

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| Geleitwort | V |
| Vorwort | IX |
| Abkürzungsverzeichnis | XVII |
| | |
| 1 Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln | 1 |
| 1.1 Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen | 2 |
| 1.1.1 Qualität | 2 |
| 1.1.2 Arzneimittelgesetz (AMG)..... | 2 |
| 1.1.3 Arzneimittel | 4 |
| 1.1.4 Keine Arzneimittel | 5 |
| 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..... | 9 |
| 1.1.11 Common Technical Document (CTD) | 10 |
| 1.2 EU-GMP-Leitfaden | 11 |
| 1.3 International Conference on Harmonisation (ICH) | 13 |
| 1.4 Qualitätskontrollschritte bei der industriellen Herstellung eines Arzneimittels | 16 |
| 1.5 Übungsaufgaben | 18 |
| | |
| 2 Europäisches Arzneibuch | 19 |
| 2.1 Was ist ein Arzneibuch? | 19 |
| 2.2 Warum ein Arzneibuch? | 20 |
| 2.3 Der Weg zum DAB | 21 |
| 2.4 Vom DAB zur Ph. Eur. | 22 |
| 2.5 Warum überhaupt ein europäisches Arzneibuch? | 23 |
| 2.6 European Directorate for the Quality of Medicines | 24 |
| 2.7 Das Arzneibuch im Kontext der rechtlichen Grundlagen des Umgangs mit Arzneimitteln | 26 |
| 2.8 Wie entsteht das Europäische Arzneibuch? | 27 |
| 2.9 Aufbau des Europäischen Arzneibuchs | 29 |
| 2.9.1 Allgemeiner Teil | 30 |
| 2.9.2 Monographiegruppen..... | 32 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.9.3 | Monographien | 33 |
| 2.9.4 | Sachregister..... | 35 |
| 2.10 | Prüfung auf Identität | 36 |
| 2.10.1 | Allgemeines | 36 |
| 2.10.2 | Dünnschichtchromatographie..... | 37 |
| 2.10.3 | UV/Vis-Spektroskopie..... | 38 |
| 2.10.4 | Infrarot-Spektroskopie | 38 |
| 2.10.5 | Nahes-Infrarot-Spektroskopie | 39 |
| 2.11 | Prüfung auf Reinheit..... | 40 |
| 2.11.1 | Allgemeines | 40 |
| 2.11.2 | Allgemeine Prüfungen..... | 42 |
| 2.11.3 | Wareneingangskontrolle in der pharmazeutischen Industrie | 47 |
| 2.12 | Gehaltsbestimmungsmethoden..... | 48 |
| 2.13 | Zeitschriften zur Ph. Eur..... | 48 |
| 2.14 | Wissenschaftlicher Kommentar zum Arzneibuch | 49 |
| 2.15 | Übungsaufgaben | 50 |
| 3 | United States Pharmacopeia | 52 |
| 3.1 | Geschichte | 52 |
| 3.2 | Rechtliche Bedeutung..... | 53 |
| 3.3 | Aufbau der USP | 53 |
| 3.4 | Aufbau der Monographien..... | 54 |
| 3.5 | Inhaltliche Unterschiede zur Ph. Eur..... | 55 |
| 3.6 | Allgemeiner Teil | 56 |
| 3.7 | Internationale Harmonisierung | 57 |
| 3.8 | Pharmacopoeial Forum..... | 58 |
| 3.9 | Supplements | 58 |
| 4 | Andere Arzneibücher | 59 |
| 4.1 | Deutsches Arzneibuch | 59 |
| 4.2 | Deutscher Arzneimittel-Codex..... | 60 |
| 4.2.1 | Geschichtliches | 60 |
| 4.2.2 | Der DAC heute und das Neue Rezept-Formularium ⁴⁷ | 60 |
| 4.3 | Britisches Arzneibuch | 61 |
| 4.4 | Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia | 62 |
| 4.5 | Japanisches Arzneibuch | 62 |
| 4.6 | Internationale Pharmakopöe und die WHO Selection of Essential Drugs | 62 |
| 4.7 | Homöopathisches Arzneibuch | 65 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5 | Der analytische Lebensweg eines Arzneistoffes | 66 |
| 5.1 | Phase I: Die Analytik beim Wirkstoffproduzenten/Audits..... | 66 |
