

3 Grundsätze zur Prüfung von Defekturarzneimitteln

Für viele Apotheken ist die Antwort auf die Frage wie bzw. in welchem Umfang Defekturarzneimittel zu prüfen sind, die ausschlaggebende Determinante für die Entscheidung, ob eine Defekturherstellung für sie in Frage kommt oder nicht. Die Formulierung des § 8 ApBetrO sieht bei Defekturarzneimitteln zwar die verpflichtende Erstellung von Prüf-anweisung und Prüfprotokoll sowie gem. amtlicher Begründung eine über die organoleptische Beurteilung hinausgehende Endprüfung der Zubereitung vor, zur konkreten Ausgestaltung dieser Prüfpflicht sagt der Verordnungstext jedoch nichts (ApBetrO 2012). Dies hat negativ betrachtet für viel Verunsicherung gesorgt und bedauerlicherweise dazu geführt, dass sich viele Apotheken vorschnell und unnötigerweise ganz von der Defekturherstellung verabschiedet haben. Positiv betrachtet eröffnet die unkonkrete Formulierung der Vorschrift aber einen erheblichen Interpretationsspielraum, den es im Sinne der Apotheken konstruktiv zu nutzen gilt. Hierbei ist grundsätzlich von einem einheitlichen Qualitätsstandard für alle Arzneimittel auszugehen, ganz gleich ob sie industriell oder officinell hergestellt werden. Allerdings sind einige Aspekte zu berücksichtigen, in denen sich Defektur- und industriell hergestellte Fertigarzneimittel deutlich voneinander unterscheiden:

Im Gegensatz zur industriellen Fertigung

- sind Defekturchargen mengenmäßig begrenzt (ApBetrO 2012).
- werden Defekturarzneimittel ausschließlich von pharmazeutischem Fachpersonal hergestellt (ApBetrO 2012).
- handelt es sich bei Defekturarzneimitteln um Zubereitungen, die für spezifische Bedürfnisse kleiner Patientengruppen hergestellt werden und daher von der Zulassungspflicht sowie der damit einhergehenden Evaluierung durch staatliche Behörden ausgenommen sind. Deshalb unterliegen laut Ph. Eur. alle an der Verordnung und Herstellung von Defekturarzneimitteln Beteiligten (wie verschreibender Arzt und/oder herstellender Apotheker) innerhalb ihres Verantwortungsbereichs einer besonderen Sorgfaltspflicht gegenüber dem Patienten (Ph. Eur. 2013).

In Summe rechtfertigt es die Kombination der genannten Aspekte, die Prüfanforderungen bei Defekturarzneimitteln auf das unerlässliche Minimum zu reduzieren. Die Überlegungen, wo genau dieses Minimum zu verorten ist, obliegen dem für die Herstellung bzw. Freigabe verantwortlichen Apotheker. Sie sollen risikoorientiert durchgeführt und

zum Zweck der Nachvollziehbarkeit dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI 2012; Ph. Eur. 2013). Ein solcher risikobasierter Ansatz bei der Festlegung der zur Endkontrolle von Defekturarzneimitteln erforderlichen Prüfung(en) findet sich auch in den Resolutionen der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD 2012, 2013) sowie in der Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“, die 2013 in die Ph. Eur. aufgenommen wurde. Die Beurteilung des Risikos, das von einer Zubereitung für ein bestimmtes Patientenkollektiv ausgeht, ist demnach die Voraussetzung für die Auswahl konkreter Prüfmethoden für die Endkontrolle eines Defekturarzneimittels. Was auf den ersten Blick nach Mehraufwand aussieht, erweist sich bei genauerem Hinsehen als interessante Möglichkeit den Prüfaufwand bei Defekturarzneimitteln enorm zu reduzieren – mitunter sogar so weit, dass die Wirtschaftlichkeitsschwelle erreicht und ihre Herstellung wieder als sinnvoll angesehen werden kann. Vor diesem Hintergrund ist es im wahren Sinne des Wortes lohnend, sich etwas Zeit zu nehmen, um eine Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung vorzunehmen, zumal diese nicht mit umfassenden Literaturrecherchen verbunden sein muss und bei Verwendung geeigneter Arbeitshilfen mit geringem Aufwand realisiert werden kann.

3.1 Risikobeurteilung von offizinell hergestellten Arzneimitteln

Ein interessantes Konzept für die Risikobeurteilung von in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln findet sich in der Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats (Europarat 2011; vgl. auch ►Kap. 2.3). Die Resolution ist zwar lediglich eine Meinungsäußerung, der keine rechtliche Verbindlichkeit zukommt, allerdings wird die Überführung der Vorschläge in nationales Recht vom Europarat empfohlen, was im Hinblick auf die Risikobewertung beispielsweise in der Schweizer Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV 2013) bereits vollzogen wurde. Die auf europäischer Ebene ausgearbeitete Resolution benennt die folgenden fünf Entscheidungskriterien, die mit abgestuften Risikofaktoren von 1 (wenig kritisch) bis 5 (sehr kritisch) bewertet werden:

- Jährliche Produktionsmenge
- Applikationsart und Darreichungsform
- Inhärente Risiken des Wirkstoffs
- Herstellungsprozess
- Abgabe

Durch Multiplikation der fünf einzelnen Risikofaktoren ergibt sich ein Gesamtrisikoscore, aus dem sich die Anforderungen bei der analytischen Prüfung von Defekturarzneimitteln ableiten lassen (vgl. ►Kap. 3.2–3.4). Liegt der Gesamtrisikoscore einer Zubereitung bei 100 oder darüber, so gilt sie im Sinne der Resolution als kritisches bzw. risikoreiches Arzneimittel („high-risk preparations“) während Zubereitungen mit einem Gesamtrisikoscore unter 100 als unkritisch bzw. risikoarm („low-risk preparations“) klassifiziert werden (Europarat 2011). Unter der Voraussetzung, dass eine angemessene Risikobewertung erzielt wird, sind grundsätzlich auch andere als die, in der Resolution des Europarats beschriebene Evaluierungsmethode zulässig. Eine Suche nach solchen Alternativen, die derzeit nicht etabliert sind, erübrigt sich jedoch, da das vom Europarat verabschiedete Konzept nicht nur ausgewogen und praxisnah erscheint, sondern darüber hinaus jederzeit Ergänzungen oder Anpassungen gestattet, die den rechtlichen und wirt-

schaftlichen Rahmenbedingungen der einzelnen Mitgliedsländer Rechnung tragen. Das nachfolgend vorgestellte Konzept zur Risikobewertung von Defekturarzneimitteln basiert dementsprechend soweit als möglich auf den international konsentierten Empfehlungen des Europarats, berücksichtigt aber – wo notwendig oder vorgesehen – auch die Spezifika des deutschen Apothekenwesens sowie die verlaublichen Positionen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen.

3.1.1 Jährliche Produktionsmenge

Während sich Herstellungsfehler (vgl. ►Kap. 3.1.4) – sofern es sich nicht um systematische Fehler handelt – stets nur auf die betroffene Charge auswirken und das daraus resultierende Risiko im Wesentlichen von der Chargengröße mitbestimmt wird, stehen grundsätzliche Risiken, die aus dem korrekt hergestellten Arzneimittel selbst herrühren, meist in Relation zur Gesamtproduktionsmenge. Um es anschaulicher auszudrücken: Je mehr Einheiten eines Arzneimittels in Verkehr gebracht werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für ein Individuum, den von diesem Arzneimittel ausgehenden Risiken exponiert zu sein. Bei konstanter Nebenwirkungsrate steigt also die absolute Anzahl der Patienten, die von unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich betroffen sind, proportional mit der Zahl der in Verkehr gebrachten Einheiten. Es ist daher folgerichtig, die jährliche Produktionsmenge in die Risikobetrachtung von Defekturarzneimitteln einzubeziehen. Die Resolution des Europarats (Europarat 2011) sieht hierzu lediglich ganz allgemein vor, dass für jede Zubereitung in Abhängigkeit von der jährlichen Produktionsmenge ein Risikofaktor zwischen 1 und 5 festzulegen ist, wobei der Risikofaktor 1 für sehr kleine, der Risikofaktor 5 hingegen für sehr große Produktionsmengen zu vergeben ist. Ferner wird empfohlen die Risikofaktoren für verschiedene Darreichungsformen separat zu definieren. Konkrete Anhaltspunkte dafür, welcher jährlichen Produktionsmenge welcher Risikofaktor zuzuweisen ist, enthält die Verordnung nicht. Eine Orientierungshilfe bietet jedoch die Schweizer Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV 2013), in der eine, auf der Resolution des Europarats basierende Risikoprüfung bereits implementiert ist. Darin werden auch explizite jährliche Produktionsmengen genannt, die in Abhängigkeit von der Darreichungsform mit bestimmten Risikofaktoren korreliert werden. Bezogen auf Packungseinheiten liegen die in der AMBV vorgesehenen Grenzwerte der einzelnen Risikoklassen bei 100, 500, 1000 und 2000 Einheiten. Die für die Berechnung der konkreten maximalen jährlichen Produktionsmengen zugrunde gelegten Packungsgrößen betragen bei Suppositorien 20 Stück, bei Kapseln 60 Stück und bei halbfesten Zubereitungen 100 Gramm.

Die Mengenangaben der AMBV beziehen sich auf die (defekurmäßige) Herstellung von Fertigarzneimitteln in öffentlichen Schweizer Apotheken bzw. Krankenhausapotheken. Ihre inhaltsgleiche Übertragung auf die Defekturherstellung in deutschen Apotheken erscheint dennoch nicht sachgerecht, da die offizinelle Arzneimittelherstellung in Deutschland einen höheren Stellenwert besitzt, der sich auch in höheren Produktionsmengen niederschlägt. Während in der Schweiz pro Apotheke im Durchschnitt täglich zwei Arzneimittel hergestellt werden (Möll, et al. 1996; Deplazes, et al. 2010), liegt der Tagesdurchschnitt in einer deutschen Apotheke bei etwa drei Arzneimittelherstellungen (ABDA 2011; Bergner, et al. 2012). Allein dieser erhöhte Bedarf an offizinell hergestellten Arzneimitteln darf nicht dazu führen, dass derlei Zubereitungen in Deutschland grundsätzlich als risikoreicher einzustufen wären als in der Schweiz, vielmehr ist diesen nationalen Gegebenheiten durch eine Anhebung der Maßzahlen in adäquater Weise Rechnung

▣ **Tab. 3.1** Maßzahlen zur Risikobewertung der jährlichen Produktionsmenge von Defekturnarzneimitteln

Jährliche Produktionsmenge				
Flüssige Arzneiformen (einschließlich Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z. B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z. B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm	Risikofaktor
> 3 000	> 180 000	> 60 000	> 300 000	5
1 500–3 000	90 000–180 000	30 000–60 000	150 000–300 000	4
750–1 499	45 000–89 999	15 000–29 999	75 000–149 999	3
150–749	9 000–44 999	3 000–14 999	15 000–74 999	2
< 150	< 9 000	< 3 000	< 15 000	1

zu tragen. Die in ▣ Tab. 3.1 vorgeschlagene Risikobewertung der jährlichen Produktionsmengen geht demnach zwar initial von den in der Schweizer Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) genannten Maßzahlen aus, hebt diese jedoch konsequenterweise proportional zu den in Deutschland erhöhten Produktionsmengen um 50 % an. Teemischungen werden weder in der Resolution des Europarats erwähnt, noch werden in der AMBV Produktionsmengen für diese Darreichungsform genannt. Da Teemischungen in Deutschland jedoch nach wie vor eine große Rolle spielen, wird hierfür in ▣ Tab. 3.1 ebenfalls eine Empfehlung gegeben. Diese orientiert sich an den für halbfeste Zubereitungen vorgesehenen Maßzahlen, da diese ähnlich wie Teemischungen häufig in Einheiten zu 100 Gramm abgegeben werden.

Der Klarheit halber sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass es sich bei den entsprechenden Angaben um jährliche Produktionsmengen handelt und nicht um Chargen Größen. Dabei erscheint es legitim, die Jahresproduktion zunächst defensiv – aber nicht unrealistisch – abzuschätzen. Übertrifft die tatsächliche Produktionsmenge im Laufe eines Jahres die ursprünglichen Erwartungen, kann eine Anpassung der Risikobewertung für die entsprechende Zubereitung notwendig sein. In den Folgejahren bietet es sich an, die Gesamtproduktionsmenge des Vorjahres als Grundlage für die Ermittlung des mengenbezogenen Risikofaktors heranzuziehen.

3.1.2 Applikationsart und Darreichungsform

Ein weiteres Kriterium für die Risikobeurteilung ist die Applikationsart, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Darreichungsform steht. Betrachtet werden vor allem anwendungsbezogene und erst nachrangig galenische Aspekte. Dies ist leicht nachvollziehbar, denn wie ein Blick in das Arzneibuch oder andere einschlägige pharmazeutische Fachliteratur zeigt, werden die galenischen Anforderungen für eine bestimmte Darreichungsform im Wesentlichen von den physiologischen Bedingungen des Applikationsorts bestimmt. Von Dermatika über Peroralia bis hin zu Parenteralia steigen die Qualitätsanforderungen kontinuierlich an. Dies betrifft nicht nur mikrobiologische Aspekte, sondern auch die Breite des einzuhaltenden pH-Bereichs, die Isotonie oder die maximale

Partikelgröße disperser Zubereitungen. Grundsätzlich gilt: Je höher die Qualitätsanforderungen an ein Arzneimittel, desto schwieriger sind diese einzuhalten und desto größer ist auch das Risiko für den Patienten, falls Letzteres nicht gelingt.

