

Methode II: Standard-Additionsmethode

In mindestens 3 gleich große Messkolben werden jeweils gleiche Volumen einer Lösung der zu prüfenden Substanz (Untersuchungslösung), die wie vorgeschrieben hergestellt wird, gegeben. Mit Ausnahme eines Messkolbens werden in die übrigen Kolben steigende Volumen einer Referenzlösung mit bekannter Konzentration des zu bestimmenden Elements gegeben, um eine Reihe von Lösungen mit steigenden Konzentrationen dieses Elements zu erhalten, deren Messwerte so weit wie möglich im linearen Kurvenbereich liegen. Der Inhalt jedes Messkolbens wird mit dem Lösungsmittel zum Nennvolumen verdünnt.

Jede Lösung wird in das Gerät eingebracht und gemessen. Dabei wird für jede Lösung die gleiche Anzahl an Wiederholungen durchgeführt, um stabile Messwerte zu erhalten.

Berechnung: Aus der graphischen Darstellung wird die Regressionsgerade mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet; daraus wird die Konzentration des zu bestimmenden Elements in der Untersuchungslösung berechnet.

Validierung der Methode

Eine zufriedenstellende Leistungsfähigkeit der in den Monographien beschriebenen Methoden ist in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen.

Linearität

Mindestens 4 Referenzlösungen, die den Kalibrierbereich abdecken, und eine Blindlösung werden hergestellt und geprüft. Mindestens 5 Wiederholungen werden durchgeführt.

Die Kalibrierkurve wird mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate aus allen bei der Kalibrierung erhaltenen Messwerten berechnet. Die Regressionsgerade, die Mittelwerte, die Messwerte und das Vertrauensintervall der Regressionsgeraden werden aufgezeichnet. Die Methode ist gültig, wenn

- der Korrelationskoeffizient mindestens 0,99 beträgt
- die Residuen bei jeder Konzentrationsstufe eine Normalverteilung um die Kalibrierkurve zeigen.

Der Mittelwert und die relative Standardabweichung für die niedrigste und die höchste Konzentrationsstufe werden berechnet.

Falls das Verhältnis der ermittelten Standardabweichungen für die niedrigste und die höchste Konzentrationsstufe kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 ist, kann eine präzisere Kalibrierkurve durch die Berechnung der gewichteten linearen Regression erhalten werden. Sowohl lineare als auch quadratische Wichtungsfunktionen werden bei der Auswertung der Daten angewendet, um die am besten geeignete Wichtungsfunktion zu finden.

Falls die Mittelwerte der Konzentrationsstufen im Vergleich zur Kalibrierkurve eine Abweichung von der Li-

nearität zeigen, wird eine zweidimensionale lineare Regression angewendet.

Richtigkeit

Die Richtigkeit der Bestimmung wird vorzugsweise durch die Verwendung von zertifiziertem Referenzmaterial überprüft. Falls dies nicht möglich ist, wird die Prüfung „Wiederfindung“ durchgeführt.

Wiederfindung: Für Gehaltsbestimmungen muss eine Wiederfindung von 90 bis 110 Prozent erreicht werden. Bestimmungen wie die Spurenelementbestimmung sind nur gültig, wenn die Wiederfindung im Bereich von 80 bis 120 Prozent des theoretischen Werts liegt. Die Wiederfindung kann mit einer geeigneten Referenzlösung (Matrixlösung), der eine bekannte Menge des Analyten (mittlere Konzentration im Kalibrierbereich) zugesetzt ist, bestimmt werden.

Wiederholpräzision

Die Wiederholpräzision darf bei einer Gehaltsbestimmung höchstens 3 Prozent, bei einer Reinheitsprüfung höchstens 5 Prozent betragen.

Bestimmungsgrenze

Der Nachweis, dass die Bestimmungsgrenze (zum Beispiel Bestimmung mit der Methode der 10σ -Annäherung) unterhalb der zu messenden Werte liegt, ist zu erbringen.

7.0/2.02.24.00

2.2.24 IR-Spektroskopie

IR-Spektrometer sind für die Aufnahme von Spektren im Bereich von 4000 bis 650 cm^{-1} ($2,5$ bis $15,4\text{ }\mu\text{m}$) oder gegebenenfalls bis 200 cm^{-1} ($50\text{ }\mu\text{m}$) geeignet.

Apparatur

Spektrometer zur Aufnahme von Spektren bestehen aus einer geeigneten Strahlungsquelle, einem Monochromator oder Interferometer und einem Detektor.

Bei Fourier-Transform-Spektrometern wird polychromatische Strahlung verwendet und das Spektrum im Frequenzbereich mit Hilfe der Fourier-Transformation (FT) aus den erhaltenen Werten errechnet. Spektrometer, die mit einem optischen System ausgestattet sind, das in der Lage ist, monochromatische Strahlung im Messbereich auszusenden, können ebenfalls verwendet werden. Gewöhnlich werden Spektren als Funktion der Transmission, dem Verhältnis der Intensitäten der austretenden zur

eintretenden Strahlung, oder als Funktion der Absorption dargestellt.

Die Absorption (A) ist definiert als der dekadische Logarithmus (\log) des Kehrwerts der Transmission (T):

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

$$T = \frac{I}{I_0}$$

I_0 = Intensität der eintretenden Strahlung

I = Intensität der austretenden Strahlung

Probenvorbereitung

Messung der Transmission oder Absorption

Die Substanz wird nach einer der folgenden Methoden vorbereitet:

Flüssigkeiten: Eine Flüssigkeit wird als Film zwischen zwei für infrarote Strahlung durchlässigen Platten oder in einer für infrarote Strahlung durchlässigen Küvette geeigneter Schichtdicke geprüft.

Flüssige oder feste Substanzen in Lösung: Mit einem geeigneten Lösungsmittel wird eine Lösung hergestellt. Konzentration der Lösung und Schichtdicke der Küvette werden so gewählt, dass ein zufriedenstellendes Spektrum erhalten wird. Normalerweise werden gute Resultate mit einer Konzentration zwischen 10 und 100 $\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ bei einer Schichtdicke zwischen 0,5 und 0,1 mm erhalten. Die Eigenabsorption des Lösungsmittels muss im Referenzstrahl mit einer vergleichbaren Küvette, die das verwendete Lösungsmittel enthält, kompensiert werden. Wenn ein FT-IR-Gerät verwendet wird, wird die Absorption durch aufeinanderfolgende Aufnahme der Spektren des Lösungsmittels und der Probe kompensiert. Die um einen Kompensationsfaktor korrigierte Absorption des Lösungsmittels wird mit Hilfe von Berechnungssoftware von der Absorption der Probe subtrahiert.

