

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Analytik – 3. Inprozesskontrollen; 4. Prüfung von Defekturarzneimitteln

Dr. Božena Büttner, 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

Inprozesskontrollen IPK

- Prüfungen, die während der Herstellung durchgeführt werden
- EU-GMP-Leitfaden Teil I:
 - Kontrollen im Verlauf der Produktion eines Arzneimittels zur Überwachung und gegebenenfalls Steuerung des Prozesses, um zu gewährleisten, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht
 - Die Überwachung der Umgebung oder der Ausrüstung kann auch als Teil der Inprozesskontrolle angesehen werden

IPK in der Krankenhausapotheke – Beispiele

Arzneimittel	Beispiel einer IPK
Salben/ Cremes	Messung der Temperatur beim Schmelzen von Ausgangsstoffen
Lösungen	Bestimmung des pH-Wertes nach Einstellung
Tabletten	Bestimmung der Restfeuchte des Granulates durch Massekontrolle nach Trocknung
Augentropfen	Filterintegrität nach erfolgter Filtration (Bubble-Point-Test)

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



B. Büttner 26.04.2023 6

Regulatorischer Hintergrund – ApBetrO + AMG

- § 1a (9) ApBetrO: Defekturarzneimittel
 - ist ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus an einem Tag in bis zu hundert abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird
 1. Defekturemäßig hergestellte Fertigarzneimittel
 2. Defekturemäßig hergestellte Zwischenprodukte/Bulkware
- § 21 AMG (2) 1.: Ausnahme von der Zulassungspflicht
 - Arzneimittel, die auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind



B. Büttner 26.04.2023 7

Regulatorischer Hintergrund – ApBetrO

- § 8 ApBetrO:
 - Herstellungsanweisung und –protokoll
 - Prüfanweisung und –protokoll
- **Prüfanweisung (PA)**
 - Angaben zur Probenahme
 - Angaben zur Prüfmethode
 - Angaben zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte
 - Freigabe durch Apotheker
- Eine PA wird vor der ersten Prüfung eines Defektur-AM erstellt und anlassbezogen bzw. regelmäßig aktualisiert



B. Büttner 26.04.2023 8

Regulatorischer Hintergrund – ApBetrO

- **Prüfprotokoll (PP)**
 - Von der durchführenden Person anzufertigen
 - Bezeichnung, Chargenbezeichnung und Herstelldatum des Defektur-AM
 - Angabe der zugrundeliegenden PA
 - Datum der Prüfung
 - Prüfergebnis + dessen Bewertung
 - Freigabe durch verantwortlichen Apotheker
- Ein PP ist für die Prüfung jeder Defektur-AM-Charge anzufertigen



B. Büttner 26.04.2023 9

Regulatorischer Hintergrund – Arzneibücher

- Europäisches Arzneibuch Ph.Eur.
 - Allgemeingültige Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“
 - Für zulassungspflichtige und nicht zulassungspflichtige pharmazeutische Zubereitungen (z.B. Defektur); Prüfung nach Risikobeurteilung
 - Relevante Prüfungen in „Monographien zu Darreichungsformen“
- Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium DAC/NRF:
 - DAC Anlage J „Weitergehende Prüfung der Defekturarmittel“: Risikomanagement, Prüfmethode, Probenahme
 - Beispiele für PA einiger Defekturarmittel
- DAB, USP und weitere Arzneibücher
 - Weiterführende Literatur bei konkreten Fragestellungen



B. Büttner 26.04.2023 10

Regulatorischer Hintergrund – Leitlinien

- BAK-Leitlinien
 - Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarmittel: Beschreibung der Verfahrensweise
 - Arbeitshilfen
- Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands – Resolution (APD 2013):
 - Vorschlag zum Risikomanagement
 - Einstufung von Defektur-AM in vier Risikostufen



