

1 Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln

Arzneibücher sind für die Sicherstellung der Qualität von Arzneimitteln wichtig. Deshalb ist ihnen ein großer Teil dieses Lehrbuchs gewidmet. Aber pharmazeutische Analytik fängt anderswo an.

Juristisch beginnt sie beim Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland bzw. der europäischen Richtlinie 2001/83/EG (quasi das Arzneimittelgesetz der Europäischen Union). Darin finden sich Begriffsbestimmungen, von denen die wichtigsten in diesem Kapitel erläutert werden. Darin findet sich auch die Beschreibung der fachlichen und formalen Struktur, die ein pharmazeutisches Unternehmen für die Herstellung, Qualitätssicherung und -kontrolle haben muss.

Pharmazeutische Analytik fängt **praktisch** bei Personen, Gebäuden, Geräten und Prozessen an, die qualifiziert und/oder validiert sein müssen. Pharmazeutische Analytik ist überwiegend instrumentelle Analytik. Um sie betreiben zu dürfen und zu können, müssen zunächst die Analysengeräte in einem geplanten Prozess eingekauft und qualifiziert sowie später regelmäßig requalifiziert werden. Angeschlossene Steuer- und Datenverwaltung müssen validiert werden. Arzneibuchmethoden müssen verifiziert, firmeninterne Methoden validiert werden. Formblätter oder Labor-Informations- und Management-Systeme müssen etabliert werden, um Herstellungs- und analytische Prozesse steuern, dokumentieren und nachvollziehen zu können. Technische Mitarbeiter müssen auf die Prüfverfahren trainiert werden. Erst danach kann man ans Analysieren gehen. Arzneimittel-Analytik ist also ein fachlich anspruchsvoller Prozess. Er wird von hohem Dokumentationsaufwand begleitet und erfordert das Arbeiten nach festen Regeln.

Fangen wir also am Anfang an. Das ist nicht das oder ein Arzneibuch, sondern der rechtliche Rahmen und die notwendigen Fachbegriffe.

1.1 Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen

1.1.1 Qualität

Für „Qualität“ gibt es verschiedene offizielle Definitionen, die als augenfälligste Gemeinsamkeit eine Häufung von Substantiven aufweisen:

- „Qualität ist die Beschaffenheit einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, die Qualitätsanforderung zu erfüllen“ (DIN 55350),
- „Qualität ist die Gesamtheit von Eigenschaften und Merkmalen eines Produktes oder einer Tätigkeit, die sich auf deren Eignung zur Erfüllung gegebener Erfordernisse beziehen“ (Deutsche Gesellschaft für Qualität 1979),
- „Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird“ (Arzneimittelgesetz § 4).

Für Pharmazeuten ist natürlich die zitierte Qualitätsdefinition aus dem Arzneimittelgesetz (AMG) maßgeblich.

Inhaltlich ist diesen Definitionen gemeinsam, dass sie ein Modell oder eine Vorgabe verlangen, anhand derer Qualität konkret definiert ist und somit prüfbar wird: Hat das Produkt/Arzneimittel die Qualität, die in seinen Spezifikationen beschrieben ist? Qualität ist daher ohne vorher festgelegte Spezifikationen, ohne ein validiertes Herstellungsverfahren und ohne eine qualifizierte Herstellungsanlage nicht zu produzieren. Auch eine Arzneimittelkontrolle ist ohne in einer Spezifikation verbindlich festgelegte Qualitätsparameter und Analysenverfahren nicht durchführbar.

1.1.2 Arzneimittelgesetz (AMG)

Das Arzneimittelgesetz¹ hat seine Wurzeln in der modernen industriellen Produktion von Arzneimitteln mit gestiegenen Möglichkeiten und Anforderungen hinsichtlich einer zunächst national einheitlichen Qualität. Es wurde am 24. August 1976 im BGBl I S. 2445, 2448 unter dem Namen „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“ verkündet und ist seitdem fast jährlich geändert worden. Die Novellierungen betreffen häufig juristische Feinheiten. Im europäischen Rahmen ist das AMG die deutsche Umsetzung der EU-Direktive 2001/83/EG „Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel“. Das AMG wird durch zahlreiche Verordnungen weiter ergänzt und präzisiert, von denen die AMWHV (Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft) als wichtigste Vorschrift für die industrielle Herstellung von Arzneimitteln zentrale Bedeutung hat. Sie setzt im nationalen Kontext zudem die Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens um.

Die Überschriften der Abschnitte (Kapitel) des AMG sind im Folgenden aufgeführt. Sie spiegeln alle für Arzneimittel wichtigen Aspekte wider.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)

Erster Abschnitt:	Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen
Zweiter Abschnitt:	Anforderungen an die Arzneimittel
Dritter Abschnitt:	Herstellung von Arzneimitteln
Vierter Abschnitt:	Zulassung der Arzneimittel
Fünfter Abschnitt:	Registrierung von Arzneimitteln
Sechster Abschnitt:	Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung
Siebter Abschnitt:	Abgabe von Arzneimitteln
Achter Abschnitt:	Sicherung und Kontrolle der Qualität
Neunter Abschnitt:	(weggefallen)
Zehnter Abschnitt:	Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken
Elfter Abschnitt:	Überwachung
Zwölfter Abschnitt:	Sondervorschriften für Bundeswehr, Bundespolizei, Bereitschaftspolizei, Zivilschutz
Dreizehnter Abschnitt:	Einfuhr und Ausfuhr
Vierzehnter Abschnitt:	Informationsbeauftragter, Pharmaberater

Fünftehnter Abschnitt:	Bestimmung der zuständigen Bundesoberbehörden und sonstige Bestimmungen
Sechzehnter Abschnitt:	Haftung für Arzneimittelschäden
Siebtehnter Abschnitt:	Straf- und Bußgeldvorschriften
Achtehnter Abschnitt:	Überleitungs- und Übergangsvorschriften

Der erste Abschnitt des AMG enthält – wie bei Gesetzen üblich und nötig – Begriffsbestimmungen wie die genannte für Qualität. Ganz am Anfang wird der Zweck des Gesetzes bestimmt:

§ 1 „... im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel ... zu sorgen.“

Hier sind drei Basisanforderungen für Arzneimittel genannt, auf die wir immer wieder stoßen werden:

1. Qualität (quality) – die zugehörige AMG-Definition wurde schon zitiert,
2. Wirksamkeit (efficacy),
3. Unbedenklichkeit (safety).

Der Bereich Qualität ist in diesem Buch thematisiert. Im Pharmaziestudium kommt er im Grunde in allen Lehrveranstaltungen vor, die sich mit der stofflichen Zusammensetzung, analytischen Charakterisierung und der Herstellung von Arzneistoffen und Arzneimitteln beschäftigen, sowie in den entsprechenden chemischen, physikalischen und biologischen Grundlagenfächern. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit werden u. a. im Rahmen der medizinischen Chemie, Biopharmazie, Pharmakologie, Toxikologie und klinischen Pharmazie in verschiedener Weise behandelt.

Merke

Der Zweck des AMG ist, für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen.

1.1.3 Arzneimittel

Was ist ein Arzneimittel?

AMG § 2 (1) schreibt: „Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

Dieser Absatz des Paragraphen 2 beinhaltet die Begriffsbestimmung eines **Präsentationsarzneimittels** (Arzneimittel nach Bezeichnung). Der folgende zweite Absatz definiert **Funktionsarzneimittel**; diese Definition ist durch das Wörtchen „gelten“ charakterisiert:

„Als Arzneimittel gelten 1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vor-

übergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden, 1 a. tierärztliche Instrumente, ... 2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1 a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ... 3. Verbandstoffe und chirurgische Nahtmaterialien, soweit sie zur Anwendung am oder im tierischen Körper bestimmt ... sind, 4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.“

Durch diese ausführlichen Definitionen sollen lückenlos alle Mittel vom Arzneimittelrecht erfasst werden, für die eine arzneiliche Wirkung beansprucht wird.

Anhand eines kleinen Beispiels soll die Begriffsbestimmung nach AMG § 2,1 (Präsentationsarzneimittel) illustriert werden:

Praxisbeispiel: Ist Kamillentee ein Arzneimittel oder ein Lebensmittel?

