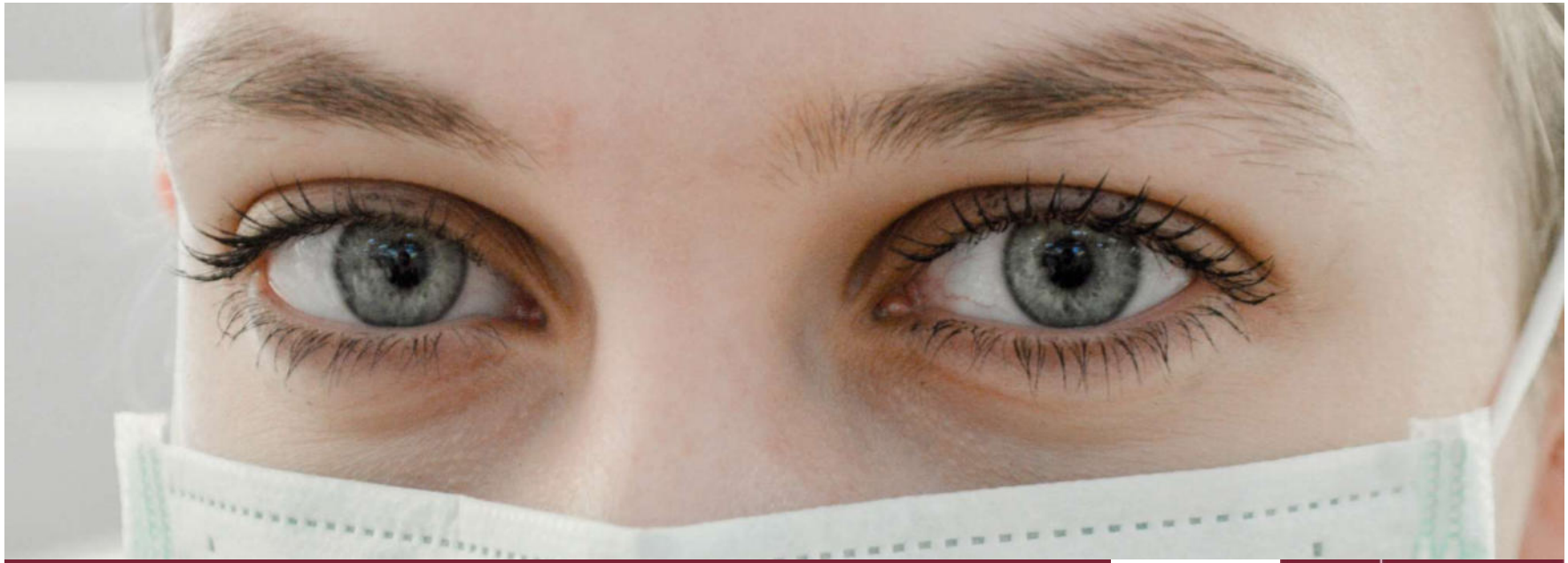
Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Analytik, Teil 1: Recht, analytische Prüfungen

Dr. Sperling, 06.11.2023



Deutscher Apotheker Verlag

Gliederung Analytik

1) **Rechtliche Rahmenbedingungen**
2) Prüfung von Ausgangsstoffen
3) Inprozesskontrollen
4) Prüfung von Defekturarzneimitteln
5) Instrumentelle Analytik
6) Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Rahmenbedingungen

Arzneimittelgesetz (AMG)

§ 1 – „Zweck des Gesetzes“

Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die **Qualität**, **Wirksamkeit** und **Unbedenklichkeit** der Arzneimittel nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen.

Rechtliche Rahmenbedingungen

	Definition	Erfassung mittels
Qualität	Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird. (§ 4 (15) AMG)	**Analytik**
Wirksamkeit	Verhältnis zwischen pharmakologisch nachweisbarer Wirkung und Indikationsanspruch (Kloesel/Cyran)	Klin. Studien
Unbedenklichkeit	positives Ergebnis der Beurteilung von Nutzen und Risiko eines Arzneimittels (§ 5 (2) AMG)	Klin. Studien / Pharmako-vigilanz

Rechtliche Rahmenbedingungen

Wie wird die Qualität sichergestellt?

Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den *anerkannten pharmazeutischen Regeln* entsprechen. (§55 (8) AMG)

Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO):

Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft *erforderliche Qualität* aufweisen. Sie sind nach den *anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen*. (§ 6 (1) ApBetrO)

Rechtliche Rahmenbedingungen

Qualität der Ausgangsstoffe:

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren *ordnungsgemäße Qualität* gemäß der gültigen Arzneibuchmonographie festgestellt ist (§ 11 (1) ApBetrO), also:

- *Identität*
- *Gehalt*
- *Reinheit*

Frage: Muss dies für jeden Ausgangsstoff in der Apotheke geprüft werden?

Rechtliche Rahmenbedingungen

???

Rechtliche Rahmenbedingungen

Primärpackmitteln

- Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur primäre Verpackungsmaterialien verwendet werden, die gewährleisten, dass die Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt sind und die daher für die beabsichtigten Zwecke geeignet sind. (§13 ApBetrO)
- Qualitätsvorgaben in Kapitel 3 Ph. Eur.
- Verwendung nur solcher Primärpackmittel, deren Qualität durch (chargenbezogene) Prüfzertifikate des Herstellers/Lieferanten belegt ist

Rechtliche Rahmenbedingungen

Prüfung von Defekturarzneimitteln (§8 (3) ApBetrO)

- Hierfür ist *Prüfanweisung* anzufertigen:

→ Details und Vorgaben, siehe Vortragsteil „Defekturarzneimittel“

Rechtliche Rahmenbedingungen

Dokumentationsvorgaben

- Identitätsprüfung Ausgangsstoffe: Durchführung muss dokumentiert werden inkl. Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers (§11 (2) ApBetrO)
- Prüfung von Defekturarzneimitteln: Prüfprotokoll mit (§8 (3) ApBetrO):
  - Probenahme
  - Prüfmethode
  - Art der Prüfung
  - Soll- oder Grenzwerte
  - Unterschrift der/des verantwortlichen Apotheker*in

→ Mindestaufbewahrungsfrist: 1 Jahr nach Ablauf des Verfalldatums jedoch nicht weniger als 5 Jahre (§22 (1) ApBetrO)

Rechtliche Rahmenbedingungen

Externe Vergabe der Prüftätigkeiten (§11a ApBetrO)

- ist zulässig für *über die Identitätsprüfung hinausgehende Prüfungen*
- *unter Verantwortung des Apothekenleiters*:
  - in einem Betrieb mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG bzw. in einer entsprechenden Erlaubnis in einem EU-Mitgliedsstaat,
  - in anderer Apotheke oder
  - durch einen Privaten Sachverständigen nach §65 (4) AMG
- *Vertrag* zwischen auftraggebender Apotheke und Prüfeinrichtung muss geschlossen werden

Rechtliche Rahmenbedingungen

Arzneibuch:
Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Das Arzneibuch enthält auch Regeln für die Beschaffenheit von Behältnissen und Umhüllungen. (§55 (1) AMG)

Alternative Methoden zur Identitätsbestimmung von Ausgangsstoffen:
→ andere Methoden und Geräte zulässig, sofern gleiche Ergebnisse wie Arzneibuchmonographien (§ 6 (1) ApBetrO)
= Grundlage für DAC „Alternative Identifizierung von Ausgangsstoffen“ sowie „Apothekengerechte Prüfvorschriften“

Amtliche Arzneibücher

Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.); deutschsprachig aktuell: Ausgabe 10.8

- Durch die Europäische Arzneibuch-Kommission (setzt sich aus nationalen Delegationen á 3 Mitglieder zusammen) erarbeitet.
  Sitz: Straßburg
- In englischer und französischer Sprache veröffentlicht
- Amtliche deutsche Ausgabe wird durch Bekanntmachung im Bundesanzeiger gültig
- Enthält etwa 3.000 Monographien, Allgemeine Kapitel und Allgemeine Texte
- European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) unterstützt mit wiss. Expertise und stellt Referenzstandards zur Verfügung

Bildquelle: BfArM

Amtliche Arzneibücher

Deutsches Arzneibuch (DAB)

- durch die Deutsche Arzneibuch-Kommission erarbeitet
- Regeln des Ph. Eur. ersetzten weitestgehend deutsche Regelungen und Monographien → DAB nur noch 1 Band mit ‚nationalen Spezialitäten', die europaweit nicht von Interesse sind (z.B. Fichtennadelöl, Cannabisblüten)
- enthaltene Regeln sind als nationale gedacht, gelten aber auch in anderen Ländern des Ph. Eur., wenn das Ph. Eur. keine entsprechenden Regeln enthält