Feste Substanzen: Feste Substanzen werden entweder nach Dispersion in einer geeigneten Flüssigkeit (Paste) oder in einem Festkörper (Halogenid-Pressling) geprüft. Falls in der Monographie vorgeschrieben, wird ein Film der geschmolzenen Substanz zwischen zwei für infrarote Strahlung durchlässigen Platten verwendet.

A. *Paste*: Eine kleine Menge der zu prüfenden Substanz wird mit der eben notwendigen Menge von flüssigem Paraffin R oder einer anderen geeigneten Flüssigkeit fein verrieben. Normalerweise genügen 5 bis 10 mg der zu prüfenden Substanz, um mit einem Tropfen flüssigem Paraffin R eine geeignete Paste herzustellen. Diese Paste wird zwischen zwei für infrarote Strahlung durchlässige Platten gepresst.

B. *Pressling*: 1 bis 2 mg der zu prüfenden Substanz werden mit 300 bis 400 mg von, falls nicht anders vorgeschrieben, getrocknetem und fein pulverisiertem Kaliumbromid R oder Kaliumchlorid R fein verrieben.

Diese Mengen reichen im Allgemeinen für einen Pressling von 10 bis 15 mm Durchmesser und ein Spektrum genügender Intensität aus. Falls es sich bei der Substanz um ein Hydrochlorid handelt, wird empfohlen, Kaliumchlorid R zu verwenden. Die Mischung wird sorgfältig verrieben, gleichmäßig in eine Spezialform gefüllt und bei einem Druck von etwa 800 MPa ($8 \text{ t} \cdot \text{cm}^{-2}$) gepresst. Für Substanzen, die unter normalen atmosphärischen Bedingungen instabil oder hygroskopisch sind, wird das Pressen im Vakuum vorgenommen. Durch mehrere Umstände, zum Beispiel ein ungenügendes oder zu langes Verreiben, Feuchtigkeit oder andere Verunreinigungen in der Trägersubstanz oder eine ungenügende Pulverisierung, können fehlerhafte Presslinge erhalten werden. Falls nicht anders vorgeschrieben, wird ein Pressling verworfen, wenn er nicht gleichmäßig transparent aussieht oder wenn die Transmission bei etwa 2000 cm^{-1} (5 μm) bei Abwesenheit einer spezifischen Absorptionsbande ohne Kompensation kleiner als 60 Prozent ist.

Gase: Die Prüfung von Gasen erfolgt mit Hilfe einer für infrarote Strahlung durchlässigen Messzelle mit einer optischen Schichtdicke von etwa 100 mm. Die Zelle wird evakuiert und anschließend über eine geeignete Verbindungsleitung zwischen der Zelle und dem Gasbehältnis mit einem Absperrhahn oder Nadelventil bis zu einem geeigneten Druck gefüllt.

Falls erforderlich wird der Druck in der Zelle mit Hilfe eines für infrarote Strahlung durchlässigen Gases (zum Beispiel Stickstoff R oder Argon R) auf Atmosphärendruck eingestellt. Um Absorptionsinterferenzen, die durch Wasser, Kohlendioxid oder andere atmosphärische Gase hervorgerufen werden können, zu vermeiden, wird wenn möglich eine identische Zelle, die entweder evakuiert oder mit einem für infrarote Strahlung durchlässigen Gas gefüllt ist, in den Referenzstrahl gebracht.

Messung durch diffuse Reflexion

Feste Substanzen: Eine Mischung der zu prüfenden Substanz mit getrocknetem und fein pulverisiertem Kaliumbromid R oder Kaliumchlorid R wird verrieben. Falls nichts anderes angegeben ist, wird eine Mischung, die etwa 5 Prozent Substanz enthält, verwendet. Die Mischung wird verrieben, in ein Probenbehältnis gebracht und das Reflexionsspektrum aufgenommen.

Um das Absorptionsspektrum der Probe zu erhalten, wird das Spektrum mit der Kubelka-Munk-Funktion mathematisch behandelt.

Messung durch abgeschwächte Totalreflexion

Abgeschwächte Totalreflexion (einschließlich Mehrfachreflexion) beruht auf der internen Reflexion von Licht durch ein Transmissionsmedium, wobei im Allgemeinen eine gewisse Anzahl an Reflexionen stattfindet. Es gibt jedoch Geräte, in denen es nur zu einer einzigen Reflexion kommt.

Die Substanz wird folgendermaßen behandelt: Die Substanz wird in engen Kontakt zu einem internen Reflexionselement (IRE), wie Diamant, Germanium, Zinkselenid, Thalliumbromid/Thalliumiodid (KRS-5) oder anderen geeigneten Materialien mit hohem Brechungsindex, gebracht. Enger und gleichmäßiger Kontakt zwischen der Substanz und der gesamten Kristalloberfläche des internen Reflexionselementes muss sichergestellt sein, entweder durch Anwenden von Druck oder indem die Substanz in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, das IRE mit der erhaltenen Lösung bedeckt und das Lösungsmittel zur Trockne eingedampft wird. Das Spektrum der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) wird ausgewertet.

Identifizierung mit Hilfe von Referenzsubstanzen

Die zu prüfende Substanz und die Referenzsubstanz werden in gleicher Weise vorbereitet und die Spektren unter gleichen Bedingungen zwischen 4000 und 650 cm⁻¹ (2,5 und 15,4 µm) aufgenommen. Das IR-Spektrum der zu prüfenden Substanz zeigt im Vergleich mit dem der Referenzsubstanz (CRS) bei denselben Wellenlängen Transmissionssimina (Absorptionsmaxima) mit den gleichen relativen Größen.

Wenn die Spektren bei der Prüfung in fester Form Unterschiede in der Lage der Transmissionssimina (Absorptionsmaxima) ergeben, müssen die zu prüfende Substanz und die Referenzsubstanz in gleicher Weise behandelt werden, um sie umzukristallisieren oder in die gleiche Modifikation zu bringen, oder sie werden wie in der Einzelmonographie beschrieben behandelt. Anschließend werden erneut Spektren aufgenommen.

Identifizierung mit Hilfe von Referenzspektren

Auflösungsvermögen: Bei Geräten mit einem Monochromator wird das Spektrum eines Polystyrolfilms von etwa 35 µm Dicke aufgenommen. Die Differenz *x* (siehe Abb. 2.2.24-1) zwischen der Transmission, ausgedrückt in Prozent, im Transmissionssmaximum A bei 2870 cm⁻¹ (3,48 µm) und derjenigen im Transmissionssminimum B bei 2849,5 cm⁻¹ (3,51 µm) muss größer als 18 sein. Die Differenz *y* zwischen der Transmission, ausgedrückt in Prozent, im Transmissionssmaximum C bei 1589 cm⁻¹ (6,29 µm) und derjenigen im Transmissionssminimum D bei 1583 cm⁻¹ (6,32 µm) muss größer sein als 10.

