

14. Symposium Herstellung in der Krankenhausapotheke

Umsetzung ApBetrO in der Praxis – Analytik in der Defektur

1. Februar 2013 – Neu-Ulm

Dr. Michael Hörnig
Deutscher Arzneimittel-Codex
Eschborn

Übersicht

1. Neue ApBetrO
2. Risikobeurteilung und Auswahl der notwendigen Prüfmethode
3. Planung der weitergehenden Prüfung
4. Durchführung (Beispiele)
5. Ausblick und Zusammenfassung

Neue ApBetrO 2012

- § 8 „Defekturarzneimittel“ wurde komplett überarbeitet
- § 9 „Großherstellung“ wurde gestrichen
- § 1a „Begriffsbestimmungen“ und § 11a „Tätigkeiten im Auftrag“ wurden neu eingefügt

ApBetrO § 8 Defektur (alt)

- (1) Werden Arzneimittel im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im voraus in Chargengrößen bis zu hundert abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge an einem Tag hergestellt, so ist ein **Herstellungsprotokoll** anzufertigen, das mindestens zu enthalten hat
 1. die Bezeichnung und Darreichungsform,
 2. die Art, Menge, Qualität, Chargenbezeichnung oder Prüfnummer der verwendeten Ausgangsstoffe,
 3. die der Herstellung des Arzneimittels zugrundeliegenden Herstellungsvorschriften,
 4. das Herstellungsdatum oder die Chargenbezeichnung,
 5. das Verfalldatum,
 6. das Namenszeichen des für die Herstellung verantwortlichen Apothekers.
- (2) Verfahren, Umfang, Ergebnisse und Datum der Prüfung sind in einem Prüfprotokoll festzuhalten. In dem **Prüfprotokoll** hat der prüfende oder der die Prüfung beaufsichtigende Apotheker mit Datum und eigenhändiger Unterschrift zu bestätigen, daß das Arzneimittel geprüft worden ist und die erforderliche Qualität hat.
- (3) Von der Prüfung des Arzneimittels kann abgesehen werden, soweit die Qualität durch das Herstellungsverfahren gewährleistet ist. Wird von der Prüfung abgesehen, ist dies im Herstellungsprotokoll zu vermerken.

§ 8 Defektur**arzneimittel** (neu)

- (1) Ein Defektur**arzneimittel** ist nach einer vorher erstellten schriftlichen **Herstellungsanweisung** herzustellen, die von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben ist. Die **Herstellungsanweisung** muss insbesondere Festlegungen treffen:
1. zu den einzusetzenden Ausgangsstoffen, den primären Verpackungsmaterialien und den Ausrüstungsgegenständen,
 2. zu den technischen und organisatorischen Maßnahmen, um Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden, einschließlich der Vorbereitung des Arbeitsplatzes,
 3. zur Festlegung der einzelnen Arbeitsschritte, einschließlich der Sollwerte, und soweit durchführbar, von Inprozesskontrollen,
 4. zur Kennzeichnung, einschließlich des Herstellungsdatums und des Verfalldatums oder der Nachprüfung, und, soweit erforderlich, zu Lagerungsbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen sowie
 5. zur Freigabe zum Inverkehrbringen im Sinne von § 4 Absatz 17 des Arzneimittelgesetzes.

§ 8 Defektarzneimittel (neu)

- (2) Die Herstellung ist gemäß der Herstellungsanweisung zum Zeitpunkt der Herstellung von der herstellenden Person zu dokumentieren (Herstellungsprotokoll); aus dem Inhalt des Protokolls müssen sich alle wichtigen, die Herstellung betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen. Das Herstellungsprotokoll muss die zugrunde liegende Herstellungsanweisung nennen und insbesondere Folgendes beinhalten:
1. das Herstellungsdatum und die Chargenbezeichnung,
 2. die eingesetzten Ausgangsstoffe sowie deren Einwaagen oder Abmessungen und deren Chargenbezeichnungen oder Prüfnummern,
 3. die Ergebnisse der Inprozesskontrollen,
 4. die Herstellungsparameter,
 5. die Gesamtausbeute und, soweit zutreffend, die Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen,
 6. das Verfalldatum oder das Nachtestdatum sowie
 7. die Unterschrift der Person, die das Arzneimittel hergestellt hat.

Das Herstellungsprotokoll ist von einem Apotheker mit seiner Bestätigung zu ergänzen, dass die angefertigten Arzneimittel der Herstellungsanweisung entsprechen (Freigabe).

§ 8 Defektur**arzneimittel** (neu)

- (3) Für die Prüfung von Defektur**arzneimitteln** ist eine Prüfanweisung anzufertigen, die von einem Apotheker der Apotheke zu unterschrieben ist. Die Prüfanweisung muss mindestens Angaben enthalten zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte.
- (4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 3 durchzuführen und von der Person zu dokumentieren, die die Prüfung durchgeführt hat (Prüfprotokoll). Das Prüfprotokoll muss die zugrunde liegende Prüfanweisung nennen und insbesondere Angaben enthalten
1. zum Datum der Prüfung
 2. zu den Prüfergebnissen und deren Freigabe durch den verantwortlichen Apotheker, der die Prüfung durchgeführt oder beaufsichtigt hat.