Doch nicht nur die aus der Physiologie des Applikationsortes resultierenden Qualitätsanforderungen sind bei der Festlegung des Risikofaktors zu berücksichtigen, auch den aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit herrührenden Risikounterschieden ist Rechnung zu tragen. So ist die Resorption von Dermatika und damit auch das Risiko systemischer Nebenwirkungen aufgrund der Barriereigenschaften der Haut vergleichsweise gering. Demgegenüber werden oral oder rektal verabreichte Arzneimittel über die Darmschleimhaut deutlich schneller und besser resorbiert, womit im Falle eines Qualitätsmangels auch ein potentiell höheres Patientenrisiko einhergeht. Bei der parenteralen Verabreichung von i. v.-Injektionen entfällt der Resorptionsvorgang sogar vollständig, da die Zubereitung unmittelbar in das zentrale Kompartiment gespritzt wird und damit sofort und zu 100 % bioverfügbar ist. Zudem kann bei Parenteralia die Arzneimittelexposition nach erfolgter Verabreichung auch im Falle schwerer Unverträglichkeitsreaktionen, anders als bei den meisten topisch applizierten Darreichungsformen, nicht mehr unterbrochen werden. Auch hieraus ergibt sich ein höherer Risikofaktor für diese Zubereitungsart. Unter Einbeziehung all dieser Gesichtspunkte ordnet der Europarat den verschiedenen Zubereitungsarten in seiner Resolution (Europarat 2011) individuelle Risikofaktoren von 1 bis 5 zu, wobei einige Faktoren mehrfach, der Faktor 2 hingegen gar nicht vergeben wurde. Hierbei ist anzumerken, dass der DAC in Anlage J zur Defekturanalytik (DAC/NRF 2013) den am intakten Auge applizierten Ophthalmika im Gegensatz zur Europaratsresolution ein höheres Risiko zuweist als unsterilen, oral applizierten Darreichungsformen. Allerdings handelt es sich im DAC lediglich um eine relative Reihung ohne Gewichtung der tatsächlichen Risikounterschiede, sodass sich das Ausmaß des Disenses zwischen den beiden Regelwerken nicht quantifizieren lässt. Während der Europarat am unverletzten Auge applizierte Ophthalmika hinsichtlich ihres Gefährdungspotentials mit anderen unsterilen Topika gleichsetzt, siedelt die Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD) Augentropfen auf einer Höhe mit enteral applizierten Darreichungsformen an (APD 2013). Wie ein Blick in die Ph. Eur. verdeutlicht, gelten für Ophthalmika aus gutem Grund ungleich höhere Qualitätsanforderungen als beispielsweise für Dermatika. Nicht zuletzt deshalb erscheint es opportun, bei der Risikobewertung von am intakten Auge applizierten Ophthalmika vom Vorschlag des Europarats abzuweichen und den Empfehlungen von DAC und APD zu folgen. Zumal zu erwarten ist, dass sich auch die nationale Überwachungspraxis an letzteren orientiert. Im Übrigen greift das hier vorgeschlagene Konzept zur Risikobewertung auf das unveränderte, international konsenterte und in anderen Ländern bereits in nationale Regularien bzw. Rechtsnormen übernommene Bewertungsmodell des Europarats zurück. Demzufolge werden alle enteral (Tropfen, Kapseln, Suppositorien etc.) und – mit Ausnahme der Ophthalmika – alle topisch (Creme, Nasensalbe, Ohrentropfen etc.) applizierten Darreichungsformen in jeweils einer Gruppe zusammengefasst. Vaginale Zubereitungen sind in der Europaratsresolution nicht explizit genannt. Aufgrund der biopharmazeutischen Ähnlichkeit sowie der möglichen systemischen Bioverfügbarkeit werden vaginale Darreichungsformen hier der gleichen Gruppe zugeordnet wie enteral applizierte Darreichungsformen. Auch officinell hergestellte Teemischungen, die auf internationaler Ebene eine deutlich geringere Rolle spielen als in Deutschland, werden in der Europaratsresolution nicht namentlich erwähnt. Sie wären demnach unter den unsterilen, enteral applizierten

▣ **Tab. 3.2** Risikofaktoren für verschiedene Applikationsarten und Darreichungsformen (modifiziert nach Europarat 2011)

Applikationsart und Darreichungsform	Risikofaktor
Parenteralia	5
Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen	4
Inhalanda	4
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Ophthalmika am unverletzten Auge	3
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)	3
Teemischungen	2
Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)	1

Darreichungsformen zu subsumieren. Dies erscheint jedoch inadäquat, da das von Teezubereitungen ausgehende Risiko mit dem von Kapseln oder Tabletten sicher nicht zu vergleichen ist. Zumal Teemischung ja nicht unmittelbar, sondern nach erst nach Herstellung eines Infuses eingenommen werden, wodurch ein nicht zu unterschätzender Verdünnungseffekt (1:10 bis 1:50) eintritt, der ebenfalls zu berücksichtigen ist. Es erscheint daher angebracht, das von Teemischungen ausgehende Risiko niedriger als das anderer oral applizierter Darreichungsformen, aufgrund der systemischen Verfügbarkeit aber höher als das topisch applizierte Zubereitungen zu bewerten. In Summe wird für Teemischungen daher der Risikofaktor 2 vorgeschlagen (▣ Tab. 3.2).

3.1.3 Inhärente Risiken des Wirkstoffs

Hauptrisikoträger eines Arzneimittels ist der Wirkstoff selbst, dessen pharmakologische Wirkung in aller Regel untrennbar auch mit einem gewissen toxikologischen Potential einhergeht. Um dem besonderen Stellenwert der inhärenten Wirkstoffrisiken Rechnung zu tragen, sieht die Europaratsresolution (Europarat 2011) hierfür eine Dynamisierung der Risikofaktoren vor, d. h. die Klassifizierung dieses Entscheidungskriteriums kennt nur drei Gruppen, deren Risikofaktoren sich jeweils um zwei Zähler unterscheiden (▣ Tab. 3.3).

▣ **Tab. 3.3** Risikofaktoren für die Bewertung der inhärenten Risiken eines Wirkstoffs (modifiziert nach Europarat 2011)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs	Risikofaktor
Hohes Risiko	5
Mittleres Risiko	3
Geringes Risiko	1

Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung

Neben dem vagen Schema für die Klassifizierung in Wirkstoffe geringen, mittleren und hohen Risikos liefert die Europaratsresolution auch einen Katalog von Kriterien, die bei der Einstufung mindestens zu berücksichtigen sind. Ausführungen dazu, wie diese Einzelkriterien konkret zu bewerten und im Verhältnis zueinander zu gewichten sind, fehlen jedoch. Um ein transparente, nachvollziehbare und vor allem auch standardisierte Risikobewertung in der Apotheke zu ermöglichen, wurde daher das nachfolgende Konzept entwickelt, das auch die in der Europaratsresolution genannten Minimalkriterien systematisch abhandelt:

- Pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität)
- Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität
- Therapeutische Breite
- Betäubungsmittel
- Sensibilisierung/Allergierisiko
- Instabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert)
- Umwelttoxizität
- Dosierung

Pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität)

Nach § 11 der Apothekenbetriebsordnung ist die Qualität aller Ausgangsstoffe vor ihrem Einsatz bei der Herstellung von Arzneimitteln zu prüfen (ApBetrO 2012). Dies erfolgt, soweit die Ausgangsstoffe dort aufgeführt sind, nach den entsprechenden Prüfanweisungen des Europäischen, Deutschen oder Homöopathischen Arzneibuchs. Fehlen im geltenden Arzneibuch entsprechende Vorschriften, muss auf andere verfügbare amtliche Regelwerke oder anerkannte Fachliteratur zurückgegriffen werden. Stehen auch solche Monographien oder allgemein zugängliche und anerkannte pharmazeutische Vorschriften nicht zur Verfügung, so muss eine spezielle Prüfvorschrift erarbeitet werden (Cyran, Rotta 2012). In diesem Fall fehlen klar definierte Qualitätskriterien, denen der jeweilige Ausgangsstoff zu genügen hat. Zwar definiert die Ph. Eur. in der allgemeinen Monographie „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ gewisse Standards für die Prüfung solcher Ausgangsstoffe (Ph. Eur. 2013), mit einer stoffspezifischen Einzelmonographie sind diese jedoch nur bedingt vergleichbar. Grundsätzlich obliegt dem Apotheker die Pflicht, die Statthaftigkeit der Verwendung eines nicht monographierten Ausgangsstoffs zu beurteilen, sowie die Verantwortung für die von ihm getroffene Entscheidung zu tragen. Unabhängig davon, wie der Apotheker die Verarbeitung eines Ausgangsstoffs unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Qualität und der beabsichtigten Verwendung beurteilt, resultiert aus der Abwesenheit einer Arzneibuchmonographie und den damit fehlenden Qualitätsstandards grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für den Patienten. Zumal das Fehlen einer Arzneibuchmonographie darauf hindeutet, dass mit dem betreffenden Ausgangsstoff nur geringe therapeutische Erfahrungen vorliegen, da andernfalls eine entsprechende Verbreitung und Verwendungshäufigkeit die Erarbeitung einer Monographie vermutlich bereits früher erforderlich gemacht hätten.

Während Prüfvorschriften, die (bislang) keinen Eingang ins Arzneibuch oder anerkannte pharmazeutische Regelwerke gefunden haben, häufig von einzelnen Laboren oder Arbeitsgruppen erstellt wurden, sind Arzneibuchmonographien das Ergebnis eines nationalen bzw. internationalen Review-Prozesses unter Beteiligung staatlicher Aufsichtsbehörden. Sie besitzen daher ein deutlich breiteres wissenschaftliches Fundament. Die phar-

3.2 Risikobasiertes Stufenmodell für die analytische Endprüfung

Das Arzneimittelgesetz (AMG) definiert pharmazeutische Qualität in § 4 als „die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.“ Eine vollumfängliche Qualitätsprüfung, wie sie für Ausgangsstoffe in den Einzelmonographien der Arzneibücher realisiert ist, umfasst folglich eine Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfung. Eine solche Prüfungs-Trias ermöglicht eine profunde und abschließende Qualitätsbeurteilung, deren Aussagekraft im Allgemeinen auch durch den Einsatz zusätzlicher Prüfmethode nicht gesteigert werden kann. Die Durchführung einer Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfung ist demnach nicht als Minimal- sondern als Maximalforderung zu verstehen. Geht man davon aus, dass die durchzuführende Endprüfung von Defektoren an dem von einem Arzneimittel ausgehenden Risiko zu bemessen ist, ergibt sich hieraus implizit, dass von dieser Maximalforderung – sofern die Risikobewertung es gestattet – nach unten abgewichen werden kann und ein geringerer Prüfungsumfang ausreichend ist. Diese Auffassung vertritt auch die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB), in der die für die Arzneimittelüberwachung zuständigen Repräsentanten der obersten Landesgesundheitsbehörden aller 16 Bundesländer vertreten sind. In einem Konsensuspapier zur Apothekenbetriebsordnung schreibt die AATB: „Unter der Prüfung zur Feststellung der Qualität des hergestellten Endprodukts von Defektoren ist nicht die vollständige analytische Prüfung (z. B. laut Arzneibuch) zu verstehen“ (AATB 2013). Auch nach Ph. Eur. ist es statthaft, den Prüfungsumfang für Defekturarzneimittel zu reduzieren. So heißt es in der Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“: „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.“ Es ist demnach dezidiert Konsens der pharmazeutischen Fachkreise, dass unter der in § 8 ApBetrO geforderten Defekturarzneimittelprüfung nicht zwangsläufig eine vollumfängliche Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfung zu verstehen ist. Was bleibt ist die spannende Frage, in welchem Verhältnis Prüfaufwand und Risikopotential eines Arzneimittels zueinander stehen müssen. Hierzu gibt es bislang leider nur wenige und vor allem weitgehend unkonkrete Anhaltspunkte. Der DAC sieht in Anlage J, die sich mit der Prüfung von Defekturarzneimitteln nach § 8 ApBetrO beschäftigt, eine Einteilung in drei Risikogruppen vor, aus denen allgemein gehaltene Anforderungen für die durchzuführenden Prüfungen abgeleitet werden (DAC/NRF 2013):

- Niedriges Risiko → allgemeine analytische Merkmale
- Mittleres Risiko → allgemeine analytische Merkmale und halbquantitative Methoden
- Hohes Risiko → qualitative und quantitative Prüfungen

Die Kriterien, die bei der Einstufung in Betracht zu ziehen sind, werden zwar genannt (sie entsprechen inhaltlich jenen der Europaratsresolution, vgl. ►Kap. 3.1), wie die Eingruppierung konkret zu erfolgen hat, bleibt jedoch offen. Um den für die Festlegung der durchzuführenden Prüfungen Verantwortlichen eine konkrete Hilfestellung zu geben, soll nachfolgend eine Brücke zwischen der Risikobewertung gem. Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats (Europarat 2011) und dem risikobasierten Drei-Stufen-Modell gem. DAC (DAC/NRF 2013) geschlagen werden, die es erlaubt, aus dem Gesamtrisikoscore eines Defekturarzneimittels unmittelbar die Anforderungen hinsichtlich des analytischen Aufwands abzuleiten.