Bei Fourier-Transform-Geräten wird eine geeignete Geräteauflösung mit geeigneter, vom Hersteller angegebener Apodisation verwendet. Die Auflösung wird auf geeignete Weise überprüft, beispielsweise durch Aufnahme des Spektrums eines etwa 35 µm dicken Polystyrolfilms. Die Differenz zwischen der Absorption im Absorptionsminimum bei 2870 cm⁻¹ und der im Absorptionsmaximum bei 2849,5 cm⁻¹ muss größer sein als 0,33. Die Differenz zwischen der Absorption im Absorptionsminimum bei 1589 cm⁻¹ und der im Absorptionsmaximum bei 1583 cm⁻¹ muss größer sein als 0,08.

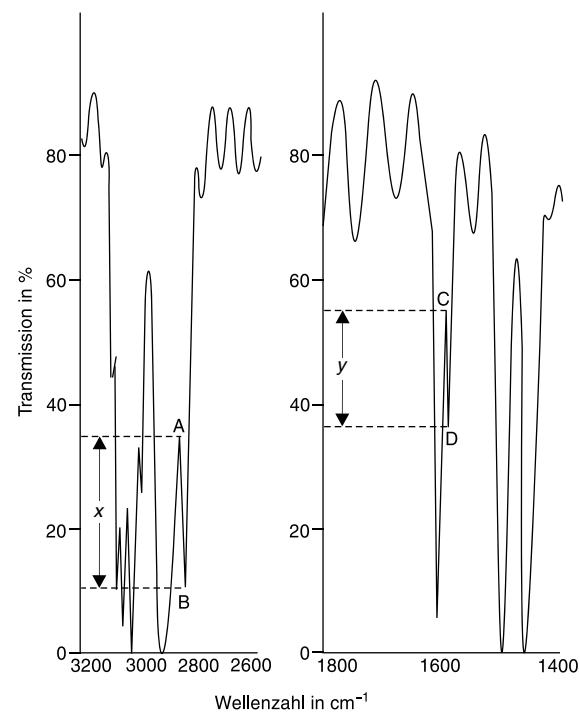


Abb. 2.2.24-1: Beispiel eines Polystyrolspektrums zur Kontrolle des Auflösungsvermögens

Wellenzahlskala: Die Überprüfung der Wellenzahlskala kann mit Hilfe eines Polystyrolfilms durchgeführt werden, der die Transmissionssimina (Absorptionsmaxima) bei den Wellenzahlen (ausgedrückt in cm⁻¹), wie in der folgenden Tabelle angegeben, aufweist:

Tab. 2.2.24-1: Wellenzahlen der Transmissionssimina und zulässige Toleranzen eines Polystyrolfilms

Transmissionssimina (cm ⁻¹)	Zulässige Toleranzen (cm ⁻¹)	
	Monochromator-Geräte	Fourier-Transform-Geräte
3060,0	± 1,5	± 1,0
2849,5	± 2,0	± 1,0
1942,9	± 1,5	± 1,0
1601,2	± 1,0	± 1,0
1583,0	± 1,0	± 1,0
1154,5	± 1,0	± 1,0
1028,3	± 1,0	± 1,0

Ausführung: Die zu prüfende Substanz muss nach der dem Referenzspektrum beziehungsweise der Referenzsubstanz beigelegten Anweisung vorbereitet werden. Unter denselben apparativen Bedingungen, unter denen das Referenzspektrum erhalten wurde, wobei es sich üblicherweise um dieselben handelt, bei denen das Auflösungsvermögen überprüft wurde, wird das Spektrum der zu prüfenden Substanz aufgenommen.

Die Positionen und relativen Größen der Banden müssen in beiden Spektren übereinstimmen.

Kompensation für Wasserdampf und Kohlendioxid aus der Luft: Bei Fourier-Transform-Geräten wird die

auf Wasserdampf und Kohlendioxid zurückgehende spektrale Interferenz mit Hilfe geeigneter Algorithmen, entsprechend den Angaben des Herstellers, kompensiert. Alternativ können Spektren mit geeignet gespülten Geräten erhalten werden oder indem sichergestellt wird, dass Einstrahlspalten von Probe und Hintergrund unter exakt denselben Bedingungen erhalten wurden.

Bestimmung von Verunreinigungen in Gasen

Zur Bestimmung von Verunreinigungen wird eine für infrarote Strahlung durchlässige Zelle mit einer geeigneten optischen Schichtdicke (zum Beispiel zwischen 1 und 20 m) verwendet. Die Zelle wird wie unter „Gase“ beschrieben gefüllt. Der Nachweis und die quantitative Bestimmung der Verunreinigungen erfolgen nach den Vorschriften der Einzelmonographie.

7.0/2.02.25.00

2.2.25 UV-Vis-Spektroskopie

Bestimmung der Absorption: Unter der Absorption (A) einer Lösung wird der dekadische Logarithmus des Kehrwerts der Transmission (T) bei monochromatischer Strahlung verstanden, entsprechend der Gleichung:

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

$$T = \frac{I}{I_0}$$

I_0 = Intensität der eintretenden, monochromatischen Strahlung

I = Intensität der austretenden, monochromatischen Strahlung

In Abwesenheit anderer physikalisch-chemischer Faktoren ist die Absorption (A) der durchlaufenen Schichtdicke (b) und der Konzentration (c) der gelösten Substanz proportional, entsprechend der Gleichung:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b$$

ε = molarer Absorptionskoeffizient, wenn b in Zentimetern und c in Mol je Liter ausgedrückt werden

Die spezifische Absorption $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ einer gelösten Substanz ist die Absorption einer Lösung ($10 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$), in einer Schichtdicke von 1 cm und bei einer bestimmten Wellenlänge gemessen, wobei gilt:

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{10 \varepsilon}{M_r}$$

Falls in der Monographie nichts anderes vorgeschrieben ist, wird die Absorption bei der vorgeschriebenen Wellenlänge und der Schichtdicke von 1 cm bestimmt und die Messung mit dem gleichen Lösungsmittel oder der gleichen Lösungsmittelmischung als Kompensationsflüssigkeit durchgeführt. Die gegen Luft und bei der vorge-

schriebenen Wellenlänge gemessene Absorption des Lösungsmittels darf 0,4 nicht überschreiten und soll möglichst kleiner sein als 0,2. Das Absorptionsspektrum wird mit der Absorption oder einer ihrer Funktionen auf der Ordinate und der Wellenlänge oder einer ihrer Funktionen auf der Abszisse aufgezeichnet.

Wird in der Monographie ein einziger Wert für die Lage des Absorptionsmaximums angegeben, darf der gemessene Wert höchstens $\pm 2 \text{ nm}$ davon abweichen.

Apparatur: Die zum Messen im ultravioletten und sichtbaren Bereich des Spektrums geeigneten Spektrometer bestehen aus einem optischen System, das monochromatische Strahlung im Bereich von 200 bis 800 nm liefern kann, und einer geeigneten Vorrichtung zur Messung der Absorption.

