



SACHSEN-ANHALT

Galenische und physikalische Methoden in der amtlichen Arzneimitteluntersuchung

PD Dr. Klaus Raith

Landesamt für Verbraucherschutz

Dezernat 24 - Arzneimittelprüfstelle

Wallonerberg 2/3

39104 Magdeburg

Arzneimitteluntersuchungsstellen in Deutschland (OMCL´s)



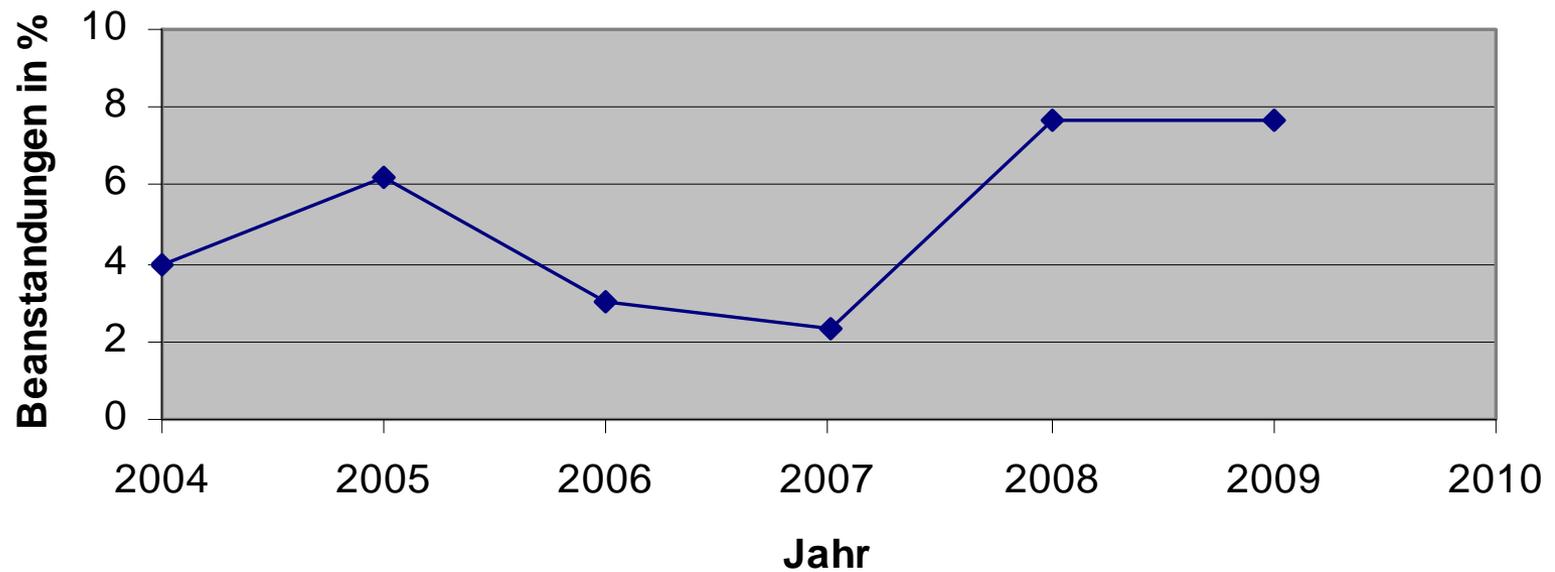
- Arzneimittelüberwachung (auf Landesebene)
Inspektorate bei Regierungspräsidien, Bezirksregierungen,
Landesverwaltungsamt
Gesundheitsämter - freiverkäufliche AM
- Arzneimitteluntersuchung (auf Landesebene)
Arzneimittelprüfstellen (OMCLs), meist bei Landesämtern
angesiedelt
- Genauere Bestimmungen in der Verwaltungsvorschrift zur
Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMG VwV)
- In Deutschland derzeit 10 OMCL´s: NRW, BY, BW, RP, Sa,
Sa-A, MVP, LLBB (BE, BB, TH), AMI Nord (NI, SH, HE, HH,
HB, SL) und Bundeswehr
- OMCL vom Land zu bestimmen
(in Sa.-Anh. Erlass des Sozialministeriums)

Arzneimitteluntersuchungsstellen in Deutschland (OMCL´s)