3.2.1 Korrelation von Gesamtrisikoscore und analytischem Aufwand

Die Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats (Europarat 2011) unterscheidet zwischen risikoarmen und risikoreichen Arzneimitteln. Sie kennt damit nur zwei Risikoklassen („low-risk preparations“ bzw. „high-risk preparations“). Für die Auswahl der analytischen Methoden erscheint dies jedoch unzureichend, da die Gruppe der risikoarmen Arzneimittel ein so breites Spektrum an Zubereitungen umfasst, dass ein einheitliches Prüfkonzept schwerlich allen gleichermaßen gerecht werden kann. So erscheint es beispielsweise wenig angemessen, bei der unveränderten Abfüllung von 50 g Zinksalbe DAB die gleichen analytischen Anforderungen zu stellen, wie bei der Herstellung von 50 Thalidomid-Kapseln 100 mg (NRF 32.2). Würde man ausschließlich gemäß der Europaratsresolution in die Kategorien „risikoarm“ und „risikoreich“ unterscheiden, wären beide Defekturarzneimittel (Abgabe in der herstellenden Apotheke und geringe Produktionsmengen vorausgesetzt) als risikoarm zu klassifizieren. Es erscheint daher opportun, eine weitergehende Differenzierung der Risikogruppen vorzunehmen. Hierzu wurden bislang zwei Konzepte erarbeitet: eines von der DAC/NRF-Kommission (vgl. DAC-Anlage J „Weitergehende Prüfung der Defekturarzneimittel“) und eines von der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD 2013). Bedauerlicherweise sind die beiden Klassifizierungsschemata nicht kongruent. Während die DAC/NRF-Kommission eine Einteilung in drei Risikoklassen vornimmt, unterscheidet die APD vier verschiedene Risikoklassen (vgl. ■ Tab. 3.9). Beim Versuch beide Stufenmodelle miteinander zu korrelieren, stößt man auf gewisse Probleme. Während die Risikobeschreibungen der Klassen für „niedriges“, „mittleres“ und „hohes“ Risiko einander im Wortlaut nahezu vollständig entsprechen, ist dies bei den Prüferfordernissen nicht der Fall. Während halbquantitative Analysen laut DAC/NRF-Kommission bereits in der mittleren Risikostufe notwendig werden, ist dies bei im APD-Modell erst bei „hohem Risiko“ der Fall. Auch die im APD-Modell getroffene Unterscheidung zwischen „einfachen sensorischen Prüfungen oder charakteristischen Merkmalen“ und „einfachen Methoden zur Qualitätskontrolle“ (vgl. ■ Tab. 3.9) erscheint recht diffus und ist trotz einiger beispielhaft genannter Prüfmethoden interpretationsbedürftig, zumal es in der Resolution auch heißt: „Eine ausschließliche organoleptische Prüfung ... ist nicht ausreichend.“ Eine organoleptische Prüfung ist jedoch letztlich nichts anderes als eine sensorische (vgl. ►Kap. 6). Betrachtet man die von der APD formulierten Prüfanforderungen, so wird deutlich, dass das Drei-Stufen-Modell der DAC/NRF-Kommission genau genommen nicht um eine zusätzliche Klasse „Sehr hohes Risiko“ erweitert wurde, sondern eigentlich um eine Klasse „Sehr niedriges Risiko“, auch wenn die gewählte Nomenklatur der einzelnen Risikogruppen auf den ersten Blick einen anderen Schluss nahelegt. Die durch diese nomenklatorische Inkonsistenz entstehende Verwirrung lässt sich nur lösen, indem die einzelnen Risikostufen beider Modelle

■ **Tab. 3.9** Vergleich der risikobasierten Stufenmodelle der DAC/NRF-Kommission (DAC/NRF 2013) und der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD 2013). Kriterium für die Korrelation der Risikoklassen beider Konzepte sind die darin jeweils formulierten Prüferfordernisse.

		Niedriges Risiko		Mittleres Risiko	Hohes Risiko	
		Stufenmodell der DAC/NRF-Kommission		<p>Risiko-beschreibung</p> <p>Es sind Risikofaktoren in geringem Ausmaß vorhanden. Das Gefährdungspotential für den Patienten ist sehr niedrig.</p>		<p>Es sind Risikokriterien vorhanden. Es besteht ein Gefährdungspotential für den Patienten.</p>
		Analytische Merkmale		Analytische Merkmale und halbquantitative Methoden	Qualitative und quantitative Prüfungen. Die Prüfmethode müssen validierbar sein.	
Stufenmodell der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD)		Niedriges Risiko		Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
		<p>Risiko-beschreibung</p> <p>Es sind keine Risikokriterien erfüllt und das Risikopotential für den Patienten ist sehr niedrig.</p> <td> <p>Es ist ein Risikokriterium vorhanden bzw. die eigene Beurteilung ergibt die Notwendigkeit für weitergehende Prüfungen. Es kann ein Risikopotential für den Patienten bestehen.</p> </td> <td> <p>Es sind mehrere Risikokriterien vorhanden. Es besteht ein signifikantes Risikopotential.</p> </td> <td> <p>Es sind alle Risikofaktoren vorhanden. Es besteht ein erhebliches Risikopotential.</p> </td>		<p>Es ist ein Risikokriterium vorhanden bzw. die eigene Beurteilung ergibt die Notwendigkeit für weitergehende Prüfungen. Es kann ein Risikopotential für den Patienten bestehen.</p>	<p>Es sind mehrere Risikokriterien vorhanden. Es besteht ein signifikantes Risikopotential.</p>	<p>Es sind alle Risikofaktoren vorhanden. Es besteht ein erhebliches Risikopotential.</p>
		<p>Zubereitungsbeispiele</p> <p>Teemischungen mit schwach wirksamen Bestandteilen, äußerlich anzuwendende Arzneiformen mit schwach wirksamen Arzneistoffen</p> <td> <p>Äußerlich anzuwendende Arzneiformen wie Salben, Cremes, Lotionen, Gele mit mittelstark wirksamen Arzneistoffen (z. B. Glucocorticoide der Klasse 2 und 3).</p> </td> <td> <p>Oral anzuwendende Arzneiformen wie Tropfen, Kapseln; Ovula; Suppositorien; Augentropfen; Spülungen</p> </td> <td> <p>Parenteralia, Zytostatika</p> </td>		<p>Äußerlich anzuwendende Arzneiformen wie Salben, Cremes, Lotionen, Gele mit mittelstark wirksamen Arzneistoffen (z. B. Glucocorticoide der Klasse 2 und 3).</p>	<p>Oral anzuwendende Arzneiformen wie Tropfen, Kapseln; Ovula; Suppositorien; Augentropfen; Spülungen</p>	<p>Parenteralia, Zytostatika</p>
		Einfache sensorische Prüfungen oder charakteristische Merkmale		Einfache Methoden zur Qualitätskontrolle	Einfache Methoden zur Qualitätskontrolle sowie zusätzlich halbquantitative und quantitative analytische Methoden	„Parametrische Freigabe“ auf Basis der erfolgreichen Prozessvalidierung und Prozessmonitoring durch monatliche Prüfung auf Partikel und Keime (Raum, Personal), monatliches Herstellen eines Dummys. Prüfung jeder Charge auf Gehalt und Sterilität

mit konkreten Risikoscores korreliert werden. Auf diese Weise lassen sich zum einen die beiden vorliegenden Schemata miteinander in gewisser Weise in Einklang bringen, zum anderen kann ein derart konkretisiertes Klassifikationssystem problemlos auf jede beliebige Defekturherstellung angewendet werden, ohne dass hierfür eine interpretationsbedürftige Zuordnung zu vage beschriebenen Risikoklassen erforderlich wäre. Darüber hinaus wird ein solchermaßen ausdifferenziertes Klassifikationssystem dem äußerst facettenreichen Spektrum denkbarer Defekturarzneimittel wesentlich besser gerecht, als die mitunter etwas holzschnittartige Korrelation mit abstrakt formulierten Risikobegriffen.

Zum Zwecke der besseren Übersichtlichkeit soll hier von den in DAC-Anlage J vorgeschlagenen drei Risikostufen ausgegangen werden. Dies erscheint auch deshalb sinnvoll, weil die vorstehend beschriebene, unscharfe Abgrenzung der Prüferfordernisse zwischen den beiden weniger risikobehafteten Zubereitungsklassen des APD-Schemas (▣ Tab. 3.9) dem Ziel der Konkretisierung für die Praxis in gewisser Weise zuwiderliefe. Ein Aufspaltung der niedrigsten Risikoklasse gem. DAC-Anlage J in zwei Unterklassen, was inhaltlich der APD-Empfehlung entspräche, wäre jedoch jederzeit (auch nachträglich) möglich. Für die Orientierung an der DAC-Anlage sprechen zudem ganz praktische Gründe, so ist der DAC in nahezu allen Apotheken vorhanden und damit jederzeit verfügbar, um für Detailfragen zu Rate gezogen zu werden.

Als Maßstab für die Eingruppierung in die drei Risikoklassen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ dient der gem. ▶ Kap. 3.1 ermittelte Gesamtrisikoscore. Als Grenzwert, ab dem von einem hohen Risikopotential für den Patienten auszugehen ist, nennt die Resolution des Europarats einen Gesamtrisikoscore von 100. Dieser Grenzwert erscheint nachvollziehbar, angemessen und praktikabel. Er kann daher unmittelbar und unverändert als Demarkationslinie zwischen der mittleren und der hohen Risikoklasse herangezogen werden. Schwieriger zu beantworten ist die Frage, wo die Grenze zwischen der niedrigen und der mittleren Risikoklasse verlaufen könnte, da bislang keine Empfehlungen oder Anhaltspunkte existieren, von denen ein solcher Grenzwert direkt oder im Analogieschluss abgeleitet werden könnte. Es stellt sich also die Frage, welche Rationale als Grundlage für die Festlegung dienen kann. In Ermangelung anerkannter Vorgaben, soll hier anhand praktischer Beispiele aus der alltäglichen Defekturherstellung versucht werden, einen solchen Grenzwert rational abzuleiten. Hierfür wird zunächst von kleinen Produktionsmengen und einer Abgabe der Arzneimittel in der herstellenden Apotheken ausgegangen, da das geforderte Maß an Analytik für Betriebe, die unter diesen Rahmenbedingungen arbeiten von besonders großer Bedeutung ist. Betrachtet werden soll die Herstellung einer oral applizierten Lösung. Es dürfte Konsens sein, dass eine halbquantitative Untersuchung, wie sie laut DAC-Konzept für Zubereitungen mittleren Risikos vorgesehen ist, erst dann sinnvoll ist, wenn die Konzentration der Ausgangsstoffe in irgendeiner Weise durch Mischen, Lösen oder zumindest durch Verdünnen verändert wird. Wird ein Ausgangsstoff, dessen Gehalt ja bereits durch ein Prüfzertifikat bestätigt sein muss, lediglich abgefüllt, erscheint eine, wenn auch nur halbquantitative, Gehaltsbestimmung absolut unangemessen und übertrieben. Insofern ist auch der Auffassung der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB) zu widersprechen, derzufolge bei oraler Verabreichung stets eine Gehaltsbestimmung erforderlich sein sollte (AATB 2013). Für Mischungen, Lösungen und Verdünnungen mag man sich dem unter bestimmten Umständen anschließen, für ansonsten unveränderte Abfüllungen eher nicht. Insbesondere wenn man bedenkt, dass für reine Abfüllungen im Rezepturmaßstab sogar vereinfachte Abfüllprotokolle gestattet sind, ist es kaum plausibel, dass

▣ **Tab. 3.10** Risikobasiertes Stufenmodell für die analytische Endprüfung

Gesamtrisikoscore < 30 (Niedriges Risiko)	Gesamtrisikoscore 30–100 (Mittleres Risiko)	Gesamtrisikoscore > 100 (Hohes Risiko)
Risikofaktoren in geringem Ausmaß vorhanden	Risikokriterien vorhanden	Mehrere Risikokriterien vorhanden
Gefährdungspotential für den Patienten sehr niedrig	Gefährdungspotential für den Patienten	Signifikantes Gefährdungspotential für den Patienten
Prüfungen		
Allgemeine analytische Merkmale (Surrogatparameter)	Allgemeine analytische Merkmale (Surrogatparameter) und halbquantitative Methoden	Quantitative und ggf. qualitative Prüfungen

bei der zeitgleichen Abfüllung mehrerer Abgabeflässe im Voraus eine halbquantitative Endprüfung notwendig sein soll. Diese Betrachtung gilt zweifelsohne auch für Zubereitungen, die Wirkstoffe mit dem Risikofaktor 5 für ein hohes inhärentes Risiko enthalten. Man bedenke nur die praktischen Auswirkungen in der Substitutionstherapie, wenn für jede unveränderte Abfüllung von L-Polamidon-Tropfen eine eigene halbquantitative Analytik notwendig würde.

Berechnet man den Gesamtrisikoscore für den vorausgehend beschriebenen Herstellungsvorgang und legt wie plausibel dargelegt zu Grunde, dass von einem mittleren Risiko auch bei oraler Verabreichung erst dann ausgegangen werden darf, wenn die Konzentration der Ausgangsstoffe während des Herstellungsprozesses verändert wird, so ergibt sich ein Gesamtrisikoscore von ≥ 30 , ab dem von einem mittleren Risiko gesprochen werden kann bzw. muss. Von Zubereitungen mit einem niedrigeren Gesamtrisikoscore geht ein so geringes Gefährdungspotential für den Patienten aus, dass die Bestimmung allgemeiner analytischer Merkmale (Surrogatparameter; vgl. ► Kap. 3.3) als ausreichend angesehen werden kann. In Summe ergibt sich demnach für die Ermittlung des erforderlichen Prüfaufwands für die Freigabe von Defekturarzneimitteln, das in ▣ Tab. 3.10 zusammengefasste risikobasierte Stufenmodell.