Kontrolle der Wellenlängen: Um die Wellenlängenskala zu überprüfen, können die nachstehend angegebenen Absorptionsmaxima der Holmiumperchlorat-Lösung R , die Linie einer Wasserstoff- oder Deuterium-Entladungslampe oder die Linien einer Quecksilberdampflampe verwendet werden (siehe Tab. 2.2.25-1). Die erlaubte Abweichung beträgt $\pm 1 \text{ nm}$ im ultravioletten und $\pm 3 \text{ nm}$ im sichtbaren Bereich. Geeignete zertifizierte Referenzmaterialien können ebenfalls verwendet werden.

Tab. 2.2.25-1: Absorptionsmaxima zur Kontrolle der Wellenlängenskala

241,15 nm (Ho)	404,66 nm (Hg)
253,7 nm (Hg)	435,83 nm (Hg)
287,15 nm (Ho)	486,0 nm (D β)
302,25 nm (Hg)	486,1 nm (H β)
313,16 nm (Hg)	536,3 nm (Ho)
334,15 nm (Hg)	546,07 nm (Hg)
361,5 nm (Ho)	576,96 nm (Hg)
365,48 nm (Hg)	579,07 nm (Hg)

Kontrolle der Absorption: Die Absorption wird mit einem geeigneten Filter oder mit einer Lösung von Kaliumdichromat R bei den in Tab. 2.2.25-2 angegebenen Wellenlängen überprüft, wobei für jede Wellenlänge der genaue Wert und die zulässige Abweichung für die spezifische Absorption angegeben sind. Die Toleranz für die Absorption beträgt $\pm 0,01$.

Tabelle 2.2.25-2

Wellenlänge (nm)	Spezifische Absorption $A_{1\text{cm}}^{1\%}$	Maximale Abweichung
235	124,5	122,9 – 126,2
257	144,5	142,8 – 146,2
313	48,6	47,0 – 50,3
350	107,3	105,6 – 109,0
430	15,9	15,7 – 16,1

Zur Kontrolle der Absorption werden Lösungen von Kaliumdichromat R , das zuvor bei 130°C bis zur Massekonstanz getrocknet wurde, verwendet. Zur Kontrolle der Absorption bei 235, 257, 313 und 350 nm werden 57,0 bis 63,0 mg Kaliumdichromat R in Schwefelsäure ($0,005 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) zu 1000,0 ml gelöst. Zur Kontrolle der Absorption bei 430 nm werden 57,0 bis 63,0 mg getrocknetes Kaliumdichromat R in Schwefelsäure

7.7/2619

Pharmazeutische Zubereitungen

Pharmaceutica

Einleitung

Diese Allgemeine Monographie dient als Referenzquelle in Bezug auf die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Darreichungsformen, die bei der Herstellung/Zubereitung von pharmazeutischen Produkten eingesetzt werden. Sie stellt keinen Leitfaden zur Herstellung pharmazeutischer Produkte dar, da spezielle Leitfäden bereits vorhanden sind, die die Herstellungsmethoden und die damit verbundenen Kontrollen betreffen.

Diese Monographie bezieht sich nicht auf klinische Prüfpräparate, jedoch können sich die zuständigen Behörden bei der Genehmigung klinischer Prüfpräparate auf die Anforderungen des Arzneibuchs beziehen.

Definition

Pharmazeutische Zubereitungen sind Arzneimittel, die in der Regel aus Wirkstoffen, die mit Hilfsstoffen kombiniert sein können, bestehen, und die formuliert und in eine an die vorgesehene Anwendung adaptierte pharmazeutische Darreichungsform gebracht wurden, falls erforderlich nach Rekonstitution. Sie werden in einem geeigneten, mit den relevanten Angaben gekennzeichneten Behältnis in Verkehr gebracht.

Pharmazeutische Zubereitungen können durch die zuständige Behörde zugelassen sein, oder sie können ohne Zulassung für den spezifischen Bedarf von Patienten entsprechend den gesetzlichen Vorgaben zubereitet werden. Bei den Zubereitungen, die sich ohne Zulassung im Verkehr befinden, können 2 Kategorien unterschieden werden:

- Unmittelbar vor Abgabe/Anwendung hergestellte Arzneimittel (wie Rezepturarzneimittel) sind pharmazeutische Zubereitungen, die individuell für einen einzelnen Patienten oder eine Patientengruppe zubereitet und direkt nach der Herstellung abgegeben werden.
- Defekturarzneimittel sind pharmazeutische Zubereitungen, die im Voraus hergestellt und so lange gelagert werden, bis sie auf Nachfrage abgegeben werden.

Zusätzlich zu den Anforderungen dieser Monographie entsprechen pharmazeutische Zubereitungen auch dem Kapitel „Allgemeine Vorschriften“ und weiteren relevanten Allgemeinen Kapiteln des Arzneibuchs. In der Regel haben die Allgemeinen Kapitel nur informativen Charakter; sie werden jedoch verbindlich, wenn sich eine Allgemeine Monographie oder eine Einzelmonographie auf sie bezieht, es sei denn, der Bezug ist in der Weise formuliert, dass keine Absicht besteht, den Bezugstext ver-

bindlich zu machen, sondern die Angabe eher zur Information dient.

Pharmazeutische Zubereitungen entsprechen, falls zutreffend, den Monographien der Darreichungsformen [wie **Kapseln (Capsulae)**, **Tabletten (Compressi)**] und den Allgemeinen Monographien der pharmazeutischen Zubereitungen [wie **Allergenzubereitungen (Producta allergenica)**, **Pflanzliche Drogen zur Teebereitung (Planta ad ptisanam)**, **Homöopathische Zubereitungen (Praeparationes homoeopathicae)**, **Immunsera von Tieren zur Anwendung am Menschen (Immunosera ex animale ad usum humanum)**, **Immunsera für Tiere (Immunosera ad usum veterinarium)**, **Mono-klonale Antikörper für Menschen (Anticorpora monoclonalia ad usum humanum)**, **Radioaktive Arzneimittel (Radiopharmaceutica)**, **Impfstoffe für Menschen (Vaccina ad usum humanum)**, **Impfstoffe für Tiere (Vaccina ad usum veterinarium)**].

Falls anwendbar gelten bei der Herstellung oder Zubereitung von pharmazeutischen Zubereitungen, bei denen Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden, die entsprechenden Anforderungen der folgenden Allgemeinen Texte: „5.1.7 Virussicherheit“, „5.2.6 Bewertung der Unschädlichkeit von Impfstoffen und Immunsera für Tiere“ und „5.2.8 Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“.

