichung vorhanden

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)
Bundestelle für Chemikalien

Telefon 0231 9071-2971 (Service-Telefon der BAuA)

E-Mail reach-clp-biozid@baua.bund.de

Internet www.reach-clp-biozid-helpdesk.de

Der Helpdesk ist auch auf LinkedIn vertreten – folgen Sie uns!

Links

- **CG-53-2022-07 AP 14.1 Shelf-life setting during PA_vf**
https://webgate.ec.europa.eu/s-circabc/sd/d/f78774d6-9695-4803-a322-efd16ff42483/CG-53-2022-07%20AP%2014.1%20Shelf-life%20setting%20during%20PA_vf.docx
- **CG-56-2023-30 AP 14.1 Post-authorisation conditions for NA and SA_final**
https://webgate.ec.europa.eu/s-circabc/sd/d/d5f07c1b-c063-4c0b-9bfd-85195d525528/CG-56-2023-30%20AP%2014.1%20Post-authorisation%20conditions%20for%20NA%20and%20SA_final.pdf
- **Guidance on the BPR: Volume I Parts A+B+C, Version 2.1 March 2022**
https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/bpr_guidance_vols_i_part_abc_en.pdf/31b245e5-52c2-f0c7-04db-8988683cbc4b?t=1648536777294
- **Technical Agreements for Biocides Analytical Methods, Physico-Chemical Properties and Physical Hazards (APCP), Version 4.0, September 2023**
https://webgate.ec.europa.eu/s-circabc/sd/d/8154070b-01e2-4b46-9199-abcee56b9051/APCP%20TAB_Version%204.0.pdf
- **FAO-Manual: Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides, Versionen von 2016 bzw. 2022 (2010)**
<https://www.fao.org/documents/card/en?details=CB8401EN>