

Vorgaben und Durchführung von Stabilitätsprüfungen pharmazeutischer Wirkstoffe und Arzneimittel

Rainer Walz und Martin Knauf

UFAG Laboratorien AG, Sursee (Schweiz)

Korrespondenz: Dr. Martin Knauf, UFAG Laboratorien AG, Kornfeldstrasse 4, 6210 Sursee (Switzerland), Fax +41 (0)41 926 83 40, e-mail: info@ufag-laboratorien.ch

Zusammenfassung

Das Ziel von Stabilitätsprüfungen ist es herauszufinden, wie sich ein pharmazeutisches Produkt oder ein Wirkstoff unter bestimmten Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Licht) während einer bestimmten Zeitperiode verändert. Aus den Ergebnissen werden u.a. die Haltbarkeit und die empfohlenen Lagerbedingungen eines Wirkstoffs oder Arzneimittels abgeleitet. Die Lagerbedingungen, die Lagerdauer, die Prüfintervalle, die Anzahl Chargen und die Verpackungsmaterialien bei Stabilitätsprüfungen variieren je nach

Entwicklungsphase eines pharmazeutischen Produkts und den klimatischen Zonen des Vertriebs. Besondere Richtlinien sind zu beachten, wenn Produkt- oder Prozessänderungen vorgenommen oder wenn Mehrdosen-Präparate hinsichtlich Stabilität nach Öffnung untersucht werden. Diese Themen und die grundlegenden Anforderungen an die Validierung analytischer Verfahren werden in dem folgenden Übersichtsartikel behandelt.

Abstract

Requirements for and Performance of Stability Tests with Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Drugs

The purpose of stability studies is to investigate how a pharmaceutical product or active pharmaceutical ingredient (API) might change under certain environmental conditions (temperature, humidity, illumination) during a defined period of time. The study results are used to define the expiry date and the storage recommendations of an API or a drug. For stability studies the applied climatic condi-

tions, the storage period, the testing intervals, the number of batches investigated and the used packaging materials depend on the development state of the drug and vary according to the climatic zones of the countries of distribution. Separate guidelines are regulating stability studies if the product or the production process are changed or if multi-dose containers are examined for in-use stability. These stability topics and additionally the fundamental requirements concerning validation of analytical procedures are discussed in the following review.

Key words

- In-use-Stabilitätsprüfung
- Stabilitätsprüfung
- Validierung

Pharm. Ind. 70, Nr. 9, 1135–1139 (2008)

Einleitung

Stabilitätsprüfungen spielen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Zulassung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe und Arzneimittel. Bei solchen Prüfungen wird untersucht, wie sich ein Produkt oder ein Wirkstoff unter bestimmten Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Licht) während einer definierten Zeitperiode verän-

dert. Aus den Ergebnissen werden u.a. die Haltbarkeit und die empfohlenen Lagerbedingungen abgeleitet. Erst nach umfangreichen Stabilitätstudien kann ein Hersteller gewährleisten, dass die Spezifikationen seines Produkts oder Wirkstoffs bei vorgegebenen Lagerbedingungen bis zum Ende der Haltbarkeit erfüllt werden und dass keine gesundheitsgefährdenden Abbauprodukte auftreten.

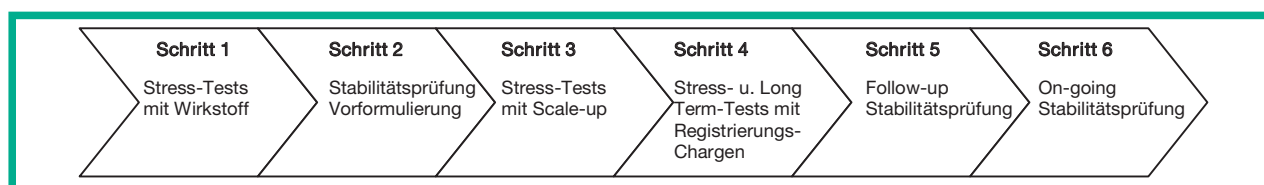


Abb. 1: Schritte der Entwicklung eines Arzneimittels.