Ethische Gesichtspunkte und Leitfaden bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die nicht der Zulassung unterliegen

Der Grundsatz bei der Gesetzgebung für pharmazeutische Zubereitungen ist, mit gewissen Ausnahmen, dass keine pharmazeutische Zubereitung ohne eine entsprechende Marktzulassung in den Handel kommen darf. Ausnahmen von dieser Zulassungspflicht erlauben das Inverkehrbringen von Produkten, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen und die für spezifische Bedürfnisse einzelner Patienten hergestellt werden. Darüber hinaus unterliegen alle Beteiligten (wie verschreibender Arzt und/oder herstellender Apotheker) innerhalb ihres Verantwortungsbereichs der Sorgfaltspflicht gegenüber dem Patienten.

Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, die nicht der Zulassung unterliegt, wird eine angemessene Risikobeurteilung vorgenommen, bei der

- das Risiko bestimmter kritischer Parameter (wie Qualität der Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Behältnisse, Ausgestaltung des Herstellungsprozesses, Umfang und Aussagekraft von Kontrollen, Stabilität der Zubereitung) und
- das Risiko, das die Zubereitung für eine bestimmte Patientengruppe darstellen kann identifiziert werden.

Auf der Grundlage dieser Risikobeurteilung muss die für die Herstellung der Zubereitung verantwortliche Person mit ausreichender Sicherheit gewährleisten, dass die pharmazeutische Zubereitung während ihrer Haltbarkeitsdauer von angemessener Qualität und für ihren

Zweck geeignet bleibt. Im Falle von Defekturarzneimitteln müssen Lagerungsbedingungen und Haltbarkeitsdauer, beispielsweise anhand analytischer Daten oder einer professionellen Beurteilung, die durch Literaturnachweise gestützt sein kann, begründet werden.

Herstellung

Die Herstellung/Zubereitung muss innerhalb eines geeigneten Qualitätssicherungssystems und nach den für den Produkttyp angemessenen Qualitätsstandards erfolgen. Zugelassene Produkte müssen die Anforderungen ihrer Marktzulassung erfüllen. Für Produkte, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen, ist eine Risikobeurteilung wie unter „Ethische Gesichtspunkte und Leitfaden bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die nicht der Zulassung unterliegen“ von besonderer Bedeutung, da diese Produkte nicht einer vorherigen Bewertung durch die zuständige Behörde unterliegen.

Formulierung: Während der pharmazeutischen Entwicklung oder vor der Herstellung/Zubereitung werden geeignete Inhaltsstoffe, Verfahren, Prüfungen und Spezifikationen ausgewählt und ihre Anwendung begründet, um die Eignung des Produkts für den beabsichtigten Zweck sicherzustellen. Dies schließt die Berücksichtigung der Eigenschaften ein, die erforderlich sind um festzustellen, ob spezifische Eigenschaften der Inhaltsstoffe oder die Herstellungsschritte kritisch für die erforderliche Qualität der pharmazeutischen Zubereitung sind.

Wirkstoffe und Hilfsstoffe: Wirkstoffe und Hilfsstoffe, die bei der Formulierung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, entsprechen den Anforderungen der zutreffenden Allgemeinen Monographie wie **Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (Corpora ad usum pharmaceuticum)**, **Ätherische Öle (Aetherolea)**, **Extrakte (Extracta)**, **Pflanzliche Drogen (Plantae medicinales)**, **Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen (Plantae medicinales praeparatae)**, **Pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen (Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas)**, **Urtinkturen für homöopathische Zubereitungen (Tincturae materna ad praeparationes homoeopathicas)**, **Vorschriften zur Herstellung homöopathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung (Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi)**, **Fermentationsprodukte (Producta ab fermentatione)**, **Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Encephalopathie tierischen Ursprungs (Producta cum possibili transmissione vectorium encephalopathiarum spongiformum animalum)**, **DNA-rekombinations-technisch hergestellte Produkte (Producta ab arte ADN recombinandorum)**, **Pflanzliche fette Öle (Olea herbaria)**.

Darüber hinaus erfüllt die Qualität der verwendeten Wirkstoffe und Hilfsstoffe die Anforderungen entsprechender Einzelmonographien, falls vorhanden.

Existiert keine Einzelmonographie, muss die erforderliche Qualität im Hinblick auf die beabsichtigte Verwen-

dung und das damit verbundene Risiko festgelegt werden.

Wenn bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe und bestimmte funktionalitätsbezogene Eigenschaften der Hilfsstoffe (wie Partikelgrößenverteilung, Viskosität, Polymorphie) aufgrund ihrer Rolle im Herstellungsprozess kritisch sind oder weil sie die Qualität der pharmazeutischen Zubereitung beeinflussen, müssen sie identifiziert und überwacht werden.

Der Allgemeine Text „5.15 Funktionalitätsbezogene Eigenschaften von Hilfsstoffen“ gibt dazu detaillierte Informationen.

Mikrobiologische Qualität: Die Formulierung der pharmazeutischen Zubereitung sowie das verwendete Behältnis müssen eine mikrobiologische Qualität gewährleisten, die für die vorgesehene Verwendung geeignet ist.

Während der Entwicklung muss nachgewiesen werden, dass die antimikrobiellen Eigenschaften der Zubereitung, falls erforderlich nach Zusatz eines oder mehrerer geeigneter Konservierungssstoffe oder nach Auswahl eines geeigneten Behältnisses, einen geeigneten Schutz vor unerwünschten Wirkungen bieten, die durch eine mikrobielle Verunreinigung oder Proliferation während der Lagerung oder der Verwendung der Zubereitung resultieren können. Im Allgemeinen Text „5.1.3 Prüfung auf ausreichende Konservierung“ werden eine geeignete Prüfmethode sowie Kriterien zur Evaluation der konservierenden Eigenschaften der Formulierung angegeben.

Zubereitungen, die keine angemessenen antimikrobiellen Eigenschaften besitzen und die keine Konservierungsmittel enthalten, werden in Einzeldosisbehältnissen oder in Mehrdosenbehältnissen, die eine mikrobielle Verunreinigung des Inhalts nach dem Öffnen verhindern, dargeboten.

Während der Herstellung/Zubereitung nicht steriler pharmazeutischer Zubereitungen werden geeignete Maßnahmen getroffen, um die mikrobiologische Qualität der Zubereitung zu gewährleisten. Empfehlungen dazu werden in den Allgemeinen Texten „5.1.4 Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ und „5.1.8 Mikrobiologische Qualität pflanzlicher Arzneimittel zum Einnehmen“ gegeben.

Sterile Zubereitungen werden mit Materialien und Verfahren hergestellt/zubereitet, die dazu geeignet sind, die Sterilität der Zubereitung zu gewährleisten und das Eindringen von Verunreinigungen und das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern. Empfehlungen dazu befinden sich im Allgemeinen Text „5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“.