In der Praxis dürften die allermeisten Defekturarzneimittel in die niedrige, allenfalls in die mittlere Risikoklasse fallen, sodass sie mit vertretbarem Aufwand im Apothekenlabor geprüft werden können. Allerdings ist es nicht auszuschließen, dass in Einzelfällen, insbesondere bei parenteral applizierten Darreichungsformen oder sehr hohen Produktionsmengen, auch die erhöhten Prüfanforderungen der hohen Risikoklasse Geltung erlangen. Die dann möglicherweise notwendigen Gehaltsbestimmungen oder mikrobiologischen Untersuchungen lassen sich nicht immer ohne weiteres in den Routinebetrieb eines Apothekenlabors integrieren. Für diesen Fall sei darauf hingewiesen, dass es § 6 Abs. 3 ApBetrO gestattet, in der Apotheke hergestellte Arzneimittel unter der Verantwortung des Apothekenleiters auch außerhalb der Apotheke prüfen zu lassen (vgl. ► Kap. 1.8).

Um einen Eindruck davon zu vermitteln, wie sich das hier vorgestellte risikobasierte Stufensystem auf die Praxis auswirkt, wurden einige repräsentative Zubereitungen exemplarisch klassifiziert und in ▣ Tab. 3.11 aufgelistet. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden einheitlich geringe Produktionsmengen vorausgesetzt und davon ausgegangen, dass die

▣ **Tab. 3.11** Beispielhafte Einstufung repräsentativer Defekturarzneimittel auf Basis des hier vorgestellten risikobasierten Stufenmodells

Zubereitungsbeispiele	Jährliche Produktionsmenge ¹	Applikationsart und Darreichungsform	Inhärente Risiken des Wirkstoffs	Herstellungsprozess	Abgabe ²	Gesamtrisikoscore	Risikoklasse
Basiscreme DAB (Abfüllung)	1	1	1	1	1	1	Niedrig
Ethanol 70 % (Verdünnung)	1	1	1	2	1	2	
Dexpanthenol-Creme 5 %	1	1	1	2	1	2	
Kamillenblüten (Abfüllung)	1	2	1	1	1	2	
Weiche Zinkpaste DAB (Abfüllung)	1	1	3	1	1	3	
Magentee NRF 6.11.	1	2	1	2	1	4	
Ambroxol-Saft 15 mg/5 ml	1	3	1	2	1	6	
Glycerol-Zäpfchen	1	3	1	3	1	9	
Triamcinolonacetonid-Creme 0,1 %	1	1	5	2	1	10	
Hydrochlorothiazid-Saft 2 mg/ml	1	3	3	2	1	18	
Paracetamol-Zäpfchen 500 mg	1	3	3	3	1	27	Mittel
Neomycinsulfat-Kapseln 250 mg	1	3	3	3	1	27	
Methadonhydrochlorid-Lösung 1 %	1	3	5	2	1	30	
Progesteron-Vaginalzäpfchen 100 mg	1	3	5	3	1	45	
Codeinphosphat-Kapseln 50 mg	1	3	5	3	1	45	
Povidon-Iod-Augentropfen 1,25 % (Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich)	1	3	3	5	1	45	
Ethanolhaltige Polidocanol-600-Sklerosierungslösung 10 % (m/V)	1	5	3	4	1	60	Hoch
Chloramphenicol-Augentropfen 0,5 % (Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich)	1	3	5	5	1	75	
Morphinhydrochlorid-Infusionslösung (Sterilisation im Endbehältnis)	1	5	5	4	1	100	
5-Fluorouracil-Infusionslösung (Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich)	1	5	5	5	1	125	

¹ Es wird eine geringe Produktionsmenge angenommen (vgl. ▣ Tab. 3.1)

² Es wird angenommen, dass die Zubereitung in der herstellenden Apotheke abgegeben wird (vgl. ▣ Tab. 3.8)

jeweilige Zubereitung in der herstellenden Apotheke abgegeben wird. Die gewählten Beispiele decken das gesamte Risiko-Spektrum ab und machen deutlich, dass der weit überwiegende Teil der in deutschen Apotheken hergestellten Defekturarzneimittel in die niedrigste Risikoklasse eingruppiert werden kann. Das risikobasierte Stufensystem ist demnach geeignet, die Prüfanforderungen bei Defekturarzneimitteln auf das unerlässliche Minimum zu reduzieren (vgl. ►Kap. 3) und somit den zeitlichen, personellen und apparativen Aufwand gering zu halten. Das von den Pharmazieräten formulierte Ziel „die Herstellung von qualitätsgesicherten Defekturarzneimitteln in jeder Apotheke zu ermöglichen“ (APD 2012) wird demzufolge erreicht. In ihrer Resolution gab die Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD 2013) ebenfalls einige Zubereitungsbeispiele für verschiedene Risikoklassen an, ohne hierbei jedoch ein Punkteschema zugrunde zu legen. Werden die dort genannten Beispiele nach dem hier vorgestellten System klassifiziert, ergibt sich jedoch die gleiche Risikoordnung. Gleiches gilt für die laut DAC/NRF in die niedrige Risikogruppe einzuordnende Hydrophile Dexpantenol-Creme 5 % sowie für die in die mittlere Risikogruppe einzuordnende Methadonhydrochlorid-Lösung (Hörnig 2013).

Das hier vorgestellte risikobasierte Stufensystem geht konform mit den gesetzlichen Vorgaben der Defekturerstellung bzw. -prüfung sowie dem nationalen und internationalen pharmazeutisch-regulatorischen Umfeld; soweit möglich werden die Empfehlungen internationaler Leitlinien aufgegriffen, wo erforderlich deutsche Spezifika berücksichtigt. Die Grenzwerte der einzelnen Risikoklassen wurden aus international konsentierten Empfehlungen übernommen bzw. nach pharmazeutischen Gesichtspunkten rational abgeleitet. In Summe steht das damit erzielte Ergebnis im Einklang mit den bisherigen Verlautbarungen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen. Es entspricht demnach den anerkannten pharmazeutischen Regeln und kann von den verantwortlichen Apothekern zur Risikobewertung der von ihnen bzw. unter ihrer Aufsicht hergestellten Defekturarzneimitteln herangezogen werden. Darüber hinaus können apothekenspezifische Gesichtspunkte, soweit fachlich vertretbar, Berücksichtigung finden.

3.3 Surrogatparameter-Konzept

Wie in ►Kap. 2.4 und ►Kap. 3.2 erläutert, gestattet das Europäische Arzneibuch in den Fällen, in denen es bei nicht zulassungspflichtigen pharmazeutischen Zubereitungen (z. B. aufgrund der Chargengröße oder der begrenzten Zeit) unmöglich ist, die eigentlich im Arzneibuch vorgesehenen Prüfungen durchzuführen, andere geeignete Methoden einzusetzen, sofern diese in Bezug auf die durchgeführte Risikobeurteilung, die geltenden lokalen Leitlinien und die gesetzlichen Anforderungen eine angemessene Qualitätsaussage ermöglichen (Ph. Eur. 2013). Das Arzneibuch legitimiert es demnach, den Freigabeentscheid bei Defekturarzneimitteln auf einfache analytische Merkmale zu stützen, solange diese in kausalem Zusammenhang zur pharmazeutischen Qualität der Zubereitung stehen. Von dieser Option machen sowohl die Empfehlungen der DAC/NRF-Kommission als auch der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD) Gebrauch, indem sie bei Defekturarzneimitteln mit einem geringen Gefährdungspotential für Patienten keine vollumfängliche Arzneibuchprüfung sondern lediglich die Bestimmung einfacher analytischer Merkmale vorsehen (DAC/NRF 2013; APD 2013).

▣ **Tab. 3.12** Surrogatparameter bei der Defekturarzneimittelprüfung und die von ihnen repräsentierten Qualitätskriterien

Surrogatparameter	Repräsentierte Qualitätskriterien
Spreitbarkeit (► Kap. 9)	Viskosität
Sedimentationsverhalten von Suspensionen (► Kap. 25)	Partikelgrößenverteilung
Gleichförmigkeit der Masse (► Kap. 12)	Gleichförmigkeit des Gehalts
Osmolalität von Lösungen (► Kap. 17)	Zahl der gelösten Partikel (→ indirekte Einwaagekontrolle)
Leitfähigkeit von Emulsionen (► Kap. 15)	Phasenlage, Ionenkonzentration, Viskosität
Fließverhalten von Haufwerken (► Kap. 10)	Kohäsivität, elektrostatische Aufladung
Schütt-/Stampfdichte von Haufwerken (► Kap. 24)	Größe, Form, Oberflächenbeschaffenheit, Hygroskopizität, Sorptionsverhalten

Was auf den ersten Blick ungewöhnlich erscheint, ist in der Pharmazie keineswegs neu. Vielmehr könnte man dieses prüfaufwandreduzierende Vorgehen in gewisser Weise als die Übertragung des in der therapeutischen Arzneimittelprüfung bereits etablierten Surrogatparameter-Konzepts auf die stoffliche Arzneimittelprüfung interpretieren. Vereinfacht gesagt versteht man unter Surrogatparametern (von lat. *surrogatum* = Ersatz) Messwerte, die als Indikator für eine bestimmte Eigenschaft (z. B. die Wirkung einer pharmakotherapeutischen Intervention oder eine physikochemische Eigenschaft) dienen, mit der nicht zwangsläufig ein unmittelbarer, zumindest aber ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Dabei ist es das Wesen eines Surrogatparameters, dass dieser einfacher und schneller zugänglich ist als das beschriebene Phänomen selbst. Einige in der Arzneimittelprüfung gängige Surrogatparameter sind in ▣ Tab. 3.12 genannt. Weitere Ausführungen hierzu sind den jeweiligen Methodenmonographien zu entnehmen. Wie diese Beispiele zeigen, muss der Messwert eines Surrogatparameters nicht zwangsläufig monokausal auf ein einzelnes Qualitätskriterium zurückführbar sein, sondern kann auch mehrere, die Qualität des Defekturarzneimittels (mit)bestimmende Einflussgrößen in ihrer Gesamtheit repräsentieren.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung einfacher analytischer Marker für die Qualitätsprüfung von Defekturarzneimitteln liegt in der allgemeinen Durchführbarkeit. Da die wenigsten Apotheken mit HPLC-Geräten oder UV/Vis-Spektrometern ausgestattet sein dürften, scheiden derlei instrumentelle Methoden als apothekenübergreifende Routineempfehlungen aus. Zwar kann die Laborausstattung auch jenseits der instrumentellen Analytik von Labor zu Labor variieren, die für die Ermittlung von einfachen analytischen Merkmalen (= Surrogatparametern) notwendigen Voraussetzungen dürften jedoch in den meisten Apotheken gegeben sein. Andernfalls können diese in der Regel kurzfristig mit vertretbarem Aufwand geschaffen werden. De facto ist damit jede Apotheke in der Lage, zumindest Defekturarzneimittel mit geringem Gefährdungspotential herzustellen und mit vertretbarem Aufwand zu prüfen.

3.4 Methoden-Auswahl

In [Tab. 3.10](#) wurden die Prüfanforderungen der einzelnen Risikoklassen bereits grundsätzlich beschrieben. Im nächsten Schritt sollen diesen noch recht allgemein gehaltenen Empfehlungen konkrete Prüfmethode zugeordnet werden, sodass für nahezu alle offiziell hergestellten Defekturarzneimittel in Abhängigkeit von Darreichungsform und Gefährdungspotential apothekengerechte Vorschläge für die jeweils durchzuführende Prüfung unterbreitet werden können. Kritiker eines solchen Ansinnens mögen zu Recht feststellen, dass die Auswahl einer Prüfmethode von diversen zubereitungsspezifischen Imponderabilien abhängt, die in defekturarzneimittelübergreifenden Handlungsempfehlungen kaum in Gänze berücksichtigt werden können. Im konkreten Einzelfall kann es daher bisweilen erforderlich sein, die Vorschläge durch Anpassungen, Änderungen oder Ergänzungen zu modifizieren. Auch wenn die nachfolgenden Matrices zur Methodenauswahl ([Tab. 3.13–3.15](#)) keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben können und wollen, ist ihr praktischer Nutzen dennoch unübersehbar. Eindeutige Prüfeempfehlungen ermöglichen es den Apotheken, eine greifbare Vorstellung des notwendigen Prüfaufwands zu entwickeln und reduzieren auf diese Weise ggf. latent vorhandene Vorbehalte gegenüber der Defekturerstellung und -prüfung. Der Entwurf eines klaren Prüfschemas, wie es in den folgenden Matrices dargelegt ist, erleichtert es den Apotheken zudem, sich in die „Architektur“ eines solchen Prüfkonzepts einzudenken und dieses ihren individuellen Bedürfnissen anzupassen.

