

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Analytik, Teil 1: Recht, analytische Prüfungen

Dr. Sperling, 25.11.2024



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	Erfassungsmittels
Qualität	Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach <u>Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften</u> 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 / Pharmakovigilanz

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)



F. Sperling 25.11.2024 6

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?



F. Sperling 25.11.2024 7

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 11.4**

- 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



F. Sperling 25.11.2024 15

Amtliche Arzneibücher

Deutsches Arzneibuch (DAB)

- durch die Deutsche Arzneibuch-Kommission erarbeitet
- Regeln des Ph. Eur. ersetzen 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



F. Sperling 25.11.2024 16

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)



F. Sperling 25.11.2024 17

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

F. Sperling 25.11.2024 18



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

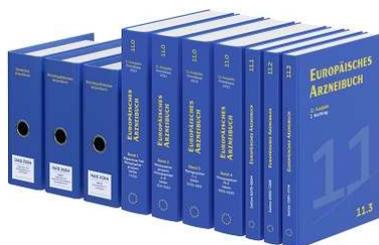


Bildquelle: BfArM

F. Sperling 25.11.2024 19

Grundregeln der Arzneibücher

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



F. Sperling 25.11.2024 20

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



F. Sperling 25.11.2024 23

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



F. Sperling 25.11.2024 24

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.:
- Eigenschaften (5.11):
 - 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	

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, **2.1.7**: Waagen für analyt. Zwecke)

2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie, 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 Titrationsen



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, Wertbestimmungen

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



F. Sperling 25.11.2024 39

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	β-Acetyldigoxin CRS	2	50 mg	1	See leaflet C ₂₂ H ₃₄ O ₁₅	2168	+5°C/-3°C	A1A		79 €
Y0000642	β-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



F. Sperling 25.11.2024 40

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 <i>Escherichia coli</i> (1 g oder 1 ml)
Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10^2	10^1	Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i> (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 <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g oder 1 ml) sowie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g oder 1 ml)

TAMC: total aerobic microbial count = Gesamtanzahl aerober Mikroorganismen

TYMC: total combined yeast/moulds count = Gesamtanzahl an Hefen und Schimmelpilzen



F. Sperling 25.11.2024 43

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



F. Sperling 25.11.2024 44

Exkurs - Endotoxinprüfung



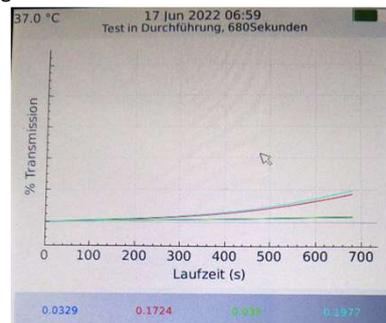
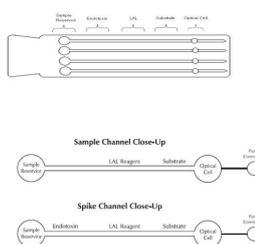
- Endotoxine = Lipopolysaccharide aus Zellwänden gramnegativer Bakterien: Pyrogene bei parenteraler Gabe = unerwünscht mit Grenzwerten laut Ph. Eur.
- Klinik-Apo: Bestimmung mittels Kinetisch-chromogene Methode über Limulus-Amöbozyten-Lysat-Fertigkartuschen auf dem Gerät nextgen-PTS
- Pro Kartusche (Preis: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



Pfeilschwanzkrebs
Bildquelle: wikipedia



PTS™ Cartridge Diagram



Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5.5 Ethanoltablelle

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



F. Sperling 25.11.2024 48

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 Defekturarmittel



F. Sperling 25.11.2024 49

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 Rezepturarmitteln
- 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?



2024

29.02.2024

Informationsbrief

Die Fagron GmbH & Co. KG informiert über nicht korrekte Angaben des Einwaagekorrekturfaktors auf den Gebinden bei folgenden Rohstoffen:

Rohstoff	Charge	PZN	korrekter Einwaagekorrekturfaktor
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	23A21-B02-225362	08558983	1,002

Die entsprechend korrigierten Analysenzertifikate stehen zu allen Packungsgrößen über die Webseite „Fagron.de“ zum Download zur Verfügung.

Da die Angabe des Einwaagekorrekturfaktors die Qualität des Rohstoffs nicht beeinflusst erfolgt kein Rückruf. Bitte nehmen Sie daher keine Rücksendung vor.



F. Sperling 25.11.2024 56

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

AMK

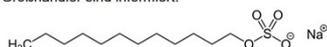
21/29

Chargenrückruf

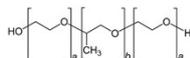
Natriumdodecylsulfat
100 g
Ch.-B.: 20003867002

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

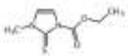


Poloxamer 407



Monographien des Ph. Eur.