Behältnisse: Ein geeignetes Behältnis wird ausgewählt, wobei bei der Auswahl die folgenden Punkte berücksichtigt werden: die vorgesehene Verwendung der Zubereitung, die Eigenschaften des Behältnisses, die erforderliche Haltbarkeitsdauer sowie Unverträglichkeiten zwischen Produkt und Behältnis. Falls zutreffend entsprechen Behältnisse für pharmazeutische Zubereitungen den Anforderungen an Behältnisse (3.2 und Unterabschnitte) und an Materialien zur Herstellung von Behältnissen (3.1 und Unterabschnitte).

Stabilität: Die Anforderungen an die Stabilität von pharmazeutischen Zubereitungen hängen von der beabsichtigten Verwendung und der gewünschten Lagerungsdauer ab.

Falls möglich, müssen die Wahrscheinlichkeit, dass Abbauprodukte der Wirkstoffe oder Reaktionsprodukte zwischen Wirkstoff und Hilfsstoff oder zwischen Wirkstoff und Primärbehältnis entstehen, sowie die Gefährdung durch solche Produkte beurteilt werden. Entsprechend der Ergebnisse dieser Beurteilung werden Grenzwerte für Abbauprodukte und/oder Reaktionsprodukte festgelegt und ihre Einhaltung für die pharmazeutische Zubereitung überwacht. Bei zugelassenen Produkten sind Stabilitätsstudien erforderlich.

Die Methoden, die zur Prüfung der Stabilität aller relevanten Eigenschaften der Zubereitung durchgeführt werden, werden in Bezug auf ihre Eignung, die Stabilität der Zubereitung anzuzeigen, das heißt die wesentlichen Abbauprodukte zu quantifizieren und eine Änderung der physikalischen Eigenschaften zu detektieren, validiert.

Prüfungen

Die relevanten Prüfungen, die zur Sicherstellung einer angemessenen Qualität einer bestimmten Darreichungsform durchzuführen sind, sind in der Allgemeinen Monographie für die entsprechende Darreichungsform beschrieben.

In den Fällen, in denen es bei nicht zulassungspflichtigen pharmazeutischen Zubereitungen unmöglich ist, die Prüfungen durchzuführen (zum Beispiel aufgrund der Chargengröße, der begrenzten Zeit), werden andere geeignete Methoden eingesetzt, um zu gewährleisten, dass die angemessene Qualität in Bezug auf die durchgeführte Risikobeurteilung, die geltenden lokalen Leitlinien und die gesetzlichen Anforderungen erzielt wird.

Defekturarzneimittel werden normalerweise in großem Umfang als unmittelbar vor Abgabe/Anwendung hergestellte Arzneimittel geprüft.

Die folgenden Prüfungen sind auf viele Zubereitungen anwendbar und werden deshalb hier aufgeführt.

Aussehen: Das Aussehen der pharmazeutischen Zubereitung (wie Größe, Form, Färbung) wird geprüft.

Prüfungen auf Identität und Reinheit: Folgende Prüfungen werden, falls anwendbar, mit der pharmazeutischen Zubereitung durchgeführt:

- Prüfung auf Identität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
- Prüfung auf Identität bestimmter Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel
- Reinheitsprüfungen, wie Untersuchung von Abbauprodukten, Lösungsmittel-Rückständen (2.4.24) und weiteren verwandten Verunreinigungen, Prüfung auf Sterilität (2.6.1)
- Unschädlichkeitsprüfungen, zum Beispiel bei biologischen Produkten.

Gleichförmigkeit (2.9.40 oder 2.9.5/2.9.6): Pharmazeutische Zubereitungen in Einzeldosisbehältnissen entsprechen der/den vorgeschriebenen Prüfung/en in der zugehörigen Monographie der Darreichungsform. In bestimmten begründeten und zugelassenen Fällen kann die

Allgemeine Methode 2.9.40 nur zum Zeitpunkt der Freigabe der Zubereitung anwendbar sein.

In folgenden Fällen gelten besondere Anforderungen an die Gleichförmigkeit:

- Für pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen ist eine Übereinstimmung mit den Anforderungen der Allgemeinen Methode 2.9.40 nicht erforderlich.
- Für homöopathische Zubereitungen sind die Anforderungen der Allgemeinen Methoden 2.9.6 und 2.9.40 normalerweise nicht zutreffend; unter bestimmten Umständen kann die zuständige Behörde aber eine Übereinstimmung fordern.
- Bei Zubereitungen von Einzelvitaminen, Multivitaminen oder Spurenelementen ist eine Übereinstimmung mit den Anforderungen der Allgemeinen Methoden 2.9.6 und 2.9.40 (nur Gleichförmigkeit des Gehalts) nicht erforderlich.
- In begründeten und zugelassenen Fällen wird von der zuständigen Behörde für weitere Zubereitungen keine Übereinstimmung mit den Anforderungen der Allgemeinen Methoden 2.9.6 und 2.9.40 verlangt.

Referenzstandards: In verschiedenen Stadien der Qualitätskontrolle pharmazeutischer Zubereitungen können Referenzstandards erforderlich sein. Sie werden gemäß den Anforderungen des Allgemeinen Texts „5.12 Referenzstandards“ etabliert und überwacht.

Gehaltsbestimmung

Außer in begründeten und zugelassenen Fällen wird in pharmazeutischen Zubereitungen der Gehalt an Wirkstoffen sowie bestimmten spezifischen Hilfsstoffen, wie Konservierungsmittel, bestimmt. Grenzwerte müssen definiert und begründet sein.

Zur Gehaltsbestimmung werden geeignete, validierte Methoden eingesetzt. Werden die in den betreffenden Wirkstoff-Monographien vorgeschriebenen Methoden angewandt, muss nachgewiesen werden, dass die Bestimmung nicht durch in der Zubereitung enthaltene Hilfsstoffe und/oder die Art der Formulierung beeinträchtigt wird.

Referenzstandards: siehe unter „Prüfungen“

Beschriftung und Lagerung

Die Beschriftung entspricht den Anforderungen der Monographie zur Darreichungsform, die auf die Zubereitung anwendbar ist, sowie den Regelungen der Europäischen Union oder anderen anwendbaren Vorschriften.