Es mag Zeitgenossen geben, die ihn weder für das eine noch das andere halten, weil er ihrer Meinung nach weder wirkt noch schmeckt. Ersteres ist jedoch falsch und Letzteres eben Geschmackssache. Laut AMG ist für die Einordnung als Arzneimittel entscheidend, was der Hersteller für sein Produkt beansprucht. Wenn er auf der Packung einen heilenden Effekt beansprucht, dann ist es ein Arzneimittel und muss als solches zugelassen werden. Das ist mühevoll und kostenintensiv, da Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen sein müssen. Aus diesem Grund bemühen sich manche Hersteller um Formulierungen, die einerseits dem Verbraucher suggerieren sollen, etwas für seine Gesundheit zu tun, wenn er diesen Stoff oder Tee zu sich nimmt, andererseits zu schwammig sind, eine Zulassung zu erfordern. Ein Beispiel für eine solche Formulierung auf der Packung eines Supermarkt-Tees sei zitiert: „Mit der besonderen Wirkung der Kamille.“

Im AMG ist „Arzneimittel“ nicht dasselbe wie „Fertigarzneimittel“. Letztere sind wie folgt definiert: „Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden ...“ AMG § 4 (1).

1.1.4 Keine Arzneimittel

Merke

Das AMG bildet die gesetzliche Grundlage für Arzneimittel, jedoch **nicht** für folgende Gegenstände, die im AMG ausdrücklich genannt werden:

- Lebensmittel (auch nicht Nahrungsergänzungsmittel),
- kosmetische Mittel,
- Tabakerzeugnisse,
- Stoffe zur Körperpflege von Tieren,
- Biozid-Produkte,
- Futtermittel,
- Medizinprodukte,
- Organe im Sinne des Transplantationsgesetzes.

Lebensmittel und Kosmetika werden gesetzlich durch das Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) vom 22.08.2011 (BGBl. I S. 1770) geregelt.

Nahrungsergänzungsmittel^{2, 3} (food supplements) sind Lebensmittel, zählen somit nicht zu den Arzneimitteln und gehören daher nicht zu dem vom AMG regulierten Bereich. Auf europäischer Ebene sind sie definiert durch eine Richtlinie zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Im Sinne dieser Richtlinie bezeichnet der Ausdruck Nahrungsergänzungsmittel „Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen und die aus Einfach- oder Mehrfachkonzentraten von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung bestehen und in dosierter Form in den Verkehr gebracht werden“. Diese Richtlinie ist durch die Nahrungsergänzungsmittelverordnung vom 24. Mai 2004 (BGBl. I S. 1011) in deutsches Recht umgesetzt worden.⁴

Merke

Nahrungsergänzungsmittel zählen zu den Lebensmitteln. Sie sind dazu bestimmt, die normale Ernährung zu ergänzen und bestehen aus Einfach- oder Mehrfachkonzentraten von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung. Sie werden in dosierter Form in den Verkehr gebracht.

Daneben gibt es noch **bilanzierte Diäten**, die zu Lebensmitteln zählen und in der „Verordnung über diätetische Lebensmittel“ wie folgt definiert werden: „*Diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) [sind] Erzeugnisse, die auf besondere Weise verarbeitet oder formuliert und für die diätetische Behandlung von Patienten bestimmt sind. Sie dienen der ausschließlichen oder teilweisen Ernährung von Patienten mit eingeschränkter, behinderter oder gestörter Fähigkeit zur Aufnahme, Verdauung, Resorption, Verstoffwechslung oder Ausscheidung gewöhnlicher Lebensmittel oder bestimmter darin enthaltener Nährstoffe oder ihrer Metaboliten oder der Ernährung von Patienten mit einem sonstigen medizinisch bedingten Nährstoffbedarf...*“

Der Begriff „**functional food**“ wird von Herstellern sehr vielfältig verwendet; rechtsverbindliche Definitionen existieren weder in Europa noch in den USA. Lediglich Japan, das Ursprungsland dieser speziellen Lebensmittelkategorie, hat seit 1991 eine gesetzliche Grundlage für Lebensmittel zum spezifischen gesundheitlichen Gebrauch (foods for specified health use; FOSHU). In Japan unterliegen solche Produkte einem staatlichen Zulassungsverfahren; gesundheitsbezogene Aussagen für FOSHU-Produkte müssen durch wissenschaftliche Studien nachgewiesen sein. Ein funktionelles Lebensmittel kann ein natürliches Produkt sein oder ein Lebensmittel, dem Komponenten hinzugefügt oder entzogen wurden. Es soll die Gesundheit und das Wohlbefinden verbessern und/oder ein Krankheitsrisiko verringern. Eine international akzeptierte Kurzdefinition funktioneller Lebensmittel sagt, dass diesen Lebensmitteln ein physiologischer oder gesundheitlicher Zusatznutzen zukommt, der über die Effekte der klassischen Nährstoffe in solchen Produkten hinausgeht. Als Nährstoffe sind Kohlenhydrate, Proteine und Fette sowie die essenziellen Nährstoffe (Vitamine, Spurenelemente, bestimmte Fettsäuren) anzusehen. Für den Zusatznutzen können zum Beispiel gesundheitsfördernde Mikroorganismen oder Substanzen wie Antioxidanzien verantwortlich sein. Funktionelle Lebensmittel sind keine Pillen, Kapseln oder Pulver, sondern Teil eines normalen Mahlzeitenmusters. Die funktionellen Lebensmittel sollen als Teil einer abwechslungsreichen Ernährung regelmäßig in üblichen Portionen verzehrt werden und auf diese Weise ihre hoffentlich positiven Wirkungen entfalten. Ein

wesentliches Problem ist dabei die notwendige Dosis und die erforderliche Zeitdauer des Verzehr, bei denen Effekte nachzuweisen sind. Die funktionelle Eigenschaft ist dann erwiesen, wenn sich ein physiologischer oder biochemischer Messwert (Biomarker) im positiven Sinne verändert, wenn also zum Beispiel eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Bluts oder eine Erhöhung der antioxidativen Kapazität nachzuweisen ist. Korrelationen zwischen solchen funktionellen Biomarkern und Gesundheit, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden sind immer nur sehr schwierig und unter großem Aufwand in kontrollierten Studien wahrscheinlich zu machen.

Merke

Funktionelle Lebensmittel sind Lebensmittel, denen ein physiologischer oder gesundheitlicher Zusatznutzen zukommt. Dieser Nutzen geht über die Effekte der klassischen Nährstoffe in solchen Produkten hinaus.

Nahrungsergänzungsmittel und functional food bilden einen international wachsenden Markt, der durch die Wellness-Welle getragen wird. Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) führt Nahrungsergänzungsmittel nicht, im Gegensatz zur United States Pharmacopeia (USP), die ihnen ein eigenes Kapitel widmet und eine Reihe von Stoffen aus diesem Bereich beschreibt. Nahrungsergänzungsmittel und functional food sind juristisch Lebensmittel; ein Problem entsteht, wenn versucht wird, Arzneimittel als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr zu bringen.

Medizinprodukte werden in einem eigenen Gesetz, dem Medizinproduktegesetz (MPG)⁵, juristisch bestimmt. Das Gesetz ist in neun Abschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt widmet sich wie im AMG dem Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen:

MPG § 1 schreibt: *„Zweck dieses Gesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.“*

Einfacher gesagt sind Arzneimittel *Stoffe* und Medizinprodukte *Gerätschaften*, jeweils zur Heilung, Linderung und Erkennung von Krankheiten. Arzneimittel wirken auf chemischem, Medizinprodukte auf physikalischem Wege. Natürlich gibt es Übergänge, wo die Abgrenzung eher willkürlich ist. Da es viel einfacher ist, ein Medizinprodukt zu registrieren als ein Arzneimittel zuzulassen, wird die Übergangszone zwischen beiden von manchen Herstellern gezielt genutzt. Beispielsweise sind mit Antiinfektivum imprägnierte Wundversorgungsmaterialien als Medizinprodukte in den Verkehr gebracht worden, obwohl ihr Effekt vor allem auf dem enthaltenen Arzneistoff beruhen dürfte. Kombinationsprodukte setzen sich aus einem Medizinprodukt und einem Arzneimittel zusammen. Dies können zum Beispiel Asthma-Inhalatoren oder Fertigspritzen zur Thromboseprävention sein. Rechtlich sind hier sowohl die Vorgaben für Arzneimittel als auch für Medizinprodukte einzuhalten.

Merke

Medizinprodukte sind Gerätschaften, die zur Heilung, Linderung und Erkennung von Krankheiten dienen.