| 5.2 | Phase II: Die Einsatzstoffprüfung..... | 67 |
| 5.3 | Phase III: In-Prozess-Kontrolle | 68 |
| 5.4 | Phase IV: Die Arzneimittelprüfung..... | 69 |
| 5.5 | Phase V: Stabilitätstests | 70 |
| 5.6 | Rückstellmuster | 72 |
| 6 | Moderne pharmazeutische Analytik und analytische Validierungsparameter | 73 |
| 6.1 | Qualitätskontrolle in einem typischen Unternehmen | 73 |
| 6.2 | Typische Analysenverfahren | 73 |
| 6.2.1 | Wie man eine typische HPLC-Methode entwickelt | 74 |
| 6.3 | Analytische Validierungsparameter | 78 |
| 6.3.1 | Validierung und Verifizierung | 78 |
| 6.3.2 | Richtigkeit (accuracy)..... | 79 |
| 6.3.3 | Präzision (precision) | 80 |
| 6.3.4 | Robustheit (robustness)..... | 81 |
| 6.3.5 | Linearität (linearity)..... | 82 |
| 6.3.6 | Bereich (range)..... | 82 |
| 6.3.7 | Nachweisgrenze (limit of detection, LOD) | 82 |
| 6.3.8 | Bestimmungsgrenze (limit of quantitation, LOQ) | 82 |
| 6.3.9 | Spezifität (specificity)..... | 83 |
| 6.3.10 | Sensitivität (sensitivity) | 83 |
| 6.3.11 | Out of specification (OOS; außerhalb der Spezifikation)..... | 83 |
| 6.3.12 | Welche Validierungsparameter für welchen Test? | 84 |
| 7 | Identitäts- und Gruppenreaktionen des Europäischen Arzneibuchs | 85 |
| 7.1 | Farbstoffe | 86 |
| 7.1.1 | Polymethinfarbstoffe..... | 86 |
| 7.1.2 | Triphenylmethanfarbstoffe..... | 86 |
| 7.2 | Identifizierung von Halogeniden..... | 88 |
| 7.2.1 | Bromid | 88 |
| 7.2.2 | Chlorid..... | 89 |
| 7.3 | Aufschlussmethoden | 89 |
| 7.4 | Nachweis primärer aromatischer Amine | 90 |
| 7.5 | Quantitative Bestimmung von primären aromatischen Aminen | 92 |
| 7.6 | Nachweis saurer („aktiver“) Methylengruppen..... | 94 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 7.7 | Zwicker-Reaktion, Identifizierung von Barbituraten | 97 |
| 7.8 | Nachweis von Carbonsäure-Derivaten als Hydroxamsäuren | 98 |
| 7.9 | Nachweis aliphatischer Hydroxycarbonsäuren | 99 |
| 7.9.1 | Milchsäure, Lactate | 99 |
| 7.9.2 | Citronensäure, Citrate | 100 |
| 7.9.3 | Weinsäure, Tartrate | 102 |
| 7.10 | Nachweis von Xanthinen | 102 |
| 7.11 | Grenzprüfungen | 104 |
| 7.11.1 | Allgemeines | 104 |
| 7.11.2 | Methanol | 105 |
| 7.11.3 | Formaldehyd | 106 |
| 7.11.4 | Schwermetalle | 109 |
| 7.11.5 | Arsen | 110 |
| 7.12 | Übungsaufgaben | 113 |
| 8 | Gehaltsbestimmungsmethoden im Arzneibuch | 123 |
| 8.1 | Häufigkeit der Methoden | 123 |
| 8.2 | Anwendbarkeit und Gehaltsgrenzen der Methoden | 123 |
| 8.3 | Genauigkeit beim Abwiegen und Abmessen | 126 |
| 8.4 | Übungsaufgaben | 128 |
| 9 | Acidimetrie und Alkalimetrie im Arzneibuch | 138 |
| 9.1 | Einstellung und Titrationsgrenzen | 138 |
| 9.2 | Titration schwacher Säuren | 139 |
| 9.2.1 | Carbonsäuren | 139 |
| 9.2.2 | NH- und CH-acide Verbindungen | 139 |
| 9.3 | Argentoacidimetrische Titration schwacher XH-Säuren | 140 |
| 9.4 | Ammoniumsalze | 141 |
| 9.5 | Titration schwacher Basen | 142 |
| 9.6 | Titration sehr schwacher Basen | 143 |
| 9.7 | Titrationen in anderen Lösungsmitteln als Wasser | 143 |
| 9.7.1 | Allgemeines | 143 |
| 9.7.2 | Titration sehr schwacher Basen | 144 |
| 9.7.3 | Titration sehr schwacher Säuren | 147 |