- Koordinierung über EFG 08 bei der ZLG
- Europäische Zusammenarbeit über OMCL-Netzwerk beim EDQM
- Untersuchungstiefe:
richtet sich nach der Spezifikation gemäß Zulassungsunterlagen
Aussehen, Menge
Begutachtung von Kennzeichnung und Packungsbeilage
Identität, Gehalt, Reinheit→HPLC
Mikrobiologie: Keimzahl bzw. Sterilität
Galenik bei festen Arzneiformen: Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Zerfall, Wirkstofffreisetzung, Abrieb, Wassergehalt
bei Flüssigkeiten: Dichte, pH-Wert, Brechungsindex, Viskosität, Osmolalität, Polarimetrie, Sichtbare Teilchen, Nichtsichtbare Teilchen

Häufigkeit von Beanstandungen

Beanstandungsquote Galenische Parameter



Ph. Eur. 2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie

- 2.2.3 pH-Wert-Potentiometrische Methode
- 2.2.5 Relative Dichte
- 2.2.6 Brechungsindex
- 2.2.7 Optische Drehung
- 2.2.8, 2.2.9 und 2.2.10 Viskosität
- 2.2.32 Trocknungsverlust
- 2.2.35 Osmolalität

2.2.5 Relative Dichte (von Flüssigkeiten)

- Heutzutage mittels digitalem Densimeter
- Flüssigkeit einfüllen in U-Rohr aus Borosilicatglas
- Piezoelektrische Anregung bringt System zum Schwingen
- Messung der Schwingungsdauer (T)
- $\rho = A \cdot T^2 - B$; Bestimmung der Konstanten A und B über Kalibrierung
- Fehlermöglichkeiten: Temperatur, Viskosität

Ph. Eur. 2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie

- 2.2.3 pH-Wert-Potentiometrische Methode
- 2.2.5 Relative Dichte
- 2.2.6 Brechungsindex
- 2.2.7 Optische Drehung
- 2.2.8, 2.2.9 und 2.2.10 Viskosität
- 2.2.32 Trocknungsverlust
- 2.2.35 Osmolalität

Viskosität

- 2.2.8 Allgemeine Beschreibung der Viskosität
- 2.2.9 Kapillarviskosimeter
üblicherweise nach Ubbelohde (Druckausgleich über zusätzliche Belüftungskapillare, „hängendes Kugelniveau“) nur für idealviskose Flüssigkeiten → Temperierung!
mehrere Viskosimeter für verschiedene Bereiche notwendig
- 2.2.10 Rotationsviskosimeter
auch für nicht-Newtonsche (strukturviskose) Flüssigkeiten
Zylinder/Becher-Anordnung für niedrigviskose Flüssigkeiten
Kegel/Platte-Anordnung für halbfeste Produkte
Spindelviskosimeter: Eintauchen in ein (prinzipiell beliebiges) Gefäß, Kalibrierung über Referenzstandards
- Beispiel aus der Praxis: zu hohe Viskosität bei einem Tierarzneimittel in Fertigspritzen (Dextransynthese offenbar mißglückt)

Ph. Eur. 2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie

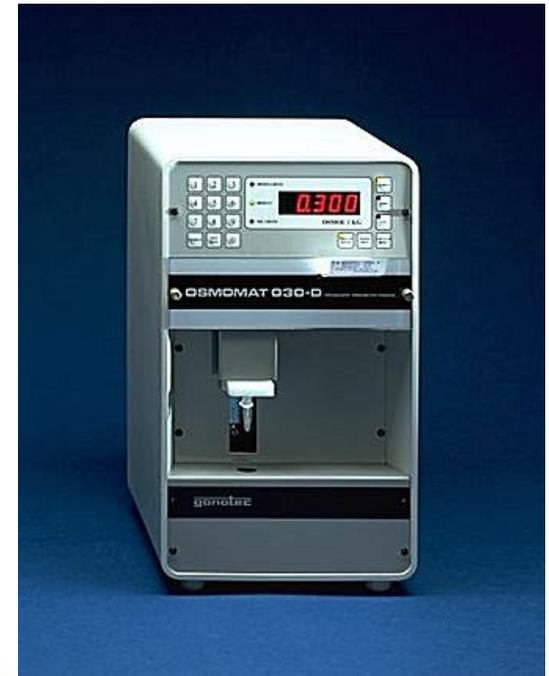
- 2.2.3 pH-Wert-Potentiometrische Methode
- 2.2.5 Relative Dichte
- 2.2.6 Brechungsindex
- 2.2.7 Optische Drehung
- 2.2.8, 2.2.9 und 2.2.10 Viskosität
- 2.2.32 Trocknungsverlust
- 2.2.35 Osmolalität