Die Produktpalette der Medizinprodukte ist insgesamt sehr heterogen. Verbandmittel, OP-Materialien, Implantate, Herzschrittmacher, Hörgeräte, Brillen, Rollstühle, Dentalprodukte, Diagnostikgeräte und vieles andere mehr gehören dazu.

Medizinprodukte heißen im Englischen „medical devices“. Sie dürfen in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie ein CE-Kennzeichen erhalten, also ein Konformitätsbewertungsverfahren bestanden haben.

„Medicinal products“ sind im englischen pharmazeutischen Sprachgebrauch Arzneimittel und bedürfen einer Zulassung durch eine staatliche Behörde, in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), in Europa die European Medicines Agency (EMA), in den USA die Food and Drug Administration (FDA), in Japan das Ministry of Health, Labor and Welfare (www.mhlw.go.jp).

1.1.5 Arzneistoffe

Das Arzneimittel (drug) ist das anwendungsfertige Produkt. Es enthält einen oder mehrere Arzneistoffe (Synonyme: Wirkstoffe, drug substances, active pharmaceutical ingredients = APIs) und die Hilfsstoffe (excipients, ancillary substances). Das AMG enthält auch eine Definition des Begriffes Wirkstoff: AMG § 4 (19) *„Wirkstoffe sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden [der folgende Zusatz ist besonders wegen biologisch hergestellter Arzneimittel eingefügt worden:] oder bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelherstellung zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden.“*

1.1.6 Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung (QS; quality assurance, QA), von manchen mit Qualitätsmanagement^{6, 7} (QM) gleichgesetzt, hat die Herstellung von Arzneimitteln gleichbleibender, definierter Qualität zum Ziel. Sie stützt sich auf nationale Gesetze, internationale Normen und Regelwerke und betriebsinterne Detailvorschriften. Letztere werden als „SOPs“ bezeichnet. Die Abkürzung steht für „Standard Operating Procedure“, zu Deutsch Standardvorgehensweise, und zwar schriftlich. Es gibt sie in jeder Industriebranche. Sie sollen sichern, dass Prozessabläufe immer gleich sind und dokumentiert werden. Im Rahmen der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln werden sie für jeden betrieblichen Ablauf erstellt, beginnend mit der SOP zur Erstellung von SOPs über SOPs für Maschinen und (Analysen-)Geräte bis hin zu SOPs für einzelne Herstellungs- und Prüfungsschritte oder auch im Vorfeld SOPs für die Durchführung von klinischen Studien. SOPs prägen den Arbeitsalltag in Pharmaunternehmen.

Merke

Zur Qualitätssicherung werden betriebsinterne Detailvorschriften (Standard Operating Procedure, SOP) erstellt. Sie sollen sicherstellen, dass Prozessabläufe immer gleich sind und dokumentiert werden.

In Deutschland legt das AMG in seinem Achten Abschnitt, „Sicherung und Kontrolle der Qualität“, dafür die Grundlage. Er besteht aus drei Paragraphen mit folgenden Titeln: § 54 Betriebsverordnungen; § 55 Arzneibuch; § 55 a Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren.

Qualitätssicherung ist auch ein wichtiges Thema in der Apothekenbetriebsordnung, der Betriebsverordnung für pharmazeutische Großhändler und der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV). Diese drei Betriebsverordnungen wurden aufgrund AMG § 54 „Betriebsverordnungen“ erlassen und regeln den gesamten Weg eines Arzneimittels von der Herstellung bis zum Patienten.

1.1.7 Sachkundige Person

Zur Herstellung von Arzneimitteln bedarf es einer Erlaubnis seitens der zuständigen Behörde (AMG § 13). Die Erlaubnis darf versagt werden, wenn nicht mindestens eine Person mit Sachkenntnis („Sachkundige Person“ nach AMG § 14; engl. „qualified person“) vorhanden ist. Die sachkundige Person ist dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde. Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis wird erbracht durch die Approbation als Apotheker oder eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, Chemie, Biologie, Human- oder Veterinärmedizin abgelegte Prüfung sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln (AMG § 15). Einer der Autoren dieses Buches ist Sachkundige Person in seiner Firma.

1.1.8 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle (QK; quality control, QC) beruht auf Vorschriften, Normen und Regelwerken für die Analytik. Der Verantwortliche in der Industrie für diesen Bereich ist die Leitung der Qualitätskontrolle. Die Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle sind insbesondere in den §§ 12 und 14 der AMWHV in Verbindung mit Abschnitt 2.6 des EG-GMP-Leitfadens festgelegt. Zu den Regelwerken der Qualitätskontrolle zählen in erster Linie regionale Gesetze (AMG in Deutschland, CFR Title 21 in den USA) und regionale Arzneibücher (Ph. Eur. für Europa, USP/NF für USA usw.). Die sachgerechte Arbeit in QK-Laboren fußt auf qualifizierten Analysengeräten, validierten Analyseverfahren, geschultem Personal, qualifizierten Referenzsubstanzen, eindeutigen schriftlichen Arbeitsanweisungen und nachvollziehbarer Dokumentation der Labortätigkeiten. Die Organisation eines QK-Labors muss wirtschaftlich darstellbar sein und dabei eine verlässliche Datenbasis zur Verfügung zu stellen, die für die Chargenfreigabe herangezogen werden kann.

1.1.9 Arzneibuch

AMG § 55 definiert das Arzneibuch wie folgt: (1) *„Das Arzneibuch ist eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bekanntgemachte Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Das Arzneibuch enthält auch Regeln für die Beschaffenheit von Behältnissen und Umhüllungen.“*

§ 55 enthält auch die folgende zentrale Aussage zur Qualitätssicherung und -kontrolle:

(8) *„Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen.“* Damit wird ein weiterer Rahmen als „nur“ das Arzneibuch gesteckt, da das Arzneibuch wenig über Herstellungsverfahren vorschreibt.

Da Arzneibücher in eigenen Kapiteln beschrieben werden, soll an dieser Stelle nicht mehr zu ihnen ausgeführt werden.

1.1.10 PIC, MRA und European Drug Master Files

Mindestens in Industrieländern ist es nicht möglich, Fertigarzneimittel ohne Zulassung auf den Markt zu bringen, und die Zulassung ist begleitet von sehr detaillierten Betriebsprüfungen seitens des Staates, in dem die Vermarktung erfolgen soll. Die Pharmazeutische Inspek-

tionskonvention (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC) soll die Zusammenarbeit zwischen Betriebsprüfern (Behörden) und Herstellern erleichtern. Da nur die Europäische Kommission, nicht aber Einzelstaaten der EU, in einen regelrechten Vertrag im Rahmen der PIC eintreten dürfen, wurde ein weniger formales Verfahren eingeführt, das als „Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme“ (PIC/S) bezeichnet wird.⁸

Besonders zu erwähnen sind die Abkommen der EU mit Drittstaaten über die gegenseitige Anerkennung (Mutual Recognition Agreements, MRA) über die Inspektion pharmazeutischer Betriebe. PIC, PIC/S und MRA wurden vereinbart, um Herstellern und Behörden Mehrfachinspektionen zu ersparen und um die Inspektionen durch die Aufsichtsbehörden verschiedener Länder etwas zu normieren. Allerdings ist der völlige gegenseitige Verzicht bei vorheriger Inspektion durch die andere Behörde bisher nicht vollständig realisiert.

Praxisbeispiel: Inspektionen verschiedener Länder

In der Praxis ist es manchmal auch der Fall, dass die Behörde eines Landes einer anderen Behörde entgegengesetzte Anforderungen an Herstellungs- und Prüfbedingungen stellt. So geschehen in einem Unternehmen, das Impfstoffe herstellt: Kurz nacheinander erfolgten drei Inspektionen dreier verschiedener Staaten, die jeweils andere, inkompatible Vorstellungen zur Detailgestaltung eines Abzugs im Sterilbereich hatten – eine ebenso amüsante wie knifflige Situation für die Leitung der Qualitätskontrolle.

Die DIN-ISO-Normen für die Qualitätssicherung wurden für Unternehmen jeder Art entworfen, vom Umzugsunternehmen bis zum Autoteile-Zulieferer.

Merke

DIN-ISO-Normen beinhalten eine genaue Durchleuchtung, Normierung und Dokumentation aller Betriebsabläufe.

