

1 Risikobeurteilung von Defekturen

Die Formulierung des §8 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) sieht bei Defekturarzneimitteln zwar die verpflichtende Erstellung von Prüfanweisung und Prüfprotokoll sowie eine über die organoleptische Beurteilung hinausgehende Endprüfung der Zubereitung vor, zur konkreten Ausgestaltung dieser Prüfpflicht sagt der Verordnungstext jedoch nichts (ApBetrO, 2012). Dadurch eröffnet sich ein erheblicher Interpretationsspielraum, den es im Sinne der Apotheken konstruktiv zu nutzen gilt. Hierbei ist grundsätzlich von einem einheitlichen Qualitätsstandard für alle Arzneimittel auszugehen, ganz gleich ob sie industriell oder offizinell hergestellt werden. Allerdings sind einige Aspekte zu berücksichtigen, in denen sich Defektur- und industriell hergestellte Fertigarzneimittel deutlich voneinander unterscheiden:

Im Gegensatz zur industriellen Fertigung

- sind Defekturchargen mengenmäßig begrenzt (ApBetrO 2012).
- werden Defekturarzneimittel ausschließlich von pharmazeutischem Fachpersonal hergestellt (ApBetrO 2012).
- handelt es sich bei Defekturarzneimitteln um Zubereitungen, die für spezifische Bedürfnisse kleiner Patientengruppen hergestellt werden und daher von der Zulassungspflicht sowie der damit einhergehenden Evaluierung durch staatliche Behörden ausgenommen sind. Deshalb unterliegen laut Ph. Eur. alle an der Verordnung und Herstellung von Defekturarzneimitteln Beteiligten (wie verschreibender Arzt und/oder herstellender Apotheker) innerhalb ihres Verantwortungsbereichs einer besonderen Sorgfaltspflicht gegenüber dem Patienten (Ph. Eur. 2013).

In Summe rechtfertigt es die Kombination der genannten Aspekte, die Prüfanforderungen bei Defekturarzneimitteln auf das unerlässliche Minimum zu reduzieren. Die Überlegungen, wo genau dieses Minimum zu verorten ist, obliegen dem für die Herstellung bzw. Freigabe verantwortlichen Apotheker. Sie sollen risikoorientiert durchgeführt und zum Zweck der Nachvollziehbarkeit dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI 2012; Ph. Eur. 2013). Ein solcher risikobasierter Ansatz bei der Festlegung der zur Endkontrolle von Defekturarzneimitteln erforderlichen Prüfung/en findet sich auch in den Resolutionen der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD 2012, 2013) sowie in der Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“, die 2013 in die Ph. Eur. aufgenommen wurde. Die Beurteilung des Risikos, das von einer Zubereitung für ein bestimmtes Patientenkollektiv ausgeht, ist demnach die Voraussetzung für die Auswahl konkreter Prüfmethoden für die Endkontrolle eines Defekturarzneimittels. Was auf den ersten Blick nach Mehraufwand aussieht, erweist sich bei genauerem Hinsehen als attraktive Möglichkeit den Prüfaufwand bei Defekturarzneimitteln enorm zu reduzieren – mitunter sogar so weit, dass die Wirtschaftlichkeitsschwelle erreicht und ihre Herstellung wieder als sinnvoll angesehen werden kann. Vor diesem Hintergrund ist es im wahrsten Sinne des Wortes lohnend, sich etwas Zeit zu nehmen, um eine Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung vorzunehmen, zumal diese nicht mit umfassenden Literaturrecherchen verbunden sein muss und bei Verwendung geeigneter Arbeitshilfen mit geringem Aufwand realisiert werden kann.

2 Ermittlung des Gesamtrisikoscores

Das hier umgesetzte Konzept zur Risikobeurteilung von Defekturarzneimitteln basiert auf den Empfehlungen der Resolution CM/Res(2016)1 des Europarats (Europarat, 2016). Es geht konform mit den gesetzlichen Vorgaben der Defekturprüfung sowie dem nationalen und internationalen pharmazeutisch-regulatorischen Umfeld; soweit möglich werden die Empfehlungen internationaler Leitlinien aufgegriffen, wo erforderlich deutsche Spezifika berücksichtigt. Das Konzept und die damit erzielte Risikobewertung stehen im Einklang mit den bisherigen Verlautbarungen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen. Es entspricht demnach den anerkannten pharmazeutischen Regeln und kann von den verantwortlichen Apothekern zur Risikobeurteilung der von ihnen bzw. unter ihrer Aufsicht hergestellten Defekturarzneimittel herangezogen werden. Darüber hinaus können apothekenspezifische Gesichtspunkte, soweit fachlich vertretbar, Berücksichtigung finden.