Entwicklungsphasen von Arzneimitteln und Stabilitätsprüfungen

Der Nachweis der chemischen und physikalischen Stabilität wird nicht erst an fertigen Arzneimitteln, sondern auch an Wirkstoffen und an Vorformulierungen erbracht. Stabilitätsprüfungen sind somit nicht erst zum Zeitpunkt der Registrierung relevant, sondern unterstützen mit den gewonnenen Daten nahezu alle Bereiche von der Entwicklung eines Wirkstoffs bis hin zur kontinuierlichen Produktion des Arzneimittels.

Je nach Entwicklungsphase eines pharmazeutischen Präparats variieren die Lagerbedingungen, die Lagerdauer, die Prüfintervalle, die Anzahl Chargen und die Verpackungsmaterialien bei den Stabilitätsprüfungen. Im Allgemeinen kann man sechs Schritte während der Entwicklung eines Arzneimittels unterscheiden (Abb. 1) [1].

Stress-Tests mit Wirkstoff

Hier werden erste Informationen über das Stabilitätsprofil des Wirkstoffs erhalten. Dabei sollen u.a. Abbaureaktionen, deren Kinetik und Produkte untersucht und daraus Lageranweisungen und die Haltbarkeit des Wirkstoffs abgeleitet werden. Ferner werden die Einflüsse von Temperatur, Feuchtigkeit, Licht, pH-Wert und Oxidationsmittel auf den Wirkstoff getestet. Dies geschieht in der Regel durch Prüfung der Parameter Aussehen, Gehalt und Zersetzungsprodukte.

Der Einfluss von Temperatur und Feuchte auf die Stabilität eines Wirkstoffs wird an einer Charge Wirkstoff bei verschiedenen Lagerbedingungen (25–70 °C, Feuchte bis 75 %) und Studiendauern bis zu 3 Monaten untersucht.

Die Photostabilität eines neuen Wirkstoffs wird untersucht, um sicherzustellen, dass Lichteinfluss nicht zu unerwünschten Veränderungen des Arzneimittels führt. Zur Prüfung der Photostabilität wird generell ein Gerät mit Xenonlampe (z. B. Suntest CPS) verwendet. Die Bestrahlung des Wirkstoffs erfolgt insgesamt 72 h, mit den Prüfintervallen 24 h, 48 h und 72 h.

Um den Einfluss des pH-Wertes zu beurteilen, wird das Prüfmuster verschiedenen Puffersystemen ausgesetzt und innerhalb der Prüfintervalle 0, 1 und 3 Wochen untersucht.

Zur Untersuchung der Oxidationseigenschaften erfolgt eine Exponierung des Prüfmusters in einer 0,3 % H₂O₂-Lösung bei bis zu 50 °C für bis zu 3 Wochen. Die

Prüfparameter werden zu den Zeitintervallen 0, 1 und 3 Wochen bestimmt.

Bei schneller Zersetzung des Wirkstoffs (>10 % Zersetzung beim ersten Prüfintervall) werden die Prüfmuster bei einer niedrigeren Temperatur eingelagert. Bei Enantiomeren-Gemischen empfiehlt es sich, bis zu 4 Wochen bei 70 °C zu lagern und eine Prüfung auf Racemisierung durchzuführen. Im Falle einer nachgewiesenen Racemisierung ist dann eine enantioselektive Gehaltsbestimmung erforderlich.

Die gesammelten Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen am Wirkstoff werden in einem Wirkstoffstabilitätsprofil zusammengefasst. Die gewonnenen Informationen über das Wirkstoffprofil und die zu erwartenden Zersetzungsprodukte fließen dann in die galenische Entwicklung und in die Entwicklung und Validierung der Analysenverfahren ein.

Stabilitätsprüfung – Vorformulierung

Bei diesem Schritt wird die Stabilität von verschiedenen Vorformulierungen in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen geprüft. Wichtig ist hierbei, den Einfluss und die Stabilität der eingesetzten Hilfsstoffe ebenfalls zu beurteilen und herauszufinden, welche Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff kompatibel sind. Die Anzahl Chargen, die Bedingungen und die Dauer der Stabilitätsprüfungen in dieser Phase hängen dabei sehr von den jeweiligen Fragestellungen ab. Das Hauptziel ist es, eine definitive Formulierung für das neue Arzneimittel zu bestimmen.