Vorgehensweise bei der Herstellung der Defekturarzneimittel

1. **Herstellungsanweisung**

- Beschreibung der Ausgangsmaterialien
- Beschreibung der Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen und der Vorbereitung des Arbeitsplatzes
- Festlegung der Arbeitsschritte, Inprozesskontrollen, der Kennzeichnung und des Verfalldatums
- Freigabe

2. **Herstellungsprotokoll**

- Rückverfolgbarkeit zu den Angaben der Herstellungsanweisung
- Ergebnisse und Freigabe

3. **Prüfanweisung**

- Angaben zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte
- Freigabe

4. **Prüfprotokoll**

- Prüfergebnisse und Freigabe

Weitergehende Prüfungen bei Defekturen

Eine generelle Forderung von Gehaltsbestimmung ergibt sich nicht aus dem Text der ApBetrO und dessen Kommentierung durch das BMG:

ApBetrO § 8

(3) Für die Prüfung von Defekturarzneimitteln ist eine Prüfanweisung anzufertigen, die von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben ist. Die Prüfanweisung muss mindestens Angaben enthalten zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte.

BMG-Komentierung

*... Unter Berücksichtigung der oben genannten Regeln kann bei einer Arzneimittelherstellung, die über den Einzelfall hinausgeht, **unter Sicherheitsaspekten nicht auf jegliche analytische Prüfung zur Feststellung der Qualität des hergestellten Endprodukts verzichtet werden** (daher kann der bisher in Absatz 3 enthaltene Verzicht auf jegliche Prüfung zur Feststellung der Qualität der Defekturen nicht aufrechterhalten werden).*

§ 1a ApBetrO

„Begriffsbestimmungen“

- (9) 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.

BMG-Kommentierung:

Bei den Defekturarzneimitteln handelt es sich um Fertigarzneimittel, die entweder nach § 21 Absatz 2 Nummer 1 AMG ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden dürfen (sog. Hunderterregel) oder um Nicht-Fertigarzneimittel, **die in einer vergleichbaren Menge als Zwischen- oder Endprodukt für eine spätere Weiterverarbeitung** oder zum Abfüllen / Abpacken im Voraus hergestellt werden.

§ 11a ApBetrO

„Tätigkeiten im Auftrag“

- (1) Soweit die Apotheke die Herstellung von Arzneimitteln gemäß § 21 Absatz 2 Nummer 1b des Arzneimittelgesetzes oder § 11 Absatz 3 oder 4 des Apothekengesetzes von anderen Betrieben durchführen lassen darf, muss dafür ein schriftlicher Vertrag zwischen der Apotheke als Auftraggeber und dem anderen Betrieb als Auftragnehmer bestehen, der in beiden Betrieben vorliegen muss. In dem Vertrag sind die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festzulegen. Satz 1 gilt entsprechend für die Prüfung von in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln sowie für die Prüfung von in der Apotheke zur Arzneimittelherstellung vorgesehenen Ausgangsstoffen, soweit diese über die Identitätsprüfung hinausgeht.
- (2) Der Apothekenleiter darf eine Arzneimittelherstellung erst in Auftrag geben, wenn ihm für das betreffende Arzneimittel eine Verordnung des Arztes vorliegt und sich nach Prüfung der Verordnung keine Bedenken ergeben haben. § 7 ist entsprechend anzuwenden. Die Verantwortung für die Qualität des hergestellten Arzneimittels sowie für die Information und Beratung des verordnenden Arztes verbleibt bei der Apotheke als Auftraggeber.

Unterschied Defektur-AM und Rezeptur

- Defekturarzneimittel sind nicht zulassungspflichtige Fertigarzneimittel, die aufgrund häufiger Verschreibung des Arztes im Voraus hergestellt werden.
→ Geregelt im AMG § 21 Absatz 2, Nummer 1 und ApBetrO § 8
- Rezepturarzneimittel sind keine Fertigarzneimittel im Sinne des AMG.
→ Geregelt in der ApBetro § 7

→ Höherer Regelungsbedarf der Überwachung für Defekturarzneimittel, da die gleiche Qualität für in der Apotheke und industriell hergestellte Arzneimittel gilt

Apothekenüberwachung

- Sehr heterogene Vorgaben seitens der regionalen Überwachungen
- APD hat bereits Empfehlungen für ehrenamtliche Pharmazieräte ausgesprochen (www.pharmazierat.de / Resolutionen 2012)
- Abgestimmte Vorgehensweise seitens der gesamten Überwachung wird angestrebt
- Derzeitige Überwachungspraxis reicht von abwartend bis hin zur Maximalforderung bei der Analytik der Defekturarzneimittel (Gehaltsbestimmung immer durchführen)

Risikobeurteilung und Auswahl der notwendigen Prüfmethode

Defekturtypen (Beispiele)

- Zwischenprodukte für Rezepturen und Defekturarzneimittel
 - Wirkstofffreie und wirkstoffhaltige Zubereitungen
- NRF-Zubereitungen und –Stammzubereitungen
- Defekturarzneimittel (abgabefertig und Bulkware)

Häufige Defektoren (Beispiele)

- Dermatika
 - Steroide in Grundlagen
 - Lokalantibiotika in Grundlagen
 - Lösungen zur Opiat-Substitution
 - Mundspüllösungen
- Zubereitungen mit einem bis fünf Wirkstoffe

DAC/NRF-Ergänzungslieferung 2012/2

1. DAC-Anlage J „Weitergehende Prüfungen der Defekturarzneimittel“
2. Inprozessprüfungen
3. Organoleptische Prüfung der Rezeptur-
arzneimittel, bezogen auf NRF-Vorschriften
4. Auswahlhilfe für Geräte und Reagenzien

DAC-Anlage J „Weitergehende Prüfungen der Defekturarzneimittel“

Defekturarzneimittel müssen bei der Herstellung geprüft und freigegeben werden. Defekturarzneimittel sind Defektur-Fertigarzneimittel und Defektur-Bulkware (§1a Abs. 9 ApBetrO).