Homöopathisches Arzneibuch (HAB)

- Durch die Deutsche Homöopathische Arzneibuch-kommission erarbeitet

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Amtliche Arzneibücher

Verbindlichkeit der Arzneibücher:

- Aufgrund von § 54 AMG erlassene Betriebsordnungen Arzneibücher verbindlich für:
  - **Apotheken** – Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)
  - Großhandlungen - Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV)
  - **Pharmazeutische Unternehmen** - Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
  - Tierärztliche Hausapotheken - Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)
- Mit Bekanntmachung im Bundesanzeiger wird Datum der Verbindlichkeit der jeweiligen Fassung festgesetzt (Ph. Eur. muss für formelle Verbindlichkeit in Dtl. erst übersetzt werden)

Weitere Arzneibücher

- primär in der EU Ph. Eur. gültig und anzuwenden (Richtlinie 2001/83 EC)
- falls im Ph. Eur. keine Regeln enthalten:
    1. Heranziehen eines Arzneibuches eines Mitgliedsstaats der EU
    2. Falls auch dort keine Regelung: Arzneibücher von Drittstaaten können herangezogen werden (Stand von Wissenschaft und Technik), z.B. USP (USA), JP (Japan), BP (UK)

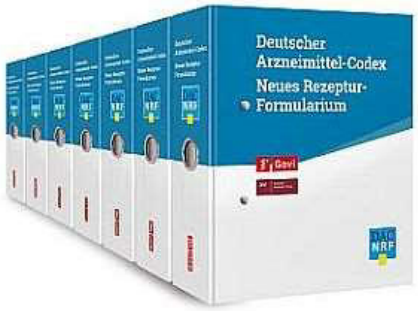
Hinweis:
In der USP sind im Gegensatz zum Ph. Eur. und DAB auch Vorschriften / Monographien zu (Fertig-)Arzneimitteln enthalten.

→ gute Quelle zur Entwicklung von Prüfverfahren für Defekturarzneimittel

Bildquelle: BfArM

DAC / NRF

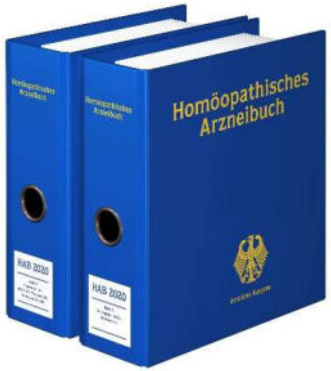
- Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF)
- durch ABDA herausgegebenes Ergänzungsbuch zum Arzneibuch
- DAC: **Monographien von Ausgangsstoffen**, die nicht im Arzneibuch aufgeführt sind sowie **Alternative Identifizierung von Ausgangsstoffen**
- NRF: standardisierte Formeln und apothekengerechte Herstellungstechniken



Bildquelle: BfArM

Grundregeln der Arzneibücher

- Regeln der Arzneibücher gelten gemeinsam
- Allgemeine Vorschriften und Monographien des Ph. Eur. gelten auch im DAB und HAB



Struktur der Arzneibücher

Ph. Eur., DAB und HAB mit gleicher Struktur:

- Allgemeiner Teil
    1. Allgemeine Vorschriften
    2. Allgemeine Methoden
    3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
    4. Reagenzien
    5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. **Allgemeine Vorschriften**
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.1 Allgemeines

- Allgemeine Vorschriften gelten für alle Monographien und sonstige Texte des Ph. Eur.
- Englisch und Französisch als offizielle Sprachen für Streitfälle
- Verwendung des Titels oder Untertitels einer Monographie → Anforderungen der Monographie müssen erfüllt sein
- Allgemeine Texte sind für Monographien verbindlich, wenn diese darauf verweisen (außer: ausdrücklich „zur Information“)
- Qualitätsanforderungen an Produkt gelten nur dann als erfüllt, wenn Produkt im Rahmen eines geeigneten QMS hergestellt wurde
- Alternative Methoden prinzipiell zulässig, wenn Nachweis der Gleichwertigkeit erbracht. Im Zweifelsfall: offizielle Methode maßgeblich

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.1 Allgemeines

- Produkte entsprechen Vorgaben der Monographien, wenn alle Anforderungen erfüllt sind → allerdings keine Verpflichtung, alle Untersuchungen durchzuführen → Sicherstellung der Konformität durch Hersteller: Produktdesign, Kontrollstrategie, Validierungsstudien
- Allgemeine Monographien (z.B. ätherische Öle, Impfstoffe, Pflanzliche Zubereitungen, Monoklonale Antikörper, Substanzen zur pharm. Verwendung) gelten für alle Produkte und Substanzen innerhalb der Monographie
- Arzneibuchmethoden gelten als validiert. Bei deren Anwendung keine Validierung erforderlich aber eine Evaluierung der Eignung im konkreten Fall
- Definitionen: u.a. (pflanzliches) Arzneimittel, Wirkstoff, Hilfsstoff

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.2 Begriffe in Allgemeinen Kapiteln und Monographien sowie Erläuterungen

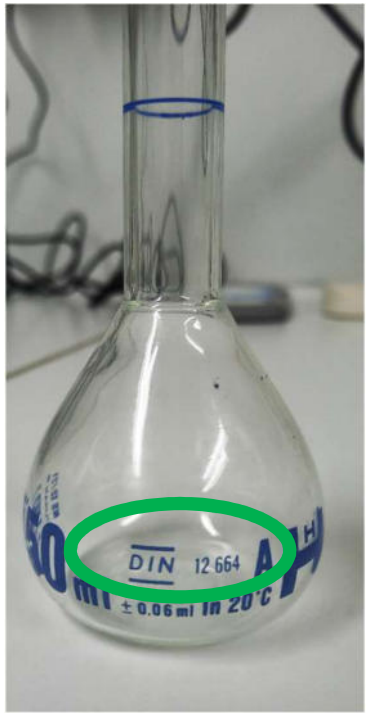
- Mengenangaben:
  - eingesetzte Substanzmengen bei Reinheitsprüfungen und Gehaltsbestimmungen dürfen um 10 % abweichen. Ergebnis wird auf eingesetzte Substanzmenge berechnet
  - Wägungen: ± 5 Einheiten nach der letzten angegebenen Ziffer zulässig (z.B.: Angabe 0,25 g: zulässig: 0,245 bis 0,255 g)
  - Volumenangaben: falls Ziffer nach dem Komma eine Null ist oder letzte Ziffer nach dem Komma eine Null (wie 10,0 oder 0,50 ml) muss mit Messkolben, Vollpipette oder Bürette bzw. bei Mikromengen mit Mikroliterpipette abgemessen werden

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.2 Begriffe in Allgemeinen Kapiteln und Monographien sowie Erläuterungen

- Glasgeräte für Maßanalysen: Anforderungen der Klasse A der ISO-Norm müssen erfüllt sein
- Reagenzien: gemäß Kapitel 4 Ph. Eur.
- „Lösung“: falls nichts anderes genannt: wässrige Lösung
- zur analytischen Anwendung genutztes „Wasser“: Gereinigtes Wasser



Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.2 Begriffe in Allgemeinen Kapiteln und Monographien sowie Erläuterungen

- Prozentangaben
  - Prozent (m/m): Gramm Substanz in 100 Gramm Endprodukt
  - Prozent (V/V): Milliliter Substanz in 100 Milliliter Endprodukt
- Temperaturangaben
  - Tiefgekühlt: < - 15 °C
  - Kühlschrank: 2 bis 8 °C
  - Kalt oder kühl: 8 bis 15 °C
  - Raumtemperatur: 15 bis 25 °C

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.4 Monographien

- hier finden sich Erläuterungen zum formalen Aufbau von Monographien, u.a.:
- <u>Eigenschaften</u>:
  - Informativer Charakter. Keine analytischen Anforderungen, nicht verbindlich
  - Löslichkeit (bei 15 bis 25 °C):

Bezeichnung	Ungefähre Anzahl Volumteile Lösungsmittel in Millilitern je Gramm Substanz			
sehr leicht löslich	weniger als	1 Teil		
leicht löslich	von	1 Teil	bis	10 Teile
löslich	von	10 Teilen	bis	30 Teile
wenig löslich	von	30 Teilen	bis	100 Teile
schwer löslich	von	100 Teilen	bis	1000 Teile
sehr schwer löslich	von	1000 Teilen	bis	10 000 Teile
praktisch unlöslich	mehr als	10 000 Teile		

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.4 Monographien

Prüfung auf Identität:

- keine vollständige Bestätigung der chemischen Struktur oder Zusammensetzung
- Gewährleistet „annehmbares Maß an Sicherheit“ der korrekten Identität
- 1. und 2. Identifikationsreihe:
  - *1. Reihe*: Prüfung/en kann/können immer durchgeführt werden. Falls mehrere Kombinationen an Prüfungen aufgeführt: Gleichwertigkeit ist gegeben. Analytiker kann Kombination auswählen
  - *2. Reihe*: Prüfung nur in Apotheken zulässig. Produkt muss einer zertifizierten Charge entstammen, die sämtlichen Vorgaben der Monographie entspricht

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

1 Allgemeine Vorschriften

1.4 Monographien

Prüfung auf Reinheit, Gehaltsbestimmung:

- Nicht alle möglichen Verunreinigungen werden erfasst → fachliche Bewertung beim Hersteller
- Grenzwerte beinhalten normale analytische sowie herstellungsbedingte Schwankungen. Rundung der Ergebnisse der Bestimmungen auf letzte angegebene Ziffer.