B. Büttner 26.04.2023 11

Regulatorischer Hintergrund – Leitlinien

- Resolution des Europarats CM/Res(2016)1
 - Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients
 - Konkrete Angaben zur Risikoeinstufung
- PIC/S GPP
 - PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of [Medicinal Products in Healthcare Establishments](#) PE 010-4 2014
 - u.a. Angaben zum Risikomanagement, Probenahme, Testung mit Verweis auf gültige Arzneibücher
 - Leitfaden für Inspektionen



B. Büttner 26.04.2023 12

Risikomanagement zur Festlegung des Prüfumfangs

- DAC Anlage J beschreibt drei Risikokategorien (DAC/NRF 2018-2):

Risikokategorie	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Risiko-beschreibung	Risikofaktoren in geringem Ausmaß vorhanden, Gefährdungspotential für Patienten sehr niedrig	Risikokriterien vorhanden, Gefährdungspotential besteht	Mehrere Risikokriterien vorhanden, signifikantes Gefährdungspotential



B. Büttner 26.04.2023 13

Risikomanagement zur Festlegung des Prüfumfangs

- Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands vier Risikokategorien (APD 2013):
 - Niedriges, mittleres, hohes und sehr hohes Risiko
 - Vergleich der Modelle (gem. Ziegler, A (2014). *Defektur* (1.Aufl.) DAV):

Stufenmodell DAC/NRF Anlage J	Niedriges Risiko		Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Stufenmodell der APD	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko



B. Büttner 26.04.2023 14

Risikoanalyse - Einflussfaktoren

	„Pharmazeutische Zubereitungen“ Ph.Eur.	Resolution CM/Res(2016) ¹	DAC Anlage J
pharmakologisch	1. Risiko einer Zubereitung für eine bestimmte Patientengruppe	1. Pharmakologischer Effekt des Wirkstoffes (Wirkstoffrisiken)	1. Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Dosierung, des toxikologischen Potentials und der Wirkstärke
pharmazeutisch	2. Qualität der Wirkstoffe und Hilfsstoffe 3. Herstellungsprozess 4. Umfang von Kontrollen 5. Stabilität der Zubereitung	2. Darreichungsform und Applikationsart 3. Produktionsmenge (jährlich) 4. Herstellungsprozess 5. Abgabe	2. Applikationsart und Darreichungsform 3. Herstellungsprozess 4. Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung



B. Büttner 26.04.2023 15

Risikoanalyse - Wirkstoff

- Einflussfaktoren: pharmazeutische Qualität, CMR-Eigenschaften, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Stabilität, Umwelttoxizität

1 = niedriges Risiko	- Wirkstoffe mit geringem Gefährdungspotential - Wirkstofffreie Zubereitungen
3 = mittleres Risiko	- Hohes Sensibilisierungspotential - Instabilität (Licht, Sauerstoff, Säuren, Basen, Temperatur) - Umwelttoxizität - Gefahrstoffeigenschaften (außer CMR)
5 = hohes Risiko	- Keine Arzneibuchkonformität - Kanzerogen, mutagen o. reproduktionstoxisch (CMR-Stoff) - Betäubungsmittel - Geringe therapeutische Breite bei vorliegender Applikationsart

Risikoanalyse – Applikationsart und Darreichungsform

1 = niedriges Risiko	- Zubereitungen zur kutanen Anwendung, zur Anwendung in der Mundhöhle und sonstige Zubereitungen zur topischen Anwendung - wirkstofffreie Stammzubereitungen
2 = niedriges Risiko	- Zubereitungen für die Behandlung am intakten Auge - Teemischungen
3 = mittleres Risiko	- nicht sterile Zubereitungen zur oralen, rektalen oder vaginalen Applikation - Wirkstoffhaltige Stammzubereitungen
4 = hohes Risiko	- Zubereitungen für die Behandlung am verletzten Auge - Inhalationszubereitungen - sterile Zubereitungen
5 = hohes Risiko	Parenteralia

