

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	V	
Vorwort	VII	
Abkürzungsverzeichnis	XV	
1	Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln	1
1.1	Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen	1
1.1.1	Qualität	1
1.1.2	Arzneimittelgesetz (AMG)	2
1.1.3	Arzneimittel	3
1.1.4	Keine Arzneimittel	4
1.1.5	Arzneistoffe	7
1.1.6	Qualitätssicherung	7
1.1.7	Sachkundige Person	8
1.1.8	Qualitätskontrolle	8
1.1.9	Arzneibuch	8
1.1.10	PIC, MRA, FDA und European Drug Master Files	8
1.1.11	Common Technical Document (CTD)	10
1.2	EU-GMP-Leitfaden	10
1.3	International Conference on Harmonisation (ICH)	13
1.4	Übungsaufgaben	14
2	Europäisches Arzneibuch	15
2.1	Was ist ein Arzneibuch?	15
2.2	Warum ein Arzneibuch?	16
2.3	Der Weg zum DAB	17
2.4	Vom DAB zur Ph. Eur.	17
2.5	Warum überhaupt ein europäisches Arzneibuch?	18
2.6	European Directorate for the Quality of Medicines	19
2.7	Das Arzneibuch im Kontext der rechtlichen Grundlagen des Umgangs mit Arzneimitteln	21
2.8	Wie entsteht das Europäische Arzneibuch?	22
2.9	Aufbau des Europäischen Arzneibuchs	24
2.9.1	Allgemeiner Teil	24
2.9.2	Monographiegruppen	26
2.9.3	Monographien	27
2.9.4	Sachregister	29
2.10	Prüfung auf Identität	30
2.10.1	Allgemeines	30
2.10.2	Dünnschichtchromatographie	31
2.10.3	UV/Vis-Spektroskopie	32
2.10.4	Infrarot-Spektroskopie	32
2.10.5	Nahes-Infrarot-Spektroskopie	33
2.11	Prüfung auf Reinheit	34
2.11.1	Allgemeines	34
2.11.2	Allgemeine Prüfungen	35
2.11.3	Wareneingangskontrolle in der pharmazeutischen Industrie	41

2.12	Gehaltsbestimmungsmethoden	42
2.13	Zeitschriften zur Ph. Eur.	42
2.14	Wissenschaftlicher Kommentar zum Arzneibuch	43
2.15	Übungsaufgaben	44
3	United States Pharmacopeia	45
3.1	Geschichte	45
3.2	Rechtliche Bedeutung	45
3.3	Aufbau der USP	46
3.4	Aufbau der Monographien	47
3.5	Inhaltliche Unterschiede zur Ph. Eur.	47
3.6	Allgemeiner Teil	49
3.7	Internationale Harmonisierung	50
3.8	Pharmacopoeial Forum	50
4	Andere Arzneibücher	51
4.1	Deutsches Arzneibuch	51
4.2	Deutscher Arzneimittel-Codex	52
4.2.1	Geschichtliches	52
4.2.2	Der DAC heute und das Neue Rezept-Formularium	52
4.3	Britisches Arzneibuch	53
4.4	Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia	53
4.5	Japanisches Arzneibuch	55
4.6	Internationale Pharmakopöe und die WHO Selection of Essential Drugs	55
5	Der analytische Lebensweg eines Arzneistoffes	57
5.1	Phase I: Die Analytik beim Wirkstoffproduzenten/Audits ..	57
5.2	Phase II: Die Einsatzstoffprüfung	58
5.3	Phase III: In-Prozess-Kontrolle (IPK/IPC)	59
5.4	Phase IV: Die Arzneimittelprüfung	60
5.5	Phase V: Stabilitätsprüfungen	62
5.6	Rückstellmuster	64
5.7	Dokumentation und Datenintegrität (DI)	64
6	Moderne pharmazeutische Analytik und analytische Validierungsparameter	65
6.1	Qualitätskontrolle in einem typischen Unternehmen	65
6.2	Typische Analysenverfahren	65
6.2.1	Wie man eine typische HPLC-Methode entwickelt	67
6.3	Analytische Validierungsparameter	70
6.3.1	Validierung und Verifizierung	71
6.3.2	Richtigkeit (accuracy)	72
6.3.3	Präzision (precision)	73
6.3.4	Robustheit (robustness)	73
6.3.5	Linearität (linearity)	74
6.3.6	Bereich (range)	74

6.3.7	Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD)	74
6.3.8	Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation, LOQ)	75
6.3.9	Spezifität (specificity)	75
6.3.10	Sensitivität (sensitivity)	75
6.3.11	Out of specification (OOS; außerhalb der Spezifikation)	75
6.3.12	Welche Validierungsparameter für welchen Test?	76
6.3.13	Process Analytical Technology (PAT)	77
7	Identitäts- und Gruppenreaktionen des Europäischen Arzneibuchs	80
7.1	Farbstoffe	80
7.1.1	Polymethinfarbstoffe	80
7.1.2	Triphenylmethanfarbstoffe	81
7.2	Identifizierung von Halogeniden	82
7.2.1	Bromid	82
7.2.2	Chlorid	83
7.3	Aufschlussmethoden	84
7.4	Nachweis primärer aromatischer Amine	85
7.5	Quantitative Bestimmung von primären aromatischen Amin aminen	87
7.6	Nachweis saurer („aktiver“) Methylengruppen	89
7.7	Zwicker-Reaktion, Identifizierung von Barbituraten	92
7.8	Nachweis von Carbonsäure-Derivaten als Hydroxamsäuren	93
7.9	Nachweis aliphatischer Hydroxycarbonsäuren	95
7.9.1	Milchsäure, Lactate	95
7.9.2	Citronensäure, Citrate	96
7.9.3	Weinsäure, Tartrate	97
7.10	Nachweis von Xanthinen	98
7.11	Grenzprüfungen	100
7.11.1	Allgemeines	100
7.11.2	Methanol	101
7.11.3	Formaldehyd	103
7.11.4	Schwermetalle	104
7.11.5	Arsen	106
7.12	Übungsaufgaben	108
8	Gehaltsbestimmungsmethoden im Arzneibuch	119
8.1	Häufigkeit der Methoden	119
8.2	Anwendbarkeit und Gehaltsgrenzen der Methoden	119
8.3	Genauigkeit beim Abwiegen und Abmessen	122
8.4	Übungsaufgaben	124
9	Acidimetrie und Alkalimetrie im Arzneibuch	134
9.1	Einstellung und Titrationsgrenzen	134
9.2	Titration schwacher Säuren	134
9.2.1	Carbonsäuren	135
9.2.2	NH- und CH-acide Verbindungen	135