1.5 Allgemeine Abkürzungen und Symbole

1.6 Internationales Einheitensystem und andere Einheiten

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. **Allgemeine Methoden**
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

2 Allgemeine Methoden

2.1 Geräte (z.B. Normaltropfenzähler, Siebe, NEU ab Ph. Eur. 10.6: **Waagen**)

<u>2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie</u>, z.B:

pH-Wert	Dünnschichtchromatographie
Dichte	Gaschromatographie
Brechungsindex	HPLC
Optische Drehung	Trocknungsverlust
Viskosität	Osmolalität
Schmelztemperatur	Leitfähigkeit
Potentiometrie	NIR-Spektroskopie
IR-Spektroskopie	

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

2 Allgemeine Methoden

2.3 Identitätsreaktionen

- Identitätsreaktionen auf Ionen und funktionelle Gruppen (z.B. Eisen, Iodid, Kalium, Natrium, Salicylat)
- Identifizierung fetter Öle durch DC
- Geruch

2.4 Grenzprüfungen

- z.B. Ammonium, Eisen, Sulfatasche

2.5 Gehaltsbestimmungsmethoden

- z.B. Säurezahl, Iodzahl, Komplexometrische Titrationen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

2 Allgemeine Methoden

2.6 Methoden der Biologie, z.B.:

- 2.6.1 Prüfung auf Sterilität
- 2.6.12 mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte: Zählung vermehrungsfähiger Mikroorganismen
- 2.6.12 mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte: Nachweis spezifizierter Mikroorganismen
- 2.6.14 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine

2.7 Biologische Wertbestimmungsmethoden

- z.B.: Immunchemische Methoden, Werbestimmungen

2.8 Methoden der Pharmakognosie (Charakterisierung von pflanzl. Drogen)

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

2 Allgemeine Methoden

2.9 Methoden der pharmazeutischen Technologie, u.a.

- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.2 Zerfallszeit von Suppositorien und Vaginalzäpfchen
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzelndosierter Arzneiformen
- 2.9.6 Gleichförmigkeit des Gehaltes einzelndosierter Arzneiformen
- 2.9.19 Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln
- 2.9.20 Partikelkontamination – Sichtbare Partikeln
- 2.9.37 Optische Mikroskopie
- 2.9.40 Gleichförmigkeit einzelndosierter Arzneiformen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. **Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse**
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

3.1 Material zur Herstellung von Behältnissen

- z.B. PE (auch für parenterale Präparate), Siliconöl als Gleitmittel PP, PVC, PET, Kunststoffadditive

3.2 Behältnisse

- 3.2.1 Glasbehältnisse (Glastypen I, II und III werden definiert)
- 3.2.2 Kunststoffbehältnisse, u.a.
    - 3.2.2.1 Kunststoffbehältnisse zur Aufnahme wässriger Infusionszubereitungen

3.3.8 Sterile Einmalspritzen aus Kunststoff

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. **Reagenzien**
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

4. Reagenzien

4.1.1 Reagenzien

- Definition der Spezifikationen; Kennzeichnung durch Suffix *R*

4.1.2 Referenzlösungen für Grenzprüfungen

- Diverse Lösungen mit spezifiziertem Gehalt (z.B. Aluminium-Lösung (100 ppm Al *R*)

4.1.3 Pufferlösungen

- Diverse Pufferlösungen mit Herstellungsvorgaben (z.B. Phosphat-Pufferlösung pH 7,0 *R*)

4.2.1 Urtitersubstanzen für Maßlösungen

- Herstellung und Spezifikation; Kennzeichnung durch Suffix *RV*

4.2.2 Maßlösungen

- Herstellung und Einstellung der Maßlösungen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

4. Reagenzien

4.3 Chemische Referenzsubstanzen (CRS)

- Bezug über das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (www.edqm.eu/store)

List of European Pharmacopoeia Reference Standards **Effective from 2022/4/4**

	Order Code	Reference Standard	Batch n°	Quantity per vial	Sale Unit	Information	Monograph	Storage	Shipping group	Shipment with DGD	Price
	Y0000565	ß-Acetyldigoxin CRS	2	50 mg	1	See leaflet $C_{43}H_{66}O_{15}$	2168	+5°C+/-3°C	A1A		79 €
	Y0000642	ß-acetyldigoxin for peak identification CRS	1	10 mg	1		2168	+5°C+/-3°C	A1A		79 €
	A0200000	Acetylsalicylic acid CRS	5	10 mg	1		0309	+5°C+/-3°C	A1A		79 €
	Y0001460	Acetylsalicylic acid for peak identification CRS	5	10.3 mg	1		0309	+5°C+/-3°C	A1A		79 €

- Siehe dazu auch **Kapitel 5.12 Referenzstandards** → Definitionen und Anforderungen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. **Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)**
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5 Allgemeine Texte

5.1 Allgemeine Texte zur Sterilität und mikrobiologischen Qualität

5.1.1 Methoden zur Herstellung sterile Zubereitungen

- Definitionen, Verfahren (z.B. Dampfsterilisation, Gassterilisation, Membranfiltration)

5.1.2 Bioindikatoren

- Arten, Beschreibung, Anwendung

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5.1.4 Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur Pharmazeutischen Verwendung

Darreichungsformen	TAMC (KBE/g oder KBE/mL)	TYMC (KBE/g oder KBE/mL)	Spezifizierte Mikroorganismen
Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung	10^3	10^2	/
Nicht wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10^3	10^2	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml)
Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10^2	10^1	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml)
Rektaler Anwendung	10^3	10^2	/
Anwendung in der Mundhöhle **Anwendung am Zahnfleisch** **Kutane Anwendung** **Anwendung an der Nase** **Anwendung am Ohr**	10^2	10^1	Abwesenheit von *Staphylococcus areus* (1 g oder 1 ml) sowie *Pseudomonas aeruginosa* (1 g oder 1 ml)

TAMC: total aerobic microbial count = Gesamtanzahl aerober Mikroorganismen
TYMC: total combined yeast/moulds count = Gesamtanzahl an Hefen und Schimmelpilzen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5.1.10 Empfehlungen zur Durchführung der Prüfung auf Bakterien-Endotoxine

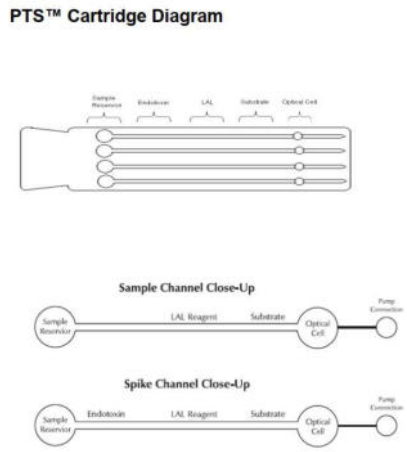
- Berechnung des produktbezogenen Endotoxin-Grenzwertes
- Berechnung der maximalen Verdünnung (MVD: maximum valid dilution)
- Prüfung auf Störfaktoren

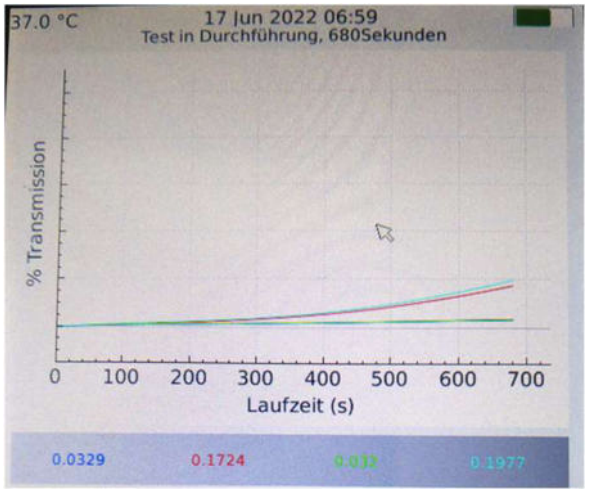
Exkurs - Endotoxinprüfung

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

- Endotoxine = Lipopolysaccharide aus Zellwänden gramnegativer Bakterien: Pyrogene bei parenteraler Gabe = unerwünscht mit Grenzwerten laut Ph. Eur.
- Klinik-Apo: Bestimmung mittels Kinetisch-chromogene Methode über Limulus-Amöbozyten-Lysat-Fertigkartuschen auf dem Gerät nextgen-PTS
- Pro Kartusche (Preis: 60 €!): 2-fach-Messung inkl. ‚eingebauter' Qualitätssicherung

