

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V
--------------	---

TEIL A Risikobasiertes Stufenmodell

1	Rechtliche Grundlagen	3
1.1	Übersicht der rechtlichen Rahmenbedingungen	3
1.2	Rechtsbegriff „Defekturarzneimittel“	6
1.3	Zulassungsstatus von Defekturarzneimitteln.....	6
1.3.1	Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel	7
1.3.2	STADA-Präparate	7
1.3.3	Standardzulassungen	7
1.3.4	Homöopathische Fertigarzneimittel nach der Tausenderregel	8
1.3.5	Homöopathische Standardregistrierungen	8
1.3.6	Bulkware als Zwischen- oder Endprodukt	8
1.4	Arzneimittelrechtliche Verbote bei der Herstellung von Defekturarzneimitteln	9
1.5	Defektur-Dokumentation	9
1.5.1	Herstellungsanweisung	10
1.5.2	Herstellungsprotokoll	11
1.5.3	Prüfanweisung	12
1.5.4	Prüfprotokoll	12
1.5.5	Plausibilitätsprüfung	13
1.5.6	Papierlose Dokumentation.....	13
1.6	Kennzeichnung.....	14
1.6.1	Kennzeichnung von Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel	15
1.6.2	Kennzeichnung von STADA-Präparaten	20
1.6.3	Kennzeichnung von Standardzulassungen	21
1.6.4	Kennzeichnung von homöopathischen Defekturarzneimitteln	23
1.6.5	Kennzeichnung von Bulkware	23
1.7	Auslagerung der Defekturherstellung.....	23
1.7.1	Defekturherstellung und Herstellbetrieb.....	23
1.7.2	Defektur und Filialverbund	24
1.8	Auslagerung der Defekturprüfung	24
1.9	Abrechnung	25

2	Pharmazeutisch-regulatorisches Umfeld	26
2.1	Überblick	27
2.2	„Good Preparation Practices“-Guideline der PIC/S	29
2.2.1	Qualitätssicherung	30
2.2.2	Gute Zubereitungspraxis (GPP)	31
2.2.3	Qualitätskontrolle	31
2.3	Resolution CM/ResAP(2011) ¹ des Europarats	31
2.4	Europäisches Arzneibuch und andere Pharmakopöen	33
2.5	Leitlinie „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“ der Bundesapothekerkammer (BAK)	35
3	Grundsätze zur Prüfung von Defekturarzneimitteln	42
3.1	Risikobeurteilung von offizinell hergestellten Arzneimitteln	43
3.1.1	Jährliche Produktionsmenge	44
3.1.2	Applikationsart und Darreichungsform	45
3.1.3	Inhärente Risiken des Wirkstoffs	47
3.1.4	Herstellungsprozess	67
3.1.5	Abgabe	68
3.1.6	Dokumentation der Risikobeurteilung	69
3.2	Risikobasiertes Stufenmodell für die analytische Endprüfung	71
3.2.1	Korrelation von Gesamtrisikoscore und analytischem Aufwand	72
3.3	Surrogatparameter-Konzept	77
3.4	Methoden-Auswahl	79
3.4.1	Feste Darreichungsformen	79
3.4.2	Flüssige Darreichungsformen	82
3.4.3	Halbfeste Darreichungsformen	84
3.4.4	Prüfung von Standardzulassungen	86
3.5	Festlegung von Soll- und Grenzwerten	87
3.5.1	Grundlagen für die Festlegung von Soll- bzw. Grenzwerten	87
3.5.2	Individuelle Erarbeitung von Soll- und Grenzwerten in der Apotheke	91
4	Prüfung steriler Defekturarzneimittel	94
4.1	Sterilitätsprüfung nach Arzneibuch	94
4.2	Parametrische Freigabe	95
4.2.1	Sterilisation im Endbehältnis	96
4.2.2	Aseptische Herstellung	97
4.3	Fazit	100

5	Probenahme	101
6	Organoleptische Prüfung	103
6.1	Organoleptische Prüfverfahren	104
6.1.1	Einfache beschreibende Prüfung	105
6.1.2	Paarweise Unterschiedsprüfung	105
6.2	Organoleptische Qualitätsmerkmale	105
6.2.1	Feste Darreichungsformen	108
6.2.2	Halbfeste Darreichungsformen	108
6.2.3	Flüssige Zubereitungen	109

TEIL B Prüfmethoden

7	Densitometrie	113
7.1	Einführung	113
7.2	Aussagekraft und Limitationen	114
7.3	Prüfung der Dichte mittels Pyknometer	115
7.3.1	Geräte	115
7.3.2	Methodenbeschreibung	118
7.3.3	Eignung	119
7.4	Prüfung der Dichte mittels Aräometer	119
7.4.1	Geräte	119
7.4.2	Methodenbeschreibung	122
7.4.3	Eignung	124
8	Dünnschichtchromatographie	125
8.1	Einführung	125
8.2	Aussagekraft und Limitationen	126
8.3	Dünnschichtchromatographie (Ph. Eur. 2.2.27)	129
8.3.1	Geräte	129
8.3.2	Methodenbeschreibung	134
8.3.3	Eignung	140
9	Extensometrie	142
9.1	Einführung	142
9.2	Aussagekraft und Limitationen	142
9.3	Prüfung der Spreitbarkeit mit dem Extensometer	143
9.3.1	Geräte	143
9.3.2	Methodenbeschreibung	146
9.3.3	Eignung	146