2.2.32 Trocknungsverlust

- Konventionsmethode, Bedingungen strikt einhalten
- vorwiegend Wasser erfasst, aber auch andere flüchtige Lösungsmittel
- Arzneibuch beschreibt verschiedene Bedingungen, i.d.R. Trockenschrank (Methode d)
- Praxis: gelegentlich Abweichungen bei Salbengrundlagen
Anionische Hydrophile Creme (NRF S.27)
Nichtionische Hydrophile Creme (NRF S.26)
Wasserhaltiges Liniment (NRF 11.93)
mögliche Fehlerquelle Seesand
Karl-Fischer-Titration spezifischer

Ph. Eur. 2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie

- 2.2.3 pH-Wert-Potentiometrische Methode
- 2.2.5 Relative Dichte
- 2.2.6 Brechungsindex
- 2.2.7 Optische Drehung
- 2.2.8, 2.2.9 und 2.2.10 Viskosität
- 2.2.32 Trocknungsverlust
- 2.2.35 Osmolalität

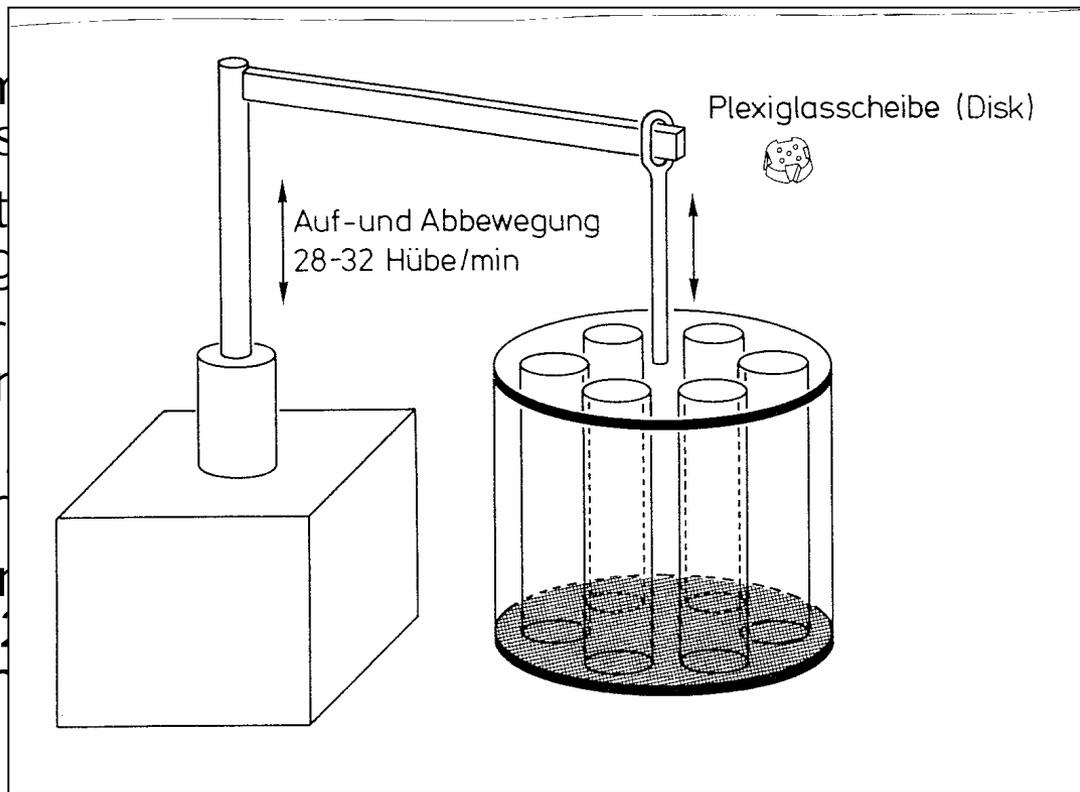


Ph. Eur. 2.9 Methoden der Pharmazeutischen Technologie

- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (neu: 2.9.40)
- 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten
- 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten
- 2.9.17 Bestimmung des entnehmbaren Volumens von Parenteralia
- 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen
- 2.9.19, 2.9.20 Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel

2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln

- automatische Erfassung
- intakte Einlegung
- für große Apparate
- nach elektrischer Steuerung
- mit automatischer Dosierung



Quelle
möglich ist
n und



Ph. Eur. 2.9 Methoden der Pharmazeutischen Technologie

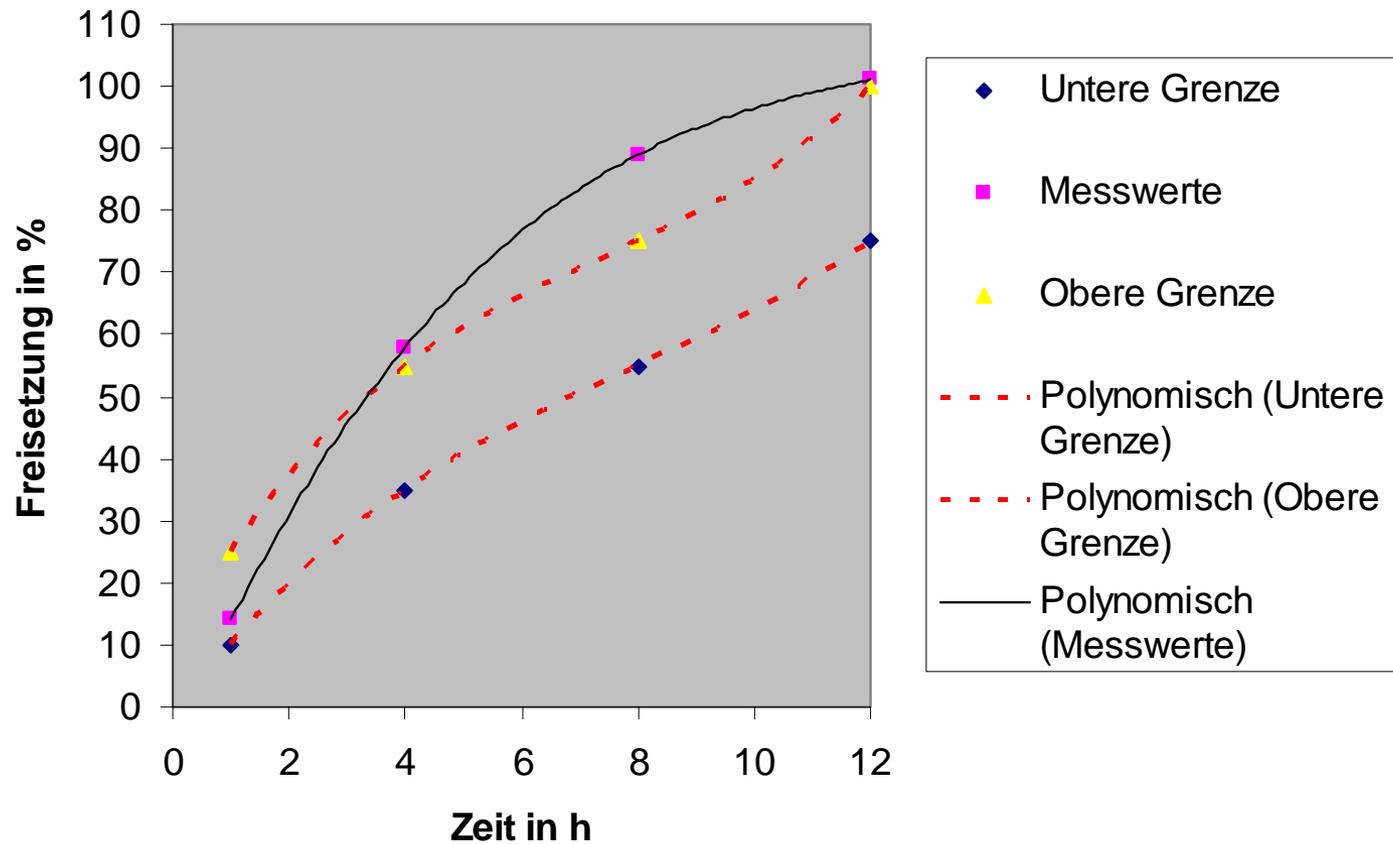
- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (neu: 2.9.40)
- 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten
- 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten
- 2.9.17 Bestimmung des entnehmbaren Volumens von Parenteralia
- 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen
- 2.9.19, 2.9.20 Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel

Freisetzung Felodipin 5 mg



Entnahmezeitpunkt (min)

Freisetzung Ketoprofen retard 200 mg



2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen

Beispiele für aufgetretene Probleme:

- Werte über 100 %: Plausibilität prüfen
- Unspezifische UV-Bestimmung (Miterfassen von Trübungen, Überlappungen der Absorptionsbereiche)
- Verwendung spezieller Filter
- Verwendung organischer Lösungsmittel unter dem Vorwand der Aufbereitung für die HPLC
- Schwierigkeiten, $Q+5\%$ zu erreichen, häufig Level 2 nötig
- Probleme mit SDS im Schlauchsystem bei automatischer Entnahme
- Zu geringe Werte auf Grund von Sättigung oder Instabilität des Wirkstoffs (Lösung: Mitführen einer Wirkstofflösung mit 100% des Sollgehalts im 7. Vessel)

2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen

Problem: Vielfalt der Apparaturen

Ausstattung:

- Apparatur 1 (Drehkorbchen, Basket)
- Apparatur 2 (Blattrührer, Paddle)

2 Anlagen (Umsetzen möglich, z.B. bei Medienwechsel)

eine Anlage mit automatischer UV-Messung

- Apparatur 3 (eintauchender Zylinder, Reciprocating C.)
- Apparatur 4 (Durchflusszelle, Flow-Through Cell)

bisher in OMCLs nicht etabliert

Ph. Eur. 2.9 Methoden der Pharmazeutischen Technologie

- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (neu: 2.9.40)
- 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten
- 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten
- 2.9.17 Bestimmung des entnehmbaren Volumens von Parenteralia
- 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen
- 2.9.19, 2.9.20 Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel

Gleichförmigkeit

- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse
gilt nicht für Dragees
soll lt. AB-Kommentar auch für Bruchstücke gelten, wenn
eine Bruchkerbe vorhanden ist
Untersuchung zur Teilbarkeit (Divisibility) nur wenn in der
Spezifikation angegeben
- 2.9.6 Gleichförmigkeit des Gehaltes
- 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen
harmonisierte Monographie, soll 2.9.5 und 2.9.6 ablösen
wesentlich komplexere Statistik
- Praxis: praktisch keine Beanstandungen
industriell automatisierte Bestimmung

Ph. Eur. 2.9 Methoden der Pharmazeutischen Technologie

- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (neu: 2.9.40)
- 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten
- 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten
- 2.9.17 Bestimmung des entnehmbaren Volumens von Parenteralia
- 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen
- 2.9.19, 2.9.20 Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel

2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten

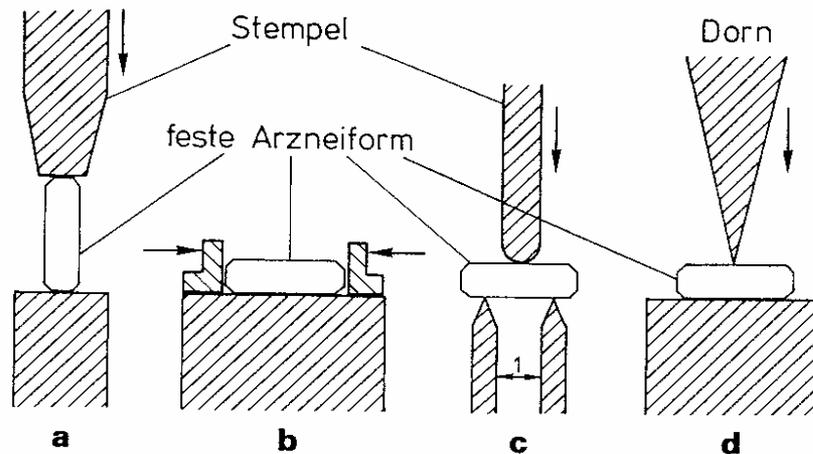


Abb. 14.54 Prüfung der mechanischen Festigkeit von festen Arzneiformen, insbesondere von Tabletten; **a** Krafteinwirkung auf eine senkrecht zwischen zwei Stempeln oder einem Stempel und einem Amboß eingespannte Tablette; **b** Krafteinwirkung auf eine waagrecht zwischen zwei zusammendrückenden Backen liegende Tablette; **c** Krafteinwirkung auf eine Tablette, die zwei Stützen überbrückt, Biegefestigkeitsbestimmung; **d** Krafteinwirkung mit einem spitzen Dorn oder einer Nadel auf die Oberfläche einer waagrecht liegenden Tablette, Härtebestimmung

- Ch
- se
- un
- Er
- te
- Br
- be
- je
- Pr
- Fe
- zu

Ph. Eur. 2.9 Methoden der Pharmazeutischen Technologie

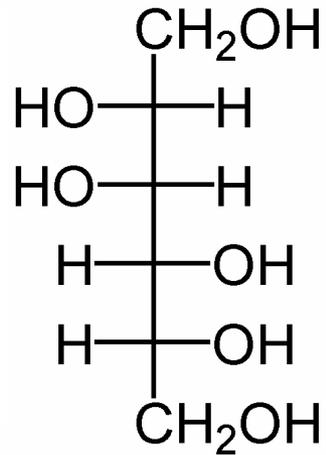
- 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln
- 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen
- 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (neu: 2.9.40)
- 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten
- 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten
- 2.9.17 Bestimmung des entnehmbaren Volumens von Parenteralia
- 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen
- 2.9.19, 2.9.20 Nichtsichtbare bzw. sichtbare Partikel

2.9.19 Nichtsichtbare Partikel

- Nicht für alle Parenteralia gefordert, nur bei:
> 100 ml (außer bei Verwendung eines Endfilters)
WFI, Hämo(dia)filtrationslösungen, Lösungen zur Aufbewahrung von Organen
- Wissenschaftlich fundierte Grenzwerte nicht verfügbar
→ Was ist beim Stand der Technik mit vertretbarem Aufwand machbar ?
- Methode 1: Partikelzählung durch Lichtblockade
- Methode 2: Partikelzählung unter dem Mikroskop

2.9.20 Sichtbare Partikel

- Vorkommen nicht gleichmäßig, sondern singuläres Ereignis
- Statistische Aussagefähigkeit einer Stichprobenprüfung gering
- Visuelle Prüfung zwangsläufig subjektiv
- Schwarz-Weiß-Hintergrund, standardisierte Beleuchtungsbedingungen
- Behältnisse schwenken
- DAC-Probe 5: Objektivierung der Auswertung durch Punktsystem
- Praxis: bei Planproben äußerst selten Beanstandungen, jedoch Einsendung von Verdachtsproben (Extrema: Rostpartikel, Schimmelpilzkolonie)



Mannitol-Lösung 20 %

- Standardzulassung Nr. 4299.98.99
- Zusammensetzung: Mannitol 200,0 g
Wasser f. Injektionszwecke zu 1000,0 ml
- Anwendung: Therapie u. Prophylaxe akutes Nierenversagen, Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke, Osmotherapie zur Hirnödemprophylaxe und -therapie, Augeninnendrucksenkung (Glaukom)

Mannitol-Lösung 20 %

- Mannitol-Lösung 20 % ist eine übersättigte Lösung und muss daher warm filtriert werden
- Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf
- Klare, von Schwebeteilchen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch
- „Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.“

Mannitol-Lösung 20 %

Kommentar zur Ph.Eur. 5.6

- „Beim Lagern kristallisieren übersättigte Lösungen leicht aus. Der Niederschlag kann durch Erwärmen der Behältnisse in heißem Wasser leicht wieder in Lösung gebracht werden.“
- 1 Teil Mannitol löst sich in etwa 5,5 Teilen Wasser
- Unverträglichkeiten: Kunststoffoberflächen, Aussalzung durch NaCl/KCl
- Unterschiedliche polymorphe Formen, äußert sich in unterschiedlichen IR-Spektren (Umkristallisation erforderlich)