Risikoanalyse – Herstellungsprozess

1 = niedriges Risiko	• Abfüllen
2 = niedriges Risiko	• Lösen und Mischen • Verdünnen
3 = mittleres Risiko	• Kapselherstellung • Gießen von Suppositorien • Tablettenherstellung
4 = hohes Risiko	• Aseptische Herstellung mit Sterilisation im Endbehältnis
5 = hohes Risiko	• Aseptische Herstellung

Risikoanalyse – Produktionsmengen und Abgabe

Produktionsmengen/ Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung:

- Berücksichtigung jährlicher Produktionsmengen und der Arzneiform
- Beispiel (modifiziert nach Ziegler 2014):

Flüssige Arzneiformen (AF) [Packungen]	Feste, oral applizierte AF [Stück]	Feste, rektal o. vaginal applizierte AF [Stück]	Halbfeste AF, Teemischungen [g]	Risiko
> 3 000	< 180 000	> 60 000	> 300 000	hoch
< 150	< 9 000	< 3 000	< 15 000	niedrig

Abgabe:

- Risiko steigt mit Abgabe außerhalb der Apotheke; in Krankenhausapotheken selten

Beispiele für Risikoeinstufungen

- Nutzung eines Zahlensystems zur Festlegung des Risikos
 - Einzelrisiken eingestuft von 1 = gering bis 5 = sehr hoch
 - Multiplikation einzelner Risikofaktoren ergibt Gesamtrisikopunktzahl
 - < 30 = niedriges Risiko; 30 – 100 = mittleres Risiko, > 100 = hohes Risiko
- Deskriptive Risikoeinstufung
 - Beschreibung der Entscheidungsgrundlage für jedes einzelne Defekturarzneimittel (z.B. tabellarisch)



B. Büttner 26.04.2023 20

Beispiele für Risikoeinstufungen

Zahlensystem zur Festlegung des Risikos nach Resolution CM/Res(2016)1¹; Ziegler, A (2014).
Defektur (1.Aufl.) DAV

Defekturarzneimittel	Jährliche Produktionsmenge	Applikationsart + Darreichungsform	Risiken des Wirkstoffs	Herstellungsprozess	Abgabe	Gesamtrisikopunktzahl	Risiko
Basiscreme DAC (Abfüllung)	1	1	1	1	1	1	niedrig
Hydrophile Betamethasonvalerat-Creme 0,1 % (NRF 11.37.)	1	1	5	2	1	10	niedrig
Clonidinhydrochlorid-Lösung 0,01 mg/ml/ 0,02 mg/ml (NRF 10.8)	1	3	3	2	1	18	niedrig
Paracetamol Zäpfchen 32,5 mg	1	3	3	3	1	27	niedrig
Hydrocortison Tabletten 1 mg	1	3	5	3	1	45	mittel
Morphinhydrochlorid Injektionslösung 50 mg/ml 10ml	2	5	5	4	1	200	hoch



B. Büttner 26.04.2023 21

Beispiele für Risikoeinstufungen

Zahlensystem zur Festlegung des Risikos unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren DAC Anlage J

Defekturarzneimittel	Arzneimittel-sicherheit	Applikationsart + Darreichungsform	Herstellungsprozess	Chargengröße + Häufigkeit	Gesamtrisikopunktzahl	Risiko
Basiscreme DAC (Abfüllung)	1	1	1	1	1	niedrig
Hydrophile Betamethasonvalerat-Creme 0,1 % (NRF 11.37.)	5	1	2	1	10	niedrig
Clonidinhydrochlorid-Lösung 0,01 mg/ml/ 0,02 mg/ml (NRF 10.8)	3	3	2	1	18	niedrig
Paracetamol Zäpfchen 32,5 mg	3	3	3	1	27	niedrig
Hydrocortison Tabletten 1 mg	5	3	3	1	45	mittel
Morphinhydrochlorid Infusionslösung 50 mg/ml 10ml	5	5	4	2	200	hoch



B. Büttner 26.04.2023 22

Beispiele für Risikoeinstufungen

Zahlensystem zur Festlegung des Risikos unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren DAC Anlage J