§8 ApBetrO (v. 15.6.2012) schreibt die Prüfanweisung und das Prüfprotokoll vor. Die Prüfanweisung muss mindestens Angaben enthalten zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte.

Durch die DAC-Anlage nicht erfasst werden im Voraus hergestellte und verarbeitete Ausgangsstoffe einschließlich der Zwischenprodukte, wie Rezepturkonzentrate und Arzneiträger. Hierzu gehören die NRF-Stammzubereitungen. Für diese Ausgangsstoffe ist die Herstellung zu dokumentieren. Ihre Prüfung kann entfallen, wenn die Qualität durch das Herstellungsverfahren gesichert ist.

Bei den analytischen Prüfungen der Defektur-Fertigarzneimittel und Defektur-Bulkware bestimmt die Risikoabschätzung des Produktes Umfang und Aufwand. Dies bedeutet, dass auch einfache analytische Prüfungen unter einem Risikomanagement sinnvoll und geboten sein können, da sich der analytische Prüfumfang am risikobasierten Stufenmodell orientiert. Die Prüfungen stehen im Zusammenhang mit Herstellungsanweisung und -protokoll sowie deren Ausführlichkeit und einem punktuell zu realisierenden Vier-Augen-Prinzip.

DAC-Anlage J

Risikomanagement

Bei der Auswahl der geforderten Probennahme, der Prüfmethode und der Art der Prüfungen sollte eine dokumentierte Risikobeurteilung vorgenommen werden, die folgende Entscheidungskriterien berücksichtigt:

- *Beurteilung der Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Dosierung, des toxikologischen Potenzials und der Wirkstärke,
Faktoren, die die Risikobeurteilung beeinflussen (Beispiele): Arzneibuch-Monographie oder vergleichbare Monographie; Kanzerogenität; Mutagenität; Allergierisiko; therapeutische Breite; pharmazeutische und mikrobiologische Qualität; chemische Stabilität.
- *Applikationsart und Darreichungsform,
Beispiele (Reihenfolge mit absteigendem Risiko): Parenteralia; Zubereitungen für die Behandlung am verletzten Auge; Inhalationszubereitungen; Zubereitungen für die Behandlung am intakten Auge; Orale, unsterile Zubereitungen; unsterile Dermatika.
- *Sicherheit und Art des Herstellungsprozesses,
Beispiele (Reihenfolge mit absteigendem Risiko): Aseptisches Abfüllung; Sterilisation im Endbehältnis; Lösen und Mischen; Verdünnung und unsterile Abfüllung.
- *Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung.
Das Risiko für das Patientenkollektiv steigt mit der Chargengröße und der Häufigkeit der Herstellung. Eine entsprechende Risikobeurteilung unter dem Licht der anderen Risikofaktoren muss individuell vorgenommen werden, d.h. bei der Herstellung von Dermatika für ein kleines Patientenkollektiv besteht ein abweichendes Risikopotential, wie für kritisch herzustellenden Zubereitungen mit toxischem Potential für ein großes Patientenkollektiv.

In die Risikobeurteilung gehen diese Kriterien gleichberechtigt ein. Zusätzliche Kriterien (beispielsweise der Schulungsgrad der Mitarbeiter) können herangezogen werden.

DAC-Anlage J

Stufenmodell für die geeigneten Prüfmethode

Auf Basis der Risikobeurteilung können Art und Umfang der Prüfungen anhand des Stufenmodells festgelegt werden.



Niedriges Risiko

Es sind keine Risikokriterien erfüllt und das Gefährdungspotenzial für den Patienten ist sehr niedrig.

Prüfungen: Einfache analytische Merkmale, gegebenenfalls kann eine Dokumentation der Herstellung mit Kontrolle der Einwaagen und der Inprozessprüfungen ausreichen.



Mittleres Risiko

Es sind Risikokriterien vorhanden bzw. die eigene Beurteilung ergibt die Notwendigkeit für weitergehende Prüfungen. Es kann ein Gefährdungspotenzial für den Patienten bestehen.

Prüfungen: Einfache analytische Merkmale und halbquantitative Methoden, gegebenenfalls kann eine ausführliche Dokumentation der Herstellung mit Kontrolle der Einwaagen und der Inprozessprüfungen ausreichen.



Hohes Risiko

Es sind mehrere Risikokriterien vorhanden. Es besteht ein signifikantes Gefährdungspotenzial für den Patienten.

Prüfungen: Qualitative und quantitative Prüfungen müssen durchgeführt werden. Die Prüfmethode müssen validierbar sein, d.h. eine Verwendung von Referenzmethoden und -substanzen ist notwendig.

Eine externe Kontrolle der Prüfergebnisse kann erforderlich sein.

DAC-Anlage J

Prüfmethoden

- Einfache analytische Merkmale sind beispielsweise pH-Wert oder Brechungsindex, pH-Indikator-Farbumschläge vor und nach definierter Säure- oder Basenzugabe, Trockenrückstand, stoffspezifische Farb- und Fällungsreaktionen und andere nasschemisch erfassbare Parameter.
- Einfache halbquantitative und quantitative Methoden sind beispielsweise Dünnschichtchromatographie (halbquantitativ), Gravimetrie und Titration.
- Instrumentelle quantitative Methoden sind beispielsweise Brechungsindex, IR-Spektroskopie, NIR-Spektroskopie, GC- und HPLC-Verfahren sowie UV/VIS-Spektroskopie.