Pfeilschwanzkrebs
Bildquelle: wikipedia





Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Exkurs - Endotoxinprüfung

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Problem/Herausforderung der fehlenden konkreten Grenzwerte für Zubereitungen im Ph. Eur.:

Endotoxin-Grenzwerte (K) laut Ph. Eur. 5.1.10

Grenzwert (K) nach Art der Anwendung		Noradrenalin-Perfusorlösung 5 mg/50ml			
	Art der Anwendung	**K (Grenzwert der Endotoxine)**			
	i.v.	5	I.E. / kg KG		
Gewählte Berechnung	wiederkehrende bzw. kontinuierliche Gabe				
Empfohlene Maximaldosis Wirkstoff (M)	**Bolusgabe**			**wiederkehrende oder kontinuierliche Gabe**	
Maximaldosis pro Dosis	7,5	mg		Maximaldosis / h	8,00 mg/ h (kontinuierlich ode
Angenommenes KG	70	kg		Angenommenes KG	70 kg
M Maximaldosis WST pro kg KG	0,11	mg / 24 h und kg KG		**M** (Maximaldosis Wirkstoff / h und kg KG)	0,11429 mg/h und kg KG
Endotoxingrenzwert für Zubereitung (K / M)					
ermittelter Endotoxingrenzwert für Wirkstoff	43,750	I.E. / mg			
Wirkstoffgehalt / Ampulle	5	mg			
Füllung Ampulle	50	ml			
Endotoxingrenzwert für Zubereitung	**4,38**	**I.E / ml**			
Maximale Verdünnung MVD					
Sensitivity erwendete Kartusche λ	0,01	I.E / ml			Sensitivity erwendete Ka
Maximale Verdünnung MVD	1 : 438				

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Grenzwerte für Endotoxine im Ph. Eur

Art der Anwendung	K (Grenzwert der Endotoxine)	
i.v.	5	I.E. / kg KG
i.v. radioaktiv	2,5	I.E. / kg KG
intrathekal, epidural	0,2	I.E. / kg KG
parenteral, dosiert je KOF	100	I.E / m2

Zum Vergleich:
USP-Grenzwert für Norepinephrine Bitartrate Injektion: 83,4 IE/mg

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5.5 Ethanoltabelle

Als Grundlage für die Erarbeitung der folgenden Tabelle dient die allgemeine Formel zur Alkoholometrie, auf die sich der Rat der Europäischen Gemeinschaften geeinigt hat. Diese Formel wurde in der Richtlinie des Rats vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Alkoholtafeln (76/766/EWG) [ABl. Nr. L 262 vom 27. 9. 1976, S. 149] veröffentlicht.

Ethanolgehalt % (*V/V*)	Ethanolgehalt % (*m/m*)	Dichte ρ_{20} (kg · m^{-3})
0,0	0,0	998,20
0,1	0,08	998,05
0,2	0,16	997,90
0,3	0,24	997,75
0,4	0,32	997,59
0,5	0,40	997,44
0,6	0,47	997,29
0,7	0,55	997,14
0,8	0,63	996,99
0,9	0,71	996,85
1,0	0,79	996,70
1,1	0,87	996,55
1,2	0,95	996,40
1,3	1,03	996,25
1,4	1,11	996,11
1,5	1,19	995,96

Ethanolgehalt % (*V/V*)	Ethanolgehalt % (*m/m*)	Dichte ρ_{20} (kg · m^{-3})
4,0	3,18	992,41
4,1	3,26	992,28
4,2	3,34	992,14
4,3	3,42	992,00
4,4	3,50	991,87
4,5	3,58	991,73
4,6	3,66	991,59
4,7	3,74	991,46
4,8	3,82	991,32
4,9	3,90	991,19
5,0	3,98	991,06
5,1	4,06	990,92
5,2	4,14	990,79
5,3	4,22	990,65
5,4	4,30	990,52
5,5	4,38	990,39
5,6	4,46	990,26
5,7	4,54	990,12
5,8	4,62	989,99
5,9	4,70	989,86
6,0	4,78	989,73
6,1	4,86	989,60
6,2	4,95	989,47
6,3	5,03	989,34
6,4	5,11	989,21
6,5	5,19	989,08

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- **Allgemeine Monographien**
- Monographien zu Darreichungsformen
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

Pharmazeutische Zubereitungen (2619)

= nichtzugelassene oder zugelassene Arzneimittel

- Obligatorische Risikobeurteilung nichtzugelassener Arzneimittel durch für die Herstellung verantwortliche Person:
  - Qualität Wirk- und Hilfsstoffe sowie Behältnisse
  - Herstellungsprozess
  - Aussagekraft von Kontrollen (**risikoadaptiert**)
  - Stabilität der Zubereitung
  - Risiko für bestimmte Patientengruppen

  → Zubereitung muss in **angemessener Qualität** über die **Haltbarkeitsdauer** für **Zweck** geeignet sein → Heranziehung auch i.R. der Risikoanalyse Defekturarzneimittel

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (2034)

= alle zur Herstellung von Arzneimitteln verwendeten Substanzen (Wirk- und Hilfsstoffe)

- Allgemeine Vorgaben zur Qualität werden gemacht, die auch gelten, wenn keine spezifische Stoffmonographie vorliegt
- Notwendigkeit der Risikobeurteilung bei Verwendung von Substanzen ohne Monographie zur Herstellung von Rezepturarzneimitteln
- Herstellung von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung unter GMP-Bedingungen

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- **Monographien zu Darreichungsformen**
- Spezieller Teil: Monographien A-Z

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

Monographien zu Darreichungsformen

- Definition, Herstellung, **Prüfung** und Kennzeichnung u.a. für folgende Darreichungsformen:
  - Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen
  - Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung
  - Kapseln
  - Parenteralia
  - Tabletten
  - Zubereitungen zur Anwendung am Auge

Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

- Allgemeiner Teil
  1. Allgemeine Vorschriften
  2. Allgemeine Methoden
  3. Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
  4. Reagenzien
  5. Allgemeine Texte (z.B. 5.1.1. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen und 5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharm. Zubereitungen)
- Allgemeine Monographien
- Monographien zu Darreichungsformen
- **Spezieller Teil: Monographien A-Z** → darauf wird im Abschnitt Identitätsprüfungen eingegangen

Gliederung Analytik

1) Rechtliche Rahmenbedingungen
2) **Prüfung von Ausgangsstoffen**
3) Inprozesskontrollen
4) Prüfung von Defekturarzneimitteln
5) Instrumentelle Analytik
6) Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

- Ausschluss von Etikettierungs- oder Abpackungsfehlern
- Rechtliche Grundlage: §§ 6, 11 ApBetrO

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

ARZNEIMITTEL KOMMISSION der Deutschen Apotheker

2023

AMK
23/18
Chargenrückruf

Atropinsulfat, API
1 g, 5 g, 25 g
Ch.-B.: 21003347002, 21003347003, 21003347004

Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet um folgende Veröffentlichung:
„Wir bitten um Rückgabe der Abpackungen der folgenden Rezeptursubstanz: Atropinsulfat, API, 1 g, 5 g und 25 g **(PZN 10260475, 10260481 und 10260498)**, der genannten Chargen. Bei der Analyse reklamierter Abpackungen wurden nicht spezifizierte Verunreinigungen außerhalb der Spezifikationsgrenze festgestellt.
In Abstimmung mit der zuständigen Aufsichtsbehörde bitten wir um Rücksendung betroffener Packungen **über Ihren pharmazeutischen Großhandel**. Alle betroffenen Großhändler sind informiert.