Glossar

Formulierung: das Ausgestalten geeigneter Herstellungsvorschriften (einschließlich unter anderem Materialien und Methoden), die sicherstellen, dass der Patient eine geeignete pharmazeutische Zubereitung in einer angemessenen galenischen Form und mit der erforderli-

chen Qualität erhält, die über den erforderlichen Zeitraum stabil und wirksam bleibt

Herstellung: alle Abläufe bei Beschaffung der Materialien und Produkte, bei Produktion, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung, Vertrieb von Arzneimitteln sowie die zugehörigen Kontrollen

Pharmazeutische Zubereitung, die der Zulassungspflicht unterliegt: ein Arzneimittel, das von der zuständigen Behörde einer Marktzulassung bedarf

Pharmazeutische Zubereitung, die nicht der Zulassungspflicht unterliegt: ein Arzneimittel, das entsprechend den gesetzlichen Regelungen für den Bedarf eines oder mehrerer Patienten hergestellt wird und keiner Marktzulassung durch eine zuständige Behörde bedarf

Rekonstitution: die Handhabung eines zugelassenen Arzneimittels, die seine Verwendung oder Verabreichung in Übereinstimmung mit der Anleitung in der Produktbeschreibung oder dem Beipackzettel ermöglicht

Risikobeurteilung: das Erkennen von Gefahren sowie die Analyse und Beurteilung der Risiken, die bei solch einer Gefahrenexposition eingegangen werden

Zubereitung (einer pharmazeutischen Zubereitung, die nicht der Zulassungspflicht unterliegt): die „Herstellung“ einer pharmazeutischen Zubereitung, die nicht der Zulassungspflicht unterliegt, durch eine Apotheke oder andere Einrichtung im Gesundheitsbereich oder auf Anfrage einer Apotheke oder einer dieser Einrichtungen (Der Begriff „Zubereitung“ statt „Herstellung“ wird verwendet, um diese Art der Zubereitung klar von der industriellen Herstellung zugelassener pharmazeutischer Zubereitungen zu unterscheiden.)

Die Anforderungen dieser Allgemeinen Monographie gelten nicht für pflanzliche Drogen, pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen, Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen, Extrakte oder Urtinkturen für homöopathische Zubereitungen, da diese in gesonderten Allgemeinen Monographien beschrieben werden (**Pflanzliche Drogen (Plantae medicinales)**), **Pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen (Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas)**, **Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen (Plantae medicinales praeparatae)**, **Extrakte (Extracta)**, **Urtinkturen für homöopathische Zubereitungen (Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas)**). Die Anforderungen dieser Allgemeinen Monographie gelten nicht für Rohmaterialien für homöopathische Zubereitungen, ausgenommen sind Fälle, in denen für die entsprechende Substanz im nicht homöopathischen Teil des Europäischen Arzneibuchs eine Einzelmonographie existiert.

Wird zur Herstellung eines auf besondere Bedürfnisse einzelner Patienten zugeschnittenen Arzneimittels eine nicht in einer Einzelmonographie des Europäischen Arzneibuchs beschriebene Substanz zur pharmazeutischen Verwendung eingesetzt, wird die Notwendigkeit zur Übereinstimmung mit vorliegender Allgemeiner Monographie im Rahmen einer Risikobewertung beurteilt, die die zur Verfügung stehende Qualität der Substanz und ihre beabsichtigte Verwendung berücksichtigt.

Wenn für die Herstellung von Arzneimitteln Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden, gelten auch die Anforderungen des Allgemeinen Texts „5.1.7 Virussicherheit“.

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung können als solche oder als Ausgangsmaterialien für nachfolgende Formulierungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. In Abhängigkeit von der Formulierung können bestimmte Substanzen entweder als Wirkstoffe oder als Hilfsstoffe eingesetzt werden. Feste Substanzen können kompaktiert, überzogen, granuliert, zu einem bestimmten Feinheitsgrad pulverisiert oder auf andere Weise bearbeitet werden. Eine Monographie ist auf eine mit Hilfsstoffen bearbeitete Substanz nur dann anwendbar, wenn eine solche Bearbeitung im Abschnitt „Definition“ dieser Monographie angegeben ist.

Besondere Qualitäten einer Substanz zur pharmazeutischen Verwendung: Wenn in der Einzelmonographie nichts anderes angegeben ist oder etwas ausdrücklich eingeschränkt wird, ist eine Substanz zur pharmazeutischen Verwendung sowohl zur Anwendung am Menschen als auch am Tier bestimmt und muss eine geeignete Qualität zur Herstellung aller Darreichungsformen, für die sie verwendet werden kann, aufweisen.

Polymorphie: In Einzelmonographien werden im Allgemeinen keine kristallinen oder amorphen Formen spezifiziert, außer wenn die Bioverfügbarkeit der Substanz beeinflusst wird. Wenn nichts anderes angegeben ist, müssen alle Formen einer Substanz zur pharmazeutischen Verwendung den Anforderungen der betreffenden Monographie entsprechen.

7.7/2034

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung

Corpora ad usum pharmaceuticum

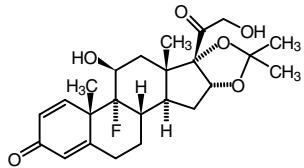
Definition

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung sind alle organischen und anorganischen Substanzen, die als Wirk- oder Hilfsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen und/oder am Tier verwendet werden. Sie können natürlichen Ursprungs sein oder durch Extraktion von Rohmaterialien, durch Fermentation oder Synthese hergestellt werden.

7.5/0533

Triamcinolonacetonid

Triamcinoloni acetonidum

 $C_{24}H_{31}FO_6$ $M_r 434,5$

CAS Nr. 76-25-5

Definition

9-Fluor-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidene-dioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion

Gehalt: 97,5 bis 102,0 Prozent (wasserfreie Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Ethanol 96 %

Die Substanz zeigt Polymorphie (5.9).

Prüfung auf Identität

- 1: A, C
2: B, D

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Triamcinolonacetonid CRS

Wenn die Spektren bei der Prüfung in fester Form unterschiedlich sind, werden Substanz und Referenzsubstanz getrennt in der eben notwendigen Menge Methanol R gelöst. Nach dem Eindampfen der Lösungen zur Trockne werden aus den Rückständen Presslinge unter Verwendung eines Halogensalzes oder Pasten unter Verwendung von flüssigem Paraffin R hergestellt und erneut Spektren aufgenommen.

B. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Die Lösungen werden unmittelbar vor Gebrauch hergestellt und vor Licht geschützt.

Untersuchungslösung: 10 mg Substanz werden in Methanol R zu 10 ml gelöst.

Referenzlösung a: 20 mg Triamcinolonacetonid CRS werden in Methanol R zu 20 ml gelöst.

Referenzlösung b: 10 mg Triamcinolonhexacetonid CRS werden in der Referenzlösung a zu 10 ml gelöst.

Platte: DC-Platte mit Kieselgel F₂₅₄ R

Fließmittel: Eine Mischung von 1,2 Volumteilen Wasser R und 8 Volumteilen Methanol R wird einer Mischung von 15 Volumteilen Ether R und 77 Volumteilen Dichlormethan R zugesetzt.

Auftragen: 5 µl

Laufstrecke: 3/4 der Platte

Trocknen: an der Luft

Detektion: im ultravioletten Licht bei 254 nm, sofort nach der Chromatographie

Eignungsprüfung: Referenzlösung b

- Das Chromatogramm muss deutlich voneinander getrennt 2 Flecke zeigen.

Ergebnis: Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Lage und Größe dem Hauptfleck im Chromatogramm der Referenzlösung a.