Stress-Tests mit Scale-up-Chargen

Ein „stress testing“ von einer oder mehreren „scale-up“-Chargen der ausgewählten Formulierung wird durchgeführt. Diese Stabilitätsprüfung dauert zwischen 3 und 6 Monaten. Die Ziele sind: Voraussage des Ablaufdatums der fertigen Dosierungsform, vorläufige Festlegung von Spezifikationen und Freigabe der Proben für die klinischen Studien I bis III, Überwachung der Stabilität der Proben während die klinischen Phasen, Festsetzung der Lagerbedingungen, des Verpackungsmittels und der Prüfparameter für die Langzeit-Stabilitätsprüfung.

Stress- und Long-Term-Tests mit Registrierungschargen

Im vierten Schritt werden ein „accelerated testing“ und ein „long-term testing“ von je drei repräsentativen Produktionschargen des Wirkstoffs und des Fertigprodukts zur Registrierung durchgeführt. Die Formulierung sowie

die Verpackung müssen den handelsüblichen Produkten entsprechen. Die Stabilitätsstudie dauert mindestens 12 Monate, und die Probenzüge sowie die Lagerbedingungen entsprechen den Empfehlungen der ICH-Leitlinien [2]. Mit diesem Schritt wird folgendes bezweckt: Voraussage der „re-test period“ für den Wirkstoff und des Ablaufdatums für das Fertigprodukt, Festsetzung der Lagerinstruktionen für das Produkt und der Haltbarkeitsdauer („holding time“) für die Zwischen- und Bulk-Produkte, Ermittlung der analytischen Spezifikationen für die nachfolgenden Stabilitätsprüfungen von Wirkstoff und Fertigprodukt.

Follow-up-Stabilitätsprüfung

Die Durchführung der „follow-up“-Stabilitätsprüfung erfolgt nach den ICH-Leitlinien für drei repräsentative Produktionschargen des Wirkstoffs und des Produkts. Die Stabilitätsprüfung kann bis zu 60 Monaten dauern. Oft wird die „long term“-Studie aus Schritt 4 nach 12 Monaten in Schritt 5 weitergeführt. Die Ziele sind: Festsetzung der Spezifikationen nach der Zulassung, Bestätigung und Erweiterung der „re-test period“ des Wirkstoffs sowie des Ablaufdatums des Fertigprodukts.

On-going-Stabilitätsprüfung

Die Durchführung der „on-going“-Stabilitätsprüfung erfolgt jährlich mit je einer Charge Wirkstoff und einer Charge Fertigprodukt entsprechend den ICH-Leitlinien. In dem am 1. 1. 2006 aktualisierten Kapitel 6 des EU-GMP-Leitfadens sind die Anforderungen an die On-going-Prüfungen im Detail spezifiziert und in der Literatur bereits umfassend präsentiert und diskutiert worden. [3–5]. Die Ziele sind: Beurteilung von Änderungen, Bestätigung der „re-test period“ des Wirkstoffs sowie des Ablaufdatums des Fertigprodukts.

Typen von Stabilitätsprüfungen und Einlagerungsbedingungen

Die Planung und die Durchführung von Stabilitätsprüfungen wird in den Leitlinien Q1A – Q1F der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) beschrieben. Grundsätzlich sind drei Typen von Stabilitätsprüfungen zu unterscheiden: Stresstest (accelerated study), Langzeit-Studie (long-term study) und intermediäre Stabilitätsprüfungen (intermediate study). Jeder Studientyp verfolgt bestimmte Ziele:

- Der *Stresstest* dient der Erhöhung der Geschwindigkeit von chemischen Zersetzungen und von physikalischen Änderungen eines Wirkstoffs oder eines Produkts durch extreme Lagerbedingungen. Diese Daten dienen erstens für die kurzfristige Beurteilung von möglichen chemischen Veränderungen der Proben, welche bei Langzeit-Bedingungen eingelagert sind, und zweitens der Beurteilung der Wirkung von kurzen Abweichungen der Lagerbedingung, wie sie z.B. beim Transport der Produkte auftreten können.