3.4.1 Feste Darreichungsformen

Die meisten festen Defekturarzneimittel zählen zu den einzeldosierten Darreichungsformen, für die im Allgemeinen Gleichförmigkeitsprüfungen durchzuführen sind. Hierfür enthält die Ph. Eur. gleich mehrere Monographien, deren Methoden sich, trotz teilweise überlappender Anwendungsbereiche, grundsätzlich voneinander unterscheiden (vgl. [Kap. 12](#)). Diese Koexistenz verschiedener Vorschriften ist einerseits auf die historische Entwicklung und andererseits auf internationale Harmonisierungsprozesse zurückzuführen. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen hat laut Ph. Eur. grundsätzlich nach der Monographie 2.9.40 „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ zu erfolgen. Die deutlich weniger aufwendige und in Apotheken weitaus praktikablere Gleichförmigkeitsprüfung auf Basis der Monographie 2.9.5 ist laut Ph. Eur. nur noch in begründeten und zugelassenen Fällen möglich. Da es die Ph. Eur.-Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“ jedoch gestattet, auf geeignete Alternativmethoden auszuweichen, wenn eine Durchführung der in der allgemeinen Monographie für die entsprechende Darreichungsform beschriebene Prüfung (z. B. aufgrund der begrenzten Zeit oder Chargengröße) nicht möglich ist, kann für einzeldosierte Defekturarzneimittel – zumindest bei Zubereitungen der niedrigsten Risikoklasse – von einem solchen begründeten und zugelassenen Ausnahmefall ausgegangen werden. Aufgrund dessen wird in [Tab. 3.13](#) für alle einzeldosierten festen Darreichungsformen standardmäßig die Durchführung der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur.-Monographie 2.9.5 empfohlen, die erst bei steigendem Gefährdungspotential für den Patienten durch halbquantitative bzw. quantitative Untersuchungen zu ersetzen bzw. zu ergänzen ist.

Zu den darreichungsformübergreifenden Gleichförmigkeitsprüfungen kommen noch einige darreichungsformspezifische Prüfungen, die sich aus deren individuellen qualitäts(mit)bestimmenden Merkmalen ergeben. Pulver und Granulate sind beispiels-

weise durch ihre speziellen Eigenschaften als Haufwerke charakterisierbar. Die Beurteilung erfolgt nach Dimensions- (Korngröße bzw. Korngrößenverteilung) oder Dichteigenschaften (Schütt-/Stampfdichte) sowie nach dem Fließverhalten. Genau genommen sind Teemischungen ebenfalls als Haufwerke zu betrachten, die sich von Pulvern und Granulaten vor allem durch eine stärker ausgeprägte Heterogenität der Partikelform sowie eine breitere Partikelgrößenverteilung unterscheiden. Im Prinzip können jedoch für Teemischungen dieselben Prüfmethode zum Einsatz kommen wie bei anderen Haufwerken auch. Hinzu kommt die darreichungsformspezifische Prüfmethode des Verlesens der Teemischung in ihre Einzelbestandteile. Bei Zubereitungen der niedrigen Risikoklasse (dies dürfte für die meisten defekturmäßig hergestellten Teemischungen zutreffen) ist eine rein qualitative Untersuchung (Identifizierung charakteristischer Strukturmerkmale der verarbeiteten Drogen) als ausreichend anzusehen, erst bei mittlerem Risiko erscheint eine Wägung der verlesenen Einzelbestandteilfraktionen geboten.

Für die Qualitätsprüfung von Suppositorien und Vaginalovula können aufgrund ihres Aggregatzustands und der verwendeten Grundmassen bzw. Herstellungstechniken sowohl die Prüfungen von festen Arzneiformen als auch von halbfesten Darreichungsformen als Vorbild dienen. Der lange Zeit durchgeführte Bruchfestigkeitstest, bei dem Suppositorien durch Gewichte einer zunehmenden mechanischen Belastung ausgesetzt werden, um deren mechanische Widerstandsfähigkeit zu beurteilen, wurde aufgrund unzureichender Reproduzierbarkeit aus dem Arzneibuch gestrichen und ist für die Prüfung von Defekturarzneimitteln daher nicht mehr zu empfehlen. Ein wesentliches Qualitätskriterium für gegossene Suppositorien und Vaginalovula ist eine Bestimmung der Zerfallszeit, die im Apothekenlabor durchaus praktikabel erscheint. Aufgrund der Bedeutung der Erweichungszeit, vor allem im Hinblick auf die Wirkstoff-Freisetzung aus lipophilen Suppositorien, kann diese ebenfalls als Qualitätskriterium für die Defekturarzneimittelprüfung herangezogen und mithilfe sog. Suppositorien-Penetrationsstester untersucht werden.

Die [Tab. 3.13](#) enthält eine Zusammenstellung potentiell in Frage kommender Prüfmethode. Hieraus kann der verantwortliche Apotheker in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikoklasse und Darreichungsform nach Bedarf eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode auswählen. Andere geeignete Prüfmethode können – additiv oder substitutiv – natürlich ebenfalls zum Einsatz kommen.

▣ **Tab. 3.13** Matrix zur Auswahl geeigneter Methoden für die Defekturprüfung fester Darreichungsformen

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Puder, Pulver, Granulate	DC (qualitativ ¹ ; ▶ Kap. 8) Fließverhalten (▶ Kap. 10) NIR-Spektroskopie (▶ Kap. 16) Partikelgröße (▶ Kap. 18) Schütt-/Stampfdichte (▶ Kap. 24)	DC (halbquantitativ) Gravimetrie (▶ Kap. 11) NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ▶ Kap. 16)	Gehalt ggf. auch Gleichförmigkeit des Gehalts (▶ Kap. 11 und 12) NIR-Spektroskopie (quantitativ ² ; ▶ Kap. 16)
Kapseln	DC (qualitativ ¹ ; ▶ Kap. 8) Gleichförmigkeit der Masse (▶ Kap. 12.3) NIR-Spektroskopie (▶ Kap. 16)		ggf. zusätzlich: Identität (▶ Kap. 14) Sterilität (▶ Kap. 4)
Suppositorien	DC (qualitativ ¹ ; ▶ Kap. 8) Erweichungszeit (▶ Kap. 29.4) Gleichförmigkeit der Masse (▶ Kap. 12.3) NIR-Spektroskopie (▶ Kap. 16) Zerfallszeit (▶ Kap. 29.3)		
Ovula	DC (qualitativ ¹ ; ▶ Kap. 8) Erweichungszeit (▶ Kap. 29.4) Gleichförmigkeit der Masse (▶ Kap. 12.3) NIR-Spektroskopie (▶ Kap. 16) Zerfallszeit (▶ Kap. 29.3)		
Tee(mischungen)	DC (qualitativ ¹ ; ▶ Kap. 8) Fließverhalten (▶ Kap. 10) NIR-Spektroskopie (▶ Kap. 16) Partikelgröße (▶ Kap. 18) Verlesen (nur qualitativ; ▶ Kap. 26)	DC (halbquantitativ; ▶ Kap. 8) NIR-Spektroskopie (mind. halbquantitativ ² ; ▶ Kap. 16) Verlesen (auch quantitativ; ▶ Kap. 26)	

¹ Dies ist eine Methode zur Identitätsprüfung, die an sich erst bei hohem Risiko relevant wäre; aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit ist sie aber auch bei niedrigem Risiko eine praktikable Option.

² Die erhöhten Anforderungen für die (halb)quantitative Auswertung von NIR-Spektren sind zu beachten (vgl. ▶ Kap. 16).

21 pH-Messung

Einsatzbereich

Risikoklasse:

- Niedriges Risiko (Gesamtrisikoscore < 30)

Darreichungsformen:

- Lösungen, Suspensionen (auch Schüttelmixturen), Emulsionen, Säfte, Augentropfen
- Cremes, Gele

Für Details zur Eignung der Methode für bestimmte Darreichungsformen siehe

►Kap. 21.3.3 und ►Kap. 21.4.3.

21.1 Einführung

Die Bestimmung des pH-Werts ist eine der wichtigsten Prüfungen zur Beurteilung wässriger bzw. wasserhaltiger Defekturzneimittel, denn kaum eine andere Analysenmethode liefert gleichzeitig Informationen zu so vielen Teilaspekten der pharmazeutischen Qualität. Die Kenntnis des pH-Bereichs von wasserhaltigen Zubereitungen ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil etliche Wirkstoffe nur in bestimmten pH-Fenstern ausreichend chemisch stabil und therapeutisch wirksam sind. Gleiches gilt für die Stabilität und antimikrobielle Wirksamkeit einer Vielzahl von Konservierungsmitteln (Ziegler 2013a). Die Aussagekraft des pH-Wertes beschränkt sich jedoch nicht auf die Stabilität und Wirksamkeit von Arzneistoffen und Konservierungsmitteln in der jeweiligen Zubereitung, seine Messung erlaubt darüber hinaus auch Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des verwendeten Herstellungsverfahrens. Ferner ist der pH-Wert auch ein wesentliches Kriterium für die Verträglichkeit der Zubereitung am Applikationsort. ■Tab. 21.1 enthält die aus Gründen der Gewebetoleranz bzw. des Patientenschutzes empfohlenen pH-Werte für verschiedene Applikationsarten (bzw. Darreichungsformen). Aus der Relevanz all dieser Aspekte ergibt sich, dass der pH-Wert – seine zuverlässige Messbarkeit vorausgesetzt – in besonderer Weise als Qualitätskriterium für die Beurteilung von wässrigen bzw. wasserhaltigen Defekturzneimitteln geeignet ist (vgl. ►Kap. 21.2).

Der pH-Wert ergibt sich aus der Zusammensetzung eines Arzneimittels bzw. aus der Konzentration der darin vorliegenden Hydroxonium-Ionen (H_3O^+). Der dänische Chemiker Søren Peter Sørensen schlug 1909 vor, als Maß nicht direkt die Konzentration der Hydroxonium-Ionen anzugeben, sondern – um der besser handhabbaren Zahlenwerte willen – den negativen dekadischen Logarithmus dieser Größe (Bracher, et al. 2013).

$$pH = -\log[H_3O^+]$$

Dafür führte er die Bezeichnung „pH“ (Abk. für „Potentia Hydrogenii“) ein. Eine Änderung des pH-Wertes um 1 bedeutet demnach eine Änderung der Hydroxonium-Ionen-Konzentration um eine Zehnerpotenz. Der pH-Wert verdünnter wässriger Lösungen liegt zwischen 0 und 14. Die Skalenendpunkte entsprechen einerseits der idealen Lösung einer vollständig dissoziierten 1-normalen Säure und andererseits der idealen Lösung einer vollständig dissoziierten 1-normalen Base.

▣ **Tab. 21.1** Empfohlene pH-Werte für verschiedene Applikationsarten (bzw. Darreichungsformen) (nach Herzfeld, Kreuter 1999)

Applikationsart	Empfohlener pH-Wert
Oral:	
Tropfenweise	3–9
Löffelweise	5–7,5
Nasal	5–8
Auricular	5–8
Dermal	Breiter Toleranzbereich (Hautneutralität je nach Körperregion zwischen 4,5 und 6,9)
Vaginal	Reizlos
Ophthal:	
Augentropfen	5–8
Augenwässer	7,4
Parenteral:	
Injektionen	5–8
Infusionen	7,4

Diese erste Definition des pH-Werts vernachlässigt jedoch die gegenseitige Wechselwirkung der Ionen in einer wässrigen Lösung. Diese Wechselwirkung hat zur Folge, dass sich die effektiv wirksame Konzentration, die sog. Aktivität, von der nominellen Konzentration unterscheidet. Deshalb wurde Sørensens pH-Begriff von Gilbert Newton Lewis auf die Aktivitäten erweitert. Statt der Konzentration $[H_3O^+]$, wird also in Wirklichkeit stets die Aktivität der Wasserstoffionen $[a_{H_3O^+}]$ gemessen. Der Zusammenhang zwischen Konzentration und Aktivität kann durch den Aktivitätskoeffizienten f beschrieben werden, wobei der Wert von f näherungsweise von der Summe der Konzentration aller geladenen Teilchen (Kationen und Anionen) abhängt:

$$[a_{H_3O^+}] = f \cdot [H_3O^+]$$

Der praktisch gemessene pH-Wert ist demnach genau genommen der negative, dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität.

$$pH = -\log[a_{H_3O^+}]$$

Erst in unendlich verdünnten Lösungen nimmt der Aktivitätskoeffizient f den Wert 1 an. Nur dann dürfen Aktivität und Konzentration einander gleichgesetzt werden (SCHOTT 2013).

Wegen des Unterschieds zwischen Konzentration und Aktivität kann aus der Messung von pH-Werten nicht direkt auf die Konzentration der Wasserstoffionen in Lösungen geschlossen werden. Umgekehrt ist eine absolute Eichung der pH-Skala gegen die Konzentration der Hydroxonium-Ionen nicht möglich. Eine solche Eichung wäre immer nur eine Näherung. Deshalb wird der praktischen pH-Messung eine konventionelle pH-Skala zugrunde gelegt. Die praktisch gemessenen pH-Werte beziehen sich hierbei auf eine

Reihe von Standardpufferlösungen, d. h. konventionelle pH-Werte werden stets im Vergleich zu den pH-Werten dieser Standardpufferlösungen gemessen (SCHOTT 2013).

Zur Bestimmung des pH-Wertes sind im Wesentlichen zwei Verfahren gebräuchlich: die Indikatormethode und die potentiometrische Methode, die beide im Arzneibuch beschrieben werden (Ph. Eur. 2013). Da bei der Indikatormethode subjektive Farbwahrnehmungen mitunter eine große Rolle spielen, werden pH-Werte in der pharmazeutischen Industrie heute routinemäßig potentiometrisch bestimmt (Sartorius AG 2013a). Die Indikatormethode ist zwar etwas ungenauer (Bracher, et al. 2013), dafür entfällt die Anschaffung teurer und wartungsintensiver Messelektroden. Welche der beiden Methoden im Einzelfall der Vorzug zu geben ist, dürfte von der Zahl der zu untersuchenden Chargen abhängen, vor allem aber von der Art der Zubereitungen, die in der jeweiligen Apotheke vorkommen bzw. davon welche Messgenauigkeit unter pharmazeutischen Gesichtspunkten als erforderlich angesehen wird.

