

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	Wareingangskontrolle 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 verzweigkettige 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 iniectionabilia)..... 189

12.5.3 Hochgereinigtes Wasser (Aqua valde purificata)..... 190

12.5.4 Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen..... 190

12.5.5 [¹⁵O]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