Die auf europäischer Ebene ausgearbeitete Resolution CM/Res(2016)1 des Europarats benennt die folgenden fünf Entscheidungskriterien als Grundlage einer Risikobeurteilung:

- Jährliche Produktionsmenge
- Applikationsart und Darreichungsform
- Inhärente Risiken des Wirkstoffs
- Herstellungsprozess
- Abgabe

Die Kriterien werden einzeln mit abgestuften Risikofaktoren von 1 (wenig kritisch) bis 5 (sehr kritisch) bewertet. Durch Multiplikation aller fünf Risikofaktoren ergibt sich der Gesamtrisikoscore eines Defekturarzneimittels, aus dem sich die Mindestanforderungen für dessen analytische Prüfung ableiten lassen (vgl. ▶ Kap. 3).

Zum Zwecke der Nachvollziehbarkeit sollte die Risikobeurteilung eines Defekturarzneimittels dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI, 2012; Ph. Eur., 2013). So kann jederzeit schlüssig dargelegt werden, welche rationalen Entscheidungen der Risikoeinstufung zugrunde gelegt wurden. Die Dokumentation kann auf dem Pro-

tokollformular aus [Abb. 2.1](#) erfolgen und wird gemeinsam mit der Prüfanweisung des jeweiligen Defekturarzneimittels archiviert.

Ausführliche Erläuterungen zur Risikobeurteilung von Defekturarzneimitteln finden Sie in Ziegler AS. Defektur. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014

2.1 Jährliche Produktionsmenge

Für jede Zubereitung wird in Abhängigkeit von der jährlichen Produktionsmenge ein Risikofaktor zwischen 1 (sehr kleine Produktionsmengen) und 5 (sehr große Produktionsmengen) festgelegt. Die Grenzwerte sind für verschiedene Darreichungsformen separat definiert ([Tab. 2.1](#)).

Bei den Mengenangaben handelt es sich um jährliche Produktionsmengen, nicht um Chargengrößen. Dabei erscheint es legitim, die Jahresproduktion zunächst defensiv zu schätzen. Übertrifft die tatsächliche Produktionsmenge im Laufe eines Jahres die ursprünglichen Erwartungen, sollte die Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung überprüft und ggf. angepasst werden.

2.2 Applikationsart und Darreichungsform

Ein weiteres Kriterium für die Risikobeurteilung ist die Applikationsart, die in direktem Zusammenhang mit der Darreichungsform steht. Wie ein Blick in das Arzneibuch oder andere einschlägige pharmazeutische Fachliteratur zeigt, steigen die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen von Dermatika über Peroralia bis hin zu Parenteralia kontinuierlich an. Hierbei gilt: Je höher die Qualitätsanforderungen an ein Arzneimittel, desto schwieriger sind diese einzuhalten und desto größer ist auch das Risiko für den Patienten, falls Letzteres nicht gelingt. Aber auch den aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit herrührenden Risikounterschieden ist

Risikobeurteilung für Defekturarzneimittel

Modifiziert nach Resolution CM/Res(2016)1 des Europarats

Defekturarzneimittel: _____ Applikationsart: _____

Inhaltsstoffe	Menge

Jährliche Produktionsmenge				
Faktor	Flüssige Arzneiformen (einschl. Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z.B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z.B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm
5	> 3.000	> 180.000	> 60.000	> 300.000
4	1.500 – 3.000	90.000 – 180.000	30.000 – 60.000	150.000 – 300.000
3	750 – 1.499	45.000 – 89.999	15.000 – 29.999	75.000 – 149.999
2	150 – 749	9.000 – 44.999	3.000 – 14.999	15.000 – 74.999
1	< 150	< 9.000	< 3.000	< 15.000

Applikationsart und Darreichungsform

Faktor	Applikationsart und Darreichungsform
5	Parenteralia
4	Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen
4	Inhalanda
4	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)
4	Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)
3	Ophthalmika am unverletzten Auge
3	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)
2	Teemischungen
1	Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs

Faktor	Inhärente Risiken des Wirkstoffs
5	Hohes Risiko
3	Mittleres Risiko
1	Geringes Risiko

Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung

Herstellungsprozess

Faktor	Herstellungsprozess
5	Aseptische Herstellung
4	Aseptische Herstellung mit Sterilisation im Endbehälter
3	Befüllen von Kapseln
3	Gießen von Suppositorien/Ovula
2	Lösen und Mischen
2	Verdünnen
1	Abfüllen nicht steriler Zubereitungen

Abgabe

Faktor	Mengenverhältnis der inner- bzw. außerhalb der herstellenden Apotheke abgegebenen Packungseinheiten
5	Abgabe ausschließlich außerhalb der herstellenden Apotheke
4	Abgabe von mehr als 75 % außerhalb der herstellenden Apotheke
3	Abgabe von mehr als 50 % außerhalb der herstellenden Apotheke
2	Abgabe von mehr als 25 % außerhalb der herstellenden Apotheke
1	Abgabe hauptsächlich in der herstellenden Apotheke

Gesamtrisikoscore

Risikoklasse

- ☐ niedrig (Gesamtrisikoscore < 30)
☐ mittel (Gesamtrisikoscore 30 – 100)
☐ hoch (Gesamtrisikoscore > 100)

Abb. 2.1 Formular zur Risikobeurteilung von Defekturarzneimitteln

■ **Tab. 2.1** Maßzahlen zur Risikobewertung der jährlichen Produktionsmenge von in öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken hergestellten Defekturzneimitteln

Jährliche Produktionsmenge				
Flüssige Arzneiformen (einschließlich Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z. B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z. B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm	Risikofaktor
> 3 000	> 180 000	> 60 000	> 300 000	5
1 500–3 000	90 000–180 000	30 000–60 000	150 000–300 000	4
750–1 499	45 000–89 999	15 000–29 999	75 000–149 999	3
150–749	9 000–44 999	3 000–14 999	15 000–74 999	2
< 150	< 9 000	< 3 000	< 15 000	1

■ **Tab. 2.2** Risikofaktoren für verschiedene Applikationsarten/Darreichungsformen (modifiziert nach Europarat 2016)

Applikationsart/Darreichungsform	Risikofaktor
Parenteralia	5
Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen	4
Inhalanda	4
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Ophthalmika am unverletzten Auge	3
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)	3
Teemischungen	2
Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)	1

Rechnung zu tragen. Arzneimittel, deren Inhaltsstoffe unmittelbar und vollständig in den Blutkreislauf gelangen, sind demnach mit einem höheren Risiko behaftet als Arzneimittel, deren Wirkstoffe zunächst im Darm resorbiert werden oder die Hautbarriere überwinden müssen. Zumal Letztere beim Auftreten unerwünschter Wirkungen jederzeit entfernt werden können, sodass eine weitere Resorption unterbleibt. Die Einstufungen verschiedener Applikationsarten bzw. Darreichungsformen können der ■ Tab. 2.2 entnommen werden.

2.3 Inhärente Risiken des Wirkstoffs

Haupttrisikoträger eines Arzneimittels ist der Wirkstoff selbst, dessen pharmakologische Wirkung in aller Regel untrennbar mit einem gewissen toxikologischen Potential einhergeht. Dem besonderen Stellenwert der inhä-

renten Wirkstoffrisiken wird durch eine Dynamisierung der Risikofaktoren Rechnung getragen. Es gibt daher nur drei Gruppen, deren Risikofaktoren sich jeweils um zwei Zähler unterscheiden:

■ **Tab. 2.3** Risikofaktoren für die Bewertung der inhärenten Risiken eines Wirkstoffs (modifiziert nach Europarat 2016)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs	Risikofaktor
Hohes Risiko	5
Mittleres Risiko	3
Geringes Risiko	1

Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung

3 Auswahl der Prüfmethode anhand des risikobasierten Stufenmodells

Es ist dezidiert Konsens der pharmazeutischen Fachkreise, dass unter der in § 8 ApBetrO geforderten Defekturzneimittel-Prüfung nicht zwangsläufig eine vollumfängliche Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfung zu verstehen ist. Vielmehr ist der Umfang der durchzuführenden Endprüfung davon abhängig, welches potentielle Risiko von einem Defekturzneimittel ausgeht. Um den Prüfaufwand ausreichend differenziert festlegen zu können, wird nachfolgend – in Übereinstimmung mit einem Vorschlag der DAC/NRF-Kommission – eine Unterteilung in drei Risikoklassen empfohlen. Als Maßstab für die Eingruppierung einer Zubereitung in eine der drei Risikoklassen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ dient der gemäß ► Kap. 2 ermittelte Gesamtrisikoscore (► Tab. 3.1).