Carbimazol¹⁾
Carbimazolum



$C_7H_{10}N_2O_2S$ M, 186,2
CAS Nr. 22232-54-8

Definition
Ethyl(3-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylat)
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 % ♦

10.0/1894
Ph. Eur. Ausgabe
Ph. Eur. Nummer
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
CAS Nummer
Chemische Bezeichnung entsprechend den IUPAC-Regeln
Zur Bedeutung der gefüllten und offenen Rauten siehe Allgemeiner Text „5.8 Harmonisierung der Arzneibücher“

Deutsche Apotheker- und Ärztebund

F. Sperling 25.11.2024 61

CAS = Chemical Abstracts Service

IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry

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 F₂₅₄ R
Fließmittel: Aceton R, Dichlormethan R (30:80 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.

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

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 verworfen werden.

MUSTE

Deutsche Apotheker- und Ärztebund

F. Sperling 25.11.2024 62

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



F. Sperling 25.11.2024 63

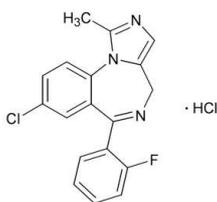
Monographien des DAC

Midazolamhydrochlorid

Midazolamhydrochlorid
Midazolam hydrochloridum

M.135

Stand: 2015-1



$C_{17}H_{14}Cl_2FN_3$ M: 362,2

$C_{17}H_{13}ClFN_3 \cdot HCl$ M: 325,8; 364,6

Definition

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

Synonyme: Midazolam 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 (ASX); CID 43 032 (PubChem); EC-Nr.: 251 - 776 - 6; CAS-Nr.: 59 467 - 95 - 8.

Eigenschaften

Aussehen:

weißes bis weißes, feinkristallines Pulver.

Die Substanz hat ein Absorptionsmaximum bei 220 nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$: etwa 930), gemessen in 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

Säure (0,1 mol · L⁻¹)

Ethanol 96 %

weng löslich

weng löslich



F. Sperling 25.11.2024 64

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 R_F-Wert und der gleichen Intensität auf.

D. 20 mg Substanz geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (2.3.1).

A: Schmelzpunkt

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 G₆.
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 aufzeichnet.



F. Sperling 25.11.2024 65

DAC – Alternative Identifizierung von Ausgangsstoffen

DAC/NRE > 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 F₂₅₄ 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.



F. Sperling 25.11.2024 66

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)



F. Sperling 25.11.2024 67

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Zertifikat i.O.?

Audor Pharma GmbH Analysenzertifikat		
Triamcinolonacetamid mikronisiert		
Lieferant / Hersteller:	Audor Pharma GmbH, Michael-Gasser-Straße 20, 63138 Leppensdorf Tel.: +49 (0) 94 12 92 49, Fax: +49 (0) 94 12 92 54 E-Mail: info@audor.de www.audor.de	
Chargenbezeichnung:	AP NET180403 T	
Analysenzertifikat (gem. § 6 (3) ApBetrO)		
Parameter	Spezifikation Ph. Eur. 8.6*	Ergebnisse
Eigenschaften		
Aussehen und Farbe	weißes bis fast weißes, kristallines Pulver	entspricht
Löslichkeit	praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Ethanol 95 %	entspricht
Polymorphie (5.9)	Die Substanz zeigt Polymorphie	
IR-Spektrum (2.2.24)	Vergleich mit Referenzspektrum	entspricht
HPLC (2.2.29) s. Gehaltsbest.	Im muss mit Vgl.-Substanz übereinstimmen	entspricht Quastelab. B-9000/Matakele
Reinheit		
Spezifische Drehung (2.2.7) berechnet auf die getrocknete Substanz	+110° bis +117°	+ 114**
Verwandte Substanzen (2.2.20)	Verunreinigung B: ≤ 0,2 %	0,06 %*
	Verunreinigung C: ≤ 0,15 %	< 0,09 %*
	Nicht-spezifizierte Verunreinigungen je ≤ 0,10% Summe aller Verunreinigungen ≤ 0,5 %	entspricht*
Wasser nach K. F. (2.5.12)	≤ 2,0 %, mit 0,500 g Substanz bestimmt	0,06 %*
Lösungsmittel-Rückstände (Ph. Eur. Alg. Texte 5.4)	Chloroform ≤ 60 ppm Methanol ≤ 3000 ppm Dimethylformamid ≤ 880 ppm mikronisiert	n.a. 38 ppm* 89 ppm* entspricht*
Gehalt		
HPLC (2.2.29) berechnet auf getrocknete Substanz	97,5 – 102,0 %	99,2 %*
Einwaagekorrekturfaktor EWK: f = 1,019		
Herstellungsdatum	04/2018; GMP konform gem. § 11 ApBetrO	Herstellungsdatum # n. n. nicht nachweisbar
Reisetag	04/2023	Hersteller: Tianjin Tianyao Pharm. Co. Ltd., No. 19, Xinye 9th Street, Tianjin, 300452, China
Lagerungshinweise: Dicht verschließen, 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 Leppensdorf, 14.03.2019	Dr. Stefan Ritz Leiter der Qualitätssicherungseinheit QK	<i>[Signature]</i>
Protokoll		
Interne Ch.-B.: Bearbeiter/Prüfdatum: Ergebnis der Prüfung: Bemerkungen		
Freigabe durch Apotheker/Apotheker Datum Unterschrift		



F. Sperling 25.11.2024 68

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

???



tatsprunung zur Freigabe und Feststellung der ordnungsgemäßen Qualität nach § 6 ApBetrO nicht ausreichend!