- Bei der *Langzeit-Studie* erfolgt die Stabilitätseinlagerung bei den empfohlenen Lagerbedingungen für die Zeit der „re-test period“ des Wirkstoffs oder für das vorgeschlagene Haltbarkeitsdatum des Produkts. Hierbei soll die Haltbarkeit ermittelt bzw. bestätigt werden.
- *Intermediäre Stabilitätstests* bei z.B. 30 °C / 65 % r.F. dienen der mäßigen Erhöhung der Geschwindigkeit von chemischen Zersetzungen und von physikalischen Änderungen eines Produktes, welches für eine Lagerung 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.

Die Einlagerungsbedingungen werden durch den Behältertyp (impermeable oder semipermeable Behälter), durch die angestrebten Lagerbedingungen (Lagerung bei Raumtemperatur, im Kühlschrank oder im Tiefkühler) und durch die klimatischen Zonen des Vertriebs bestimmt. Für letzteren Punkt ist es wichtig, bereits in frühen Phasen zu berücksichtigen, in welchen Ländern die Produkte vermarktet werden. Man unterscheidet vier klimatische Zonen (Tab. 1).

Die ICH-Leitlinie Q1A (R2) beschreibt die Anforderungen für die Klimazonen I und II. Zu diesen Zonen zählen neben anderen Staaten die EU, Japan und USA. Für den allgemeinen Fall gelten die in Tab. 2 beschriebenen Lagerbedingungen. Die minimale Dauer der jeweiligen Studie bis zur Zulassung ist ebenfalls angegeben. Für semipermeable Container und die Lagerung im Kühlschrank oder Tiefkühler gelten entsprechend andere Angaben, die in der Leitlinie ausführlich beschrieben sind.

Tab. 1: Die vier klimatischen Zonen der Erde.

Klimatische Zone	Beschreibung	Einlagerungsbedingungen für Long Term
I	Gemäßigtes Klima	21 °C / 45 % r.F.
II	Subtropisches und Mittelmeer-Klima	25 °C / 60 % r.F.
III	Heißes und trockenes Klima	30 °C / 35 % r.F.
IV	Heißes und feuchtes Klima	30 °C / 65 % r.F.

Tab. 2: Lagerbedingungen für den allgemeinen Fall in den Klimazonen I und II.

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

Tab. 3: Beispiele für Produkt- und Prozessänderungen.

Änderung	Typ	Anforderungen
Minor-Änderung des Herstellungsprozesses für Wirkstoff	I	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifikationen nicht benachteiligt • Keine Änderung bezüglich den physikalischen Eigenschaften • Keine zusätzliche neue Verunreinigung oder Änderung in der Verunreinigungskonzentration • Eine Vollanalyse wird von mindestens zwei Pilot-Chargen durchgeführt
Änderung der Syntheseroute für Wirkstoff	II	<ul style="list-style-type: none"> • „stress testing“ und „long term“ von 3 Pilot-Chargen während 6 Monaten als „Vergleichsstabilitätsprüfung“ • Falls eine Änderung betreffs Spezifikationen vorkommt, welche evtl. die Produktstabilität beeinflussen könnte, werden „stress testing“ und „long term“ von den ersten 3 Pilotchargen 3 Monate durchgeführt

Für die klimatischen Zonen III und IV wird die „parent guideline“ Q1A (R2) durch die Leitlinie Q1F ergänzt. Diese beschreibt die notwendigen Stabilitätsdaten für die Registrierung in den entsprechenden Regionen, bei denen es sich hauptsächlich um Länder Südamerikas, Afrikas, Asiens und Ozeaniens handelt.