Prüfanweisungen für DAC/NRF-Defekturarzneimittel

Hinweis: Prüfanweisungen zu relevanten NRF-Zubereitungen werden fortlaufend auf www.dac-nrf.de und in den kommenden Ergänzungslieferungen von DAC/NRF als Anhang zu diese DAC-Anlage veröffentlicht.

Grundlage für die DAC-Anlage J

- Resolution CM/ResAP(2011)1 des CoE
 - Empfehlungen für die Mitgliedsländer zur Umsetzung in nationales Recht
 - Auswahl der Organisationsform (GPP / GMP)
 - Punktesystem anhand einer Risikobeurteilung
 - <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
- Etabliert in der Schweiz
 - SwissMedic
 - Ph. Helv. 11; 20.1/21.1 „Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen“

Risikobeurteilung durch den Apotheker

A. Risikobeurteilung durchführen (Literaturangabe)

- Beurteilung der Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Dosierung, des toxikologischen Potentials und der Wirkstärke
- Applikationsart und Darreichungsform
- Sicherheit und Art des Herstellungsprozesses
- Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung

Risikobeurteilung durch den Apotheker (II)

B. Einstufung der Zubereitung in das Stufenmodell

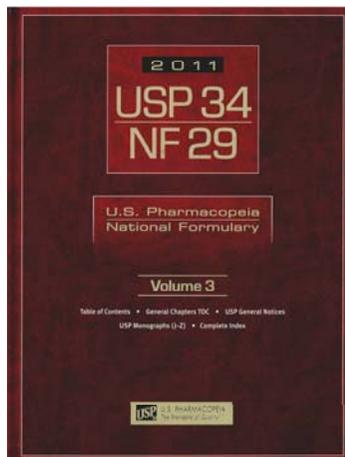
1. Niedriges Risiko → Analytische Merkmale
2. Mittleres Risiko → Analytische Merkmale +
halbquantitative Bestimmung
3. Hohes Risiko → Qualitative und quantitative
Bestimmung

C. Die Chargengröße beeinflusst den Umfang der Prüfungen

Informationsquellen

Beispiele

- USP / BP
- Ph. Helv.
- Standardzulassungen
- Alte Arzneibücher
- Fachpublikationen (Bsp.: Krankenhaus-pharmazie)



Fragen

- Vorgaben für Kennzahlen und deren Genauigkeit
- Grenzwerte / Gehaltsspannen / Genauigkeit
- Fehler / Genauigkeit der nicht-instrumentellen Methoden

Analogien zu bestehenden Vorschriften / Monographien herstellen

→ Problem: Meist instrumentelle Methoden

→ Probenvorbereitung kann jedoch meist auf andere Methoden übertragen werden

Beispiele aus Monographien (I)

Methadone Hydrochloride Oral Solution

» Methadone Hydrochloride Oral Solution contains not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of methadone hydrochloride ($C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$).

Packaging and storage—Preserve in tight containers, protected from light, at controlled room temperature.

USP Reference standards (11)—

USP Methadone Hydrochloride RS

Identification—

A: Shake a volume of Oral Solution, equivalent to about 5 mg of methadone hydrochloride, with 5 mL of sodium carbonate TS, and extract with 5 mL of chloroform: the extract so obtained responds to the *Thin-layer Chromatographic Identification Test* (201), a solvent mixture of alcohol, glacial acetic acid, and water (5 : 3 : 2) being used for development and iodoplatinate TS being used to visualize the spots.

Bacterial endotoxins (85)—It contains not more than 8.8 USP Endotoxin Units per mg of methadone hydrochloride.

pH (791): between 3.0 and 6.5.

Other requirements—It meets the requirements under *Injections* (1).

Assay—

Internal standard solution—Weigh about 100 mg of procaine, and dissolve in 20 mL of methylene chloride.

Standard preparation—Weigh accurately about 10 mg of USP Methadone Hydrochloride RS, transfer to a 60-mL separator, add 1 mL of water and 2 mL of 0.5 N sodium hydroxide, and proceed as directed for *Assay preparation*, beginning with “extract with three 10-mL portions of chromatographic grade methylene chloride.”

Assay preparation—Transfer 1.0 mL of Injection, equivalent to 10 mg of methadone hydrochloride, to a 60-mL separator, add 2 mL of 0.5 N sodium hydroxide, and extract with three 10-mL portions of chromatographic grade methylene chloride, combining the extracts in a vessel containing about 3 g of anhydrous sodium sulfate. Transfer 2.0 mL of *Internal standard solution* to the vessel containing the extracts, insert the stopper, and mix. Decant about 15 mL of the methylene chloride solution to a test tube, and evaporate to a volume of 2 to 3 mL, using vacuum or a stream of nitrogen.

Procedure—Use a suitable gas chromatograph equipped with a flame-ionization detector and a glass column 1.2-m long and 4-mm in diameter, packed with 3% phase G2 on 100- to 200-mesh support S1A. Maintain the column temperature at 170°, the injection port at 225°, and the detector at 240°. Use dry helium as the carrier gas, at a flow rate of about 55 mL per minute. In a suitable chromatogram, six replicate injections of the *Standard preparation* show a coefficient of variation of not more than 1% in the ratios of the peak areas of methadone to the peak area of procaine, and the resolution factor is not less than 5. Inject, separately, suitable volumes of the *Assay preparation*, containing about 5 µg of methadone, and of the *Standard preparation*. Calculate the quantity, in mg, of methadone hydrochloride ($C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$) in each mL of the Injection taken by the formula:

$$W(R_U / R_S)$$

in which *W* is the weight, in mg, of USP Methadone Hydrochloride RS in the *Standard preparation*; and R_U and R_S are the ratios of the peak areas of methadone to the peak area of procaine in the *Assay preparation* and the *Standard preparation*, respectively.