21.2 Aussagekraft und Limitationen

Es liegt in der Natur des pH-Werts, dass er durch jede einzelne sauer oder basisch reagierende Komponente einer Zubereitung beeinflusst wird. Daraus ergibt sich, dass etwaige Einwaagefehler bei pH-aktiven Komponenten je nach Pufferung der Zubereitung mehr oder weniger unmittelbar auf den pH-Wert durchschlagen und somit bei dessen Bestimmung erkannt werden können. Gleiches gilt wenn beispielsweise statt der Wirkstoffbase versehentlich das Wirkstoffsalz eingesetzt wurde oder umgekehrt. Aber auch Rückschlüsse auf die Herstellungstechnik lassen sich aus der pH-Wert-Bestimmung ziehen. Werden beispielsweise Harnstoff-haltige Zubereitungen während der Herstellung zu stark erwärmt, kommt es infolge einer (partiellen) Zersetzung des Harnstoffs zu einem merklichen pH-Anstieg. Das gleiche Phänomen kann im Übrigen während der Lagerung auch ohne Wärmezufuhr beobachtet werden. Selbst eine geringfügige Hydrolyse des Harnstoffs kann im Laufe der Zeit in ungepufferter wässriger Lösung eine relevante pH-Erhöhung bewirken. Beispielsweise steigt der pH-Wert einer 10%igen wässrigen Harnstofflösung bei einem Zersetzungsgrad von gerade einmal 0,27 % von ursprünglich 6,15 auf 8,4 (NRF 2010a). Wie dieses Beispiel zeigt, können pH-Messungen unter bestimmten Voraussetzungen auch zur Beurteilung der Lagerstabilität von Defekturarzneimitteln herangezogen werden.

Die Ermittlung des pH-Werts hat in der Defekturanalytik nicht zuletzt deshalb einen hohen Stellenwert, weil viele Wirkstoffe nur in bestimmten pH-Bereichen rezeptiert werden dürfen. Der rezeptierbare pH-Bereich gibt an, welches Milieu – zumindest über einen begrenzten Zeitraum – eine ausreichende Stabilität des Wirkstoffs in wasserhaltigen Zubereitungen erwarten lässt. In die Betrachtungen geht dabei nicht nur die chemische Stabilität der Wirkstoffmoleküle ein, sondern auch eine mögliche Veränderung des Ladungszustands, die sich bei pH-Wert-Verschiebungen ergeben kann. Unabhängig von der Beurteilung der chemischen Stabilität muss der jeweilige Arzneistoff natürlich im gesamten rezeptierbaren pH-Bereich auch eine adäquate Wirksamkeit aufweisen. Sollte der Wirkstoff im pH-Bereich der Zubereitung nicht ausreichend wirksam bzw. stabil sein oder sollten Hilfsstoffe ihre Funktion (z. B. Konservierung) nicht erfüllen können, wären entsprechende Anpassungen an der Rezeptur bzw. eine pH-Wert-Einstellung vorzunehmen (Ziegler 2013a).

Wenn aus Stabilitätsuntersuchungen das Stabilitätsprofil eines Wirkstoffes über die in der Zubereitungen *gemessenen* pH-Werte hervorgeht, ist es für die Stabilitätsbeurteilung ohne Bedeutung, ob diese Werte tatsächlich in der Zubereitung vorliegen oder nicht. Dies gilt beispielsweise für Cremes, die nach einer Probenaufbereitung durch Verdünnung mit Wasser gemessen werden. Allerdings verbietet es sich ggf. die so gemessenen Werte auf andere, ähnlich zusammengesetzte Rezepturen zu übertragen oder sie zur Beurteilung anderer pH-abhängiger Parameter (z. B. ausreichende antimikrobielle Wirksamkeit des Konservierungsmittels) heranzuziehen (NRF 2013).

Bei Salben handelt es sich in aller Regel um komplett wasserfreie Zubereitungen, die demnach definitionsgemäß keinen pH-Wert besitzen. Dennoch können auch in diesen Fällen unter bestimmten Voraussetzungen pH-Wert-Bestimmungen an entsprechend aufgearbeiteten Proben zur Qualitätsbeurteilung herangezogen werden. So gibt das NRF beispielsweise in der Monographie für Povidon-Iod-Zuckersalbe 2,5 % (NRF 11.42.) an, dass eine Lösung von 1 g Salbe in 5 ml Wasser einen pH-Wert von etwa 3 aufweist (DAC/NRF 2013). Die United States Pharmacopeia lässt für Povidon-Iod-Salben (1 g gelöst zu 20 ml) den pH-Bereich 1,5 bis 6,5 zu (USP 30, 2006). Der pH-Wert der verdünnten Salbenproben eignet sich deshalb als Qualitätskriterium, weil er Aussagen über den Komplexbindungsgrad des Iods erlaubt, denn bei der Dissoziation des Iods aus der Komplexbindung wird Säure frei, sodass das Povidon-Iod dementsprechend sauer reagiert. Das Säure-Base-Verhältnis kann also auch für wasserfreie oder nichtwässrige hydrophile Zubereitungen eine wichtige Rolle spielen, ohne dass für solche Zubereitungen ein pH-Wert definiert wäre. Demzufolge können orientierende pH-Messungen nach Wasserzusatz ggf. auch bei originär wasserfreien Zubereitungen für eine Qualitätsbeurteilung im Rahmen der Defekturanalytik in Betracht gezogen werden.

Voraussetzung für sinnvolle, reproduzierbare und aussagekräftige pH-Bestimmungen ist die genaue Methodenbeschreibung, z. B. hinsichtlich Probenvorbehandlung, Probenmenge, Art des Indikatorpapiers bzw. der verwendeten Messelektrode und der Kontaktzeit vor Ablesung. Allerdings ist auch bei standardisierten Defekturen die Genauigkeit der pH-Bestimmung schlechter als die tatsächlichen Schwankungen bei korrekten Anteilen der Ausgangsstoffe (NRF 2013). Dieses Problem wird in der Praxis dadurch relativiert, dass für die Beurteilung des pH-Werts in aller Regel kein konkreter Wert, sondern ein Akzeptanzbereich (pH-Spanne) definiert wird, in dem der Messwert des jeweiligen Defekturarzneimittels liegen muss, damit eine Freigabe zur Abgabe an den Patienten erfolgen kann.

21.3 Indikatormethode (Ph. Eur. 2.2.4)

21.3.1 Geräte

Außer der Indikatorflüssigkeit bzw. dem Indikatorpapier erfordert die Indikatormethode zur pH-Bestimmung keine speziellen Geräte, die über die üblicherweise in jeder Apotheke vorhandenen Glasgefäße oder ggf. eine Tüpfelplatte hinausgehen.

21.3.2 Methodenbeschreibung

Bei Indikatoren handelt es sich um Farbstoffe, deren Farbe sich in Abhängigkeit vom vorliegenden pH-Wert ändert. pH-Indikatoren können als Flüssigkeiten zugesetzt werden, oder man taucht mit dem Indikator imprägnierte Papiere oder Teststäbchen in die Probe

ein. Alternativ kann auch eine geringe Menge der Zubereitung auf das Indikatorpapier getüpfelt werden. Dadurch wird im Gegensatz zur Misch- oder Eintauchmethode der direkte Kontakt des Ansatzes mit dem Prüfmittel vermieden und der Zubereitungsverlust vernachlässigbar klein gehalten (DAC/NRF 2013). Bei der Verwendung von Indikatorpapier oder -stäbchen wird die sichtbare Farbveränderung mit einer vorgegebenen Vergleichsskala z. B. auf der Packung der Teststäbchen verglichen. Es gibt Universalindikator-Papiere, die den pH-Bereich von 0 bis 14 abdecken, und Spezialpapiere, die einen engeren Bereich mit einer höheren Ablesegenauigkeit repräsentieren. Wegen der Subjektivität des Farbeindrucks und des Einflusses, den eine etwaige Eigenfarbe oder Trübung der Probe hat, sind Indikatorpapiere nur mäßig genau (Sartorius AG 2013a), werden aber wegen ihrer leichten Handhabung als Schnelltests geschätzt.

Die in der Ph. Eur.-Monographie 2.2.4 beschriebenen Flüssigindikatoren bzw. Indikatorpapiere sind in [Tab. 21.2](#) gelistet. In der Regel wird in der Prüfanweisung bzw. Defekturspezifikation angegeben, wie eine Zubereitung reagiert (alkalisch, schwach alkalisch, stark alkalisch usw. → siehe erste Spalte der [Tab. 21.2](#)), woraus sich dann unmittelbar eine Auswahl an ggf. geeigneten Indikatoren ergibt. Das heißt bei Verwendung der Indikatormethode wird der pH-Wert der zu untersuchenden Probe in der Regel nicht durch einen bestimmten Zahlenwert, sondern eine Ober- und/oder Untergrenze charakterisiert (z. B. pH 3–10). Ist ein konkreter Indikator vorgegeben, sind die Begriffe „alkalisch“, „neutral“ oder „sauer“ immer in Bezug auf den vorgeschriebenen Indikator zu verstehen. Eine Prüflösung, die „neutral gegenüber Methylrot“ reagiert, kann deshalb durchaus einen realen pH-Wert von 4,5 aufweisen, also sauer reagieren (Bracher, et al. 2013). Teilweise werden durch die Indikatorfarben auch pH-Intervalle definiert. Wenn in [Tab. 21.2](#) nichts anderes angegeben ist, werden 10 ml der zu untersuchenden Lösung mit 0,1 ml Indikator-Lösung versetzt.

21.3.3 Eignung

Die recht einfach durchzuführende Bestimmung des pH-Werts mithilfe von Indikatorfarbstoffen, -papier oder -stäbchen ist uneingeschränkt nur für klare, wässrige Lösungen geeignet (Fischer, Schüler 2013). Gefärbte oder trübe Zubereitungen lassen eine zuverlässige Erkennung der Indikatorfarbe nicht zu und können mit dieser Methode demzufolge genauso wenig geprüft werden, wie Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die den Indikatorfarbstoff verändern (z. B. Oxidation durch Wasserstoffperoxid). Auch bei lipophilen Cremes, Suspensionen oder hochviskosen Hydrogelen kann der pH-Wert mit der Indikatormethode häufig nicht mit der erforderlichen Sicherheit ermittelt werden. Vereinzelt wird geraten, den pH-Wert von Cremes oder Gelen orientierungsweise zu bestimmen, indem man ein Indikatorstäbchen auf eine harte Unterlage legt und die halbfeste Probe mit einem Salbenspatel unter kräftigem Druck über die Farbzonen streicht, die dann abgelesen werden, nachdem überstehende Reste der Probe entfernt wurden. Diese Methode ist bislang nicht validiert und aufgrund der vielfältigen Imponderabilien bei ihrer Durchführung nicht für die Defekturanalytik zu empfehlen. Stattdessen sollte besser eine adäquate Probenaufbereitung erfolgen, die eine zuverlässig reproduzierbare pH-Bestimmung ermöglicht. Bei einer mit Wasser mischbaren oder in Wasser dispergierbaren Probe kommt beispielsweise eine Verdünnung mit Wasser in Frage. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Verdünnung stets mit entmineralisiertem (am besten CO₂-freien) Wasser erfolgt, damit der gemessene pH-Wert ausschließlich durch die zu prüfende Zubereitung und nicht durch die Eigenschaften des Verdünnungsmediums bestimmt

▣ Tab. 21.2 Indikatoren der Ph. Eur.–Monographie 2.2.4 (Ph. Eur. 2013)

Reaktion	pH-Wert	Indikator	Färbung
Alkalisch	> 8	Rotes Lackmus-Papier R	Blau
		Thymolblau-Lösung R (0,05 ml)	Grau oder violettblau
Schwach alkalisch	8,0–10,0	Phenolphthalein-Lösung R (0,05 ml)	Farblos oder rosa
		Thymolblau-Lösung R (0,05 ml)	Grau
Stark alkalisch	> 10	Phenolphthalein-Papier R	Rot
		Thymolblau-Lösung R (0,05 ml)	Violettblau
Neutral	6,0–8,0	Methylrot-Lösung R	Gelb
		Phenolrot-Lösung R (0,05 ml)	Gelb oder Rosa
Neutral gegenüber Methylrot	4,5–6,0	Methylrot-Lösung R	Orangerot
Neutral gegenüber Phenolphthalein	< 8,0	Phenolphthalein-Lösung R (0,05 ml)	Farblos; nach Zusatz von 0,05 ml Base ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) rosa oder rot
Sauer	< 6	Methylrot-Lösung R	Orange oder rot
		Bromthymolblau-Lösung R 1	Gelb
Schwach sauer	4,0–6,0	Methylrot-Lösung R	Orange
		Bromcresolgrün-Lösung R	Grün oder blau
Stark sauer	< 4	Kongorot-Papier R	Grün oder blau

wird. In der Regel führt der Zusatz von entmineralisiertem Wasser zu pH-Werten, die sich mit zunehmender Verdünnung dem Neutralbereich nähern. Deshalb kann es zur Validierung der Bestimmung sinnvoll sein, den pH-Wert bei mehreren Verdünnungsgraden zu messen und auf die unverdünnte Probe zu extrapolieren (NRF 2013).