Produkt- und Prozessänderungen

Für bestimmte kritische Änderungen am Wirkstoff oder am Produkt, welche nach der Produktzulassung vorgenommen werden, werden ebenfalls Stabilitätsprüfungen verlangt. Betroffen sind:

- Änderungen des Herstellungsprozess des Wirkstoffs
- Änderungen in der Zusammensetzung des Produkts inkl. Dosierung des Wirkstoffs
- Änderung der Primärverpackung

Diese Fälle werden in der Leitlinie CPMP/QWP/576/96 der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) beschrieben [6]. Die Änderungen werden grundsätzlich in zwei Typen unterschieden, und die Maßnahmen bezüglich Stabilitätsprüfungen werden von Fall zu Fall getroffen. Beispiele sind in Tab. 3 gegeben.

Produkte mit neuen „dosage forms“ müssen ebenfalls Stabilitätsprüfungen unterzogen werden. In diesem Fall gilt die Leitlinie ICH Q1C und betrifft die folgenden Änderungen:

- Produkte mit anderen Hilfsstoffen, welche aber den gleichen Wirkstoff enthalten, wie schon im vorhandenen Produkt
- Produkte mit anderen Verabreichungsformen
- Produkte mit anderen Dosierungsformen

Die Stabilitätsprotokolle für diese Fälle haben prinzipiell der Leitlinie Q1A (R2) zu folgen. In begründeten Fällen ist aber ein reduziertes Stabilitätsprogramm bis zur Registrierung zulässig.

In-Use-Stabilitätsprüfungen

Der Zweck von In-Use-Stabilitätsprüfungen ist die Festlegung einer Zeitperiode, während der ein Mehrdosen-Präparat nach Öffnung benutzt werden kann und die Qualität innerhalb definierter Spezifikationen gewährleistet ist.

Hierzu werden im Minimum zwei Produktchargen geprüft, von denen eine das Haltbarkeitsdatum nahezu erreicht hat. Die Verpackung und der Verschluss müssen der Marktverpackung entsprechen. Die Prüfung ist so gestaltet, dass die Produkte unter den Umgebungsbedingungen gelagert und entsprechende Mustermengen entnommen werden, wie dies beim normalen Gebrauch des Präparats der Fall wäre und in der Produktliteratur (Packungsbeilage) beschrieben ist. Nach einem festgelegten Testplan werden physikalische, chemische und mikrobiologische Tests durchgeführt, um die Qualität zu verfolgen und anhand dieser Ergebnisse die In-Use-Haltbarkeit zu definieren. Das Vorgehen bei diesen Prüfungen ist in der Leitlinie CPMP/QWP/2934/99 der EMA beschrieben [7].

Validierung analytischer Verfahren

Spätestens vor Beginn klinischer Studien (Schritt 3, Abb. 1) müssen die Analysenverfahren eines Produktes validiert sein. Die vollumfassende Validierung gemäß ICH- und FDA-Guidelines [8, 9] ist bis zur Zulassung (Schritt 4, Abb. 1) zwingend erforderlich. Die Validierung eines analytischen Verfahrens erbringt den Nachweis, dass dieses für den beabsichtigten Analysezweck geeignet und anwendbar ist. Man unterscheidet zwischen folgenden verschiedenen Typen von Analysen:

- 1) Identifizierungsversuche
- 2) Quantitative Bestimmungen des Gehalts an Verunreinigungen
- 3) Grenztests zum Monitoring von Verunreinigungen
- 4) Quantitative Bestimmung des Wirkstoffgehalts

Anhand einer Identifizierung wird die Identität eines Analyten sichergestellt. Dies geschieht generell durch Vergleich einer Probe mit einem Referenzstandard mittels chromatographischer oder spektroskopischer Methoden.

Die Prüfung auf Verunreinigung kann entweder durch einen Grenztest oder durch quantitative Bestimmungen erfolgen. Je nach Art des Tests sind unterschiedliche Validierungsparameter erforderlich.

Gehaltsbestimmungen ermöglichen die quantitative Bestimmung des Analyten in einer Probe. Überwiegend werden bei Gehaltsbestimmungen chromatographische Methoden angewendet und validiert. Für das Fertigpro-

Tab. 4: Validierung von analytischen Verfahren (Quelle: ICH Guideline Q2 (R1)).