Inhalte von ISO-Normen können in das GMP-System eines Unternehmens einfließen. Zwar hat der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) schon vor langem konstatiert, dass im Arzneimittel-Sektor ohnehin durch GMP, Arzneibücher usw. viele spezifische Normen für die QS existieren und eine weitere Normierung deswegen nicht nötig ist.⁹

DIN-ISO-Normen stellen auch einen wichtigen Bestandteil der Bewertung von Lieferanten von z. B. Laborgeräteherstellern und Dienstleistern dar. Sie werden je nach Kritikalität der Dienstleistung, z. B. Wartungen oder Re-Qualifizierungen von Anlagen und Hilfsmitteln, als Mindeststandard erwartet (z. B. DIN-ISO 9001).

Inzwischen haben aber gerade größere Unternehmen mindestens einen Teil ihres Betriebes auch diesen Normen unterstellt, ebenso viele Krankenhausapotheken. Eine bestimmte Krankenhausapotheke hat die „notwendig gewordene“ DIN-ISO-Zertifizierung schlauerweise dazu genutzt, beim Kostenträger eine Komplettrenovierung der Apotheke zu begründen und durchzusetzen.

Öffentliche Apotheken sind DIN-ISO in sinnvoller Weise sozusagen zuvorgekommen, indem sie eigene, von den Kammern entworfene und geprüfte Qualitätsmanagementsysteme (QMS) entwickelt haben.¹⁰ Sie bieten die Möglichkeit, anhand eines durchdachten Schemas den eigenen Betrieb auf Sicherheit und Straffheit der Arbeitsabläufe zu untersuchen.

Merke

Öffentliche Apotheken haben anstelle der DIN-ISO eigene, von den Kammern entworfene und geprüfte Qualitätsmanagementsysteme (QMS), die auf Abläufe in einer öffentlichen Apotheke zugeschnitten sind.

Bei der Arzneimittelzulassung gibt es als Besonderheit noch die Drug Master Files (DMF). Sie kommen oft zum Einsatz, wenn die Hersteller des Wirkstoffs und des Arzneimittels verschieden sind. In einem offenen Teil (open part) des DMF legt der Wirkstoffhersteller Details zur Analyse und Qualitätskontrolle offen, die der Inverkehrbringer des Arzneimittels benötigt, um seine Verpflichtungen als Inhaber der Arzneimittelzulassung zu erfüllen. Im vertraulichen Teil (restricted part) dokumentiert der Wirkstoffhersteller nur für die Zulassungsbehörde zugänglich beispielsweise die genauen Synthesewege des Arzneistoffes oder die Prozessentwicklung zur Herstellung, die oft Herstellergeheimnisse, also Intellectual Property (IP), enthalten.

1.1.11 Common Technical Document (CTD)

Ein Drug Master File wird normalerweise als Bestandteil der Zulassungsunterlagen bei der Zulassungsbehörde eingereicht. Das Common Technical Document (CTD) ist ein Dossier, das im Rahmen der International Conference on Harmonisation (ICH, ► Kap. 1.3) entworfen wurde und seit 2003 Form und Inhalte der Zulassungsunterlagen vorgibt. Es ist international anerkannt und harmonisiert somit die Zulassung in verschiedenen Staaten. In Europa muss trotz einheitlicher Pharmakopöe noch für jedes Land ein Dossier erstellt werden, und es können aus jedem Land Mängelschreiben eintreffen. Allerdings sind die Dossiers sehr ähnlich gestaltet. Ein CTD besteht aus fünf Modulen (● Abb. 1.1)¹¹:

- Regionale Information,
- Inhaltsverzeichnis, Überblick und Zusammenfassungen,
- pharmazeutische Qualität,
- präklinische Studienberichte,
- klinische Studienberichte.

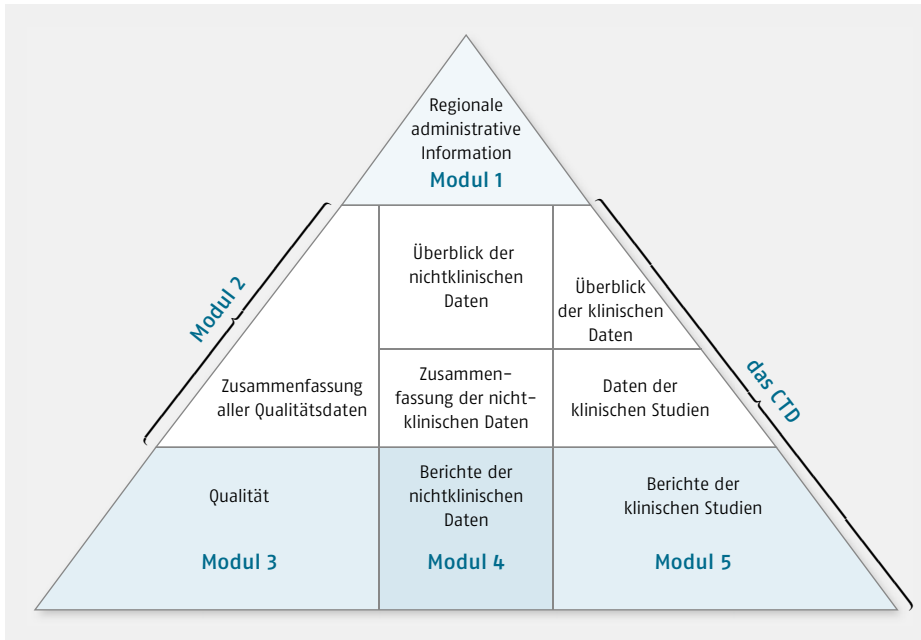
Das CTD kann ausgedruckt zehntausende Seiten umfassen. Es wird heutzutage elektronisch vom Hersteller an die Zulassungsbehörde übermittelt (eCTD).

Merke

Das Common Technical Document (CTD) ist ein nach Form und Inhalt für die Zulassungsunterlagen vom ICH vorgegebenes Dossier. Es enthält alle Informationen über ein Arzneimittel: Qualität und Herstellung, Prüfung der Unbedenklichkeit, toxikologisch-pharmakologische Daten sowie den klinischen Nachweis seiner Wirksamkeit. Die Übermittlung von Unterlagen erfolgt in einer Vielzahl der Verfahren im eCTD-Format.

1.2 EU-GMP-Leitfaden

Als Basis für die Qualitätssicherung bei Arzneimitteln dienen die GMP-Leitlinien (Good Manufacturing Practices), die ursprünglich von der WHO formuliert wurden^{12, 13} und in Europa adaptiert sind in Form des „EU-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel“^{14, 15}. Dieser ist Teil der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung



● **Abb. 1.1** Das CTD-Dreieck. Das Common Technical Document ist in fünf Module unterteilt. Modul 1 ist regional unterschiedlich, die Module 2 bis 5 gelten für alle Regionen.

(AMWHV) und wurde ursprünglich erstens dadurch in Deutschland rechtskräftig, zweitens durch seine Einbindung in eine Richtlinie des Europäischen Rates.¹⁶

GMP steht für „Good Manufacturing Practice“, also Gute Herstellungspraxis. Wegen einer auffälligen Folgeerscheinung von GMP wird das Akronym ironischerweise manchmal zu „Give Me Paper“ aufgelöst.

Merke

Die Grundsätze der GMP müssen bei jeder Arzneimittelherstellung, -prüfung und -freigabe und für das In-Verkehr-Bringen berücksichtigt werden und dienen zur Entscheidung, ob dem Hersteller eine Herstellungserlaubnis für Arzneimittel zu erteilen ist.

Das Erteilen der Herstellungserlaubnis besagt, dass der Hersteller gemäß dem geforderten Standard produziert. Auch die Inspektion der Arzneimittelhersteller wird vor dem Hintergrund dieser Leitlinien vorgenommen. So ist der hohe Stand der Qualitätssicherung von Arzneimitteln für Mensch und Tier gewährleistet.

Der Leitfaden gliedert sich in neun Kapitel (s. Kasten), die jeweils zunächst mit Grundsätzen über das behandelte Thema eingeleitet werden, dann folgt die ausführliche Darstellung der Grundsätze. Daran schließen sich ergänzende Leitlinien an, die nähere Angaben zu speziellen Tätigkeitsbereichen enthalten, z. B. Herstellung steriler Arzneimittel, Herstellung von Radiopharmaka, computergestützte Systeme, Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe, Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe.