AMK
23/19
Chargenrückruf

Sirupus Simplex
350 g, 700 g und 1400 g
Alle Chargen

Aus einer Apotheke erhielt die AMK eine Meldung zum genannten Präparat. Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet nun um folgende Veröffentlichung:
„Wir bitten um Rückgabe aller Abpackungen der folgenden Lösung/Rezeptursubstanz: Sirupus Simplex in den Packungsgrößen 350 g, 700 g und 1400 g **(PZN 10254546, 10254552 und 10254569)**. Auf Grund einer Kundenreklamation wurde bei der Analyse eine mikrobielle Verunreinigung außerhalb der Spezifikationsgrenze festgestellt. In Abstimmung mit der zuständigen Aufsichtsbehörde bitten wir vorsorglich um Rücksendung aller Chargen **über Ihren pharmazeutischen Großhandel**. Alle betroffenen Großhändler sind informiert.

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

ARZNEIMITTEL KOMMISSION der Deutschen Apotheker

2023

AMK
23/01
Chargenrückruf

Dronabinol Substanz und Tropfenset stabilisiert
500 mg und 1 g, Kombipackung
Ch.-B.: 22001860004, 22001860005, 22001860006

Aus einer Apotheke erhielt die AMK eine Meldung zum genannten Präparat mit einer betroffenen Charge. Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet nun um folgende Veröffentlichung:
„Wir bitten um Rückgabe der gelisteten Chargen des folgenden Artikels: Dronabinol, Substanz und Tropfenset stabilisiert, 500 mg und 1 g, Kombipackung (**PZN 15257199 und 15257207**). Das Verfalldatum der im Set befindlichen Dronabinol Substanz ist mit 11/2022 kürzer als das außen deklarierte Verfalldatum 03/2023 des gesamten Sets. Sie werden um Überprüfung Ihrer Lagerbestände und

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

2022

AMK-Nachrichten

27/22 Chargenrückruf: Dimethylsulfoxid, API, 50 ml, 100 ml und 1 l

Chargenrückrufe

04.07.2022

Dimethylsulfoxid, API
50 ml, 100 ml und 1 l
Ch.-B.: 22000438001, 22000438002, 22000438003

Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet um folgende Veröffentlichung:

„Wir bitten um Rückgabe der Abpackungen folgender Rezeptursubstanz: Dimethylsulfoxid, API, 50 ml, 100 ml und 1 l **(PZN 14358219, 14358225 und 15385974)**, der genannten Chargen.

Bei der Analyse reklamierter Abpackungen wurde festgestellt, dass diese mit Rückständen von Steinkohlenteerlösung kontaminiert waren. In Abstimmung mit der zuständigen Aufsichtsbehörde bitten wir um Rücksendung betroffener Packungen **über Ihren pharmazeutischen Großhandel**. Alle betroffenen Großhändler sind informiert.

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

2021

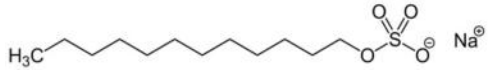
AMK
21/29
Chargenrückruf

Natriumdodecylsulfat
100 g
Ch.-B.: 20003867002

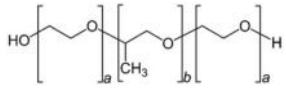
ARZNEIMITTEL KOMMISSION der Deutschen Apotheker

Aus einer Apotheke erhielt die AMK eine Meldung zum genannten Produkt mit der betroffenen Charge. Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet nun um folgende Veröffentlichung:

„Aufgrund von einer Einsendung aus einer Apotheke und einer daraufhin durchgeführten Kontrolluntersuchung ziehen wir die genannte Charge aus dem Verkehr. Wir müssen davon ausgehen, dass diese in Verkehr gebrachten Verpackungen nicht wie deklariert Natriumdodecylsulfat, sondern Poloxamer 407 enthalten. Kein gefährlicher Stoff im Sinne der EU-Chemikaliengesetzgebung. Wir bitten um Rücksendung betroffener Packungen Natriumdodecylsulfat 100 g **(PZN 02275988), über ihren pharmazeutischen Großhandel**. Alle betroffenen Großhändler sind informiert.



Natriumdodecylsulfat



Poloxamer 407

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

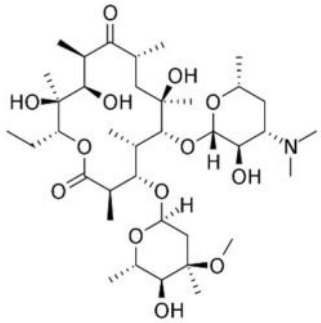
Chargenrückrufe

2020

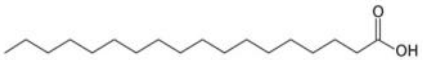
Erythromycin mikronisiert API
50 g
Ch.-B.: 192948001

Aufgrund mehrerer Einsendungen aus mehreren Apotheken an die AMK führte das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. eine Untersuchung der betroffenen Charge des genannten Präparates durch. Die Beanstandung wurde bestätigt. Die Firma Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden, bittet nun um folgende Veröffentlichung:

»Aufgrund von Einsendungen aus Apotheken und einer daraufhin durchgeführten Kontrolluntersuchung kann nicht ausgeschlossen werden, dass vereinzelte Packungen der genannten Charge von Erythromycin mikronisiert API (mikrobielle Herkunft), 50 g (**PZN 03110195**), durch Erythromycinstearat verunreinigt sind. Wir haben uns dazu entschlossen die genannten Abpackungen aus dem Verkehr zu ziehen. Wir bitten um Rücksendung betroffener Packungen über ihren pharmazeutischen Großhandel. Alle betroffenen Groß-



Erythromycin, M = 733 g/mol



Stearinsäure

Erythromycinstearat,
M = 1018 g/mol

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

Fagron

Hier geht es zu den Analys

Über Fagron | Produktsortiment | Kontakte | Downloads | Karriere | Academy | Shop

Fehlerteufel

Leider hat sich bei der Berechnung der Einwaagekorrekturfaktoren bei den folgenden Produkten und Chargen ein Fehlerteufel eingeschlichen. Bitte nutzen Sie für Ihre Einwaage die hier abgebildeten korrigierten Einwaagekorrekturfaktoren:

Produkt	Art.Nr.:	Charge	EKF korrigiert
Clobetasol-17-propionat 1:10 Verreibung	701665	19I06-F07-377114	0,962
		19I06-F07-377115	0,962
		19I06-F07-377116	0,962
Eosin gelblich	701074	20J13-B01-201856	1,111
		20J13-B01-202158	1,111
		20J13-B01-202463	1,111
Gentamicinsulfat	700175	21D23-B07-213630	0,965
		21D23-B07-215441	0,965

AMK ARZNEIMITTEL KOMMISSION der Deutschen Apotheker

AMK
23/04
Information der Hersteller

Informationsbrief zum Rohstoff Clindamycinhydrochlorid: Inkorrekt deklarierter Einwaagekorrekturfaktor auf Analysenzertifikat

AMK / Die Firma Fagron GmbH & Co. KG informiert über eine nicht korrekte Deklaration des Einwaagekorrekturfaktors auf dem beiliegenden Analysenzertifikat des Rohstoffs Clindamycinhydrochlorid (PZN 08556464, 08556470, 08556493 und 08556524).
Bei den betroffenen Chargen **22A31-F04-381644, 22A31-F04-381645, 22A31-F04-381646, 22A31-F04-382349, 22A31-F04-382350, 22A31-F04-382351, 22A31-F04-383139 und 22A31-F04-383140** lautet der korrekte Einwaagekorrekturfaktor **1,052**.
Das Analysenzertifikat mit korrekt deklariertem Korrekturfaktor zu allen Packungsgrößen mit der Charge 22A31-F04 kann über die Website der Firma abgerufen werden.
Die Qualität des Rohstoffs sei nicht beeinflusst, daher erfolgt laut Firma kein Rückruf.
Die Kontaktdaten der Firma können dem Informationsbrief auf der AMK-Website entnommen werden. /

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

www.fagron.de
Abgerufen am 03.01.2023

Monographien des Ph. Eur.

10.0/1884

Ph. Eur. Ausgabe

Ph. Eur. Nummer

Carbimazol[1)]

Carbimazolum

Link zu weiteren Informationen zum Text (z.B. EDQM Knowledge Database, in der u.a. auch Informationen zu Textrevisionen abrufbar sind) für Smartphones/Tablets mit geeigneter DataMatrix-Code-Reader-App

$C_7H_{10}N_2O_3S$ *M*r 186,2

CAS Nr. 22232-54-8

CAS Nummer

CAS = Chemical Abstracts Service

Definition

Ethyl(3-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-1-carboxylat)

Chemische Bezeichnung entsprechend den IUPAC-Regeln

IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry

Gehalt: 98,0 bis 102,0 Prozent (getrocknete Substanz)

♦ **Eigenschaften**

Aussehen: weißes bis gelblich weißes, kristallines Pulver

Löslichkeit: schwer löslich in Wasser, löslich in Aceton und in Ethanol 96 % ♦

Zur Bedeutung der gefüllten und offenen Rauten siehe Allgemeiner Text „5.8 Harmonisierung der Arzneibücher"

Monographien des Ph. Eur.