| 9.8 | Übungsaufgaben | 148 |
| 10 | Redox titrationen im Arzneibuch | 151 |
| 10.1 | Redoxchemie – Grundlagen qualitativ | 151 |
| 10.2 | Redoxchemie – Grundlagen quantitativ | 152 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 10.3 | Elektrochemische Verfahren im Europäischen Arzneibuch | 154 |
| 10.3.1 | Übersicht..... | 154 |
| 10.3.2 | Potenziometrie..... | 154 |
| 10.3.3 | Amperometrie..... | 154 |
| 10.3.4 | Coulometrie..... | 155 |
| 10.3.5 | Polarographie (Verfahren der Voltammetrie)..... | 155 |
| 10.3.6 | Voltammetrie..... | 155 |
| 10.4 | Titrationverlauf und Endpunktermittlung | 155 |
| 10.5 | Übungsaufgaben | 157 |
| 11 | Fette, Öle, Wachse und Untersuchungsmethoden | 159 |
| 11.1 | Fette und Öle | 159 |
| 11.2 | Fettsäuren | 161 |
| 11.2.1 | Gesättigte Fettsäuren..... | 161 |
| 11.2.2 | Einfach ungesättigte Fettsäuren..... | 162 |
| 11.2.3 | Mehrfach ungesättigte Fettsäuren..... | 162 |
| 11.2.4 | Ungeradzahlige und verzweigt-kettige Fettsäuren..... | 163 |
| 11.3 | Analytik von Fetten und Ölen | 163 |
| 11.3.1 | Fettkennzahlen..... | 163 |
| 11.3.2 | Weitere Fettuntersuchungsmethoden des Arzneibuchs..... | 168 |
| 11.4 | Fette und Öle des Europäischen Arzneibuchs | 168 |
| 11.5 | Wachse | 168 |
| 11.6 | Übungsaufgaben | 169 |
| 12 | Ausgewählte Monographien des Europäischen Arzneibuchs | 173 |
| 12.1 | Arzneistoff: Benzylpenicillin-Kalium | 173 |
| 12.1.1 | Definition..... | 173 |
| 12.1.2 | Glück und Verstand..... | 173 |
| 12.1.3 | Ein ganz normaler Arzneistoff – wie lässt die Ph. Eur. prüfen?..... | 175 |
| 12.1.4 | Penicillin V und G..... | 178 |
| 12.2 | Diagnostikum: [^{99m}Tc] Technetium-Medronat-Injektionslösung | 178 |
| 12.2.1 | Definition..... | 178 |
| 12.2.2 | Technetium-Verbindungen im Arzneibuch?..... | 178 |
| 12.2.3 | Wie stellt man Tc-Radiodiagnostika her?..... | 180 |
| 12.2.4 | Wie analysiert man ein Radiodiagnostikum?..... | 182 |
| 12.3 | Impfstoff: Tetanus-Adsorbat-Impfstoff | 183 |
| 12.3.1 | Definition..... | 183 |
| 12.3.2 | Das stärkste Gift der Welt..... | 183 |
| 12.3.3 | Aufbau einer Impfstoff-Monographie..... | 183 |
| 12.3.4 | Staatliche Chargenprüfung bei Impfstoffen und Sera..... | 186 |

| | | |
|---|--|------------|
| 12.4 | Hilfsstoffe | 187 |
| 12.5 | Wasser als Hilfsstoff | 187 |
| 12.5.1 | Gereinigtes Wasser (Aqua purificata) | 187 |
| 12.5.2 | Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia)..... | 189 |
| 12.5.3 | Hochgereinigtes Wasser (Aqua valde purificata)..... | 190 |
| 12.5.4 | Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen..... | 190 |
| 12.5.5 | [¹⁵ O]Wasser–Injektionslösung..... | 190 |
| 12.5.6 | Die Wässer der USP..... | 191 |
| 12.6 | Übungsaufgaben | 191 |
| Anhang | | 194 |
| Anhang A: Englisch–Deutsches Verzeichnis von Begriffen mit Relevanz für das Qualitätsmanagement | | 194 |
| Anhang B: Deutsch–Englisches Verzeichnis von Begriffen mit Relevanz für das Qualitätsmanagement | | 201 |
| Anhang C: Lösungshinweise zu den Übungsaufgaben | | 208 |
| Fußnoten und Quellen | | 230 |
| Sachregister | | 235 |
| Der Autor..... | | 243 |