EU-GMP-Leitfaden

Teil I: Grundsätzliche Anforderungen an Arzneimittel

1. **Qualitätsmanagement:** „Arzneimittel so herstellen, dass Eignung für den vorgesehenen Gebrauch gewährleistet ist.“
2. **Personal:** allgemeine Anforderungen, Schulung, Hygiene.
3. **Räumlichkeiten und Ausrüstung:** „so ausgelegt und gestaltet, dass für vorgesehene Arbeitsgänge geeignet.“ Die wichtige und zeitaufwendige Gerätequalifizierung ist im Annex 15 beschrieben.
(Bis man ein neu gekauftes Analysengerät für chargenfreigabe-relevante Untersuchungen benutzen darf, können durchaus Monate vergehen, was aber stark daran liegt, dass alle Mitarbeiter eines QK für Routinearbeiten voll eingespannt sind und wenig Zeit für die „Einarbeitung“ eines neuen Gerätes haben.)
4. **Dokumentation:** Ziel ist die Rückverfolgung von Chargen mittels Spezifikationen, Zertifikaten, Protokollen und SOPs (Standard Operating Procedures).
(Für Pharmaziestudierende überraschend: diese Protokolle sind anders als im Studium nicht etwas, das man beim Chatten nebenbei von einem älteren Semester abschreibt, sondern tatsächliche kurze Labor- oder Produktionsmitschriften dessen, was man selbst gemacht hat! Übrigens wird der Begriff „Protokoll“ in der Biochemie und Medizin auch in der Bedeutung von Arbeitsvorschrift gebraucht.)
Spezifikationen werden vom AMWHV (► Kap. 1.1.6) definiert als „Festlegungen und Anforderungen, denen Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte für die Arzneimittel- oder Wirkstoffherstellung, Wirkstoffe oder Arzneimittel entsprechen müssen.“
5. **Produktion:** nach klar definierten Verfahren.
6. **Qualitätskontrolle:** Probennahme, Spezifikationen, Prüfung, Organisation, Dokumentation, Freigabe.
7. **Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag:** vertragliche Regelung zwischen Auftraggeber und -nehmer.
8. **Beanstandungen und Produktrückruf.**
9. **Selbstinspektion.**

Teil II: Grundsätzliche Anforderungen an Wirkstoffe als Einsatzstoffe

Teil III: Mit GMP zusammenhängende Dokumente

Qualitätsrisikomanagement; Zertifikatschema für Mutual Recognition Agreements u. a.

Annex (Ergänzende Leitlinien)

Herstellung von sterilen Arzneimitteln, Radiopharmaka, Tierarzneimitteln, pflanzlichen Arzneimitteln, Liquida, Cremes und Salben, Probennahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial, computergestützte Systeme u. a.

Der EU-GMP-Leitfaden ist Teil der umfangreichen europäischen Gesetzgebung für Arzneimittel und Medizinprodukte. Über folgendes Portal sind alle diese Gesetze und Leitlinien zugänglich: <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>. Die EudraLex Collection fasst in mehreren virtuellen Bänden alle relevanten Texte zusammen. Band 4 trägt den Titel „Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use“ und enthält u. a. die Leitlinien.

Nach Inhalt und Struktur ist die EudraLex Collection an eine internationale Initiative angelehnt, die sogenannte ICH, die im Folgenden beschrieben wird.

2.10 Prüfung auf Identität

2.10.1 Allgemeines

Sinn der „Prüfung auf Identität“ (Identification) ist die sichere Identifizierung des untersuchten Stoffes.

Merke

Die Prüfung auf Identität ist die in der Apothekenpraxis am häufigsten vorkommende analytische Prüfung.

„Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein Prüfzertifikat ... nachgewiesen ist, ist in der Apotheke mindestens die Identität festzustellen.“ Das ist in § 11 „Ausgangsstoffe“ der Apothekenbetriebsordnung vorgeschrieben. Der Absatz geht weiter: „Die Verantwortung des Apothekenleiters für die ordnungsgemäße Qualität der Ausgangsstoffe bleibt unberührt.“ Unterlagen über Prüfungen müssen laut § 22 der Apothekenbetriebsordnung fünf Jahre lang aufbewahrt werden. Seit dem DAB 9 bzw. der Ph. Eur. 2 werden zur Identifizierung von Arzneistoffen mehr und mehr instrumentelle Methoden verwendet. Das europäische Arzneibuch – im Unterschied zu z. B. der USP – will jedoch nicht nur eine Vorschriftensammlung für Großbetriebe, sondern für alle, die beruflich etwas mit Arzneimitteln zu tun haben, brauchbar sein. Weil die für die instrumentelle Analytik benötigten Geräte in Apotheken nur in Ausnahmefällen vorhanden sind, ist die Arzneibuchkommission bemüht, zumindest bei solchen Arzneistoffen, die erfahrungsgemäß regelmäßig als Rezeptursubstanzen in der Apotheke vorkommen, jeweils zwei Identifizierungsreihen ins Arzneibuch aufzunehmen. Die erste Reihe ist, so sagt die Ph. Eur. in den „Allgemeinen Vorschriften“, immer ausreichend; in manchen Monographien gibt es mehrere alternative Sets einer ersten Identifikationsreihe. Die zweite Reihe darf in Apotheken zur Anwendung kommen, wenn die Substanz einer zertifizierten Charge entstammt, die sämtlichen Anforderungen der Monographie entspricht. Als Beispiel sei hierzu ein Auszug aus der Monographie „Clotrimazol“ aufgeführt:

Auszug aus der Ph.-Eur.-Monographie „Clotrimazol“

Prüfung auf Identität

1: B; 2: A, C.

- **A.** Schmelztemperatur (2.2.14): 141 °C bis 145 °C.
- **B.** Infrarot-Spektroskopie (2.2.24), Vergleich: Clotrimazol CRS.
- **C.** Dünnschichtchromatographie (2.2.27).

Bei Methode B handelt es sich um eine sehr sichere Identifikation, die aber in Apotheken meist nicht möglich ist. Daher kommt in diesem Fall die zweite Reihe (engl. „series“) zum Einsatz. Der Schmelzpunkt als typische Apothekenmethode reicht alleine nicht aus, um die Identität eindeutig bestimmen zu können. Deshalb dient Methode C zur Absicherung von A und zur gleichzeitigen Erfassung von Verunreinigungen. Bis vor wenigen Jahren enthielt die Monographie zusätzlich eine nasschemische Identifizierung, die zur zweiten Reihe gehörte und darin bestand, dass man die Substanz mit konzentrierter Schwefelsäure und einem weiteren chemischen Aggressor übergoss. Die meisten Substanzen reagieren darauf, indem sie rasch in eine dunklere Schattierung von Braun übergehen. Die Ph. Eur. geht von Methoden, die auf der Art und Geschwindigkeit einer verfärbenden Zersetzung beruhen, mehr und mehr ab.

In ► Kap. 7 wird im Detail auf einige nasschemische Identitätsprüfungen des Arzneibuchs eingegangen. Ein ausführliches Eingehen insbesondere auf instrumentalanalytische Methoden würde den Rahmen dieses Buches sprengen. Dafür gibt es eigene Lehrbücher. Exemplarisch sollen einige wichtige Methoden aus der Sicht des Arzneibuchs besprochen werden.