- C. Die unter „Gehaltsbestimmung“ erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet.

Ergebnis: Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung c.

- D. Etwa 5 mg Substanz werden in einem Tiegel mit 45 mg schwerem Magnesiumoxid R gemischt. Die Mischung wird so lange geeglüht, bis der Rückstand fast weiß ist (normalerweise weniger als 5 min lang). Nach dem Erkalten werden 1 ml Wasser R, 0,05 ml Phenolphthalein-Lösung R 1 und etwa 1 ml verdünnte Salzsäure R zugesetzt, so dass die Lösung farblos ist. Die Mischung wird filtriert. Eine frisch hergestellte Mischung von 0,1 ml Alizarin-S-Lösung R und 0,1 ml Zirconiumnitrat-Lösung R wird mit 1,0 ml Filtrat versetzt und nach dem Mischen 5 min lang stehen gelassen. Die Färbung der Lösung wird mit der einer unter gleichen Bedingungen hergestellten Blindlösung verglichen. Die Lösung ist gelb, die Blindlösung rot gefärbt.

Prüfung auf Reinheit

Spezifische Drehung (2.2.7): +110 bis +117 (wasserfreie Substanz)

0,100 g Substanz werden in Ethanol 96 % R zu 20,0 ml gelöst.

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Die Prüfung ist unter Lichtschutz durchzuführen.

Untersuchungslösung: 25,0 mg Substanz werden in der mobilen Phase B zu 25,0 ml gelöst.

T

Monographien

Referenzlösung a: 5 mg Triamcinolonacetonid zur Eignungsprüfung CRS (mit den Verunreinigungen B und C) werden in der mobilen Phase B zu 5,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 1,0 ml Untersuchungslösung wird mit der mobilen Phase B zu 100,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit der mobilen Phase B zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung c: 25,0 mg Triamcinolonacetonid CRS werden in der mobilen Phase B zu 25,0 ml gelöst.

Säule

- Größe: $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm
- Stationäre Phase: nachsilanisiertes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 μm)
- Temperatur: 40 °C

Mobile Phase

- Mobile Phase A: Acetonitril R, Wasser zur Chromatographie R (32:68 V/V)
- Mobile Phase B: Wasser zur Chromatographie R, Acetonitril R (35:65 V/V)

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0 – 20	100	0
20 – 40	100 → 0	0 → 100

Durchflussrate: 1,5 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 254 nm

Einspritzen: 20 μl ; Untersuchungslösung, Referenzlösungen a und b

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen B und C werden das mitgelieferte Chromatogramm von Triamcinolonacetonid zur Eignungsprüfung CRS und das mit der Referenzlösung a erhaltene Chromatogramm verwendet.

Relative Retention (bezogen auf Triamcinolonacetonid, t_R etwa 16 min)

- Verunreinigung C: etwa 0,7
- Verunreinigung B: etwa 0,8

Eignungsprüfung: Referenzlösung a

- Auflösung: mindestens 2,5 zwischen den Peaks der Verunreinigungen C und B

Grenzwerte

- Verunreinigung B: nicht größer als das 2fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,2 Prozent)
- Verunreinigung C: nicht größer als das 1,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,15 Prozent)
- Nicht spezifizierte Verunreinigungen: jeweils nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,10 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,5 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche kleiner ist als das 0,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,05 Prozent)

Wasser (2.5.12): höchstens 2,0 Prozent, mit 0,500 g Substanz bestimmt

Gehaltsbestimmung

Die Bestimmung ist unter Lichtschutz durchzuführen.

Flüssigchromatographie (2.2.29) wie unter „Verwandte Substanzen“ beschrieben, mit folgenden Änderungen:

Mobile Phase: mobile Phase A

Einspritzen: Untersuchungslösung, Referenzlösung c

Chromatographiedauer: 1,5fache Retentionszeit von Triamcinolonacetonid

Retentionszeit

- Triamcinolonacetonid: etwa 16 min

Der Prozentgehalt an $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_6$ wird unter Berücksichtigung des angegebenen Gehalts für Triamcinolonacetonid CRS berechnet.

Lagerung

Vor Licht geschützt

Verunreinigungen

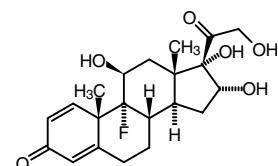
Spezifizierte Verunreinigungen:

B, C

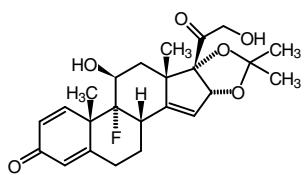
Andere bestimmbare Verunreinigungen

(Die folgenden Substanzen werden, falls in einer bestimmten Menge vorhanden, durch eine Prüfmethode oder mehrere Prüfmethoden in der Monographie erfasst. Sie werden begrenzt durch das allgemeine Akzeptanzkriterium für weitere Verunreinigungen/nicht spezifizierte Verunreinigungen und/oder durch die Anforderungen der Allgemeinen Monographie **Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (Corpora ad usum pharmaceuticum)**). Diese Verunreinigungen müssen daher nicht identifiziert werden, um die Konformität der Substanz zu zeigen. Siehe auch „5.10 Kontrolle von Verunreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“):

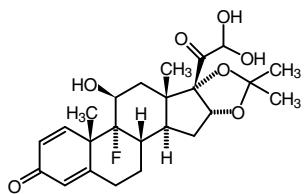
A, D, E, F



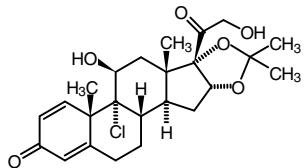
A. 9-Fluor-11 β ,16 α ,17,21-tetrahydroxypregn-1,4-dien-3,20-dion
(Triamcinolon)



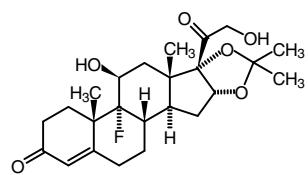
B. 9-Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-(1-methyl-ethylidendoxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion
(Δ 14-Triamcinolonacetonid)



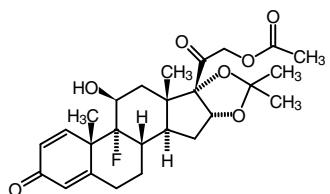
C. 9-Fluor-11 β ,21,21-trihydroxy-16 α ,17-(1-methyl-ethylidendoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion
(Triamcinolonacetonid-21-aldehydhydrat)



D. 9-Chlor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-(1-methyl-ethylidendoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion
(9 α -Chlortriamcinolonacetonid)



E. 9-Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-(1-methyl-ethylidendoxy)pregna-4-en-3,20-dion
(1,2-Dihydrotriamcinolonacetonid)



F. 9-Fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17-(1-methylethylidendoxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-ylacetat
(21-Acetattriamcinolonacetonid)