Mannitol-Lösung 20 %

Analysenergebnisse

- Starke Ausfällungen
- 30 min Erwärmen auf mind. 50°C unter Schütteln zur Auflösung erforderlich
- Keine Kühlagerung



Mannitol-Lösung 20 %

- Problematik beim BfArM bekannt
- Eigene Untersuchungen angestellt, Grad der Ausfällungen wohl von der Qualität des Rohstoffes abhängig
- Verschiedene Mannitolqualitäten, allesamt monographiekonform
- Da es noch nicht gelungen ist, die Rezeptur dahingehend zu verändern, dass Ausfällungen im Temperaturbereich bis 8° C vermieden werden können, ist geplant den Hinweis: "Mannitol-Infusionslösung 20% ist eine annähernd übersättigte Lösung. Bei kühler Lagerung kann es zu Bildung von Kristallen kommen. In diesem Fall ist die Infusionslösung vor Verwendung im Wasserbad auf ca. 50°-70°C zu erwärmen, bis sich die Kristalle vollständig gelöst haben. Vor der Infusion ist die Lösung wieder auf Körpertemperatur abzukühlen." neu in die entsprechende Standardzulassungsmonographie aufzunehmen.

Mannitol-Lösung 20 %

- Teilnahme an Inspektion beim Hersteller
- Keine Indizien für Herstellungsfehler
- Namhafter Rohstofflieferant
- PQR wenig aussagekräftig
- Keine weitergehenden Kenntnisse über Polymorphie von Mannitol und Kristallisationsverhalten
- Veränderung des Texts der Gebrauchsinformation

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Mannitol-Infusionslösung 20 ist eine übersättigte Lösung. Bei kühler Lagerung kann es, wie bei allen Mannitollösungen über 10 %, zur Bildung von Kristallen kommen. In diesem Fall ist die Infusionslösung vor Verwendung im Wasserbad auf 50–70 °C zu erwärmen, bis sich die Kristalle gelöst haben. Vor der Infusion ist die Lösung wieder auf Körpertemperatur abzukühlen.

- Problematik als nicht klinisch relevant eingestuft, da Mannitol-Infusionslösung 20 % in der Intensivmedizin verwendet und daher auf Station im Wärmeschrank aufbewahrt werde

Mannitol-Lösung 20 %

- Weiteres Problem: pH-Messung
- Sollwert: 3,6 bis 6,6
- Laut (alter) Prüfanweisung keine besonderen Angaben, also Standardverfahren
- Ergebnis: pH-Wert zu hoch

Mannitol-Lösung 20 %

- Firma bestreitet die Abweichung, verlangt Gegengutachten
- Gegengutachter betreibt selbst Methodenentwicklung und –validierung
- Ergebnis: Probe OK, Methode muss genauer spezifiziert werden

Mannitol-Lösung 20 %

- Firma wendet inzwischen dieselbe, speziell für hochkonzentrierte, elektrolytarmer Lösungen geeignete Elektrode an wie die Arzneimittelprüfstelle
- In der Prüfanweisung wird auf die Elektrode verwiesen sowie auf ein spezielles Programm, in dem die Messparameter hinterlegt sind
- Besonderheit, dass sich der pH-Wert nicht sofort einstellt
- nach 5 Minuten Rühren Vormessung
- Wenn Drift nicht stärker als 2 mV/min. beträgt, Rührer ausgestellt
- eigentliche Messung nach Wartezeit von 60 – 120 sec., wiederum driftkontrolliert (≤ 10 mV/min, Messintervall 2 s)
- Genaue Parameter werden nicht in Prüfanweisung fixiert, sollen jedoch auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden

Mannitol-Lösung 20 %

- Fazit: ein suboptimales Produkt
- Probleme erkannt, benannt und Maßnahmen zur Begrenzung getroffen
- Aber: Ausfällungen bleiben

Zusammenfassung

- Wirkstoff allein macht noch kein brauchbares Arzneimittel
- Bedeutung der galenischen Zubereitung muss sich auch in der Analytik widerspiegeln
- Ergebnisse amtlicher Untersuchungen: hohe Qualität von Fertigarzneimitteln, jedoch längst nicht „fehlerfrei“
- höhere Beanstandungsquote bei Rezepturarzneimitteln
- Galenische und physikalische Methoden keineswegs trivial

**Danke für die Aufmerksamkeit
und...**