2.10.2 Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie (DC) ist eine Methode, um einfach, schnell und sicher die Identität eines Stoffes bestimmen zu können. DC wird im Arzneibuch häufig verwendet, da sie bei relativ geringem analytischem Aufwand brauchbare und zuverlässige Ergebnisse liefert. Die Trennung der aufgetragenen Stoffe erfolgt – wie bei allen chromatographischen Verfahren – aufgrund von Adsorption, Verteilung, Ionenaustausch oder einer Kombination davon. Die stationäre Phase ist fast ausschließlich Kieselgel (Polykieselsäure/Polysilicat mit Si-O-Si-Bindungen und Si-OH-Gruppen an den Enden), meist der Porengröße 60 Å (Ångström) und mit einem Teilchendurchmesser von 5–40 µm. Kieselgel G ist als Bindemittel ca. 13 % Gips beigemischt, bei Kieselgel H übernimmt feines amorphes Siliciumdioxid diese Aufgabe. Weiterhin ist dem Trägermaterial oft noch ein Fluoreszenzindikator beigemischt. Meist wird Zinksilicat verwendet, das bei 254 nm (UV-Licht, Linie der Hg-Dampfampe) fluoresziert (→ Kieselgel 60 GF₂₅₄). Die Zusammensetzung des Fließmittels wird in der jeweiligen Arbeitsvorschrift der Monographie exakt angegeben. Um ein reproduzierbares Ergebnis zu erhalten, muss diese Vorschrift unbedingt eingehalten werden. Bei der Auswahl der Fließmittel versucht das Arzneibuch, umweltproblematische Lösungsmittel wie chlorierte Kohlenwasserstoffe so weit wie möglich zu vermeiden. Zur Detektion der Chromatographieflecken gibt es die folgenden Verfahren:

- **Fluoreszenzminderung:** Hierfür werden DC-Platten mit Fluoreszenzindikator verwendet. An der Stelle, an der sich der zu detektierende Fleck befindet, wird die Fluoreszenz des Indikators auf der Platte gemindert. Der Fleck erscheint unter UV-Licht als dunkler Punkt. Voraussetzung ist, dass die zu detektierende Substanz die Einstrahlwellenlänge absorbiert.
- **Iod-Kammer:** Hierfür wird die DC-Platte in eine Kammer mit einigen Körnern Iod gestellt. Das sublimierende Iod gelangt auf die Platte, wird bevorzugt dort adsorbiert, wo Substanz liegt, und färbt diese braun. Damit lassen sich sehr viele Substanzklassen detektieren.
- **Sprühreagenzien:** Neben Ioddämpfen gibt es noch eine Reihe weiterer Reagenzien, die bestimmte Stoffklassen z. T. sehr charakteristisch anfärben.²⁹
- **Eigenfluoreszenz der zu detektierenden Stoffe:** Manche Arzneistoffe fluoreszieren bei 366 nm, einer weiteren Spektrallinie des Quecksilbers, und können so detektiert werden.

Die eigentliche Identifizierung der gesuchten Substanz erfolgt mit Hilfe einer Vergleichslösung, die man auf der gleichen Platte mitlaufen lässt. Zur Charakterisierung der Substanz ermittelt man den Retentionsfaktor (Rf-Wert) der Substanz und vergleicht diesen mit dem Rf-Wert der entsprechenden Vergleichssubstanz. Den Rf-Wert definiert das Arzneibuch als den „Quotient aus der Laufstrecke der Substanz zur Laufstrecke des Fließmittels“. Bei der Durchführung einer DC zur Identifizierung ist es wichtig, alle Auftragsflecke in etwa gleich groß zu machen, d. h. ungefähr gleiche Volumina aufzutragen. Nur so ist gewährleistet, dass die chromatographischen Bedingungen für alle aufgetragenen Substanzen vergleichbar sind. Neben der Anwendung zur Identifizierung von Arzneistoffen verwendet das Arznei-

buch die Dünnschichtchromatographie noch zur Prüfung auf verwandte Substanzen als Reinheitsprüfung.³⁰

Ein allgemeiner Trend des Arzneibuchs der letzten Jahre ist es, DC immer häufiger durch HPLC zu ersetzen. Die HPLC hat gegenüber der DC den Vorteil, wesentlich besser automatisierbar zu sein. Es ist die in der Industrie für Identitäts-, Reinheits- und Gehaltsbestimmungen dominierende Methode. Sie hat aber auch einige Nachteile. So erfolgt die Detektion in den meisten Fällen bei nur einer Wellenlänge im UV-Bereich, und Stoffe hoher Polarität werden nicht eluiert. Letzteres führt dazu, dass diese Stoffe nicht detektiert werden können und die Säule verschmutzen. Diese Probleme treten bei einer DC nicht auf, da Stoffe auf der gesamten Platte detektiert werden können und die Platten auch nur jeweils einmal verwendet werden (DC-Platten sind im Vergleich zu einer HPLC-Säule geradezu spottbillig!). Eine gut eingestellte HPLC-Anlage ist in puncto Genauigkeit und Einfachheit der DC weit überlegen. Dies wird jedoch durch lange Äquilibrierungszeiten und teure Reagenzien erkauft. Ein letzter Vorteil der DC ist, dass man auf einer Platte mehrere Proben gleichzeitig chromatographieren kann. Der Trend, die DC zugunsten der HPLC zurückzudrängen, ist also keineswegs unkritisch zu betrachten. Immerhin kann auch die DC mit Hilfe von DC-Scannern quantitativ ausgewertet werden.³¹

2.10.3 UV/Vis-Spektroskopie

Bei der UV/Vis-Spektroskopie handelt es sich um eine Elektronenanregungsspektroskopie. Zur Durchführung werden Wellenlängen von 200–800 nm verwendet. Die dabei entstehenden Spektren sind wenig komplex und daher uncharakteristisch. Sie sind daher für die Prüfung auf Identität weniger geeignet. Aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit wäre die UV/Vis-Spektroskopie sehr gut als Methode zur Gehaltsbestimmung geeignet. Hierfür wird sie vom Arzneibuch auch eingesetzt, sie hat aber den Nachteil, auch auf UV/Vis-aktive Verunreinigungen (zu) empfindlich zu reagieren (► Kap. 8). Der Einsatz zur Gehaltsbestimmung wird möglich, da die gemessene Absorption dem Lambert-Beer'schen-Gesetz folgt. Sie ist also zur vorliegenden Konzentration proportional. Die Methode gehört zur nasschemischen „Offizin-Serie“ der Identitätsprüfungen. Dies wirft für die Apothekenpraxis das Problem auf, dass UV/Vis-Geräte in Apotheken nach ApoBO nicht vorgeschrieben sind.³²

2.10.4 Infrarot-Spektroskopie

Die IR-Spektroskopie ist eine Schwingungsanregungsspektroskopie. Sie macht sich die Tatsache zunutze, dass Licht eines bestimmten Wellenlängenbereichs chemische Bindungen zum Schwingen anregt. Die hierbei entstehenden Spektren sind komplex und für eine Substanz charakteristisch. Die Spezifität kommt durch die Wechselwirkungen aller im Molekül vorkommenden Bindungen zustande. Für die Gehaltsbestimmung ist IR wegen geringer Sensitivität nur eingeschränkt geeignet. Zur Charakterisierung des verwendeten Lichts wird nicht die entsprechende Wellenlänge, sondern die dazu reziproke Wellenzahl angegeben. Der für Arzneistoffe verwendete Bereich von 2,5–25 μm entspricht einem Wellenzahlbereich von 4000–400 cm^{-1} . Früher wurden IR-Spektren Wellenlängen-linear aufgetragen, heute Wellenzahl-linear. Dadurch verändert sich das Aussehen identischer Spektren. Flüssige Substanzen werden in einer geeigneten Küvette, z. B. aus Kaliumbromid oder Kaliumchlorid, vermessen. Für feste Substanzen gibt es die folgenden Möglichkeiten:

- **Vermessung als Paste:** Die Substanz wird mit Paraffin verrieben, ein Tropfen davon zwischen zwei NaCl-Platten gebracht und vermessen.
- **Vermessung als Pressling:** Eine Mischung aus dem zu untersuchenden Arzneistoff und Kaliumbromid bzw. Kaliumchlorid wird unter sehr hohem Druck von ca. 800 MPa zu einer Tablette verpresst und diese in den Strahlengang eingebracht und vermessen.

Infrarot-Spektroskopie ist die sicherste Identifikationsmethode für Arzneistoffe und allgemein für nichtpolymere organische Moleküle. Allerdings wird sie nur in kleineren Firmen regelmäßig zur Prüfung von Reinstoffen verwendet. Für Apotheken sind IR-Geräte zu teuer, und in größeren Firmen werden Reinstoffe mehr und mehr per Nahes-Infrarot-Spektroskopie (► Kap. 2.10.5) geprüft. Wirkstoffe in Arzneimitteln werden in der Industrie meist in einem Gang per HPLC auf Identität, Reinheit und Gehalt geprüft. Im Arzneibuch ist IR oft vorgesehen. Man soll das IR der Untersuchungssubstanz und der Substanz als CRS (► Kap. 2.8) unter gleichen Bedingungen aufnehmen und Bande für Bande vergleichen. Bei Arzneistoffen, die dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen, kann man stattdessen mit einem Referenzspektrum vergleichen, das ebenso wie die CRS beim EDQM in Straßburg zu beziehen ist.³³

2.10.5 Nahes-Infrarot-Spektroskopie

Die NIR-Spektroskopie wird als Material- und Oberflächen-Prüfungsmethode eingesetzt.