Ausführliche Erläuterungen zur Auswahl der Prüfmethode anhand des risikobasierten Stufenmodells finden Sie in Ziegler AS. Defektur. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014

In der Praxis dürften die allermeisten Defekturzneimittel in die niedrige, allenfalls in die mittlere Risikoklasse fallen, sodass sie mit vertretbarem Aufwand im Apothekenlabor geprüft werden können. Allerdings ist es nicht auszuschließen, dass in Einzelfällen, insbesondere bei parenteral applizierten Darreichungsformen oder sehr hohen Produktionsmengen, auch die erhöhten Prüfanforderungen der hohen Risikoklasse Geltung erlangen.

Nachfolgend werden den einzelnen Risikoklassen exemplarisch konkrete Prüfeempfehlungen zugeordnet. Dies ermöglicht es den Apothekern, eine greifbare Vorstellung des notwendigen Prüfaufwands zu entwickeln. Der Entwurf eines klaren Prüfschemas, wie es in den folgenden Matrices zur Methodenauswahl dargelegt ist, erleichtert es den Apotheken zudem, sich in die „Architektur“ eines solchen Prüfkonzepts einzudenken und die dort gemachten Vorschläge ihren individuellen Bedürfnissen anzupassen.

■ **Tab. 3.1** Risikobasiertes Stufenmodell für die analytische Endprüfung

Gesamtrisikoscore < 30 (Niedriges Risiko)	Gesamtrisikoscore 30–100 (Mittleres Risiko)	Gesamtrisikoscore > 100 (Hohes Risiko)
Risikofaktoren in geringem Ausmaß vorhanden	Risikokriterien vorhanden	Mehrere Risikokriterien vorhanden
Gefährdungspotential für den Patienten sehr niedrig	Gefährdungspotential für den Patienten	Signifikantes Gefährdungspotential für den Patienten
Prüfungen		
Allgemeine analytische Merkmale (Surrogatparameter)	Allgemeine analytische Merkmale (Surrogatparameter) und halb-quantitative Methoden	Quantitative und ggf. qualitative Prüfungen

■ **Tab. 3.2** Methoden-Matrix zur Auswahl geeigneter Methoden für die Defekturprüfung fester Darreichungsformen

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Puder, Pulver, Granulate	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Fließverhalten (► Kap. 11 u. 12) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Partikelgröße (► Kap. 28 u. 29) Schütt-/Stampfdichte (► Kap. 37)	DC (halbquantitativ; ► Kap. 8) Gravimetrie NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ► Kap. 25)	Gehalt ggf. auch Gleichförmigkeit des Gehalts (► Kap. 13–15 u. ► Kap. 18–20) NIR-Spektroskopie (quantitativ ² ; ► Kap. 25)
Kapseln	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Gleichförmigkeit der Masse (► Kap. 16) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24)		ggf. zusätzlich: Identität (► Kap. 22) Sterilität
Suppositorien	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Erweichungszeit (► Kap. 9) Gleichförmigkeit der Masse (► Kap. 16) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Zerfallszeit (► Kap. 45)		
Ovula	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Erweichungszeit (► Kap. 9) Gleichförmigkeit der Masse (► Kap. 16) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Zerfallszeit (► Kap. 45)		
Tee(mischungen)	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Fließverhalten (► Kap. 11 u. 12) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Partikelgröße (► Kap. 29) Verlesen (nur qualitativ; ► Kap. 40)	DC (halbquantitativ; ► Kap. 8) NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ► Kap. 25) Verlesen (auch quantitativ; ► Kap. 40)	

¹ Dies ist eine Methode zur Identitätsprüfung, die an sich erst bei hohem Risiko relevant wäre; aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit ist sie aber auch bei niedrigem Risiko eine praktikable Option.

² Die erhöhten Anforderungen für die (halb)quantitative Auswertung von NIR-Spektren sind zu beachten (vgl. ► Kap. 16).