10	Fließverhalten	148
10.1	Einführung	148
10.2	Aussagekraft und Limitationen	149
10.2.1	Partikelgröße.....	149
10.2.2	Elektrostatische Aufladung.....	149
10.2.3	Feuchte.....	150
10.2.4	Zusatz von Fließverbesserern.....	150
10.3	Prüfung des Fließverhaltens im Ausflusstrichter (Rieseltrichter) (Ph. Eur. 2.9.16)	150
10.3.1	Geräte.....	150
10.3.2	Methodenbeschreibung.....	151
10.3.3	Eignung.....	153
10.4	Bestimmung des Schüttwinkels (Ph. Eur. 2.9.36)	155
10.4.1	Geräte.....	155
10.4.2	Methodenbeschreibung.....	156
10.4.3	Eignung.....	157
10.5	Bestimmung des Kompressibilitätsindex oder Hausner-Faktors (Ph. Eur. 2.9.36)	159
10.5.1	Methodenbeschreibung.....	159
10.5.2	Eignung.....	159
11	Gehaltsbestimmung	161
11.1	Einführung	161
11.2	Aussagekraft und Limitationen	162
11.3	Gehaltsbestimmung einzelner Wirkstoffe nach Ph. Eur.	163
11.3.1	Geräte.....	163
11.3.2	Methodenbeschreibung.....	164
11.3.3	Eignung.....	165
11.4	Gravimetrische Gehaltsbestimmung von Chloridionen	166
11.4.1	Geräte.....	166
11.4.2	Methodenbeschreibung.....	168
11.4.3	Eignung.....	168
11.5	Gravimetrische Gehaltsbestimmung von Sulfationen	168
11.5.1	Geräte.....	168
11.5.2	Methodenbeschreibung.....	168
11.5.3	Eignung.....	168

12	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	170
12.1	Einführung	170
12.2	Aussagekraft und Limitationen	172
12.3	Gleichförmigkeit der Masse (Ph. Eur. 2.9.5)	173
12.3.1	Geräte	173
12.3.2	Methodenbeschreibung	173
12.3.3	Eignung	174
12.4	Gleichförmigkeit des Gehalts (Ph. Eur. 2.9.6)	174
12.4.1	Geräte	174
12.4.2	Methodenbeschreibung	175
12.4.3	Eignung	175
12.5	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Ph. Eur. 2.9.40) ..	175
12.5.1	Geräte	175
12.5.2	Methodenbeschreibung	176
12.5.3	Eignung	176
12.6	Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehrdosenbehältnissen (Ph. Eur. 2.9.27)	178
12.6.1	Geräte	178
12.6.2	Methodenbeschreibung	178
12.6.3	Eignung	179
13	Grindometrie	180
13.1	Einführung	180
13.2	Geräte	180
13.3	Methodenbeschreibung	181
13.4	Aussagekraft und Limitationen	182
14	Identitätsprüfung von Wirkstoffen	184
14.1	Einführung	184
14.2	Aussagekraft und Limitationen	185
14.3	Identitätsprüfung einzelner Wirkstoffe nach Ph. Eur. bzw. anderen Regelwerken	186
14.3.1	Geräte	186
14.3.2	Methodenbeschreibung	187
14.3.3	Eignung	189

15	Konduktometrie	192
15.1	Einführung	192
15.2	Aussagekraft und Limitationen	193
15.3	Leitfähigkeitsmessung (Ph. Eur 2.2.38)	197
15.3.1	Geräte	197
15.3.2	Methodenbeschreibung	198
15.3.3	Eignung	199
16	Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	200
16.1	Einführung	200
16.2	Aussagekraft und Limitationen	202
16.3	Nahinfrarot-Spektroskopie (Ph. Eur. 2.2.40)	204
16.3.1	Geräte	204
16.3.2	Methodenbeschreibung	207
16.3.3	Eignung	213
17	Osmometrie (Tonizität)	216
17.1	Einführung	216
17.2	Aussagekraft und Limitationen	217
17.3	Osmometer-Methode (Ph. Eur. 2.2.35)	218
17.3.1	Geräte	218
17.3.2	Methodenbeschreibung	218
17.3.3	Eignung	221
17.4	Beckmann-Methode (nach ÖAB)	221
17.4.1	Geräte	221
17.4.2	Methodenbeschreibung	222
17.4.3	Eignung	224
18	Partikelgrößenbestimmung	226
18.1	Einführung	226
18.2	Aussagekraft und Limitationen	228
18.3	Mikroskopische Partikelgrößenbestimmung (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.37)	231
18.3.1	Geräte	231
18.3.2	Methodenbeschreibung	235
18.3.3	Eignung	239

