

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Analytik, Teil 1: Recht, analytische Prüfungen

Dr. Sperling, 12.11.2025



ADKA

DAV

Deutscher
Apotheker Verlag

F. Sperling 12.11.2025 1

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

DAV
Deutscher
Apotheker Verlag

ADKA

F. Sperling 12.11.2025 2

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</u> , <u>Gehalt</u> , <u>Reinheit</u> , <u>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)

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

Externe Prüfung von Defekturarzneimitteln (§11a (1) in Verbindung mit §6 (3) ApBetrO)

- „Tätigkeit im Auftrag“ 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
- *Schriftlicher Vertrag* zwischen auftraggebender Apotheke und Prüfeinrichtung mit Definition der Verantwortlichkeiten muss geschlossen werden

Rechtliche Rahmenbedingungen

Primärpackmittel

- 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

Mindest-Dokumentationsvorgaben bei analytischen Prüfungen (§8 Abs. 3 und 4 ApBetrO und §11 Abs. 2 ApBetrO)

zu prüfendes Produkt	Prüfanweisung	Prüfprotokoll
Ausgangsstoffe Primärpackmittel	–	✓
Defekturzneimittel	✓	✓
	Mindestangaben: <ul style="list-style-type: none"> • Probenahme • Prüfmethode • Art der Prüfung • Soll- oder Grenzwerte • Unterschrift des verantwortlichen Apothekers 	Mindestangaben: <ul style="list-style-type: none"> • zugrundeliegende Prüfanweisung / Spezifikation • Datum der Prüfung • Prüfergebnisse • Namenszeichen des Prüfenden (im Falle der Arbeit einer/s PTA unter Aufsicht zusätzlich das Namenszeichen des beaufsichtigenden Apothekers) • Freigabe und Unterschrift des verantwortlichen Apothekers

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

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“



F. Sperling 12.11.2025 13

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 mit Netzwerk aus über 800 Experten.
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 12.11.2025 14

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. Ethanolhaltige Iod-Lösung, Wollwachsalkoholsalbe, verschiedene Cannabis-Erzeugnisse)
- 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 Arzneibuchkommission erarbeitet



F. Sperling 12.11.2025 15

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 12.11.2025 16

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 12.11.2025 17



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



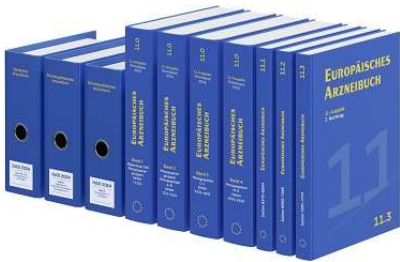
Bildquelle: BfArM

F. Sperling 12.11.2025 18



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
- 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.:
- 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

F. Sperling 12.11.2025 31

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



F. Sperling 12.11.2025 32

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
- 2.6.13 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)



F. Sperling 12.11.2025 33

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



F. Sperling 12.11.2025 34

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 Ursubstanz 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	β-Acetyldigoxin CRS	2	50 mg	1	See leaflet C ₄₃ H ₆₆ O ₁₁	2168	+5°C/+3°C	A1A		79 €
Y0000542	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 12.11.2025 39

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 12.11.2025 40

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

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



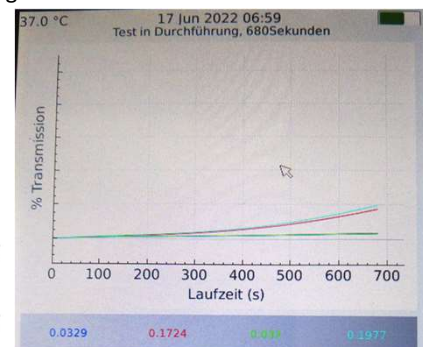
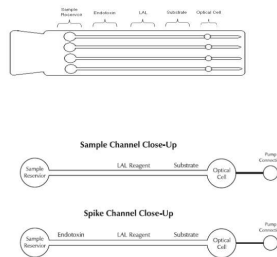
- Endotoxine = Lipopolysaccharide aus Zellwänden gramnegativer Bakterien: Pyrogene bei parenteraler Gabe = unerwünscht mit Grenzwerten laut Ph. Eur.
- Klinik-Apo: Bestimmung mittels Kinetisch-chromogene Methode über Limulus-Amöbozyten-Lysat-Fertigkartuschen auf dem Gerät nextgen-PTS
- Pro Kartusche (Preis: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



Pfeilschwanzkrebs
Bildquelle: wikipedia



PTS™ Cartridge Diagram



Wichtige Kapitel des Ph. Eur.

5.5 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

F. Sperling 12.11.2025 46

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.

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (2034)

= alle zur Herstellung von Arzneimitteln verwendeten Substanzen nicht pflanzlichen Ursprungs (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.

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

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?

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.

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen – Relevanz?