Prüfung auf Identität

1: B
2: A, C

A. Schmelztemperatur (2.2.14): 122 bis 125 °C

B. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Probenvorbereitung: Presslinge

Vergleich: Carbimazol *CRS*

C. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Untersuchungslösung: 10 mg Substanz werden in Dichlormethan *R* zu 10,0 ml gelöst.

Referenzlösung: 10 mg Carbimazol *CRS* werden in Dichlormethan *R* zu 10,0 ml gelöst.

Platte: DC-Platte mit Kieselgel F_{254} *R*

Fließmittel: Aceton *R*, Dichlormethan *R* (20:80 *V/V*)

Auftragen: 10 µl

Laufstrecke: 3/4 der Platte

Trocknen: 30 min lang an der Luft

Detektion: im ultravioletten Licht bei 254 nm

Ergebnis: Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Lage und Größe dem Hauptfleck im Chromatogramm der Referenzlösung.

Prüfung auf Reinheit

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 5,0 mg Substanz werden in 10,0 ml einer Mischung von 20 Volumteilen Acetonitril *R* und 80 Volumteilen Wasser *R* gelöst. *Die Lösung muss innerhalb von 5 min nach Herstellung verwendet werden.*

Die Anwendung der 1. und der 2. Identifikationsreihe ist im Kapitel „1 Allgemeine Vorschriften" definiert.

Referenzstandards sind beim EDQM erhältlich (siehe http://crs.edqm.eu).

Reagenzien werden im Kapitel 4 beschrieben.

Weitere Informationen zu bestimmten Reagenzien unter „Knowledge Database" (http://go.edqm.eu/knowledge)

Vertikale Linien am Textrand zeigen Textpassagen an, die geändert wurden.

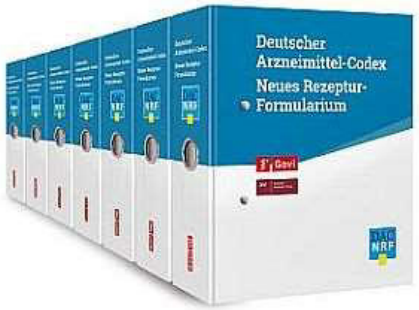
Horizontale Balken zeigen gestrichene Textpassagen an.

Verweis auf ein Allgemeines Kapitel

MUSTER

DAC/NRF-Monographien

- Für pharmazeutische Ausgangsstoffe ohne Monographien in den Arzneibüchern (AB)
- Monographien ähnlich denen der AB aufgebaut
- Zusätzliche Angaben zu: Anwendungsgebieten, Dosierung, Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Pharmakologie



Bildquelle: BfArM

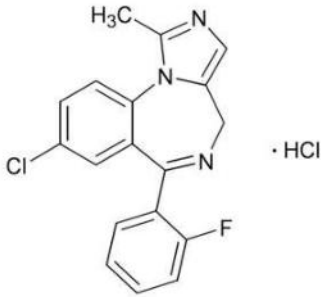
Monographien des DAC

DAC/NRF › DAC-Monographien › M › M-135 Midazolamhydrochlorid

M-135
Stand: 2015-1

Midazolamhydrochlorid

Midazolami hydrochloridum



$C_{18}H_{14}Cl_2FN_3$ M_r: 362,2

$C_{18}H_{13}ClFN_3$; HCl M_r: 325,8; 36,46

Definition

Midazolamhydrochlorid enthält mindestens 98,5 und höchstens 101,5 Prozent 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-hydrochlorid, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Synonyme: Midazolamum hydrochloricum

Chlorhydrate de midazolam (franz.); Midazolam Hydrochloride (engl.); 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine hydrochloride (IUPAC); 23 124 (ASK); CID 43 032 (PubChem); EC-Nr.: 261 – 776 – 6; CAS-Nr.: 59 467 – 96 – 8 .

Eigenschaften

Aussehen:

weißes bis fast weißes, feinkristallines Pulver.

Die Substanz hat ein Absorptionsmaximum bei 220 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ etwa 950), gemessen an einer Lösung (5 mg · L^{-1}) in Methanol.

Die Substanz schmilzt oberhalb von 289 °C unter Zersetzung.

Die pK_a-Werte betragen 6,2 und 1,7.

Löslichkeit

Salzsäure (0,1 mol · L^{-1})	wenig löslich
Ethanol 96 %	wenig löslich

Monographien des DAC

Prüfung auf Identität

1. B, D.
2. A, C, D.

A. Die Lösung von 0,2 g Substanz in 10 mL Wasser R wird nach Zusatz von 1 mL Ammoniak-Lösung R 2-mal mit je 10 mL Ethylacetat R ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat R getrocknet, filtriert und anschließend zur Trockne eingedampft. Der aus 10 mL Hexan R umkristallisierte Rückstand hat nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C eine Schmelztemperatur (2.2.60) von 161 bis 164 °C.
B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der IR-Spektroskopie (2.2.24) durch Vergleich des Spektrums der Substanz mit dem von Midazolamhydrochlorid R-DAC.
C. In den bei der Prüfung auf Reinheit „Verunreinigung C" erhaltenen Chromatogrammen der Untersuchungslösung II und der Referenzlösung I tritt jeweils ein Hauptfleck mit dem gleichen Rf-Wert und der gleichen Intensität auf.
D. 20 mg Substanz geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (2.3.1).

A: Schmelz-punkt

B: IR

Prüfung auf Reinheit

1. **Aussehen der Lösung:** Die Lösung von 0,15 g Substanz in 15 mL Salzsäure (0,1 mol · L^{-1}) muss klar (2.2.1) sein und darf nicht stärker gefärbt (2.2.2, Methode II) sein als die Farbvergleichslösung G_6.
2. **pH-Wert (2.2.3):** 40 mg Substanz werden in 20 mL kohlendioxidfreiem Wasser R gelöst. Der pH-Wert dieser Lösung muss zwischen 3,7 und 4,7 liegen.
3. **Verwandte Substanzen:** Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29).
   Untersuchungslösung: 25,0 mg Substanz werden in Methanol R zu 50,0 mL gelöst.
   Referenzlösung I: 1,0 mL Untersuchungslösung wird mit Methanol R zu 100,0 mL ergänzt. 1,0 mL dieser Lösung wird mit Methanol R zu 10,0 mL ergänzt.
   Referenzlösung II: Der Inhalt einer Durchstechflasche mit Midazolam zur Eignungsprüfung CRS (mit den Verunreinigungen A, B, E, G und H) wird in 2,0 mL Methanol R gelöst.
   Die Chromatographie kann folgendermaßen durchgeführt werden:

Säule

Material: rostfreier Stahl.
Abmessungen: Länge 0,25 m, innerer Durchmesser 4 mm.
Stationäre Phase: nachsilanisiertes, octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm).

Elution

Mobile Phase: Mischung aus 44 Volumteilen einer wässrigen Lösung von Ammoniumacetat R (7,7 g · L^{-1}) und Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung R (10 mL · L^{-1}), deren pH-Wert (2.2.3) mit Essigsäure 99 % R auf 5,3 eingestellt wird, und 56 Volumteilen Methanol R.
Durchflussrate: 1,0 mL · min^{-1}.

Untersuchungsbedingungen

Detektor: Spektrometer bei einer Wellenlänge von 254 nm.
Aufgabesystem: Probenschleife.
Injektionsvolumen: je 20 µL.
Aufzeichnung: Das Chromatogramm der Untersuchungslösung wird für die 2,5fache Dauer der Retentionszeit des Midazolamhydrochlorid aufgezeichnet.

DAC – Alternative Identifizierung von Ausgangsstoffen

DAC/NRF › Alternative Identifizierung › M › Midazolamhydrochlorid DAC

Stand: 2021-2

Midazolamhydrochlorid *DAC*

Aussehen:

weißes bis fast weißes, feinkristallines Pulver.

Prüfvorschrift

Es werden die Prüfungen A und B durchgeführt.

A. **Dünnschichtchromatographie (DAC-Probe 11)**
Untersuchungslösung: 5 mg Substanz werden in 5 mL Methanol *R* gelöst.
Referenzlösung: 5 mg Midazolamhydrochlorid, dessen Identität nachgewiesen ist, werden in 5 mL Methanol *R* gelöst.

Untersuchungsbedingungen

Stationäre Phase: DC-Platte mit Kieselgel F_{254} *R*.
Auftragevolumen: je 2 µL, punktförmig.
Fließmittel: Mischung aus 68 Volumteilen Ethylacetat *R*, 17 Volumteilen Methanol *R*, 13 Volumteilen Wasser *R* und 2 Volumteilen Essigsäure 99 % *R*.
Laufstrecke: 6 cm.