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

2 Darreichungsform

Augentropfen

3 Zusammensetzung

Atropinsulfat 1 H ₂ O	2,00 g
Borsäure	1,36 g
2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)	2 mg
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Atropinsulfat, Borsäure und Thiomersal werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird unter aseptischen Bedingungen durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen sterilen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,001 bis 1,020 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,336 bis 1,340 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.): 4,0 bis 5,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)

$C_9H_9HgNaO_2S$ M, 404,8

Die Substanz enthält mindestens 97,0 und höchstens 101,0 Prozent $C_9H_9HgNaO_2S$ (404,8), entsprechend mindestens 48,07 und höchstens 50,05 Prozent Hg (200,6), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Beispiele aus Monographien (II)

gefärbte Chloroformschicht wird abgetrennt und mit 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % geschüttelt. Das Chloroform färbt sich gelb, während die Wasserphase farblos bleibt.

6.2.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen Atropinsulfat und 80,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Thiomersal.

Bestimmungen

Atropinsulfat

2,00 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent (= a ml) werden mit Wasser zu 20 ml verdünnt und nach Zusatz von 75 ml Chloroform, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 2,8 *) und 5 ml Dimethylgelb-Oracetblau-Lösung *) unter kräftigem Schütteln mit 0,01 M-Natriumdiocylsulfosuccinat-Lösung *) titriert, bis die Farbe der Chloroformphase von Grün nach Rötlichgrau umschlägt (= V_a ml).

Unter gleichen Bedingungen wird eine Bestimmung mit 40,0 mg Atropinsulfat (= b mg) durchgeführt (Verbrauch = V_b ml). Bei beiden Bestimmungen ist auf den gleichen Farbumschlag in der Chloroformphase zu titrieren. Der Gehalt an Atropinsulfat wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{b \times V_a}{a \times V_b \times 10} = \text{Prozent } C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$$

Thiomersal

Untersuchungslösung: Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent.

Referenzlösung: 20,0 mg eines als Standard geeigneten Thiomersals werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit Wasser auf 50,0 ml verdünnt.

2,0 ml der Untersuchungs- bzw. der Referenzlösung werden in einem Scheidetrichter mit 8 ml 1N-Schwefelsäure und 10 ml Dithizon-Lösung I *) versetzt und 3 min lang kräftig geschüttelt. Die abgetrennte Chloroformphase wird in einem zweiten Scheidetrichter mit einer Mischung aus 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % und 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend überführt man die Chloroformphase in einen dritten Scheidetrichter, fügt 10 ml Schwefelsäure 10 % hinzu und schüttelt nochmals aus. Die Chloroformschicht wird in einem mit Schließstopfen verschlossenen Zentrifugenglas 3 min lang zentrifugiert. Zur Herstellung einer Kompensationslösung werden

*) 0,550 g Natriumacetat werden in 80 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 15,5 ml wasserfreier Essigsäure mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Der pH-Wert der Pufferlösung muß 2,6 bis 3,0 betragen.

*) 10,0 mg Dimethylgelb und 10,0 mg Oracetblau B werden in 300,0 ml Chloroform gelöst.

*) 4,50 g Natriumdiocylsulfosuccinat werden in 15,0 ml Ethanol gelöst, mit 250 ml warmen Wasser verdünnt und unter öfterem Umschütteln bis zum Entstehen einer klaren Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser zu 1.000,0 ml verdünnt.

*) 1,00 ml Dithizon-Lösung wird mit Chloroform zu 50,0 ml verdünnt. Bei Bedarf frisch herstellen.

anstelle der Untersuchungslösung 2,0 ml Wasser, wie beschrieben, behandelt.

Die Absorption der klaren Lösung wird sofort im Absorptionsmaximum bei 475 nm in einer Schichtdicke von 1,000 cm gegen die Kompensationslösung gemessen.

Der Gehalt an Thiomersal wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{mg Thiomersal pro 100 ml} = \frac{A_U \times e_R \times 200}{A_R \times V_U}$$

A_U = gemessene Absorption der Untersuchungslösung

A_R = gemessene Absorption der Referenzlösung

V_U = Volumen der Untersuchungslösung (ml)

e_R = Einwaage an Thiomersal (g) zur Herstellung der Referenzlösung

6.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende, sterile Augentropfen-Flaschen aus Braunglas mit sterilen Tropfern aus Brombutylkautschuk, Verschlussring und Schutzkappe aus Polypropylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

5899.98.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einträufeln in die Augen.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Nach Anbruch darf der Inhalt höchstens einen Monat lang verwendet werden.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Pupillenerweiterung für die Refraktometrie; Atropinkur bei Schielkindern; zur Lösung von Akkommodationsspasmen bei Hyperopie (Weitsichtigkeit); Entzündungen der Hornhaut (Keratitis), Lederhaut (Skleritis), Regenbogen-

Beispiele aus Monographien (III)

11.0/CH 179

Methadonhydrochlorid-Suppositorien

Methadoni hydrochloridi suppositoria

Definition

Methadonhydrochlorid-Suppositorien enthalten mindestens 90,0 und höchstens 110,0 Prozent der deklarierten Menge Methadonhydrochlorid ($C_{21}H_{28}ClNO$; M_r 345,9).