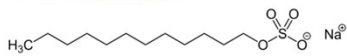
AMK
21/29

Chargenrückruf

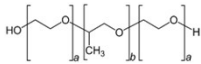
Natriumdodecylsulfat
100 g
Ch.-B.: 20003867002

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

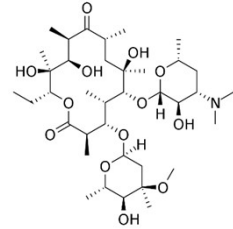


Chargenrückrufe

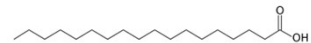
Erythromycin mikronisiert API
50 g
Ch.-B.: 192948001

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 vereinzelt 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

F. Sperling 12.11.2025 58

Monographien des Ph. Eur.

	10.000884	Ph. Eur. Ausgabe
Carbimazol¹⁾ Carbimazolium		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
C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S CAS Nr. 22232-54-8	M, 186,2	CAS Nummer
Definition Ethyl(3-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylat) Gehalt: 98,0 bis 102,0 Prozent (getrocknete Substanz)		Chemische Bezeichnung entsprechend den IUPAC-Regeln
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“



F. Sperling 12.11.2025 60

Monographien des Ph. Eur.

Prüfung auf Identität

1: B
2: A, C

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

B. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Probenvorbereitung: Presslinge

Vergleich: Carbinazol CRS

C. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

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

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

Platte: DC-Platte mit Kieselgel F₂₅₄ R

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

Auflage: 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.

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.

Verweis auf ein Allgemeines Kapitel



F. Sperling 12.11.2025 61

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

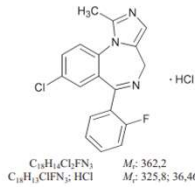


F. Sperling 12.11.2025 62

Monographien des DAC

Midazolamhydrochlorid

Midazolam hydrochloridum



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]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); 23124 (ASK); CID 43032 (PubChem); EC-Nr.: 261-776-6; CAS-Nr.: 59467-96-8.

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, feinkristallines Pulver.

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

Die Substanz schmilzt oberhalb von 289 °C unter Zersetzung.

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

Die „Allgemeine Monographie“ im Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.
 DAC/NRF 2025/1

M – 135

Midazolamhydrochlorid

Löslichkeit

Ethanol 96 % wenig löslich
 Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) wenig löslich
 Wasser schwer löslich
 tert-Butylmethylether praktisch unlöslich

Prüfung auf Identität

1. A, C.

2. B, C.

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der IR-Spektroskopie (2.2.24) durch Vergleich des Spektrums der Substanz mit dem von Midazolamhydrochlorid *R*-DAC.

B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der 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* ($5 \times 7,5 \text{ cm}$)*.

Auftragsvolumen: 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: je 6 cm.

Detektion und Auswertung

Vor dem Besprühen: 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.

Anschließend wird die Platte mit Verdünntem Dragendorff's Reagenz *R* besprüht oder darin getaucht und sofort im Tageslicht ausgewertet.

Nach dem Besprühen: In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung färben sich die Flecken des Midazolam bräunlich orange.

* Hersteller und Produkte sind im Bezugsquellenverzeichnis III.1.1. aufgeführt.

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographie“ auf Seite B der Ph. Eur.

2

DAC/NRF 2025/1

A, C = IR + Chloridnachweis

B, C = DC + Chloridnachweis

F. Sperling 12.11.2025 63

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*

Auftragsvolumen: 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 *R*1 versetzt. Nach dem Umschütteln und Stehenlassen entsteht ein sich zusammenballender, weißer Niederschlag.



F. Sperling 12.11.2025 64

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 12.11.2025 65

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Zertifikat i.O.?

Audor Pharma GmbH Analysenzertifikat		
Triamcinolonacetatid mikronisiert		
Lieferant / Hersteller:	Audor Pharma GmbH, Michael-Bauer-Straße 20, 83138 Leppersdorf Tel.: +49 (0) 941/2 92 49, Fax: +49 (0) 941/2 92 84 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 praktisch undisch in Wasser, wenig löslich in	entspricht
Löslichkeit	Ethanol 96 %	entspricht
Polymorphie (5.9)	Die Substanz zeigt Polymorphie	
Identität	Vergleich mit Referenzspektrum	entspricht
IR-Spektrum (2.2.24)		entspricht
HPLC (2.2.29) s. Inhaltsbest.	↳ muss mit Vgl.-Substanz übereinstimmen	entspricht QuasusLab B-000/Matscheke
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 %	< 0,08 %*
Wasser nach K. F. (2.5.12)	Nicht spezifizierte Verunreinigungen je ≤ 0,10%	entspricht*
	Summe aller Verunreinigungen ≤ 0,5 %	0,06 %*
Lösungsmittel-Rückstände (Ph. Eur. Alle, Text 6.4)	≤ 2,0 % mit 0,500 g Substanz bestimmt	1,1 %*
	Chloroform ≤ 60 ppm	n.s. #
Korngröße	Methanol ≤ 3000 ppm	35 ppm*
	Dimethylformamid ≤ 600 ppm	99 ppm*
Gehalt	mikronisiert	entspricht*
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	Herstellernummer:	n.n. nicht nachweisbar
Retest: 04/2023	Hersteller: Tianjin Tianyao Pharm. Co. Ltd., No. 19, Xinye 5th 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 Leppersdorf, 14.03.2019	Dr. Stefan Bär Leiter der Qualitätsüberwachung QK	<i>SFB</i>
Prüfprotokoll		
Interne Ch.-B. Bearbeiter/Prüfdatum: Ergebnis der Prüfung: Bemerkungen		
Freigabe durch Apothekerin/Apotheker	Datum	Unterschrift



F. Sperling 12.11.2025 66

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

???