Detektion und Auswertung

Die Platte wird an der Luft getrocknet und im UV 254 ausgewertet.
In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung tritt im mittleren Drittel jeweils ein Fleck mit dem gleichen R_f-Wert und der gleichen Intensität auf.

B. **Chlorid**
Die Lösung von 20 mg Substanz in 2 mL Wasser *R* wird mit 0,1 mL verdünnter Salpetersäure *R* und 0,4 mL Silbernitrat-Lösung *R1* versetzt. Nach dem Umschütteln und Stehenlassen entsteht ein sich zusammenballender, weißer Niederschlag.

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Mindestangaben auf dem Prüfzertifikat für Ausgangsstoffe (§6 (3) ApBetrO):

- Bezeichnung des Ausgangsstoffes (mit Referenz auf Monographie)
- Charge
- Angewandte Prüfvorschrift mit Spezifikationen
- Ergebnisse der Prüfung mit Analysenwerten
- Angabe, dass der Ausgangsstoff der Spezifikation entspricht
- (Verfall- bzw. Retestdatum)
- Datum der Prüfung
- für die Prüfung verantwortliche Person
- *Wirkstoffe*: Bestätigung der GMP-konformen Herstellung (§11 (2) ApBetrO)

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Zertifikat i.O.?

Audor Pharma GmbH

Analysenzertifikat

Triamcinolonacetonid mikronisiert

Lieferant / Hersteller:	Audor Pharma GmbH, Michael-Bauer-Straße 20, 93138 Lappersdorf Tel.: +49 (0) 941/2 92 49, Fax: +49 (0) 941/2 92 64 E-Mail: info@audor.de www.audor.de
Chargenbezeichnung:	AP NET180403 T

Analysenzertifikat (gem. § 6 (3) ApBetrO)

Parameter	**Spezifikation Ph. Eur. 9.0****	**Ergebnisse**
Eigenschaften		
Aussehen und Farbe	weißes bis fast weißes, kristallines Pulver	entspricht
Löslichkeit	praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Ethanol 96 %	entspricht
Polymorphie (5.9)	Die Substanz zeigt Polymorphie	
Identität		
IR- Spektrum (2.2.24)	Vergleich mit Referenzspektrum	entspricht
		entspricht
HPLC (2.2.29) s. Gehaltsbest.	t_R muss mit Vgl.-Substanz übereinstimmen	Quarcus Lab. B-9030 Mariakerke
Reinheit		
Spezifische Drehung (2.2.7) berechnet auf die getrocknete Substanz	+110° bis +117°	+ 114°*
Verwandte Substanzen (2.2.29)	Verunreinigung B: ≤ 0,2 %	0,06 %*
	Verunreinigung C: ≤ 0,15 %	< 0,06 %*
	Nicht spezifizierte Verunreinigungen je ≤0,10%	entspricht *
	Summe aller Verunreinigungen ≤ 0,5 %	0,06 %*
Wasser nach K. F. (2.5.12)	≤ 2,0 % mit 0,500 g Substanz bestimmt	1,1 %*
Lösungsmittel-Rückstände (Ph. Eur. Allg. Texte 5.4)	Chloroform ≤ 60 ppm	n.n. #*
	Methanol ≤ 3000 ppm	35 ppm*
	Dimethylformamid ≤ 880 ppm	99 ppm*
Korngröße	mikronisiert	entspricht *
Gehalt		
HPLC (2.2.29) berechnet auf getrocknete Substanz	97,5 – 102.0 %	99,2 %*

Einwaagekorrekturfaktor EWK: f = 1,019

Herstelldatum: 04/2018; GMP konform gem. § 11 ApBetrO

* Herstellerangaben

Retest: 04/2023

n.n.=nicht nachweisbar

Hersteller: Tianjin Tianyao Pharm. Co. Ltd., No.19, Xinye 9th Street, Tianjin, 300462, China

Lagerungshinweis: Dicht verschlossen, vor Licht geschützt

** Die Substanz wurde nach anerkannten, pharmazeutischen Regeln geprüft und weist die erforderliche Qualität nach den derzeit geltenden Arzneibüchern/Pharmakopöen, sowie eigenen und Herstellerangaben auf.

Audor Pharma GmbH Lappersdorf, 14.03.2019	Dr. Stefan Bär Leiter der Qualitätssicherungseinheit QK

Prüfprotokoll

Interne Ch.-B.:
Bearbeiter/Prüfdatum:
Ergebnis der Prüfung:
Bemerkungen

Freigabe durch Apothekerin/Apotheker Datum Unterschrift

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

???

tätsprüfung zur Frei-
gabe und Feststellung
der ordnungsgemä-
ßen Qualität nach § 6
ApBetrO nicht ausrei-
chend!

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Frage: Gebindeweise Identitätsprüfung notwendig?

???

Primärpackmittel

Prüfung von Primärpackmittel (§6 (2) und §11 ApBetrO; BAK-LL Primärpackm.):

Vereinfachte Prüfverfahren in der Apotheke zulässig:

- Feststellung der Identität (Beschreibung im Katalog oder Internetauftritt)
- Prüfung auf Fertigungsqualität und sichtbare Verunreinigungen
- Vorhandensein bzw. Kontrolle des Prüfzertifikats
- Beurteilung/Abgleich der Angaben auf dem Prüfzertifikat

Primärpackmittel

Angaben auf Prüfzertifikaten für Primärpackmittel (BAK-LL Primärpackm.):

- Bezeichnung des Primärpackmittels, ggf. einschließlich der Artikelnummer
- Nenngröße/-volumen
- Chargenbezeichnung bzw. Produktionsdatum
- pharmazeutisch relevante Prüfkriterien, -verfahren, z. B. Ph. Eur., DAC, USP
- Prüfergebnisse und Angabe der erforderlichen Qualität (Akzeptanzkriterien)
- Datum der Prüfung
- Name des für die Prüfung/Freigabe Verantwortlichen
- Autorisierte/r Institution/Funktionsbereich des für die Prüfung Verantwortlichen
- Zertifizierung des Herstellerbetriebs nach DIN EN ISO 15378:2018-04 (oder vergleichbarer Qualitätsstandard)

Einwaagekorrekturfaktor

- Relevant für Wirkstoffe und Konservierungsstoffe
- Empfohlen wird Anpassung der Einwaage ab $f_{Einwaagekorrektur} \geq 1{,}02$ (entspricht Gehaltsminderung > 2 %) bzw. nach Risikobewertung $f_{Einwaagekorrektur} \leq 0{,}90$ (entspricht > 10% Mehrgehalt)
- Ermittlung am besten mittels DAC/NRF-Rechenhilfe

Arzneibuch-Monographientitel / Substanz anderer Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel	Arzneibuch; ggf. Stand der Monographie	Strukturformel (x) wie Monographientitel (–) ohne abweichend vom Titel	Summenformel (falls nicht in Titel angegeben: in eckige Klammern gesetzt)	A_r bzw. M_r	Definition des Wirkstoffes (x) wie Monographientitel (–) ohne abweichend vom Titel	Gehalt [%] sofern nicht anders angegeben; andernfalls [g/L] oder [µg/mg]	Gehalt bezogen auf (gS) getrocknete Substanz (wS) wasserfreie Substanz (S) Substanz	c_s nominal, c_s^* nominal [%], [g/L], [mg/mL], [µg/mg]	Gehaltsbestimmung bezogen auf	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] höchstens bzw. von ... bis	Gehalt [%], [g/L], [µg/mg] laut Prüfzertifikat	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] laut Prüfzertifikat	Einwaagekorrekturfaktor f; Bezug auf jeweilige Wirkform beachten
Acetylcystein	Ph. Eur. 10	x	$C_5H_9NO_3S$	163,2	x	98–101	gS	100	$C_5H_9NO_3S$	1			
Acetylsalicylsäure	Ph. Eur. 10	x	$C_9H_8O_4$	180,2	x	99,5–101	gS	100	$C_9H_8O_4$	0,5	99	1	1,020
Aciclovir	Ph. Eur. 10	x	$C_8H_{11}N_5O_3$	225,2	x	98,5–101	wS	100	$C_8H_{11}N_5O_3$	6			
Alanin	Ph. Eur. 10	x	$C_3H_7NO_2$	89,1	x	98,5–101	gS	100	$C_3H_7NO_2$	0,5			
Albendazol	Ph. Eur. 10	x	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	265,3	x	99–101	gS	100	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	0,5			
Alfatradiol	DAC 2019/1	x	$C_{18}H_{24}O_2$	272,4	x	97–102	gS	100	$C_{18}H_{24}O_2$	0,5			
Allantoin	Ph. Eur. 10	x	$C_4H_6N_4O_3$	158,1	x	98,5–101	S	100	$C_4H_6N_4O_3$	0,1		–	

Siehe NRF I.2.1.1

Nachprüfungen

Frage: Verlängerung der Verwendbarkeit durch Nachprüfung möglich?