Unter der Annahme, dass die Beschaffenheit des zu prüfenden Defekturarzneimittels (ggf. nach entsprechender Probenaufbereitung) eine pH-Bestimmung mit der Indikator-methode zulässt, stellt in der Regel die Ablesegenauigkeit der Vergleichsskala den limitierenden Faktor für die Präzision der Messung dar. Je nach Fragestellung und geforderter Genauigkeit sind Graduierungen von 1, 0,5 oder 0,2 pH-Einheiten sinnvoll (NRF 2013). Deshalb sollten in der Defekturanalytik statt Universalindikator-Papieren, wann immer möglich Spezialindikatorpapiere oder Indikatorstäbchen zum Einsatz kommen, die zwar nur einen engeren pH-Bereich abdecken, dafür aber eine höhere Ablesegenauigkeit auf-

weisen. Doch auch im letztgenannten Fall ist die individuelle Auffassung über die Wiederholbarkeit und Richtigkeit der Messungen an halbfesten Zubereitungen recht unterschiedlich. Mitunter deuten sich erhebliche Unterschiede von mehr als einer pH-Einheit an, wenn verschiedene Indikatorpapiere untereinander oder diese mit der potentiometrischen Messung verglichen werden (NRF 2013). Um unter den gegebenen Rahmenbedingungen ein Höchstmaß an Vergleichbarkeit der Messwerte sicher zu stellen, sollte daher stets mit dem gleichen Indikatorpapier und der gleichen Vergleichsskala gearbeitet werden.

Angesichts der komplexen Zusammensetzung von Defekturarzneimitteln und der vielfältigen, die pH-Messung beeinflussenden Parameter, ist es möglich, dass der gemessene pH-Wert zahlenmäßig nicht exakt dem Logarithmus der in der wässrigen Phase der Zubereitung tatsächlich vorliegenden Hydroxonium-Ionen-Aktivität $[a_{H_3O^+}]$ entspricht. In diesem Fall können aus dem reproduzierbar gemessenen pH-Wert zwar keine absoluten Aussagen zur Stabilität des Wirkstoffs in der Zubereitung abgeleitet werden – es sei denn, es wurde im Vorfeld ein Stabilitätsprofil erstellt, das mit dem gemessenen pH-Wert korreliert (vgl. ►Kap. 21.2) –, vergleichende Relativbetrachtungen hinsichtlich der Chargenhomogenität bzw. -konformität sind jedoch durchaus möglich.

21.4 Potentiometrische Methode (Ph. Eur. 2.2.3)

21.4.1 Geräte

Die potentiometrische Bestimmung des pH-Werts erfolgt durch Messung der Potentialdifferenz zwischen zwei geeigneten Elektroden, die in die zu prüfende Zubereitung eintauchen. Während die Indikatorelektrode für Hydroxonium-Ionen empfindlich ist, liefert die für Hydroxonium-Ionen unempfindliche Referenzelektrode unabhängig von der Konzentration der H_3O^+ -Ionen in der Probelösung stets dasselbe konstante Potential, gegen das gemessen wird.

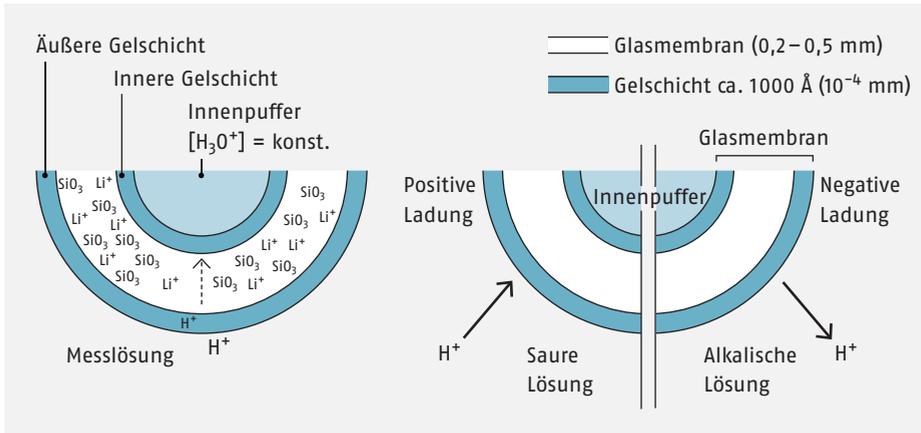
Indikatorelektrode

Zur pH-Messung werden heute ausschließlich sog. Glaselektroden verwendet. Diese bestehen aus einer kleinen dünnwandigen (ca. 0,5–0,05 mm) Lithium-Barium-Silicat-Glas-Kugel, die mit einer Pufferlösung gefüllt ist. Die Oberfläche des Glases (die sog. Glasmembran) quillt in Wasser ein wenig auf, sodass ein gewisser Ionenaustausch zwischen Glas und Lösung möglich ist (◉ Abb. 21.1). Zwischen den H_3O^+ -Ionen in der Quellschicht und denen im Elektrolyten stellt sich ein Gleichgewicht ein, dessen Lage vom pH-Wert der Lösung abhängt. Daraus resultiert ein Potential an der Phasengrenze zwischen Glas und Elektrolyt (sog. Phasengrenzpotential). Dieser Vorgang spielt sich sowohl auf der Innenseite als auch auf der Außenseite der Glasmembran ab. Wenn der pH-Wert innen und außen unterschiedlich ist, entsteht dadurch an der Glasmembran eine Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenseite (Dominik, et al. 2013).

Da das Kugellinnere mit einer Pufferlösung gefüllt ist, die einen konstanten pH-Wert besitzt, ist die Größe des Potentials, das sich an der Glasmembran einstellt, gem. der Nernstschen Gleichung ausschließlich vom pH-Wert des äußeren Elektrolyten abhängig:

$$E = E_0 + 0,059 (pH_{\text{innen}} - pH_{\text{Probe}})$$

| E Elektrodenpotential im Gleichgewicht | E_0 Normalpotential der verwendeten Elektrode
| pH_{innen} pH-Wert des Innenpuffers | pH_{Probe} pH-Wert der zu vermessenden Probe



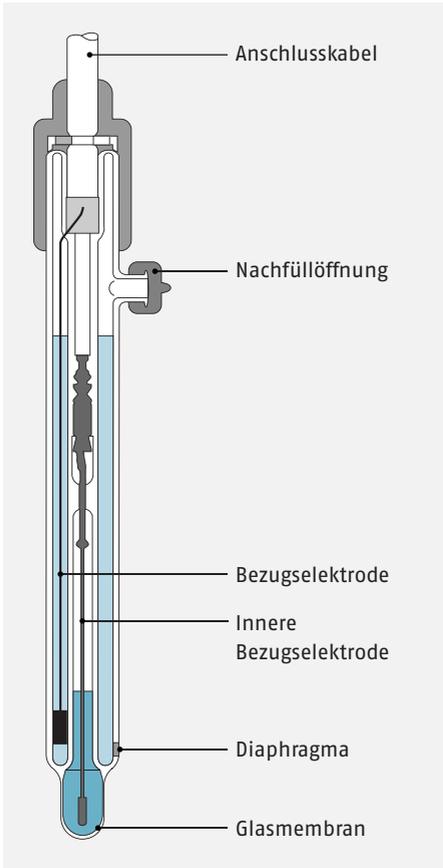
● Abb. 21.1 Potentialentstehung an der Glaselektrode (nach Mettler-Toledo AG 2007)

Referenzelektrode

Die Referenzelektrode hat die Aufgabe, ein definiertes stabiles Referenzpotential zu liefern, gegen das das Potential des pH-Sensors gemessen werden kann. Zu diesem Zweck muss die Referenzelektrode aus einem speziellen Glas bestehen, das gegenüber den H_3O^+ -Ionen in der Lösung unempfindlich ist. Außerdem muss die Elektrode zur Probenumgebung, in die sie eintaucht, offen sein. Aus diesem Grund wird im Schaft der Referenzelektrode eine Öffnung oder ein Diaphragma angebracht. Um korrekte Messungen zu erhalten, müssen sich Indikator- und Referenzelektrode in derselben Lösung befinden (Mettler-Toledo AG 2007). Häufig werden Silber/Silberchlorid- oder Quecksilber/Quecksilberchlorid-Elektroden (sog. Kalomel-Elektroden) als Referenzelektroden eingesetzt. Letztere werden in der Ph.Eur. zwar exemplarisch genannt, aber nicht exklusiv zugelassen (Ph.Eur. 2013). Aus Gründen des Umweltschutzes verlieren Kalomel-Elektroden jedoch zusehends an Bedeutung (Sartorius AG 2013a).

Einstabmessketten

Heute werden in den meisten Fällen sog. Einstabmessketten verwendet, bei denen Indikator- und Referenzelektrode in einem Griffstück kombiniert sind. Der Schaft der Glaselektrode wird dabei von einem zweiten koaxialen Glasrohr umgeben. Der entstehende Zwischenraum enthält die Bezugslektrode, die über ein seitlich angebrachtes Diaphragma mit der Messlösung in Kontakt steht (Rücker, et al. 2008; ●Abb.21.2). Indikator- und Referenzelektrode einer Einstabmesskette haben demnach exakt dieselben Eigenschaften wie die entsprechenden separaten Elektroden. Der einzige Unterschied besteht darin, dass sie zur einfacheren Handhabung in einen Stab integriert wurden. Um die pH-Messungen weiter zu vereinfachen, enthalten viele Einstabmessketten darüber hinaus einen Temperatursensor, so dass auch Messungen mit gleichzeitiger Temperaturkompensation möglich sind.



○ **Abb. 21.2** Einstabmesskette mit innerer pH-Indikatorelektrode und äußerer Referenzelektrode (Rücker, et al. 2008)

Diaphragmatypen

Die Vielfalt unterschiedlicher Proben stellt auch ganz unterschiedliche Anforderungen an die Gestaltung der Elektroden, insbesondere an die Art des Diaphragmas der Referenzelektrode, das auf unterschiedliche Weise realisiert sein kann.

Keramikdiaphragma

Das Keramikdiaphragma ist die einfachste Verbindung zwischen Referenzelektrode und zu vermessender Probe. Es besteht aus einem porösen Keramikteil, das in den Glasschaft der Elektrode eingesetzt ist. Das poröse Keramikmaterial ermöglicht es, dass der Elektrolyt langsam aus der Elektrode austreten kann, ohne dabei jedoch völlig ungehindert herauszufließen zu können. Diese Art von Verbindung eignet sich sehr gut für Standardmessungen in wässrigen Lösungen. Allerdings hat dieses, wegen seiner einfachen Handhabung bei der Messung wässriger Lösungen wahrscheinlich meistverwendete Diaphragma einen großen Nachteil: Aufgrund der porösen Struktur kommt es leicht zur Verstopfung, insbesondere bei Suspensionen oder sehr viskosen Proben. Wenn der Elektrolyt nicht ungehindert fließen kann, sind jedoch keine Messungen mehr möglich, da das Referenzpotential nicht mehr stabil ist. Das gleiche Problem kann auftreten, wenn die innere

Elektrolytlösung der Referenzelektrode im Diaphragma auf die Probenlösung trifft und beide unter Bildung schwerlöslicher Salze miteinander reagieren, sodass das Diaphragma blockiert wird.

Schliffdiaphragma

Die Probleme des Keramikdiaphragmas bei der Messung von viskosen Proben und Suspensionen können durch Verwendung eines größeren Diaphragmas gelöst werden, das nicht so schnell verstopft und einfach zu reinigen ist. Eine solche Verbindung ist das Schliffdiaphragma. Es besteht aus einem geschliffenen Bereich des Elektrodenschafts, über den eine Hülse aus geschliffenem Glas oder Kunststoff geschoben werden kann. Der Elektrolyt tritt aus der Elektrode durch eine Öffnung aus, die von der Schliffglas- bzw. Kunststoffhülse bedeckt ist. Durch mehr oder weniger festes Anbringen der Hülse über dem Schliffbereich des Schafts kann der Elektrolytfluss aus dem Referenzelement reguliert werden. Gegenüber dem Keramikdiaphragma wird dadurch eine erheblich größere Fließgeschwindigkeit des Elektrolyts ermöglicht, was gerade bei der Messung in ionenarmen Medien vorteilhaft ist. Außerdem sind Schliffdiaphragmen gut zu reinigen, da die Hülse vollständig hochgeschoben und etwaige Verunreinigungen mit entmineralisiertem Wasser oder einem Tuch leicht aus dem Diaphragma entfernt werden können. (CAVE: die pH-Membran darf dabei nicht berührt werden!) Aufgrund dieser Eigenschaften sind Schliffdiaphragmen besonders für sehr viskose Proben sowie Suspensionen und Emulsionen geeignet.