Defekturarzneimittel	Arzneimittel-sicherheit	Applikationsart + Darreichungsform	Herstellungsprozess	Chargengröße + Häufigkeit	Gesamtrisikopunktzahl	Risiko
Basiscreme DAC (Abfüllung)	1	1	1	1	1	niedrig
Hydrophile Betamethasonvalerat-Creme 0,1 % (NRF 11.37.)	5	1	2	1	10	niedrig
Clonidinhydrochlorid-Lösung 0,01 mg/ml/ 0,02 mg/ml (NRF 10.8)	3	3	2	2	36	mittel
Paracetamol Zäpfchen 32,5 mg	3	3	3	2	54	mittel
Hydrocortison Tabletten 1 mg	5	3	3	1	45	mittel
Morphinhydrochlorid Infusionslösung 50 mg/ml 10ml	5	5	4	2	200	hoch



B. Büttner 26.04.2023 23

Beispiele für Risikoeinstufungen

Deskriptive Risikoeinstufung

Defekturazneimittel	Wirkstoffrisiken	Applikationsart + Darreichungsform	Herstellung	Produktionszahlen jährlich	Risiko
Basiscreme DAC	Wirkstofffreie Zubereitung	Zubereitung zur kutanen Anwendung	Abfüllung	< 15 000 g	niedrig
Hydrophile Betamethasonvalerat-Creme 0,1 % (NRF 11.37.)	CMR-Stoff, aber topische Applikation	Zubereitung zur kutanen Anwendung	Lösen und Mischen	< 15 000 g	niedrig
Clonidinhydrochlorid-Lösung 0,01 mg/ml/ 0,02 mg/ml (NRF 10.8)	Gefahrstoff, Instabilität	Flüssige Zubereitung zum Einnehmen, systemische Wirkung	Lösen und Mischen	< 150 Packungen	mittel
Hydrocortison Tabletten 1 mg	CMR-Stoff	Tabletten, systemische Wirkung	Tablettenherstellung	< 9000 Stück	mittel
Paracetamol Zäpfchen 32,5 mg	Gefahrstoff, Instabilität	Zubereitung zur rektalen Anwendung, systemische Wirkung	Lösen und Mischen	< 3000 Stück	mittel
Morphinhydrochlorid Infusionslösung 50 mg/ml 10ml	CMR-Stoff, Betäubungsmittel	Parenteralia	Sterilisation im Endbehältnis	200 Packungen	hoch



B. Büttner 26.04.2023 24

Prüfmethoden

Prüfmethoden in Abhängigkeit der Risikokategorie (DAC) ergänzt durch verpflichtende Prüfungen in Abhängigkeit von der Darreichungsform (Ph.Eur.)

Risikokategorie	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Prüfungen	- Analytische Merkmale - Ggf. Prüfungen gemäß „Monographien zu Darreichungsformen Ph.Eur.“ - Ggf. Mikrobiologische Methoden	- Analytische Merkmale - halbquantitative Methoden - Prüfungen gemäß „Monographien zu Darreichungsformen Ph.Eur.“ - Ggf. Mikrobiologische Methoden	- Qualitative und quantitative Prüfungen, validierbare Prüfmethode (Gehaltsbestimmung) - Prüfungen gemäß „Monographien zu Darreichungsformen Ph.Eur.“ - Ggf. Mikrobiologische Methoden



B. Büttner 26.04.2023 25

Analytische Merkmale

- pH-Wert
- Brechungsindex
- Dichte
- Dünnschichtchromatographie
- Normaltropfen
- Indikator-Farbumschläge nach Säure- oder Basenzugabe
- Trockenrückstand
- stoffspezifische Farb- und Fällungsreaktionen
- Mikroskopie
- Leitfähigkeit
- Osmolalität
- Schmelzpunkt

Prüfungen gemäß „Monographien zu Darreichungsformen“ Ph.Eur.