F. Sperling 25.11.2024 69

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Frage: Gebindeweise Identitätsprüfung notwendig?

???

71

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



F. Sperling 25.11.2024 73

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)



F. Sperling 25.11.2024 74

Einwaagekorrekturfaktor

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



Arzneibuch-Monographientitel / Substanz
andere(r) Bezug: mögliche Formen in
Verschreibung oder Rezepturformel

Arzneibuch-Monographientitel / Substanz andere(r) Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel	Arzneibuch: Igr. Stand der Monographie	Strukturformel (y) Monographientitel (-) ohne abweichend vom Titel	Summenformel (falls nicht in Titel angegeben; in eckige Klammern gesetzt)	A ₁ , bzw. M _r	Definition des Wirkstoffes (y) wie Monographientitel (-) ohne abweichend vom Titel	Gehalt [%] sofern nicht anders angegeben; andernfalls (g/L oder µg/ml)	Gehalt bezogen auf (GS) getrocknete Substanz (WS) wasserfreie Substanz (S) Substanz	c ₁ nominal, c ₂ nominal [%, (g/L), (mg/ml), (µg/ml)]	Gehaltsbestimmung bezogen auf	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] höchstens bzw. von ... bis	Gehalt [%], (g/L), (µg/ml) laut Prüfzettel	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] laut Prüfzettel	Einwaagekorrekturfaktor f; Bezug auf jeweilige Windom. brauchen
Acetylcystein	Ph. Eur. 10 x	x	C ₂ H ₅ NO ₂ S	163,2	x	98–101	gS	100	C ₂ H ₅ NO ₂ S	1			
Acetylsalicylsäure	Ph. Eur. 10 x	x	C ₉ H ₈ O ₄	180,2	x	99,5–101	gS	100	C ₉ H ₈ O ₄	0,5	99	1	1,020
Aciclovir	Ph. Eur. 10 x	x	C ₈ H ₉ N ₅ O ₃	225,2	x	98,5–101	WS	100	C ₈ H ₉ N ₅ O ₃	6			
Alanin	Ph. Eur. 10 x	x	C ₃ H ₇ NO ₂	89,1	x	98,5–101	gS	100	C ₃ H ₇ NO ₂	0,5			
Albendazol	Ph. Eur. 10 x	x	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	265,3	x	99–101	gS	100	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	0,5			
Alfatradiol	DAC 2019/1 x	x	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	272,4	x	97–102	gS	100	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	0,5			
Allantoin	Ph. Eur. 10 x	x	C ₄ H ₆ N ₂ O ₃	158,1	x	98,5–101	S	100	C ₄ H ₆ N ₂ O ₃	0,1			



Siehe NRF I.2.1.1

F. Sperling 25.11.2024 75

Nachprüfungen

Frage: Verlängerung der Verwendbarkeit durch Nachprüfung möglich?

???



F. Sperling 25.11.2024 76

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



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

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

Speichern	AMK-Eingangsvermerk
per E-Mail versenden	
Drucken	

Arzneimittel <input type="checkbox"/> : Genaue Bezeichnung Darreichungsform Pharmazeutischer Unternehmer Verwendbar bis Chargen-Bezeichnung <input type="checkbox"/> auf Faltschachtel und innerem Behältnis stimmen überein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Packungsgröße PZN Bezogen von Bezugsdatum Anbruch bzw. vom Patienten zurückgegeben <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Anbruchsdatum: . . .
---	---



F. Sperling 25.11.2024 82

Beanstandung der pharmazeutischen Qualität
 z.B. Deklaration, Verpackungsfehler, mechanischer Defekt,
Welche Maßnahmen / Untersuchungen wurden in der Apotheke durchgeführt (Ergebnisse)?

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



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

F. Sperling 25.11.2024 83

<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 ($\leq 0,2$ ppm)
 - Aluminium (≤ 10 ppb) → nur wenn zur Herstellung von Dialyselösungen
 - Bakterien-Endotoxine ($\leq 0,25$ 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 ($\leq 0,1$ 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 $\geq 5^\circ\text{C}$



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 Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) IMP*: Deleg. VO (EU) 2017/1569
Maßgebliche Leitlinien	Leitlinien der Bundesapothekerkammer	GMP-Leitfaden Teil I nebst Anhängen IMP*: Detailed Commission guideline on GMP for IMP

Qualitätsprüfung im Rahmen der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Was ist anders? - Verantwortlichkeiten

	Apothekenbetrieb	Herstellungsbetrieb nach §13 AMG
Freigabe von Ausgangsstoffen / 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



* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

F. Sperling 25.11.2024 88

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)

F. Sperling 25.11.2024 89

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)



* Für klinische Prüfungen / Prüfpräparate (IMP)

F. Sperling 25.11.2024 90

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



F. Sperling 25.11.2024 91