Merke

Die NIR-Spektroskopie ist inzwischen eines der wichtigsten Verfahren der Qualitätskontrolle – industriell häufiger im Einsatz als herkömmliche IR im mittel- und ferninfraroten Bereich.

Die Wellenlänge des verwendeten Lichtes liegt bei der NIR-Spektroskopie näher am sichtbaren Bereich als die bei IR verwendete Strahlung, und zwar bei $12\,500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. Daraus folgt, dass die Frequenz und damit auch die Energie dieses Lichtes höher ist. Durch NIR-Licht werden hauptsächlich Ober- und Kombinationsschwingungen angeregt. Die dabei entstehenden Spektren sind komplexer als bei der herkömmlichen IR-Spektroskopie und vom Habitus her UV-Spektren ähnlich. Eine Zuordnung einzelner Banden zu funktionellen Gruppen des untersuchten Moleküls ist nicht möglich. Man macht daher eine stochastische Musteranalyse (Hauptkomponentenanalyse³⁴). Der Vorteil dieser Analysenmethode liegt in der Einfachheit der Durchführung und der hohen Automatisierbarkeit. Bevor man ein NIR-Gerät einsetzen kann, ist zwar eine lange Phase der Kalibrierung und Trainierung des Gerätes notwendig und der Aufbau einer großen Datenbank mit NIR-Spektren, aber danach ist die Durchführung denkbar einfach und schnell. Der Messkopf wird lediglich kurz in den zu untersuchenden Stoff gehalten. Die Auswertung der Messung erfolgt computergestützt. Das Verfahren reagiert äußerst empfindlich auf stoffbedingte Unterschiede wie z. B. Korngröße und Feuchtigkeitsgehalt. Es eignet sich daher hervorragend zur schnellen und einfachen Kontrolle von angelieferten Rohmaterialien in großen Firmen. Die NIR-Spektroskopie ist so empfindlich, dass sich Lieferant und Abnehmer auf einen Typ der zu liefernden Substanz einigen müssen. Dies gilt als Voraussetzung für die Durchführbarkeit dieses Verfahrens. Das NIR-Gerät muss nämlich auf die (Wieder-)Erkennung von Spektren (Musteranalyse) trainiert werden. Dazu benötigt man einen Trainingssatz Substanzen, um die Limits zu definieren. Ein Beispiel soll den Vorteil der NIR illustrieren:

Praxisbeispiel: Vorteil der NIR gegenüber der IR

Stellt man die Gehaltsbestimmung eines Arzneistoffs in der Tablette von HPLC auf NIR um, so kann die einzelne Analyse 75 % schneller durchgeführt werden, ohne Verbrauch von Lösungsmitteln und Reagenzien und unter Erhalt der Probe.

Die Messung erfolgt meist im Reflexionsmodus. Vom NIR-Gerät wird durch ein Glasfaserkabel Licht auf die Probe geschickt. Die Probe reflektiert das vom Gerät ausgesandte Licht ins Gerät zurück. Dort wird dann ein Spektrum des reflektierten Lichts aufgezeichnet (Muster)³⁵.

2.11 Prüfung auf Reinheit

2.11.1 Allgemeines

Merke

Der bei weitem wichtigste Teil der Prüfung von Arzneistoffen ist die Reinheitsprüfung – aufwendiger und wichtiger als die Gehaltsbestimmung.

Aus diesem Grund ist der Monographie-Abschnitt Prüfung auf Reinheit bei Arzneistoffen häufig der längste. Verunreinigungen können Rückstände der Herstellung (Reagenzien, Lösungsmittelrückstände, Nebenprodukte), Abbauprodukte der Substanz oder zufällige Verunreinigungen sein und haben also sehr unterschiedliche chemische Konstitutionen. Das prinzipielle Problem ist, dass man nicht auf alle möglichen Verunreinigungen im Detail prüfen kann. Um dieses Problem zu minimieren, hat das Arzneibuch eine Reihe von Maßnahmen ergriffen:

- Die Ph. Eur. nennt seit 1997 am Ende der Monographie Verunreinigungen, die mittels der vorgeschriebenen Reinheitsprüfungen sicher gefunden werden.
- Einführung der Certificates of Suitability vom EDQM (► Kap. 2.6).
- Auf Verunreinigungen, die erfahrungsgemäß oft vorkommen, und auf toxische Verunreinigungen wird gezielt geprüft.
- Ungewöhnliche Verunreinigungen werden nicht toleriert (rechtlich absichernder Hinweis im Allgemeinen Teil der Ph. Eur.).
- Die wichtigen und regelmäßig vorgeschriebenen allgemeinen Reinheitstests (pH-Wert, Aussehen einer Prüflösung, Sulfatasche, Trocknungsverlust – alle in ► Kap. 2.11.2 kurz vorgestellt) finden zwar nicht heraus, **was** die Verunreinigung(en) ist (sind), aber **dass** etwas nicht in Ordnung ist.
- Bei Stoffen, deren Reinheit schlecht geprüft werden kann, werden zumindest Rahmenbedingungen für die Herstellung vorgeschrieben; z. B. für schnell zerfallende Radiodiagnostika, Blutprodukte, Impfstoffe.
- Es gibt verschiedene Schwellen(werte) (engl. „thresholds“) für Verunreinigungen, die eine Aktion auslösen. Ihre Höhe hängt von der täglichen Dosis des Arzneistoffes ab. In den ICH-Richtlinien „Impurities in new drug substances“ und „Impurities in new drug products“ werden die Grenzen tabellarisch vorgestellt (■ Tab. 2.1, ■ Tab. 2.2). Teuer und zeitaufwendig wird es, wenn die Verunreinigung qualifiziert werden muss; denn Qualifizierung bedeutet: Man hat für die fragliche Verunreinigung ausreichend biologische Untersuchungen bis hin zu klinischen Daten ermittelt, die ihre Unbedenklichkeit dokumentieren.

Tab. 2.1 Schwellenwerte für Verunreinigungen in neuen Arzneistoffen laut ICH Q3A(R2) (das heißt, es gibt noch keine Arzneibuch-Monographie)

Max. tägl. Dosis	Reporting Threshold (= disregard limit) (Dokumentation des Vorliegens nötig)	Identification Threshold (Verunreinigung muss identifiziert werden)	Qualification Threshold (Verunreinigung muss qualifiziert werden)
≤ 2 g/Tag	0,05 %	0,10 % oder 1,0 mg/Tag (der niedrigere Wert gilt)	0,15 % oder 1,0 mg/Tag (der niedrigere Wert gilt)
> 2 g/Tag	0,03 %	0,05 %	0,05 %

Tab. 2.2 Schwellenwerte für Verunreinigungen in neuen Arzneimitteln laut ICH Q3B(R2)

Reporting Threshold		Identification Threshold		Qualification Threshold	
Max. tägl. Dosis	Threshold	Max. tägl. Dosis	Threshold	Max. tägl. Dosis	Threshold
≤ 1 g	0,10 %	< 1 mg	1,0 % oder 5 µg/Tag (der niedrigere Wert gilt)	< 10 mg	1,0 % oder 50 µg/Tag (der niedrigere Wert gilt)
		1–10 mg	0,5 % oder 20 µg/Tag (der niedrigere Wert gilt)	10–100 mg	0,5 % oder 200 µg/Tag (der niedrigere Wert gilt)
> 1 g	0,05 %	> 10 mg bis 2 g	0,2 % oder 2 mg/Tag (der niedrigere Wert gilt)	> 100 mg bis 2 g	0,2 % oder 3 mg/Tag (der niedrigere Wert gilt)
		> 2 g	0,10 %	> 2 g	0,15 %

Mehr noch als die genannten Maßnahmen des Arzneibuchs ist die Herstellung nach GMP Garant dafür, dass Arzneimittel rein sind. Die Ph. Eur. sagt in den meisten Monographien nichts über die Herstellung des Stoffes oder gibt eine ganz kurze Information. Bei Sera, Impfstoffen, Blutprodukten, Substanzen aus Warmblüterorganen und gentechnisch hergestellten Stoffen dagegen wird eine grobe Skizzierung des Verfahrens bis hin zur Normierung gegeben. Allgemein sagt die Ph. Eur. in den General Statements, dass alles gemäß GMP hergestellt sein muss.