Beispiele für Prüfungen in Abhängigkeit von der Darreichungsform gemäß „Monographien zu Darreichungsformen“ Ph.Eur.

Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen

- Mikrobiologische Prüfung 5.1.4
- ggf. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen 2.9.40
- ggf. Gleichförmigkeit des Gehalts 2.9.6
- ggf. Gleichförmigkeit der Masse 2.9.5

Tabletten: Nichtüberzogene Tabletten

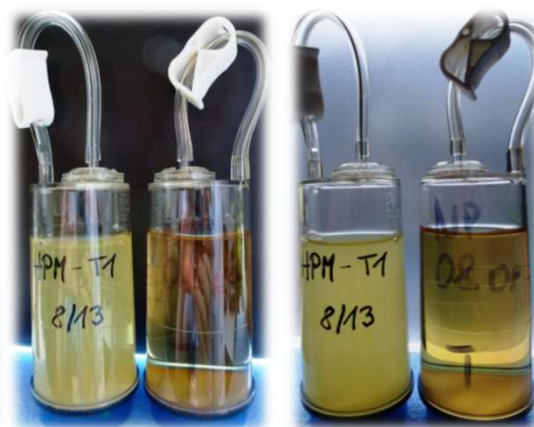
- Mikrobiologische Prüfung 5.1.4
- Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen 2.9.40
- Gleichförmigkeit des Gehalts 2.9.6
- Gleichförmigkeit der Masse 2.9.5
- Zerfallszeit 2.9.1

Parenteralia: Infusionszubereitungen

- Nicht sichtbare Partikel 2.9.19
- Sterilität 2.6.1
- Bakterienendotoxine 2.6.14 / Pyrogene 2.6.8

Mikrobiologische Methoden

- Keimzahlbestimmung
- Prüfung auf Sterilität
- Prüfung auf ausreichende Konservierung (im Rahmen der Entwicklung)



Gehaltsbestimmung

Klassische quantitative Analytik

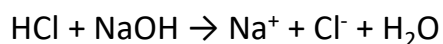
- Gravimetrie
- Titrationen
 - Säure-Base-Titration
 - Redox Titration
 - Fällungstitration
 - Komplextometrische Titration

Instrumentelle Analytik

- Optische und spektroskopische Verfahren
- Chromatographische Analyseverfahren
- Elektrochemische und weitere Analyseverfahren
- → separater Abschnitt

Beispiel Säure-Base-Titration

- Gehaltsbestimmung von Natriumhydroxid durch Titration mit Salzsäure
- Indikator Phenolphthalein



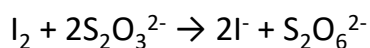
Phenolphthalein

pH-Bereich	0 – 8,2	8,2 – 12
Farbe	farblos	Rosa-violett

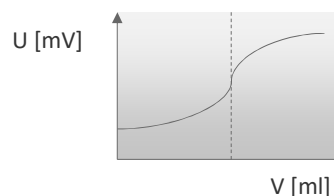


Beispiel Redox-Titration und Potentiometrie

- Iodometrische Titration einer Iod-Lösung mit Natriumthiosulfat
- Potentiometrische Endpunktbestimmung (elektrochemisch)



- Bestimmung der Potentialänderung in Abhängigkeit vom Volumen der Maßlösung



Abgestufter Umfang der Prüfungen (DAC)

- Während der Entwicklung von Herstellungs- und Prüfanweisungen sollen die nach dem risikobasierten Stufenmodell ausgewählten Prüfungen vollständig durchgeführt werden
 - Absicherung der Herstell- und Prüfverfahren
- Nach der Entwicklungsphase kann auf die vollständige Durchführung aller Prüfungen verzichtet werden
 - wenn ein gesicherter Prozess für das Herstellungsverfahren vorliegt und das technische Risiko nachweisbar auf ein Minimum reduziert wurde
 - Verantwortung des Apothekers zu entscheiden, welcher Umfang für die Sicherstellung der Arzneimittelqualität der Zubereitung notwendig ist