DAO

Deutscher
Apotheker Verlag

adka

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

F. Sperling 12.11.2025 67

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Frage: Gebindeweise Identitätsprüfung notwendig?

???

69

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Frage: Reduziert Retest-Datum Laufzeit der daraus hergestellten AM?

Anfrage in AdKA intern vom 28.11.24

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

bei uns entbrannte heute eine Diskussion über das Problem der Haltbarkeits- und Verwendbarkeitsfristen von Rezeptursubstanzen und den Haltbarkeiten der daraus hergestellten neuen Rezepturarzneimitteln. Fallen Verwendbarkeitsdatum und Haltbarkeitsdatum einer Ausgangssubstanz zusammen, kann dann das daraus neu hergestellte Rezepturarzneimittel eine längere Haltbarkeit haben, als die verwendete Ausgangssubstanz?

Beispiel: Verwendbarkeitsdatum Substanz : 31.01.2025
Das daraus hergestellte Rezepturarzneimittel hat lt. NRF eine Haltbarkeit von 6 Monaten. Verringert sich diese dann auf den 31.01.2025?

Danke für Ihre/Eure Hilfe!!
Liebe Grüße



F. Sperling 12.11.2025 71

Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen

Frage: Reduziert Retest-Datum Laufzeit der daraus hergestellten AM?

???

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 12.11.2025 74

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 12.11.2025 75

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
anderer Bezug: mögliche Formen in
Verschreibung oder Rezepturformel

	Arzneibuch: ggf. Stand der Monographie	Strukturformel (*) wie Monographientitel (-) ohne abweichend vom Titel	Summenformel (falls nicht in Titel angegeben; in eckige Klammern gesetzt)	A, bzw. M, r	Definition des Wirkstoffes (*) 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 + nominal, c + 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 Mischform bestimmen
Acetylcystein	Ph. Eur. 10	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	C ₉ H ₈ O ₄	180,2	x	99,5–101	gS	100	C ₉ H ₈ O ₄	0,5	99	+	1.020
Aciclovir	Ph. Eur. 10	x	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃	225,2	x	98,5–101	wS	100	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃	6			
Alanin	Ph. Eur. 10	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	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	265,3	x	99–101	gS	100	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	0,5			
Alfatradiol	DAC 2019/1	x	C ₂₇ H ₃₂ O ₂	272,4	x	97–102	gS	100	C ₂₇ H ₃₂ O ₂	0,5			
Allantoin	Ph. Eur. 10	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 12.11.2025 76

Nachprüfungen (Retest)

Frage: Verlängerung der Verwendbarkeit durch Nachprüfung (Retest) möglich?

???



F. Sperling 12.11.2025 77

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)
Heidestraße 7 • 10557 Berlin
Telefax : 030 40004-553 • Telefon: 030 40004-552
E-Mail : amk@arzneimittelkommission.de
Internet : www.arzneimittelkommission.de

Speichern
per E-Mail versenden
Drucken

AMK-Eingangsvermerk

Arzneimittel <input type="checkbox"/> : Genaue Bezeichnung	Packungsgröße
Darreichungsform	PZN
Pharmazeutischer Unternehmer	Bezogen von
Verwendbar bis	Bezugsdatum
Chargen-Bezeichnung <input type="checkbox"/> :	Anbruch bzw. vom Patienten zurückgegeben
auf Faltschachtel und innerem Behältnis stimmen überein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Beanstandung der pharmazeutischen Qualität <input type="checkbox"/> z.B. Deklaration, Verpackungsfehler, mechanischer Defekt, Beschädigung des Originalverpackungsbehälters, ...	Welche Maßnahmen / Untersuchungen wurden in der Apotheke durchgeführt (Ergebnisse)? <input type="checkbox"/>



F. Sperling 12.11.2025 83

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 12.11.2025 84

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

Reinheitsprüfungen

Praxisrelevante Reinheitsprüfungen:

- **Gereinigtes Wasser (Aqua purif.) / Wasser für Injektionszwecke (WFI)**
 - Nitrat ($\leq 0,2$ ppm)
 - Aluminium (≤ 10 ppb) \rightarrow nur wenn zur Herstellung von Dialyselösungen
 - Bakterien-Endotoxine ($\leq 0,25$ I.E./ml) \rightarrow Aqua purif.: 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 \cdot 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
F. Sperling 12.11.2025 86

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

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*)

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 EU-GMP-Leitfaden)
- 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 12.11.2025 91

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 12.11.2025 92