3.1 Feste Darreichungsformen

In ■ Tab. 3.2 sind die für feste Darreichungsformen potentiell in Frage kommenden Prüfmethode(n) aufgelistet. Hieraus kann der verantwortliche Apotheker in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikoklasse und Darreichungsform nach Bedarf eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode(n) auswählen. Andere geeignete Prüfmethode(n) können – additiv oder substitutiv – ebenfalls zum Einsatz kommen.

3.2 Flüssige Darreichungsformen

Die ■ Tab. 3.3 enthält eine Übersicht der für flüssige Darreichungsformen potentiell in Frage kommenden Prüfmethode(n). Hieraus kann der verantwortliche Apotheker in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikoklasse und Darreichungsform nach Bedarf eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode(n) auswählen. Andere geeignete Prüfmethode(n) können – additiv oder substitutiv – ebenfalls zum Einsatz kommen.

Viele der in ■ Tab. 3.3 genannten Prüfmethode(n) sind an ganz konkrete Voraussetzungen geknüpft, sodass bei den meisten Zubereitungen von allen grundsätzlich denkbaren Prüfmethode(n) nur eine Auswahl überhaupt in Frage kommt. So ist die optische Drehung beispiels-

■ **Tab. 3.3** Methoden-Matrix zur Auswahl geeigneter Methoden für die Defekturprüfung flüssiger Darreichungsformen

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Lösungen	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Densitometrie (► Kap. 5) Konduktometrie (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) pH-Messung (► Kap. 33 u. 34) Polarimetrie (► Kap. 35) Refraktometrie (► Kap. 36) Viskosimetrie (► Kap. 41–43)	DC (halbquantitativ; ► Kap. 8) Gravimetrie Konduktometrie ³ (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ► Kap. 25) Polarimetrie ³ (► Kap. 35) Refraktometrie ³ (► Kap. 36)	Gehalt (► Kap. 13–15) NIR-Spektroskopie (quantitativ ² ; ► Kap. 25) ggf. zusätzlich: Identität (► Kap. 22) Sterilität
Suspensionen (auch Schüttel-mixturen)	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Konduktometrie (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Partikelgröße (► Kap. 28) pH-Messung (► Kap. 33 u. 34) Sedimentationsanalyse (► Kap. 38 u. 39) Viskosimetrie (► Kap. 43)		
Emulsionen	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Densitometrie (► Kap. 5) Konduktometrie (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Phasenlage/Phasentrennung (► Kap. 31 u. 32) pH-Messung (► Kap. 33 u. 34) Tröpfchengröße (► Kap. 28) Viskosimetrie (► Kap. 41–43)		
Säfte	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Densitometrie (► Kap. 5) Konduktometrie (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) pH-Messung (► Kap. 33 u. 34) Polarimetrie (► Kap. 35) Refraktometrie (► Kap. 36) Viskosimetrie (► Kap. 41–43)		
Augentropfen	DC (qualitativ ¹ ; ► Kap. 7) Densitometrie (► Kap. 5) Konduktometrie (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (► Kap. 24) Osmometrie (► Kap. 26 u. 27) pH-Messung (► Kap. 33 u. 34) Polarimetrie (► Kap. 35) Refraktometrie (► Kap. 36) Viskosimetrie (► Kap. 41–43)	DC (halbquantitativ; ► Kap. 8) Gravimetrie Konduktometrie ³ (► Kap. 23) NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ► Kap. 25) Osmometrie ³ (► Kap. 26 u. 27) Polarimetrie ³ (► Kap. 35) Refraktometrie ³ (► Kap. 36)	

¹ Dies ist eine Methode zur Identitätsprüfung, die an sich erst bei hohem Risiko relevant wäre; aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit ist sie aber auch bei niedrigem Risiko eine praktikable Option.

² Die erhöhten Anforderungen für die (halb)quantitative Auswertung von NIR-Spektren sind zu beachten (vgl. ► Kap. 16).

³ Die Methode ist nur geeignet, wenn sie für das jeweilige Defekturarzneimittel (halb)quantitative Rückschlüsse auf den Wirkstoffgehalt erlaubt.

weise nur dann von Interesse, wenn auch optisch aktive Substanzen in der Zubereitung enthalten sind. Die pH-Messung wiederum setzt ein wässriges bzw. zumindest protisches Lösungsmittel voraus, sodass diese Methode für ölige Lösungen in der Regel ausscheidet. Dünn-

schichtchromatographische Methoden sind prinzipiell für alle Risikoklassen geeignet.

7 Dünnschichtchromatographie, qualitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27)

Einsatzbereich

Risikoklasse:

- Alle Risikoklassen (ggf. ergänzend zu anderen Prüfungen)

Darreichungsformen:

- Puder, Pulver, Granulate, Kapseln, Suppositorien, Ovula, Tee(mischungen)
- Lösungen, Suspensionen (auch Schüttelmixturen), Emulsionen, Säfte, Augentropfen
- Cremes, Gele, Pasten, (Suspensions-)Salben

7.1 Prüfanweisung

7.1.1 Konkretisierung der Prüfmethode

Bei Verweis auf die Prüfmethode DC_qual sind folgende Angaben auf der Prüfanweisung zu ergänzen:

- Entwicklungskammer (Normalkammer, Doppel-trogkammer, Simultan-Trennkammer etc.)
- Dünnschichtplatte (Format, Güte, Sorptionsschicht)
- Zusammensetzung des Fließmittels
- Kammersättigung (ja/nein)
- Untersuchungslösung: Substanzmenge [mg oder ml], Art und Menge der/des Lösungsmittel/s [ml]
- Referenzlösung/en: Substanzmenge [mg oder ml], Art und Menge der/des Lösungsmittel/s [ml]
- Auftragvolumen [μ l] und Auftragform, ggf. Dauer der Nachaktivierung [min]
- Laufstrecke [cm], Laufzeit [min]
- Detektion: Tageslicht, UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm und/oder $\lambda = 365$ nm, ggf. Reagenz zur chemischen Derivatisierung
- Soll-/Grenzwerte: R_F -Wert, Verhalten bei Detektion

7.1.2 Anpassung der Prüfmethode

Die Prüfmethode DC_qual beschreibt eine einfache Dünnschichtchromatographie entsprechend Ph. Eur.-Monographie 2.2.27 mit vertikaler Plattenentwicklung.

Soll die Prüfung abgewandelt oder ergänzt werden, so ist dies auf der Prüfanweisung festzuhalten. In Frage kommen z. B.

- Gleichzeitige Prüfung mehrerer Komponenten
- Zweidimensionale Chromatographie
- Horizontalentwicklung

Dünnschichtchromatographie, qualitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27)

Kurzname: **DC_qual**

Probenahme	Durchführung	Dokumentation auf Prüfprotokoll
<p>Probenanzahl 1 Probe</p> <p>Probenahme Stichprobe zufällig wählen und entnehmen. Disperse Systeme sind vor Probenahme ggf. zu redispersieren.</p> <p>Es dürfen keine Verunreinigungen in die Zubereitung gelangen. Entnahme nur mit frisch gereinigten Geräten. Überschüssiges Probenmaterial verwerfen. Nach Entnahme alle Gebinde sachgerecht verschließen.</p> <p>Schon während der Probenahme auf einheitliches Erscheinungsbild achten (Geruch, Farbe und Homogenität). Evtl. festgestellte Unregelmäßigkeiten protokollieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Chromatographiekammer mit Fließmittel befüllen (bei Chromatographie in gesättigter Kammeratmosphäre zuvor mit Filterpapier auskleiden und eine Stunde bei 20–25 °C mit geschlossener Deckel sättigen lassen) ■ DC-Platte vorbereiten durch Markierung der Auftragspunkte ■ Untersuchungslösung herstellen durch Lösen der Probe/n in dem in der Prüfanweisung festgelegten Lösungsmittel ■ Referenzlösung herstellen durch Lösen der Referenzsubstanz im gleichen Lösungsmittel ■ Untersuchungslösung und Referenzlösung/en auf DC-Platte auftragen und ggf. nachaktivieren ■ Präparierte DC-Platte so in Chromatographiekammer stellen, dass die Auftragspunkte über dem Fließmittelniveau liegen ■ Deckel schließen und Chromatogramm bei 20–25 °C laufen lassen ■ DC-Platte herausnehmen sobald das Fließmittel die vorgeschriebene Laufstrecke zurückgelegt hat; Fließmittelfront markieren ■ DC-Platte trocknen lassen ■ Flecken detektieren, ggf. mit Hilfe von UV-Licht und/oder Sprühreagenzien ■ Hauptfleck/e der Untersuchungslösung mit Fleck/en der Referenzlösung (Farbe, Größe) vergleichen ■ R_f-Wert für Untersuchungslösung und Referenzlösung/en berechnen und auf dem Prüfprotokoll dokumentieren: $R_f = \frac{\text{Entfernung der Substanz vom Start}}{\text{Entfernung der Fließmittelfront vom Start}}$ ■ Ggf. Kopie/Fotografie des Chromatogramms anfertigen und dem Prüfprotokoll beifügen 	<p>Messwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Defektionsverhalten (Farbe, UV, Fluoreszenz, Sprühregenzenzien etc.), Größe und R_f-Wert der Untersuchungslösung ■ Defektionsverhalten (Farbe, UV, Fluoreszenz, Sprühregenzenzien etc.), Größe und R_f-Wert der Referenzlösung/en <p>Ergebnis Visueller Vergleich der Hauptflecke im Chromatogramm der Untersuchungslösung mit den entsprechenden Flecken im Chromatogramm der Referenzlösung hinsichtlich Lage und Form.</p> <p>Mustertext Art der Prüfung/Prüfmethode/Eigenschaft: DC_qual/Gentamicinsulfat/R_f-Wert; Verhalten bei Tageslicht und $\lambda = 254$ nach Besprühen mit 10%iger ethanolischer H_2SO_4 Sollwert: schwarz-bräunliche Zone bei $R_f = 0,71-0,76$ <u>Ergebnis</u>: schwarz-bräunliche Zone bei $R_f = 0,73$; Lage, Form und Detektionsverhalten des Hauptflecks entsprechen der Referenzlösung</p>

8 Dünnschichtchromatographie, halbquantitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27)

Einsatzbereich

Risikoklasse:

- Mittleres Risiko (Gesamtrisikoscore 30–100)

Darreichungsformen:

- Puder, Pulver, Granulate, Kapseln, Suppositorien, Ovula, Tee(mischungen)
- Lösungen, Suspensionen (auch Schüttelmixturen), Emulsionen, Säfte, Augentropfen
- Cremes, Gele, Pasten, (Suspensions-)Salben

8.1 Prüfanweisung

8.1.1 Konkretisierung der Prüfmethode

Bei Verweis auf die Prüfmethode **DC_quan** sind folgende Angaben auf der Prüfanweisung zu ergänzen:

- Entwicklungskammer (Normalkammer, Doppel-trogkammer, Simultan-Trennkammer etc.)
- Dünnschichtplatte (Format, Güte, Sorptionsschicht)
- Zusammensetzung des Fließmittels
- Kammersättigung (ja/nein)
- Untersuchungslösung: Substanzmenge [mg oder ml], Art und Menge der/des Lösungsmittel/s [ml]
- Referenzlösung/en: Substanzmenge [mg oder ml], Art und Menge der/des Lösungsmittel/s [ml], Konzentration [%] bezogen auf Sollgehalt (in der Regel 80 %, 100 % und 120 %)
- Auftragvolumen [μ l] und Auftragform, ggf. Dauer der Nachaktivierung [min]
- Laufstrecke [cm], Laufzeit [min]
- Detektion: Tageslicht, UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm und/oder $\lambda = 365$ nm, ggf. Reagenz zur chemischen Derivatisierung
- Soll-/Grenzwerte: R_F -Wert, Verhalten bei Detektion

8.1.2 Anpassung der Prüfmethode

Die Prüfmethode **DC_quan** beschreibt eine einfache Dünnschichtchromatographie entsprechend Ph. Eur.-Monographie 2.2.27 mit vertikaler Plattenentwicklung.

Soll die Prüfung abgewandelt oder ergänzt werden, so ist dies auf der Prüfanweisung festzuhalten. In Frage kommen z. B.

- Gleichzeitige Prüfung mehrerer Komponenten
- Zweidimensionale Chromatographie
- Horizontalentwicklung

Dünnschichtchromatographie, halbquantitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27)

Kurzname: **DC_quan**

Probenahme

Probenanzahl

Bei 1–14 Packungen: 1 Probe
 Bei 15–39 Packungen: 2 Proben
 Bei 40–76 Packungen: 3 Proben
 Bei 77–100 Packungen: 4 Proben

Probenahme

Bulkware: Stichproben von unterschiedlichen, statistisch verteilten Stellen nehmen.

Einzelgebinde: Stichproben aus verschiedenen, zufällig gewählten Einzelgebinden nehmen. Jede Stichprobe muss dem Gebinde zuordenbar bleiben, dem sie entnommen wurde.

Disperse Systeme sind vor der Probenahme ggf. zu redispersieren.

Es dürfen keine Verunreinigungen in die Zubereitung gelangen. Entnahme nur mit frisch gereinigten Geräten. Überschüssiges Probenmaterial verworfen. Nach Entnahme alle Gebinde sachgerecht verschließen.

Schon während der Probenahme auf einheitliches Erscheinungsbild achten (Geruch, Farbe und Homogenität). Evtl. festgestellte Unregelmäßigkeiten protokollieren.

Durchführung

- Chromatographiekammer mit Fließmittel befüllen (bei Chromatographie in gesättigter Kammeratmosphäre zuvor mit Filterpapier auskleiden und eine Stunde bei 20–25 °C mit geschlossener Deckel sättigen lassen)
- DC-Platte vorbereiten durch Markierung der Auftragspunkte
- Untersuchungslösung herstellen durch Lösen der Probe/n in dem in der Prüfanweisung festgelegten Lösungsmittel; Konzentrations- bzw. Mengen dokumentieren
- Referenzlösungen in verschiedenen prozentualen Konzentrationen (bezogen auf den Sollwert) herstellen durch Lösen der Referenzsubstanz im gleichen Lösungsmittel; Konzentration bzw. Mengen dokumentieren
- Untersuchungs- und Referenzlösungen auf DC-Platte auftragen ggf. nachaktivieren; jeweiliges Auftragsvolumen dokumentieren
- Präparierte DC-Platte so in die Chromatographiekammer stellen, dass die Auftragspunkte über dem Fließmittelniveau liegen
- Deckel schließen und Chromatogramm bei 20–25 °C entwickeln
- DC-Platte herausnehmen sobald Fließmittel die vorgeschriebene Laufstrecke zurückgelegt hat; Fließmittelfront markieren
- DC-Platte trocknen lassen
- Flecken detektieren, ggf. mit Hilfe von UV-Licht und/oder Sprühreagenzien
- Denjenigen Fleck der Referenzlösung bestimmen, der dem Hauptfleck der Untersuchungs- am nächsten kommt (Form, Größe, Intensität)
- R_F -Wert für Untersuchungs- und Referenzlösungen berechnen und auf dem Prüfprotokoll dokumentieren:

$$R_F = \frac{\text{Entfernung der Substanz vom Start}}{\text{Entfernung der Fließmittelfront vom Start}}$$

- Ggf. Kopie/Fotografie des Chromatogramms anfertigen und dem Prüfprotokoll beifügen

Dokumentation auf Prüfprotokoll

Messwerte

- Alle verwendeten Substanz- [mg oder ml] und Lösungsmittelmengen [ml]
- Konzentrationen [%] der verwendeten Referenzlösungen bezogen auf den Sollwert
- Defektionsverhalten (Farbe, UV, Fluoreszenz, Sprühregenzenzien etc.), Größe und R_F -Wert der Untersuchungs- und Referenzlösungen
- Defektionsverhalten (Farbe, UV, Fluoreszenz, Sprühregenzenzien etc.), Größe und R_F -Wert der Referenzlösung/en

Ergebnis

Visueller Vergleich der Hauptflecke im Chromatogramm der Untersuchungs- mit den entsprechenden Flecken im Chromatogramm der Referenzlösungen hinsichtlich Lage, Form, Größe und Intensität.

Bestimmung des Referenzflecks, dessen Größe und Intensität dem Fleck der Untersuchungs- am nächsten kommt.

Mustertext

Art der Prüfung/Prüfmethode/Eigenschaft: DC_quan/Gentamicinsulfat/ R_F -Wert; Verhalten bei Tageslicht und $\lambda = 254$ nach Besprühen mit 10%iger ethanolischer H_2SO_4 ; Größe und Intensität der Hauptflecke

Sollwert: schwarz-bräunliche Zone bei $R_F = 0,71 - 0,76$;

Form, Größe und Intensität entsprechen der 100%-Referenz

Ergebnis: schwarz-bräunliche Zone bei $R_F = 0,73$;

Lage, Form und Defektionsverhalten des Hauptflecks

entsprechen der Referenzlösung; Größe und Intensität

entsprechen der 100%-Referenz