B. Büttner 26.04.2023 32

Probenahme und Probenanzahl

- Probenahme
 - Verhinderung von Kontaminationen, Gewährleistung Produktschutz
 - Repräsentativ und homogen (ggf. aus verschiedenen Bereichen entnommen)
- Probenanzahl gem. DAC Anlage J
 - Abhängig von Chargengröße n
 - Die Probenanzahl ergibt sich aus $0,4\sqrt{n}$; aufrunden bei < 1
 - ABER: Probenanzahl kann sich durch bestimmte Prüfungsvorgaben erhöhen, z.B. Durchführung einer Sterilprüfung gemäß Ph.Eur.

Wie groß ist die Probenzahl bei einer Chargengröße von 100 Einheiten?



B. Büttner 26.04.2023 33

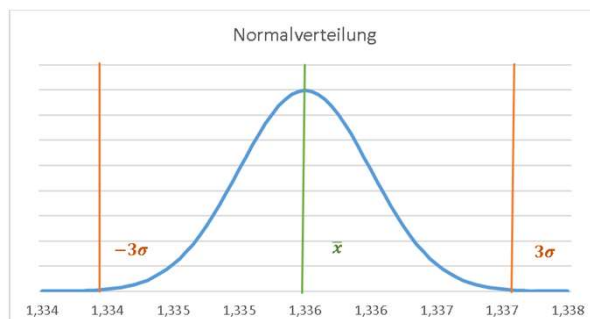
Festlegung von Soll- und Grenzwerten

- Prüfung von Attributen/Eigenschaften oder Variablen?
- Soll- und Grenzwert durch Arzneibuch oder vergleichbare Vorgaben vorhanden?
- Gibt es einen Bereich bzw. Einschränkungen z.B. bezüglich der Arzneiform (Isotonie von Augentropfen) oder physikalisch-chemischer Eigenschaften (Wirksamkeit nur im bestimmten pH-Bereich)?

Festlegung von Soll- und Grenzwerten

- Ermittlung von Soll- und Grenzwerten bei fehlenden Literaturdaten:
 - Messwerte unterschiedlicher Chargen (z.B. 10 Chargen), um Herstellungsbedingte Schwankungen zu berücksichtigen (ggf. Prüfung auf Normalverteilung)
 - Messung an unterschiedlichen Tagen durch unterschiedliche Personen
 - Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ und der Standardabweichung σ
 - Oberer Grenzwert = $\bar{x} + 3\sigma_{\bar{x}}$
 - Unterer Grenzwert = $\bar{x} - 3\sigma_{\bar{x}}$

Bei normalverteilten Daten liegen 99,7 % der Werte innerhalb des Intervalls.



Beispiel 1: Basiscreme DAC

Abfüllung von 100 x 100g Basiscreme DAC

Welcher Risikokategorie wird Basiscreme DAC zugeordnet?

Was sind die empfohlenen Prüfmethoden für diese Risikokategorie?

Wie groß ist die Probenanzahl?

Prüfung	Spezifikation
1. Eigenschaften	
Masse	100g
Farbe	Weißer, weiche mit Wasser abwaschbare Creme
Geruch	schwach
Aussehen	weich und gleichmäßig beschaffen
2. Inprozesskontrollen	
Die vollständige Durchführung der Inprozesskontrollen ist dem Herstellungsprotokoll zu entnehmen.	IPK vollständig durchgeführt
3. Analytische Merkmale	
Durch einen Ausstreichtest auf einer Glasplatte wird die gleichmäßige Beschaffenheit der Creme geprüft.	gleichmäßig beschaffen, homogen
Hydrophile Creme: 0,5g Creme werden anteilsweise mit 10 ml Wasser verrührt.	es entsteht eine gleichmäßig getrübbte milchige Mischung