Herstellung

Methadonhydrochlorid	q.s.
Hartfett	q.s.

Das Methadonhydrochlorid und das Hartfett werden zu Suppositorien verarbeitet.

Gehaltsbestimmung

Stammzerkleinerung: 15 Suppositorien werden fein geraspelt. Die sorgfältig gemischte Zerkleinerung dient als Stammzerkleinerung.

Eine 100 mg Methadonhydrochlorid entsprechende Menge Stammzerkleinerung wird auf die dritte Dezimale genau gewogen

und in einem 250-ml-Scheidetrichter in 75 ml Petroläther *R* soweit wie möglich gelöst, wobei falls erforderlich der Scheidetrichter leicht erwärmt werden kann. Anschliessend wird vorsichtig 2-mal mit je 20 ml einer Mischung von 5 ml verdünnter Salzsäure *R* und 45 ml Wasser *R* ausgeschüttelt und die Petrolätherphase mit dem Rest der Salzsäure-Wasser-Mischung nachgewaschen. Die salzsauren Auszüge werden in einem zweiten 250-ml-Scheidetrichter vereinigt und tropfenweise mit 4 ml konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung *R* versetzt. Die Mischung wird 3-mal mit je 50 ml und einmal mit 30 ml Ether *R* ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherauszüge werden einmal mit 20 ml und 2-mal mit je 10 ml Wasser *R* gewaschen. Anschliessend wird der Ether aus einem 200-ml-Erlenmeyerkolben abdestilliert. Der Rückstand, in 10 ml Ethanol 70% *R* gelöst, wird nach Zusatz von 0,5 ml Methylrot-Mischindikator-Lösung *R* mit Salzsäure ($0,05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bis zum Farbumschlag nach Rotviolett titriert.

Der Gehalt an Methadonhydrochlorid in Prozent der deklarierten Menge wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{a \cdot \bar{x} \cdot 1729,6}{m \cdot d}$$

- a = verbrauchte Anzahl Milliliter Salzsäure ($0,05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
 \bar{x} = Durchschnittsmasse der Suppositorien in Gramm (siehe «Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse»)
 m = Einwaage der Stammzerkleinerung in Gramm
 d = deklarierte Menge $C_{21}H_{28}ClNO$ in Milligramm je Suppositorium

Planung der weitergehenden Prüfungen

Apothekenlaboratorium

- Die Laborausstattungen variieren sehr stark, unabhängig davon, ob es sich um eine öffentliche oder Krankenhausapotheke handelt
- Die Labore sind meist nach alter ApBetrO ausgestattet
- Die wenigsten Apotheken haben eine erweiterte instrumentelle Ausstattung (HPLC, IR-Spektrometer, UV/VIS, usw.)

Gerätesatz des DAC

- Geräte-/Reagenziensatz wurde in der neuen ApBetrO gestrichen
- Im DAC ist ein kompletter Geräte- und Reagenziensatz beschrieben, mit dem alle Stoffe (~950) des DAC geprüft werden können.
- Weitgehend REACH- und CMR-frei
- Elektronische Auswahlhilfe auf der Begleit-CD im DAC/NRF

Elektronische Auswahlhilfe



Auswahlhilfe für den Geräte- und Reagenziensatz
von DAC/NRF für die Eingangsprüfung in der Apotheke

Herausgeber: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

DAC/NRF | Carl-Mannich-Straße 20 | D-65760 Eschborn

Hauptmenü

Einzelstoff-Suche

Stoffe nach Gerät

Stoffe nach Reagenz

Stoffliste

Geräteliste

Reagenzienliste

Übersichten

Informationen

Kontakt/Impressum

Geräte- und Reagenziensatz des DAC

Beschrieben ist eine Basisausstattung für die Eingangsprüfung in der Apotheke

Für Defekturanalytik nutzbar (Beispiele):

- DC-Ausrüstung
- Dichte-Bestimmung
- Normaltropfenzähler
- Feinwaage
- Refraktometer
- Wasserbad

Vorgehensweise bei der Erstellung einer Prüfanweisung

- Herstellung von wirkstofffreier (Blindprobe) und wirkstoffhaltiger Zubereitung (Untersuchungslösung)
- Möglicherweise alle Bestandteile einzeln herstellen und untersuchen (Spezifität)
- Herstellung einer Referenzlösung in Lösemittel
- Gegebenfalls Konzentrationsreihe (80%; 90%; 100%; 110%; 120%) herstellen und messen (Linearität)
- Möglicherweise sind Aufstockungsexperimente sinnvoll

Einfache analytische Merkmale

→ Ausgangslage: Normale Laborausstattung

- Kennzahlen/Parameter vorab bestimmen und mit einer Spanne in der Prüfanweisung angeben (Beispiele aus Monographien übernehmen)
- Brechungsindex, Dichte, nasschemische Nachweise, pH-Wert und andere erfassbare Parameter

Im Gegensatz zu Inprozesskontrollen, die eine Anpassung während der Herstellung erlauben, sind bei den Prüfungen des Endprodukts i.d.R. keine Anpassungen mehr möglich.

Weitergehende Prüfungen (I)

- Kennzahlen/Parameter beschreiben einen Wert mit Fehlertoleranzen
- Bei weitergehenden Prüfungen werden meist Gehaltsspannen angegeben, die im Bestimmungsbereich ($\pm 5 - 10 \%$) den linearen Zusammenhang zwischen Konzentration und Messwert reproduzierbar abbilden und über definierte Methodenfehler verfügen.
- Problem: Nicht-instrumentelle Methoden haben oftmals hohe Methodenfehler oder können nicht ausreichend validiert werden, d.h. der Bestimmungsbereich ist nicht definiert.