2.11.2 Allgemeine Prüfungen

Die „Prüfung auf Reinheit“ (Tests) nach Arzneibuch beinhaltet fast immer allgemeine Prüfungen, von denen hier einige kurz erläutert werden sollen. Die Allgemeinen Prüfungen sind nicht besonders spannend, aber man kann mit ihnen die Qualität eines Arzneistoffes schnell und günstig rundum abchecken.

Prüfung des pH-Werts

Sie wird im Arzneibuch oft als Prüfung auf den „pH-Wert“ oder auf „sauer oder alkalisch reagierende Verunreinigungen“ bezeichnet. Die Lehrbuchdefinition des pH-Werts lautet: $\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]/[\text{mol/l}]$. Diese Definition gilt jedoch nur für verdünnte Lösungen (ca. 0,01 M) reiner starker Säuren, eines Salzes oder einer ionisierbaren Verbindung ohne Fremd-

nenzusätze. Man sieht an realen Beispielen, dass diese Gleichung nur für sehr idealisierte Fälle näherungsweise stimmt: Der pH-Wert einer 0,1 M HCl ist nicht wie berechnet 1, sondern 1,1. Der Grund dafür sind in der Gleichung unberücksichtigte Teilchen-Wechselwirkungen. Sie ist für den analytisch-experimentellen Gebrauch unbrauchbar. **Die korrekte Definition des pH-Wertes lautet: Der pH-Wert einer Lösung ist ein Messwert im Vergleich zu Standardlösungen mit definiertem pH-Wert.**³⁶

Im Rahmen der Ph. Eur. erfolgt diese Definition durch die pH-Kalibrierlösungen (Pufferlösungen) des Arzneibuchs, die im Reagenzienteil detailliert aufgeführt sind. Für die Messung des pH-Wertes kennt das Arzneibuch drei Methoden:

- Direkte Messung des pH-Wertes einer aus dem Arzneistoff hergestellten Prüflösung mittels Potenziometrie (pH-Meter); Beispielmonographie: Ciprofloxacinhydrochlorid.
- Bestimmung eines pH-Wertintervalls mit Hilfe zweier Farbindikatoren. Beispielmonographie: Dextran I.
- Durch Grenztitrationen; Beispielmonographie: Chloramphenicol. Bis zum Umschlagspunkt eines zur Prüflösung hinzugegebenen Indikators dürfen nicht mehr als die vorgeschriebene Anzahl Tropfen einer sehr verdünnten Maßlösung verbraucht werden. Diese Methode hat den Vorteil, auch den pH-Wert puffernde Verunreinigungen zu finden.

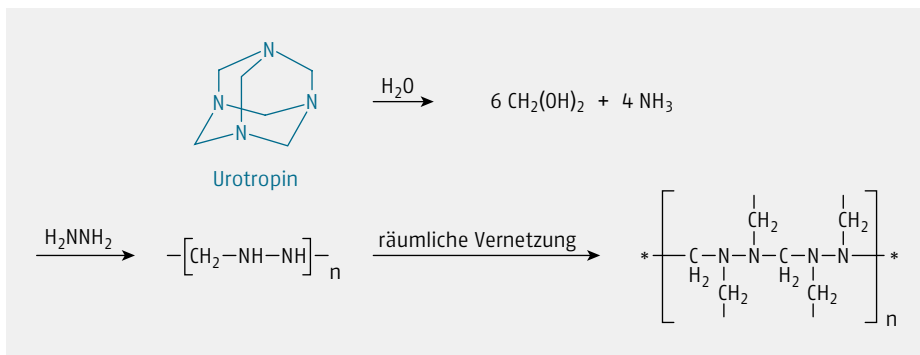
Aussehen der Lösung

Das Aussehen der Lösung wird nach den zwei im Folgenden beschriebenen Kriterien beurteilt. Für beide Prüfungen sieht die Ph. Eur. seit 2003 auch instrumentelle Methoden vor, um größere Objektivität zu erreichen.

Klarheit oder Opaleszenz der Prüflösung

Durch Vergleich mit einer Vergleichslösung definierter Trübe wird die Prüflösung beurteilt. Die Vergleichslösung wird hergestellt durch Polykondensation von Formaldehyd(-Hydrat) und Hydrazin. Formaldehyd entsteht in situ aus Hexamethylentetramin (Urotropin, ● Abb. 2.3).

Instrumentell kann die Messung per Nephelometrie erfolgen (Bestimmung der Intensität des seitlich abgelenkten Lichtes), Turbidimetrie (Messung der Intensitätsabnahme des einfallenden Lichtstrahls nach dem Durchgang durch das streuende Medium) oder Verhältnisturbidimetrie (Verhältnis Durchlicht zu 90° Streulicht; kompensiert Fehler infolge UV/Vis-Lichtabsorption der Probe).



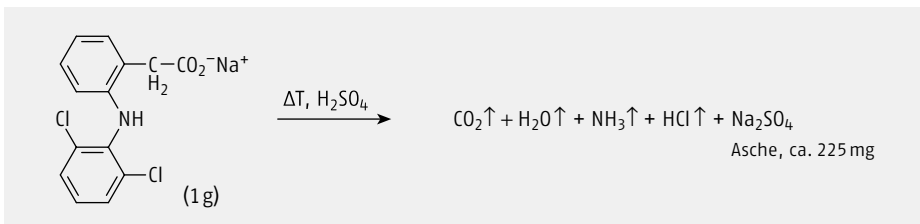
● **Abb. 2.3** Polykondensation von Urotropin und Hydrazin

Farbe der Prüflösung

Die Farbe der Prüflösung wird ebenfalls durch Vergleich mit einer Farbvergleichslösung bestimmt. Die Herstellung dieser Lösungen geschieht in mehreren Schritten. Ausgangspunkt sind drei Farbstammlösungen (primary solutions) in den Farben gelb (FeCl_3), rot (CoCl_2) und blau (CuSO_4). Durch Mischung dieser Lösungen entstehen die sog. Farbreferenzlösungen (standard solutions). Aus diesen wird die jeweils benötigte Farbvergleichslösung (reference solution) unmittelbar vor Durchführung des Versuches frisch hergestellt. Instrumentell kann kolorimetrisch oder spektrophotometrisch gemessen werden.

Sulfatasche

Die Sulfatasche (engl.: sulphated ash; USP: residue on ignition) ist ein gravimetrisches Verfahren zum Aufspüren mineralischer Verunreinigungen. Sie beruht auf einer Verbrennung der Substanz nach vorherigem Befeuchten mit Schwefelsäure. Durch das Versetzen mit Schwefelsäure werden Sublimationsverluste verringert, da alle Kationen in ihre schwer flüchtigen Sulfate überführt werden. In der Lebensmittelanalytik wird ohne Zusatz von Schwefelsäure verascht, z. B. bei der Bestimmung der Asche von Mehltypen (Type 405: 405 mg bleiben zurück, wenn man 100 g Mehl verbrennt). Bei chemisch definierten Arzneistoffen erlaubt das Arzneibuch normalerweise eine Sulfatasche von max. 0,1 %. Bei Stoffen mit Metall-Kationen wird keine Sulfatasche bestimmt. Hier entsteht allein durch das Kation eine so hohe Sulfatasche, dass die durch eine eventuelle Verunreinigung erzeugte Erhöhung nicht mehr sicher bestimmbar ist. Bei Diclofenac-Natrium zum Beispiel entsteht durch das vorhandene Na^+ eine Sulfatasche von 22,5 % (● Abb. 2.4).



● **Abb. 2.4** Verbrennung von Diclofenac-Na bei der – im Arzneibuch nicht vorgesehenen – Bestimmung der Sulfatasche

Trocknungsverlust

Unter dem Trocknungsverlust (loss on drying) versteht man den Gewichtsverlust, der unter definierten Bedingungen beim Erhitzen im Trockenschrank entsteht. Das Arzneibuch lässt auf den Trocknungsverlust prüfen, da ein zu hoher Feuchtigkeitsgehalt die makroskopischen Stoffeigenschaften (Fließverhalten usw.) verändern und hydrolyseempfindliche Arzneistoffe zersetzen kann, was zu Schwierigkeiten bei der galenischen Verarbeitung oder zu Dosierungsfehlern führen kann.