B. Büttner 26.04.2023 36

Beispiel 1: Basiscreme DAC

Prüfung	Spezifikation
3. Analytische Merkmale	
Trocknungsverlust Ph.Eur. 2.2.32 <i>Hinweis: Bei Abfüllung der Creme mit geprüftem Ausgangsstoff wird die Bestimmung nicht durchgeführt.</i>	Wassergehalt 38 bis 42%
4. Mikrobiologische Prüfung	
Prüfung der Zubereitung nach: 5.1.3. Prüfung auf ausreichende Konservierung (Literatur)	Standardmonographie des DAC, weitere Prüfung entfällt
5. Prüfung der Kennzeichnung	
Das Etikett wird geprüft. Alle Angaben müssen vollständig und richtig sein. Die Etiketten müssen folgende Angaben enthalten: <i>Etikett gemäß § 10 AMG</i>	Angaben vollständig und richtig
6. Packmittel	
Behältnis/ Verschluss	Weißer Unguatorkrue 100 g mit rotem Deckel und weißer Verschlusskappe; Primärpackmittel unversehrt und fest verschlossen
7. Freigabe	
Die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen hat die Übereinstimmung mit der Spezifikation, einschließlich der Endverpackung, bestätigt. Basiscreme DAC wurde entsprechend der Prüfanweisung geprüft und hat die erforderliche Qualität. Datum/ Unterschrift Apotheker*in	



B. Büttner 26.04.2023 37

Beispiel 2: Clonidinhydrochlorid-Lösung 10 µg/ml

Herstellung von 49 x 100 ml Clonidinhydrochlorid-Lösung 10 µg/ml

Welcher Risikokategorie kann die Lösung zugeordnet werden?

Was sind die empfohlenen Prüfmethode für diese Risikokategorie? Wie groß ist die Probenanzahl?

Prüfung	Spezifikation
1. Eigenschaften	
Volumen	100 ml
Farbe	farblos
Geruch	geruchlos
Aussehen der Tabletten	klar und frei von Teilchen
2. Inprozesskontrollen	
Die vollständige Durchführung der Inprozesskontrollen ist dem Herstellungsprotokoll zu entnehmen.	IPK vollständig durchgeführt
3. Analytische Merkmale	
Brechungsindex (Ph.Eur.2.2.6): Refraktometer bei 20°C	1,3334 – 1,3344
pH-Wert (Ph.Eur. 2.2.3) pH-Meter bei 20°C	4,3 – 4,9
4. Prüfungen nach Monographien zu Darreichungsformen – Lösungen zum Einnehmen Ph.Eur.	
Prüfung der Zubereitung nach: 5.1.3. Prüfung auf ausreichende Konservierung	Nachweis der Wirkung des zugesetzten Konservierungsmittels (0,14% Kaliumsorbat) während Entwicklung der pharm. Zubereitung (NRF)



B. Büttner 26.04.2023 38

Beispiel 2: Clonidinhydrochlorid-Lösung 10 µg/ml

Prüfung	Spezifikation
4. Gehaltsbestimmung	
Die Bestimmung des Clonidin-HCl-Gehalts erfolgt mittels validierter HPLC-Methode.	Clonidin-HCl 10 µg/ml ± 5% (9,5 – 10,5 µg/ml)
5. Prüfung der Kennzeichnung	
Das Etikett wird geprüft. Alle Angaben müssen vollständig und richtig sein. Die Etiketten müssen folgende Angaben enthalten: <i>Etikett gemäß § 10 AMG</i>	Angaben vollständig und richtig
6. Packmittel	
Behältnis/ Verschluss	Braunglas-Enghalsflasche 125 ml mit schwarzer HDPE-Schraubkappe; Primärpackmittel unversehrt und fest verschlossen
7. Freigabe	
Die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen hat die Übereinstimmung mit der Spezifikation, einschließlich der Endverpackung, bestätigt. Clonidinhydrochlorid-Lösung 10 µg/ml wurde entsprechend der Prüfanweisung geprüft und hat die erforderliche Qualität. Datum/ Unterschrift Apotheker*in	



B. Büttner 26.04.2023 39

Beispiel 3: Morphinhydrochlorid Infusionslösung 10ml

Herstellung von 100 x 10 ml Morphinhydrochlorid Infusionslösung

Welcher Risikokategorie wird Morphinhydrochlorid Infusionslösung zugeordnet?