Weitergehende Prüfungen (II)

→ Ausgangslage: Normale Laborausstattung

- **Dünnschichtchromatographie**

- Zur Identifizierung geeignet, jedoch schlechte visuelle Auswertung bei quantitativen Bestimmungen; Fehler ist hoch

- **Brechungsindex**

- Schnell, reproduzierbar; meist jedoch nicht zur quantitativen Bestimmung direkt an der Zubereitung geeignet (Konzentration zu gering) ; Probenvorbereitung notwendig

- **Gravimetrie**

- Nach Extraktion des Wirkstoffs reproduzierbar und genau. Problem: Extraktionsverfahren meist nicht selektiv genug

- **Titration**

- Bei Einzelstoffen reproduzierbar und genau; meist jedoch nicht zur quantitativen Bestimmung direkt an der Zubereitung geeignet (Konzentration zu gering); Probenvorbereitung notwendig

→ Kombination der einzelnen Methoden

Weitergehende Prüfungen (III)

→ Ausgangslage: Instrumentelle Analytik vorhanden

- Einfachste Möglichkeit → UV/Vis, HPLC, IR-Spektroskopie
 - Etablierte Methoden; reproduzierbar, vergleichsweise einfach validierbar, jedoch teuer in der Anschaffung und Unterhalt (insb. bei GMP- und/oder § 13 AMG-Nutzung)
- UV/Vis-Photometrie und IR-Spektroskopie
 - Benötigt charakteristische, auswertbare & lineare Banden; meist nur bei höheren Konzentrationen des Wirkstoffs nutzbar → Probenvorbereitung: Extraktion des Wirkstoffs und Aufnahme in definiertem Volumen
- HPLC
 - Methode der Wahl; Probenvorbereitung notwendig.

Instrumentelle Analytik

Gerätebeispiele

ATR-IR-Spektroskopie



www.photction.de



www.bruker.com



www.bruker.com

HPLC



www.jasco.de



www.d-star.com

Durchführung Beispiele

Dexpanthenol-Stamm- lösung 50 % (NRF S.36.)

100 g Zubereitung enthalten:

Dexpanthenol	50,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Wasserfreie Citronensäure	0,15 g
Gereinigtes Wasser	29,85 g

- NRF-Stammzubereitung = Ausgangsstoff
- Unkomplizierte, unkritische Zubereitung
- Keine weitergehende Prüfung bzw. Gehaltsbestimmung
 - Standardisierte Vorschrift; Arbeitsplatzvorbereitung
 - Einwaagekontrolle; Inprozesskontrollen
- Gegebenenfalls Bestimmung von analytischen Merkmalen: pH-Wert; Brechungsindex; Dichte; Tropfenmasse (Normaltropfenzähler)

Hydrophile Dexpanthenol-Creme 5 % (NRF 11.28.)

100 g Zubereitung enthalten:

Dexpanthenol	5,0 g
Wasserfreie Citronensäure	0,03 g
Gereinigtes Wasser	5,0 g
Basiscreme DAC	89,97 g

- Als Rezeptur oder Defekturarzneimittel nutzbar
- Unkomplizierte, unkritische Zubereitung = niedriges Risiko
- Keine weitergehende Prüfung bzw. Gehaltsbestimmung
 - Standardisierte Vorschrift; Einwaagekontrolle; Arbeitsplatzvorbereitung
 - Inprozesskontrollen
- Bestimmbare analytische Merkmale: pH-Wert; Brechungsindex; Dichte; Tropfenmasse (Normaltropfenzähler)

Methadonhydrochlorid-Lösung

0,5 % / 1,0 % (NRF 29.1)

100 ml (110 g) Zubereitung enthalten:

	0,5 %	1 %
Methadonhydrochlorid	0,5 g	1,0 g
Gereinigtes Wasser	28,5 g	28,5 g
Pfefferminz-Konzentrat (Vorschrift S.21.)	1,0 g	–
Aroma-Konzentrat (Vorschrift S.23.)	–	0,5 g
Viskose Grundlösung (Vorschrift S.20.)	80,0 g	80,0 g

- DAC/NRF-Einschätzung: Mittleres Risiko
- Risikoeinstufung mit Angabe der Literaturstellen
→ Weitergehende Prüfungen erforderlich

Bisherige DAC-Laborarbeiten

- Analytische Merkmale
 - Brechungsindex, Dichte, pH-Wert
- Halbquantitative / quantitative Bestimmung
 - Titration direkt an der Zubereitung → ∅
 - Halbquantitative DC → ∅
 - Brechungsindex direkt an der Zubereitung → ∅
 - Fällungsreagenzien → ∅