Type of analytical procedure	Identification	Testing for impurities		Assay – dissolution (measurement only) – content/potency
		Quantitative	Limit	
Accuracy	–	+	–	+
Precision	–	+	–	+
Repeatability	–	+	–	+
Intermediate precision	–	+ ¹⁾	–	+ ¹⁾
Specificity ²⁾	+	+	+	+
Detection limit	–	– ³⁾	+	–
Quantitation limit	–	+	–	–
Linearity	–	+	–	+
Range	–	+	–	+

– signifies that this characteristic is not normally evaluated.

+ signifies that this characteristic is normally evaluated.

¹⁾ In cases where reproducibility (see glossary) has been performed, intermediate precision is not needed.

²⁾ Lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s).

³⁾ May be needed in some cases.

dukt werden zusätzlich Verfahren für Freisetzungsreaktionen des Wirkstoffs in Kombination mit HPLC und UV validiert.

Welche Verfahrenskenngrößen zu bestimmen sind, ist abhängig vom Analysetyp und in der ICH-Leitlinie Q2 (R1) beschrieben (Tab. 4).

Zusätzlich zu den ICH-Leitlinien beschreiben FDA-Guidelines weitere Validierungsanforderungen. Besonderer Wert wird dort auf die Robustheit einer Methode gelegt. Es ist damit der Nachweis erforderlich, dass kleinere Abweichungen, wie z.B. Pufferzusammensetzung, HPLC-Flow, Temperatur etc., nicht die Validität der Methode beeinflussen.

Der Validierungsumfang wird in einem Validierungsprotokoll festgelegt. Die experimentellen Arbeiten werden durchgeführt und die Ergebnisse in einem ausführlichen Validierungsbericht zusammengefasst.

Die Komplexität, der Aufwand und die Kosten für die Durchführung der Stabilitätsprüfungen und damit verbundener Validierungen sind nicht zu unterschätzen. Fehlerhafte Planung oder nicht konform ausgeführte Stabilitätsprüfungen können ein schwerwiegendes Problem darstellen. Der dadurch entstehende Zeit- und Kostenverlust bis zur Zulassung und Markteinführung wiegt durch den entgangenen Umsatz doppelt schwer. Spezialisierte Dienstleistungslabors bieten ihre Unterstützung bei der Durchführung von Stabilitätsprüfungen an. Neben Beratung, Planung und Lagerung wird ebenfalls die dazugehörige Analytik angeboten. So ist es möglich, gesamte Stabilitätstudien im Sinne von „Outsourcing“ zu betreiben und auf diese Weise Kompetenz einzukaufen und eigene Kapazitäten flexibel nutzen zu können.

Literatur

- [1] Grimm W, Harnischfeger G, Tegtmeier M. Stabilitätsprüfungen in der Pharmazie. 2. Auflage. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2004. S. 178 ff.
- [2] ICH-Guidelines zu Stabilitätsprüfungen:
Q1A (R2): Stability testing of new drug substances and products.
Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms.
Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products.
Q1E: Evaluation of Stability Data.
Q1F: Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV.
www.ich.org
- [3] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice of Medicinal Products for Human and Veterinary Use. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>
- [4] Podpetschnig-Fopp E, Schneider I, Sieling M. Durchführung von On-going-Stabilitätsprüfungen bei Arzneimitteln. *Pharm Ind.* 2006; 68: 937 – 940.
- [5] Kruse S. Praxisnahe Umsetzung von On-going-Stabilitätsprüfungen. *Pharm Ind.* 2007; 69: 920 – 923.
- [6] Note for Guidance on Stability Testing for a Type II Variation on Marketing Authorisation (CPMP/QWP/576/96). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/057696.pdf>
- [7] Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/293499en.pdf>
- [8] ICH-Guideline Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. www.ich.org
- [9] Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation. FDA, CDER, CBER. 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/2396dft.pdf>

Redaktion: Claudius Arndt, Viktor Schramm. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; <http://www.ecv.de>. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt.; mindestens 12 Hefte): *Inland*: 238,00 € plus 29,00 € Versand. *Ausland* (Europa mit VAT Ident. Nr.): 222,43 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 94,82 €). *Ausland* (Europa ohne VAT Ident. Nr. und weiteres Ausland): 238,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost: 110,00 €). Preis für das Einzelheft: 28,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X