Was sind die empfohlenen Prüfmethode für diese Risikokategorie? Wie groß ist die Probenanzahl?

Prüfung	Spezifikation
1. Eigenschaften	
Volumen	10 ml
Farbe	leicht gelblich
Geruch	geruchlos
Aussehen der Lösung	klar und frei von Teilchen
2. Inprozesskontrollen	
Die vollständige Durchführung der Inprozesskontrollen ist dem Herstellungsprotokoll zu entnehmen.	IPK vollständig durchgeführt
3. Analytische Merkmale	
Brechungsindex (Ph.Eur.2.2.6): Refraktometer bei 20°C	1,3418 – 1,3428
pH-Wert (Ph.Eur. 2.2.3) pH-Meter bei 20°C	2,8 – 3,5
Osmolalität (Ph.Eur.2.2.35)	190 – 220 mosmol/kg
Messung an mindestens 1 Ampulle; Isotonie (286 mosmol/kg)	



B. Büttner 26.04.2023 40

Beispiel 3: Morphinhydrochlorid Infusionslösung 10ml

Prüfung	Spezifikation
3. Prüfungen nach Monographien zu Darreichungsformen – Parenteralia Ph.Eur.	
Entnehmbares Volumen (Ph.Eur. 2.9.28)	≥ 10 ml (Überfüllung bei Herstellung +2%)
Nicht sichtbare Partikel (Ph.Eur. 2.9.19)	Kumulatives Ergebnis pro Ampulle (10 ml): Partikel Größe ≥ 10 µm ≤ 6000 Partikel Größe ≥ 25 µm ≤ 600
Prüfung auf Sterilität (Ph.Eur. 2.6.1.)	steril
Prüfung auf Bakterienendotoxine (Ph.Eur. 2.6.14.)	< 1,25 EU/ml
4. Gehaltsbestimmung	
Die Bestimmung des Gehaltes von Morphinhydrochlorid erfolgt mittels validierter UV-Spektroskopischer Methode.	Gehalt Morphin-HCl 50 mg/ml (± 5%) (47,5 bis 52,5 mg/ml)



B. Büttner 26.04.2023 41

Beispiel 3: Morphinhydrochlorid Infusionslösung 10ml

Prüfung	Spezifikation
5. Prüfung der Kennzeichnung	
Das Etikett wird geprüft. Alle Angaben müssen vollständig und richtig sein. Die Etiketten müssen folgende Angaben enthalten: <i>Etikett gemäß § 10 AMG</i>	Angaben vollständig und richtig
6. Packmittel	
Behältnis/ Verschluss	Injektionsflasche Braunglas mit grauem Chlorbutylstopfen, silberner Bördelkappe und weißem Flip-off Deckel; Primärpackmittel unversehrt und fest verschlossen
7. Freigabe	
Die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen hat die Übereinstimmung mit der Spezifikation, einschließlich der Endverpackung, bestätigt. Morphinhydrochlorid Infusionslösung 50 mg/ml 10ml wurde entsprechend der Prüfanweisung geprüft und hat die erforderliche Qualität. Datum/ Unterschrift Apotheker*in	

Literatur

- Ziegler, A. (2014). *Defektur – Risikobasiertes Stufenmodell und apothekengerechte Prüfmethoden* (1. Auflage) DAV
- Europäisches Arzneibuch in aktuell geltender Fassung
- Deutscher Arzneimittel-Codex/ Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF)
- Resolution des Europarats CM/Res(2016)1
- Daniels, R (2022) *Freigabeprüfung bei Defekturen*. Pharmakon 10(2), S. 98-106