???

Sonderfälle

Frage: Sind Kosmetika und Medizinprodukte als Ausgangsstoffe zur Arzneimittelherstellung zulässig?

???

Sonderfälle

Frage: Ist die Verwendung anderer, Ausgangsstoffe in nicht pharmazeutischer Qualität bzw. nicht GMP-konform hergestellter Wirkstoffe zulässig?

???

Verfahren bei Qualitätsmängeln

- Herstellerbedingte Qualitätsmängel sind unverzüglich der zuständigen Behörde zu melden (§21 (3) ApBetrO) sowie der AMK der Deutschen Apotheker (Berufsordnungen der Länder)

Bericht über Verdachtsfälle auf Qualitätsmängel von Arzneimitteln

AMK ARZNEIMITTEL KOMMISSION der Deutschen Apotheker

Die Verpflichtung nach § 21 Nr. 3 ApBetrO bleibt unberührt.

Speichern | per E-Mail versenden | Drucken

AMK-Eingangsvermerk

An die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Heidestraße 7 • 10557 Berlin
Telefax : 030 40004-553 • Telefon: 030 40004-552
E-Mail : amk@arzneimittelkommission.de
Internet : www.arzneimittelkommission.de

Arzneimittel[2]: Genaue Bezeichnung	Packungsgröße
Darreichungsform	PZN
Pharmazeutischer Unternehmer	Bezogen von
Verwendbar bis	Bezugsdatum
Chargen-Bezeichnung[3]: auf Faltschachtel und innerem Behältnis stimmen überein ☐ ja ☐ nein	Anbruch bzw. vom Patienten zurückgegeben ☐ ja ☐ nein Anbruchsdatum: . .
Beanstandung der pharmazeutischen Qualität[4] *z.B. Deklaration, Verpackungsfehler, mechanischer Defekt, Beschädigung der Oberfläche, Verdunstung, Zersetzung, Ver-*	**Welche Maßnahmen / Untersuchungen wurden in der Apotheke durchgeführt (Ergebnisse)?**[5]

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

Reinheitsprüfungen

- Im Rahmen des Apothekenbetriebes von eher geringerer praktischer Bedeutung
- Bei Ausgangsstoffen mit validen Zertifikaten → nur Identitätsprüfung notwendig → Rückgriff auf Zertifikatsdaten zu Verunreinigungen möglich. Abgleich ihrer Konformität mit der jeweiligen Monographie
- Profil an Verunreinigungen ergibt sich aus Syntheseverfahren und ggf. Abbauverhalten
- Zahlreiche Rückrufe der vergangenen Jahre belegen Komplexität bezüglich der Reinheit

Jahr	Wirkstoffe	Verunreinigung
2018	Sartane	Nitrosamine
2019	Ranitidin	Nitrosamine
2019	Metformin	Nitrosamine
2021	Valsartan, Irbesartan und Losartan	Azido-Verunreinigung

Deutscher Apotheker Verlag

https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/12/06/valsartan-ranitidin-metformin-und-jetzt/chapter:2

https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/07/14/valsartan-irbesartan-

Reinheitsprüfungen

Praxisrelevante Reinheitsprüfungen:

- **Gereinigtes Wasser** (Aqua p.) / **Wasser für Injektionszwecke** (WFI)
  - Nitrat (≤ 0,2 ppm)
  - Aluminium (≤ 10 ppb) → nur wenn zur Herstellung von Dialyselösungen
  - Bakterien-Endotoxine (≤ 0,25 I.E./ml) → Aqua p.: nur wenn zu Herstellung von Dialyselösungen ohne weiteres Verfahren zur Beseitigung

Destille zur WFI-Erzeugung
Klinik-Apotheke UKD

Reinheitsprüfungen

Praxisrelevante Reinheitsprüfungen:

- **Luft zur medizinischen Anwendung**
  - CO_2 (≤ 500 ppm (V/V))
  - CO (≤ 5 ppm (V/V))
  - Öl (≤ 0,1 mg * m^{-3})
  - SO_2 (≤ 1 ppm (V/V)
  - NO / NO_2 (≤ 2 ppm (V/V)
  - Wasserdampf (≤ 67 ppm (V/V) bzw. 870 ppm (V/V)*)

* bei vor-Ort-Produktion mit behördlicher Genehmigung, Druck ≤ 10 bar und Temperatur ≥ 5°C)

Erzeugungsanlage medizin. Druckluft UKD sowie deren Beprobung

Gliederung Analytik

1) Rechtliche Rahmenbedingungen
2) Prüfung von Ausgangsstoffen
3) Inprozesskontrollen
4) Prüfung von Defekturarzneimitteln
5) Instrumentelle Analytik
6) **Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Was ist anders? - Rechtsgrundlagen

	Apothekenbetrieb	Herstellungsbetrieb nach §13 AMG
Gesetzliche Grundlagen	Arzneimittelgesetz	
	Apothekengesetz	IMP*: Clinical Trials Regulation (CTR) VO(EU) 536/2014
Maßgebliche Verordnungen	Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungs-verordnung (AMWHV) IMP*: Deleg. VO (EU) 2017/1569
Maßgebliche Leitlinien	Leitlinien der Bundesapotheker-kammer	GMP-Leitfaden Teil I nebst Anhängen IMP*: Detailed Commission guideline on GMP for IMP

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Was ist anders? - Verantwortlichkeiten

	Apothekenbetrieb	Herstellungsbetrieb nach §13 AMG
Freigabe von Ausgangs-stoffen / Packmitteln	Apotheker. Finale Verantwortung des Apothekenleiters für die ordnungsgemäße Qualität	Leiter der Qualitätskontrolle. Muss von der Herstellung unabhängig sein (§12 (1) AMWHV bzw. Art. 10 (1) Deleg. VO (EU) 2017/1569*
Durchführung analytischer Prüfungen	Pharmazeutisches Personal	Adäquat ausgebildetes, geschultes Personal
‚Markt'-Freigabe von Produkten	Apotheker	Sachkundige Person (Qualified Person, QP) nach § 15 AMG

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Was ist anders? – Wichtige Anforderungen für die Qualitätskontrolle

- Höhere Anforderungen an Dokumentation und Datenintegrität (Schulungen, Benutzerrechte an Analysengeräten, Data Integrity, Audit trail, Laborbücher) (§10 AMWHV bzw. Artikel 8 Deleg. VO (EU) 2017/1569*)
- Höhere Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstungen. Z.B. Gerätekalibrierung und -qualifizierung (Kapitel 1 und Annex 15 EU-GMP-Leitfaden bzw. Kapitel 4 Detailed Commission guideline on GMP for IMP*)
- Höhere Anforderungen an Validierung u.a. Reinigungsvalidierung (Annex 15 EU-GMP-Leitfaden bzw. Kapitel 4 Detailed Commission guideline on GMP for IMP*)

* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Was ist anders? – Wichtige Anforderungen für die Qualitätskontrolle

- Lieferantenqualifizierung ggf. -auditierung Pflicht (§11 AMWHV bzw. Kapitel 2 Detailed Commission guideline on GMP for IMP*)
- Vorgaben zu Referenzproben und Rückstellmustern müssen beachtet werden (EU-GMP-Leitfaden Anhang 19 bzw. Art. 11 Deleg. VO (EU) 2017/1569 sowie Kapitel 7 Detailed Commission guideline on GMP for IMP*)
- Änderungskontrolle (Change Control) bei relevanten Änderungen (Kapitel 1 EU-GMP-Leitfaden & Annex 15)
- Abweichungsmanagement (Deviationmanagement inkl. Out Of Specification, Out Of Trend, Out Of Expectations-Untersuchungen) (Kapitel 1 & 6 EU-GMP-Leitfaden)

Deutscher Apotheker Verlag

ADKA

* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

Quellen

- Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“ sowie der entsprechende Kommentar (Stand: 09.05.2023)
- Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“ sowie der entsprechende Kommentar (Stand: 09.05.2023)
- Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.): Tabellen für die Rezeptur (2022)
- Arzneimittelgesetz
- Apothekenbetriebsordnung
- AMWHV
- EU-GMP-Leitfaden, Teil I inkl. Anhängen
- EU-Clinical Trial Regulation (CTR, VO (EU) 536/2014) mit Durchführungsvorschriften