9.3	Argentoacidimetrische Titration schwacher XH-Säuren ..	136
9.4	Ammoniumsalze	136
9.5	Titration schwacher Basen	138
9.6	Titration sehr schwacher Basen	138
9.7	Titrationen in anderen Lösungsmitteln als Wasser	138
9.7.1	Allgemeines	138
9.7.2	Titration sehr schwacher Basen	139
9.7.3	Titration sehr schwacher Säuren	142
9.8	Übungsaufgaben	143
10	Redox titrationen im Arzneibuch	147
10.1	Redoxchemie – Grundlagen qualitativ	147
10.2	Redoxchemie – Grundlagen quantitativ	148
10.3	Elektrochemische Verfahren im Europäischen Arzneibuch	150
10.3.1	Übersicht	150
10.3.2	Potentiometrie	150
10.3.3	Amperometrie	150
10.3.4	Coulometrie	150
10.3.5	Polarographie (Verfahren der Voltammetrie)	150
10.3.6	Voltammetrie	151
10.4	Titrationverlauf und Endpunktermittlung	151
10.5	Übungsaufgaben	153
11	Qualitätsprüfungen und Freigabeuntersuchungen von Arzneiformen	154
11.1	Monographien zu Darreichungsformen	154
11.1.1	Tabletten	157
11.1.2	Kapseln	159
11.1.3	Zäpfchen	161
11.1.4	Halbfeste Zubereitungen	162
11.1.5	Parenteralia	164
11.1.6	Inhalanda	167
11.2	Häufig eingesetzte Prüfverfahren	170
11.2.1	Mikrobiologische Qualität	170
11.2.2	Sterilität	172
11.2.3	Ausreichende Konservierung	173
11.2.4	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	174
11.2.5	Wirkstofffreisetzung	176
11.3	Übungsaufgaben	180
12	Ausgewählte Monographien des Europäischen Arzneibuchs	181
12.1	Wasser als Hilfsstoff	181
12.1.1	Gereinigtes Wasser	181
12.1.2	Wasser für Injektionszwecke	183
12.1.3	Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen	184

12.1.4	Wasser zur Herstellung von Extrakten	185
12.1.5	Die Wässer der USP	185
12.2	Arzneistoff: Benzylpenicillin-Kalium	185
12.2.1	Definition	185
12.2.2	Entdeckung: Glück und Verstand	185
12.2.3	Ein ganz normaler Arzneistoff – wie lässt die Ph. Eur. prüfen?	187
12.2.4	Penicillin V und G	189
12.3	Diagnostikum: [^{99m}Tc] Technetium-Medronat- Injektionslösung	190
12.3.1	Definition	190
12.3.2	Technetium-Verbindungen im Arzneibuch?	190
12.3.3	Wie stellt man Tc-Radiodiagnostika her?	192
12.3.4	Wie analysiert man ein Radiodiagnostikum?	193
12.4	Impfstoff: Tetanus-Adsorbat-Impfstoff	194
12.4.1	Definition	194
12.4.2	Das stärkste Gift der Welt	194
12.4.3	Aufbau einer Impfstoff-Monographie	194
12.4.4	Impfstoffe für Menschen (Vaccina ad usum humanum)	197
12.4.5	Staatliche Chargenprüfung bei Impfstoffen und Sera	197
12.5	Vermischte Übungsaufgaben	198
13	Bonuskapitel: The Role of Pharmacopoeias in Sustainable Quality Control – An African Perspective	201
13.1	Introduction	201
13.1.1	Pharmacopoeias and Their Regulatory Purpose	201
13.1.2	Global Context and African Realities	201
13.1.3	Sustainable Quality Control and the SDGs	202
13.1.4	Continental Policy Momentum	202
13.2	African Pharmaceutical Landscape	202
13.2.1	Market Structure and Growth	202
13.2.2	Regulatory Maturity	202
13.2.3	Burden of Substandard and Falsified Medicines	203
13.3	Existing Pharmacopoeia Systems in Africa	203
13.3.1	Continental and Regional Compendia	203
13.3.2	National Compendia and Adoption of International Texts	204
13.4	Monograph Development	205
13.4.1	Current African Contributions	205
13.4.2	Best-Practice Workflow for Pharmacopoeial Monograph Development	205
13.5	Implementation Challenges	206
13.6	Future Directions for Strengthening African Pharmacopoeia Systems	206
	Lösungshinweise zu den Übungsaufgaben	211
	Fußnoten und Quellen	230
	Sachregister	235
	Die Autoren	245