18.4	Siebanalyse (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.12)	240
18.4.1	Geräte	240
18.4.2	Methodenbeschreibung	242
18.4.3	Eignung	243
19	Penetrometrie	245
19.1	Einführung	245
19.2	Geräte	246
19.3	Methodenbeschreibung	247
19.4	Aussagekraft und Limitationen	248
20	Phasenlage und Phasentrennung	250
20.1	Einführung	250
20.2	Aussagekraft und Limitationen	251
20.3	Prüfung der Phasenlage	252
20.3.1	Geräte	252
20.3.2	Methodenbeschreibung	252
20.3.3	Eignung	252
20.4	Phasentrennung im Zentrifugentest	253
20.4.1	Geräte	253
20.4.2	Methodenbeschreibung	253
20.4.3	Eignung	254
21	pH-Messung	256
21.1	Einführung	256
21.2	Aussagekraft und Limitationen	258
21.3	Indikatormethode (Ph. Eur. 2.2.4)	259
21.3.1	Geräte	259
21.3.2	Methodenbeschreibung	259
21.3.3	Eignung	260
21.4	Potentiometrische Methode (Ph. Eur. 2.2.3)	262
21.4.1	Geräte	262
21.4.2	Methodenbeschreibung	268
21.4.3	Eignung	269
22	Polarimetrie	272
22.1	Einführung	272
22.2	Aussagekraft und Limitationen	274

22.3	Optische Drehung (Ph. Eur. 2.2.7)	275
22.3.1	Geräte und Methodenbeschreibung	275
22.3.2	Eignung.....	278
23	Refraktometrie	279
23.1	Einführung	279
23.2	Aussagekraft und Limitationen.....	281
23.3	Brechungsindex (Ph. Eur. 2.2.6).....	282
23.3.1	Geräte und Methodenbeschreibung	282
23.3.2	Eignung.....	284
24	Schütt- und Stampfdichte von Haufwerken	287
24.1	Einführung	287
24.2	Aussagekraft und Limitationen.....	288
24.3	Schütt- und Stampfdichte von Pulvern (Ph. Eur. 2.9.34).....	289
24.3.1	Geräte.....	289
24.3.2	Methodenbeschreibung.....	289
24.3.3	Eignung.....	291
25	Sedimentationsanalyse	293
25.1	Einführung	293
25.2	Aussagekraft und Limitationen.....	294
25.3	Sedimentationsanalyse nach Andreasen.....	295
25.3.1	Geräte.....	295
25.3.2	Methodenbeschreibung.....	296
25.3.3	Eignung.....	296
25.4	Sedimentvolumenanalyse im Messzylinder	298
25.4.1	Geräte.....	298
25.4.2	Methodenbeschreibung.....	298
25.4.3	Eignung.....	299
26	Verlesen von Teemischungen	301
26.1	Einführung	301
26.2	Aussagekraft und Limitationen.....	302
26.3	Verlesen von Teemischungen (nach DAC 2013)	302
26.3.1	Geräte.....	302
26.3.2	Methodenbeschreibung.....	304
26.3.3	Eignung.....	305

27	Viskosimetrie	307
27.1	Einführung	307
27.2	Rheologische Grundbegriffe	308
27.3	Aussagekraft und Limitationen	313
27.3.1	Lösungen	313
27.3.2	Suspensionen	313
27.3.3	Emulsionen	313
27.3.4	Halbfeste Zubereitungen	314
27.3.5	Augensalben/-tropfen	314
27.4	Kapillarviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.9)	315
27.4.1	Geräte	315
27.4.2	Methodenbeschreibung	318
27.4.3	Eignung	319
27.5	Rotationsviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.10)	319
27.5.1	Geräte	319
27.5.2	Eignung	324
27.6	Kugelfallviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.49)	324
27.6.1	Geräte	324
27.6.2	Methodenbeschreibung	324
27.6.3	Eignung	327
28	Wasseraufnahmevermögen	328
28.1	Einführung	328
28.2	Aussagekraft und Limitationen	328
28.3	Prüfung des Wasseraufnahmevermögen	330
28.3.1	Geräte	330
28.3.2	Methodenbeschreibung	330
28.3.3	Eignung	331
29	Zerfalls- und Erweichungszeit von Suppositorien	332
29.1	Einführung	332
29.2	Aussagekraft und Limitationen	333
29.3	Zerfallszeit von Suppositorien und Vaginalzäpfchen (Ph. Eur. 2.9.2)	334
29.3.1	Geräte	334
29.3.2	Methodenbeschreibung	334
29.3.3	Eignung	334

29.4 Erweichungszeit von lipophilen Suppositorien (Ph. Eur. 2.9.22) ..	335
29.4.1 Geräte.....	335
29.4.2 Methodenbeschreibung.....	336
29.4.3 Eignung.....	337

TEIL C Anhang

Literaturverzeichnis	341
Sachregister	347
Der Autor	355