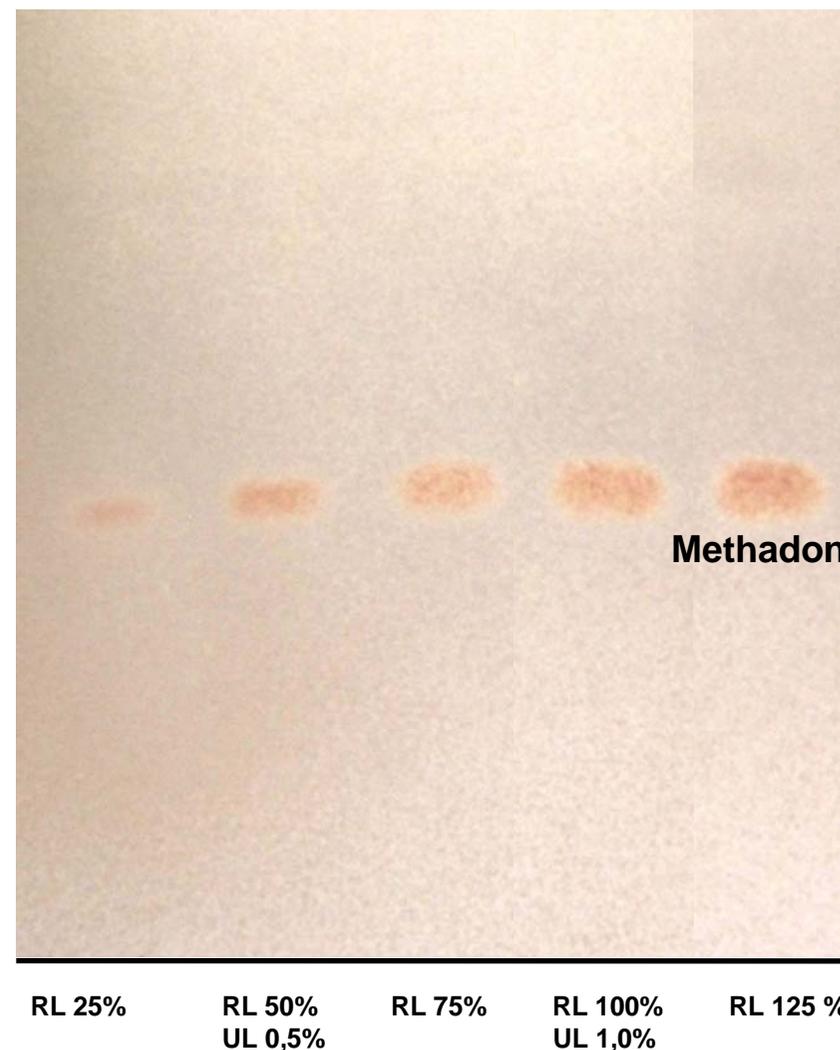
Halbquantitative DC bei NRF 29.1.

Methadon-HCl-Lösung 0,5% / 1,0%

Ergebnis der Arbeitsanweisung

- 20x20 cm
- FM: 99 VT MeOH / 1 VT NH₃
- Auftragevolumen: 10 µL
- Laustrecke 12 cm
- Sprühreagenz Jodplatin (Draggendorf)
- UV-Detektion ausreichend

→ Problem: Die Methode ist sehr genau durchzuführen, ansonsten können die Unterschiede nicht gezeigt werden.



Weitere Vorgehensweise Methadonhydrochlorid-Lösung

- **Vorgehensweise für 1,0%ige Lösung**
 1. Extraktion der Methadon-Base mit Ether, nach Alkalisierung mit Ammoniak
 2. Einengen auf dem Wasserbad bei 60°C
 3. Trocknen im Trockenschrank bis zur Massekonstanz
 4. Auswiegen (etwa 85 – 100%)
 5. Identifizierung von Methadon mittels DC

Weitere Vorgehensweise Methadonhydrochlorid-Lösung

- **Vorgehensweise für 0,5%ige Lösung**
 1. Extraktion der Methadon-Base mit Ether, nach Alkalisierung mit Ammoniak
 2. Einengen auf dem Wasserbad bei 60°C
 3. Auswiegen (200%); Aufnahme in definiertem Volumen
 4. Titration mit 0,1N-HCl oder Bestimmung des Brechungsindex (+ ID-Test mittels DC)

Hohes Risiko

- Validierbare Methoden unter Verwendung von Referenzmethoden und –substanzen
- Gehalt per HPLC oder vergleichbare Methode
- Gegebenenfalls Überprüfung der mikrobiologischen Qualität

- Möglicherweise nicht bei jeder Charge voller Prüfumfang notwendig
- Vergabe an externe Labore möglich

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

1. Konservative Interpretation des § 8 ApBetrO
2. Defekturarzneimittel sind Defektor-Fertigarzneimittel und Defektor-Bulkware
3. Zwischenprodukte = Ausgangsstoffe
4. Risikobasiertes Stufenmodell für die Auswahl der Prüfmethode
5. Bei niedrigem Risiko entfällt die weitergehende Analytik, wenn die Qualität des Arzneimittels durch die Herstellung garantiert werden kann (Standardisierte Herstellungs-vorschrift; Einwaagekontrolle; Vier-Augen-Prinzip, etc.)
6. Der Prüfumfang steigt mit dem potentiellen Risiko
7. Bei häufigen und/oder größeren Ansätzen können mikrobiologische, halbquantitative oder quantitative Prüfungen in Betracht gezogen werden. (Erhöhung des Prüfumfanges)

Ausblick

- Weiterentwicklung der DAC-Anlage J „Weitergehende Prüfung der Defekturazneimittel“
- Niedriges Risiko
 - Tabellarische Darstellung der Kennzahlen
- Mittleres Risiko
 - Einzelne Prüfanweisungen, beginnend mit NRF-Zubereitungen
- Hohes Risiko (Injectibilia, usw.)
 - Nur im Einzelfall, da nur wenige NRF-Zubereitungen dieses hohe Risiko aufweisen

„Defektur ist tot!“

Regierungspräsidium Darmstadt, Vortrag, Juni 2012

„Defektur lebt!“

Dr. Andreas Kiefer; PZ; Oktober 2012

*Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit*