



Andreas S. Ziegler

Defektur

Risikobasiertes Stufenmodell und
apothekengerechte Prüfmethoden



Deutscher
Apotheker Verlag

Für meine Schwester

Andreas S. Ziegler

Defektur

Risikobasiertes Stufenmodell und
apothekengerechte Prüfungsmethoden

Andreas S. Ziegler, Großhabersdorf

Mit 100 Abbildungen und 36 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Der Autor

Dr. rer. nat. Andreas S. Ziegler

Flurstr. 2

90613 Großhabersdorf

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Autor und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2014

ISBN 978-3-7692-6094-6 (Print)

ISBN 978-3-7692-6311-4 (E-Book, PDF)

© 2014 Deutscher Apotheker Verlag

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.deutscher-apotheker-verlag.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Kösel, Krugzell

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Umschlagabbildung: Sinisa Botas – Fotolia.com

Vorwort

Die Apothekenbetriebsordnungsnovelle von 2012 war noch nicht in Kraft getreten, schon machte die Nachricht vom „Tod der Defekturen“ die Runde. Besonders bedauerlich dabei war, dass selbst einige Standesvertreter – aus Unkenntnis oder wider besseres Wissen – meinten, das Totenglöcklein für die Defektur läuten zu müssen. Einige besonders forsche unter ihnen riefen gar nach dem Ordnungsgeber und verlangten eine Nachbesserung in Sachen Defekturen, ohne zu realisieren, welch großen Gestaltungsspielraum die bestehende Formulierung des Verordnungstextes tatsächlich eröffnet. Doch statt die sich hieraus ergebenden Möglichkeiten im Sinne des Berufsstandes zu nutzen und aktiv mit Leben zu erfüllen, verstärkten sie die Verunsicherung vieler Apotheken, von denen sich in der Folge etliche vorschnell und unnötigerweise von der Defektur verabschiedeten. Das Hauptproblem der Defektur besteht demnach nicht etwa in den unüberwindlichen Hürden der Apothekenbetriebsordnung, sondern vor allem in der Verunsicherung, die durch die vage Formulierung des Verordnungstextes und die unreflektierten Meinungsäußerungen einiger Vertreter des Berufsstandes bzw. der Überwachungsbehörden gestiftet wurde.

Vielerorts hoffte man, ein klares, einvernehmliches Statement der Pharmazierärzte könnte verbliebene Unklarheiten beseitigen und der Defektur in Deutschland wieder ein festes Fundament geben, insbesondere nachdem die Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierärzte Deutschlands (APD) in ihrer Resolution von 2012 ein klares Bekenntnis für den Erhalt der Defektur abgelegt und die Veröffentlichung allgemeiner Standards für die Defekturprüfung angekündigt hatte. Was im Oktober 2013 folgte, war zwar neuerlich ein eindeutiger Fingerzeig in Richtung einer risikoorientierten Defekturprüfung, der Konkretisierungsgrad blieb jedoch hinter den Erwartungen zurück. Letztlich bieten demnach auch die Ausführungen der Pharmazierärzte noch immer große Interpretationsspielräume und lassen die von vielen Apotheken erhoffte Klarheit vermissen.

Die nach wie vor bestehende Verunsicherung in puncto Defekturprüfung zu beseitigen, ist daher das Hauptanliegen dieses Buches. Dreh- und Angelpunkt, des hierfür entwickelten Konzepts, ist eine standardisierte Risikobeurteilung, aus der sich konkrete Prüfeempfehlungen ableiten lassen, ohne jedoch Anspruch auf Allgemeinverbindlichkeit erheben zu wollen. Das Konzept versteht sich vielmehr als Handreichung, mit deren Hilfe Apotheken das Risiko der von ihnen hergestellten Defekturarzneimittel jederzeit nach transparenten und nachvollziehbaren Kriterien beurteilen können. Die aus der Risikobeurteilung abgeleiteten Prüfeempfehlungen ermöglichen es den Apotheken, eine greifbare Vorstellung des notwendigen Prüfaufwands zu entwickeln und aus einer Vielzahl potentiell in Frage kommender Prüfmethode in Abhängigkeit von Risikoklasse und Darreichungsform eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode für das jeweilige Defekturarzneimittel auszuwählen. Natürlich sind die Apotheken hierbei nicht auf die in diesem Buch genannten Prüfmethode beschränkt. Andere geeignete Prüfmethode können selbstredend ebenfalls zum Einsatz kommen. Die nachfolgenden Ausführungen sollen es den Apotheken erleichtern, sich in die mögliche „Architektur“ eines risikobasierten Prüfkonzepths für Defekturarzneimittel einzudenken und dieses ihren individuellen Bedürfnissen anzupassen. Aus diesem Grund werden im zweiten Teil des Buches die verschiedenen Prüfmethode mit ihren möglichen Einsatzbereichen sowie ihren Vor- und Nachteilen im Detail erläutert.

Die Auswahl der in diesem Buch empfohlenen Prüfmethoden und die Festlegung ihrer Anwendungsbereiche erfolgte in dem Bewusstsein, hierbei die Grenzen des statistisch bzw. wissenschaftlich Vertretbaren auszuloten. Dem geneigten Leser diene diese Tatsache als Indiz dafür, dass dieses Werk beseelt ist von dem Gedanken, den Aufwand der Defekturnprüfung so gering wie möglich zu halten.

Wie der Europarat in einer Resolution aus dem Jahr 2011 zurecht feststellte, können industriell hergestellte Arzneimittel nicht alle individuellen Patientenbedürfnisse befriedigen, weshalb in Apotheken hergestellte Zubereitungen ein wichtiges Element der Arzneimittelversorgung in Europa darstellen. Damit die Apotheken diese unverzichtbare Aufgabe auch weiterhin erfüllen können, bedarf es jedoch geeigneter Rahmenbedingungen, die einen adäquaten Ausgleich schaffen zwischen Patienteninteresse einerseits und dem für Apotheken zumutbarem Aufwand andererseits. Ich hoffe mit diesem Buch hierzu einen Beitrag zu leisten und damit die Defektur in möglichst vielen Apotheken am Leben zu halten oder gar wiederzubeleben, auf dass sich das alte Sprichwort einmal mehr bewahrheite: Totgesagte leben länger!

Großhabersdorf, im Frühjahr 2014

Dr. Andreas S. Ziegler

Inhaltsverzeichnis

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

TEIL A Risikobasiertes Stufenmodell

1	Rechtliche Grundlagen	3
1.1	Übersicht der rechtlichen Rahmenbedingungen	3
1.2	Rechtsbegriff „Defekturazneimittel“	6
1.3	Zulassungsstatus von Defekturazneimitteln	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 Defekturazneimitteln	9
1.5	Defaktur-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 Defekturazneimitteln	23
1.6.5	Kennzeichnung von Bulkware	23
1.7	Auslagerung der Defakturherstellung	23
1.7.1	Defakturherstellung und Herstellbetrieb	23
1.7.2	Defaktur und Filialverbund	24
1.8	Auslagerung der Defakturprüfung	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