Lochdiaphragma

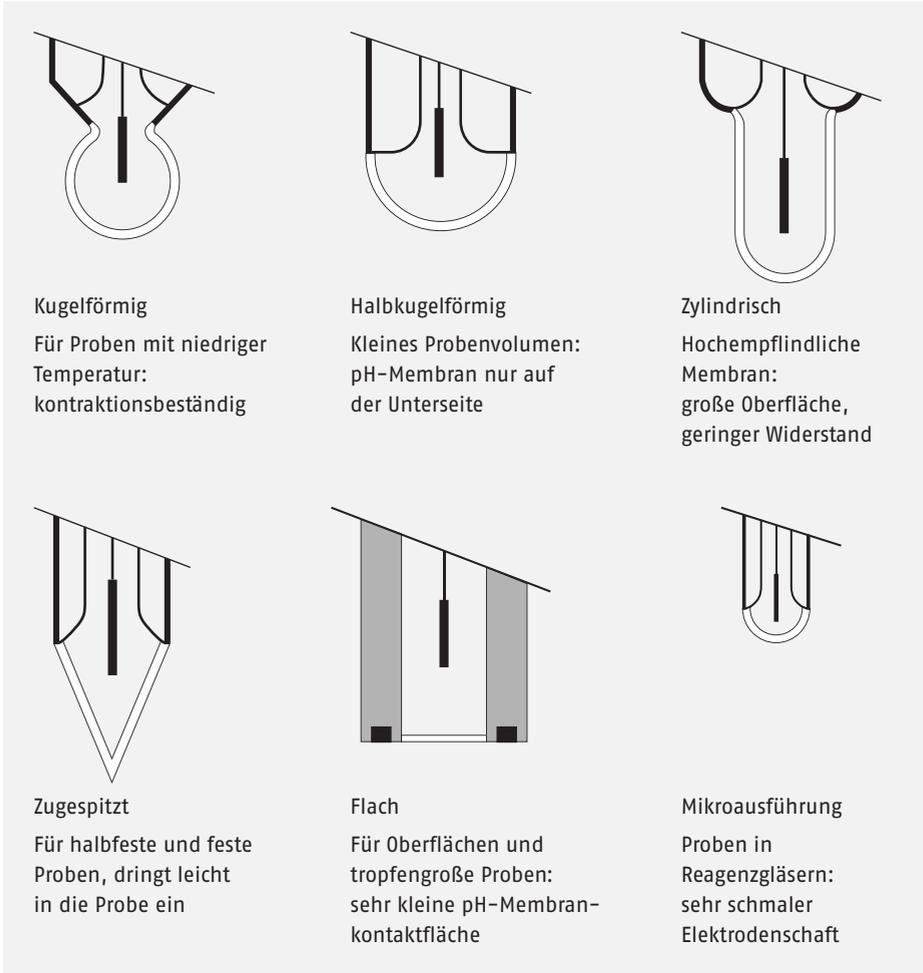
Der dritte Diaphragmatyp ist das Lochdiaphragma. Hierbei ist die Referenzelektrode völlig offen gegen die Umgebung und bietet einen ungehinderten Kontakt zwischen Referenzelektrolyt und Probenlösung. Dies ist nur möglich, wenn der Referenzelektrolyt ein Feststoffpolymerelektrolyt ist. Der Vorteil dieses Diaphragmas besteht darin, dass es selten verstopft. Für das Lochdiaphragma sind selbst sehr feststoffreiche oder grobdisperse Suspensionen kein Problem. Die Nachteile der Feststoffpolymerelektrolyte, die bei diesem Diaphragmatyp verwendet werden, sind langsamere Reaktionszeiten und ein geringer Elektrolytfluss. Dies bedeutet, dass die gemessenen Proben eine genügend hohe Ionenkonzentration aufweisen müssen, um stabile Messungen zu ermöglichen.

Membranformen

Je nach Verwendungszweck einer Elektrode kann deren pH-Glasmembran unterschiedliche Formen und Eigenschaften besitzen. Die wichtigsten Auswahlkriterien hierfür sind Konsistenz, Volumen und Temperatur der Probe, sowie der erforderliche Messbereich und die Ionenkonzentration der Probelösungen. In  Abb. 21.3 sind verschiedene Membranformen mit ihren Eigenschaften und empfohlenen Anwendungsbereichen dargestellt.

Voltmeter

Neben geeigneten Elektroden benötigt man für die pH-Messung ein hochpräzises Voltmeter, mit dem die Spannungsdifferenz zwischen Indikator- und Referenzelektrode ermittelt wird. Laut Ph. Eur. muss der Eingangswiderstand des Voltmeters mindestens 100-mal größer sein als jener der verwendeten Elektroden, da sonst an der Messzelle ein zu hoher Spannungsabfall eintritt (Ph. Eur. 2013). Die Empfindlichkeit des Geräts muss



• Abb. 21.3 Verschiedene Membranformen für pH-Elektroden (nach Mettler-Toledo AG 2007)

nach Arzneibuch mindestens 0,05 pH-Einheiten (mindestens 0,003 V) betragen. Diese Voraussetzungen werden von den meisten im Handel befindlichen pH-Metern erfüllt.

Berechnung des pH-Werts

Aus der gemessenen Potentialdifferenz zwischen der pH-empfindlichen Indikatorelektrode und der Referenzelektrode kann der pH-Wert entweder über eine Kalibriergerade bestimmt oder berechnet werden. Die Ph. Eur. verwendet für die Praxis eine empirische pH-Skala und setzt dabei den pH-Wert der Prüflösung in Relation zum pH-Wert einer Referenz-Pufferlösung. Der pH-Wert errechnet sich dabei nach folgender Gleichung:

$$pH = pH_S - \frac{\Delta E_X - \Delta E_S}{k}$$

| pH pH-Wert der untersuchten Probe | pH_S pH-Wert der Referenzlösung (Standard-Pufferlösung) | ΔE_X Gemessene Potentialdifferenz der Probe | ΔE_S Gemessene Potentialdifferenz der Referenzlösung (Standard-Pufferlösung) | k Temperaturabhängiger Faktor

▣ **Tab. 21.3** Wert des temperaturabhängigen Faktors k bei verschiedenen Temperaturen (Ph. Eur. 2013)

Temperatur [°C]	k [V]
15	0,0572
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0601
35	0,0611

Der temperaturabhängige Faktor k beschreibt die Änderung der Potentialdifferenz der Messkette in Volt bei Änderung der Aktivität der Hydroxonium-Ionen in der Lösung um eine pH-Stufe (Bracher, et al. 2013). Er ist in der Ph. Eur.-Monographie 2.2.3 für verschiedene Temperaturen angegeben (▣ Tab. 21.3). Die dort tabellierten Werte sind allerdings nur gültig, wenn das Potential der Indikatorelektrode exakt dem Nernstschen Gesetz gehorcht. Deshalb sollte k für jedes Messgerät bei den tatsächlichen Messbedingungen bestimmt werden, sofern nicht ohnehin Elektroden mit Temperaturfühler und automatischer Temperaturkompensation verwendet werden.

Kalibrierung

Glaselektroden zeigen meistens eine Abweichung vom idealen Nernstschen Verhalten. Aus diesem Grunde wird in der Ph. Eur. eine bestimmte Prozedur für die Kalibrierung vorgeschrieben: Die Apparatur wird mit der Kaliumhydrogenphthalat-Pufferlösung (primärer Referenzpuffer) und einer weiteren Pufferlösung mit anderem pH-Wert (vorzugsweise eine aus ▣ Tab. 21.4) eingestellt. Der abgelesene pH-Wert einer dritten Pufferlösung, deren pH-Wert zwischen den beiden Eichpunkten liegt, darf höchstens 0,05 pH-Einheiten von dem für diese Lösung angegebenen Wert abweichen.

▣ **Tab. 21.4** Referenz-Pufferlösungen der Ph. Eur. und ihre Änderung des pH-Werts in Abhängigkeit von der Temperatur

	Temperatur					$\frac{\Delta pH}{\Delta T} \left[\frac{1}{^\circ C} \right]$
	15 °C	20 °C	25 °C	30 °C	35 °C	
Kaliumtetraoxalat-Lösung (0,05 mol · l ⁻¹) C ₄ H ₃ KO ₈ · 2 H ₂ O	1,67	1,68	1,68	1,68	1,69	+0,001
Gesättigte Kaliumhydrogen- tartrat-Lösung (bei 25 °C) C ₄ H ₅ KO ₆			3,56	3,55	3,55	-0,0014
Kaliumdihydrogencitrat-Lösung (0,05 mol · l ⁻¹) C ₆ H ₇ KO ₇	3,80	3,79	3,78	3,77	3,76	-0,0022

▣ **Tab. 21.4** Referenz-Pufferlösungen der Ph. Eur. und ihre Änderung des pH-Werts in Abhängigkeit von der Temperatur (Fortsetzung)

	Temperatur					$\frac{\Delta pH}{\Delta T} \left[\frac{1}{^\circ C} \right]$
	15 °C	20 °C	25 °C	30 °C	35 °C	
Kaliumhydrogenphthalat-Lösung (0,05 mol · l ⁻¹) C ₈ H ₅ KO ₄	4,00	4,00	4,01	4,02	4,02	+0,012
Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung (0,025 mol · l ⁻¹) und Natriummonohydrogenphosphat-Lösung (0,025 mol · l ⁻¹) KH ₂ PO ₄ + Na ₂ HPO ₄	6,90	6,88	6,87	6,85	6,84	-0,0028
Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung (0,0087 mol · l ⁻¹) und Natriummonohydrogenphosphat-Lösung (0,0303 mol · l ⁻¹) KH ₂ PO ₄ + Na ₂ HPO ₄	7,45	7,43	7,41	7,40	7,39	-0,0028
Natriumtetraborat-Lösung (0,01 mol · l ⁻¹) Na ₂ B ₄ O ₇ · 10 H ₂ O	9,28	9,23	9,18	9,14	9,10	-0,0082
Natriumcarbonat-Lösung (0,025 mol · l ⁻¹) und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,025 mol · l ⁻¹) Na ₂ CO ₃ + NaHCO ₃	10,12	10,06	10,01	9,97	9,93	-0,0096
Gesättigte Calciumhydroxid-Lösung (bei 25 °C) Ca(OH) ₂	12,81	12,63	12,45	12,29	12,13	-0,034

Einfache Hand-pH-Meter

Für die Verwendung von einfachen, im Vergleich zu arzneibuchkonformen Laborgeräten vergleichsweise billigen pH-Metern, die ebenfalls im Apotheken-Fachhandel angeboten werden, liegen bisher keine validen Daten vor. Von einer umfassenden fachlichen Beurteilung dieser Geräte für den Betrieb in der Apotheke ist derzeit nichts bekannt (NRF 2013). Die Verwendung solcher einfachen Hand-pH-Meter für die Defekturanalytik kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

21.4.2 Methodenbeschreibung

Für die potentiometrische pH-Wert-Bestimmung verwendet man ein pH-Meter mit einer zur pH-Messung geeigneten pH-Elektrode. Die pH-Elektrode ist eine Messkette, an der sich, in Abhängigkeit vom pH-Wert der sie umgebenden Lösung, ein bestimmtes Potential aufbaut. Dieses Potential wird gegen eine Bezugslektrode gemessen, an der ein kon-

stantes Potential herrscht. Aus der Potentialdifferenz der beiden Elektroden wird der pH-Wert berechnet. Voraussetzung für genaue und reproduzierbare Messungen sind definierte Messbedingungen. Besonders wichtig sind hierbei eine konstante Temperatur und die Homogenität des Messmediums.

21.4.3 Eignung

Im Gegensatz zur Indikatormethode lassen sich mithilfe der Potentiometrie auch in trüben und/oder gefärbten Zubereitungen aussagekräftige pH-Wert-Bestimmungen durchführen. Zwar wäre die Messung mittels pH-Elektroden prinzipiell sogar unmittelbar im Produkt möglich, aus hygienischen Gründen ist ein solches Vorgehen jedoch nicht zu vertreten. Des Weiteren ist oft eine zusätzliche Probenvorbereitung erforderlich, so dass eine direkte Messung im Produkt schon aus diesem Grund ausscheidet. Letzteres ist insbesondere dann der Fall, wenn der Wasseranteil der Probe gering oder von einer lipophilen Phase umgeben ist, z. B. in Lösungen mit überwiegend nichtwässrigen hydrophilen Bestandteilen, Emulsionen oder Cremes. Häufig genügt allerdings bereits ein definierter Verdünnungsschritt, um derlei Systeme in einen potentiometrisch vermessbaren Zustand zu überführen. Wie bereits bei der Probenvorbereitung für die Indikatormessung erläutert (► Kap. 21.3.3) darf die Verdünnung nur mit entmineralisiertem (am besten CO₂-freiem) Wasser erfolgen, damit der gemessene pH-Wert ausschließlich durch die zu prüfende Zubereitung und nicht durch die Eigenschaften des Verdünnungsmediums bestimmt wird. Mit zunehmender Verdünnung nähert sich der gemessene pH-Wert in der Regel immer weiter dem Neutralbereich an. Die Aufstellung einer geeigneten Verdünnungsreihe ermöglicht es jedoch in vielen Fällen nach entsprechender Validierung auf die unverdünnte Probe zu extrapolieren (NRF 2013). Auch elektrolytarmer Zubereitungen lassen sich potentiometrisch mitunter nur schwer vermessen, da infolge einer geringen Ionenstärke stark streuende, schlecht reproduzierbare Werte erhalten werden. Um dies zu verhindern, können Zubereitungen mit zu geringer Ionenstärke Elektrolyte (z. B. einmolare Kaliumnitrat-Lösung) zugesetzt werden. Der Elektrolytzusatz verändert den pH-Wert in der Regel nicht, sondern führt lediglich zu einer Stabilisierung des Potentials. Unterschiedliche Zusatzmengen sollten demnach – von möglichen Verdünnungseffekten durch unterschiedliche Lösungsmittelmengen der Elektrolytlösung abgesehen – gleiche Messwerte ergeben.

Nicht potentiometrisch vermessbar sind alle jene Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die die Messung unmittelbar stören, beispielsweise indem sie mit dem Messelektrolyten der Elektrode in situ schwerlösliche Salze bilden, die das Diaphragma verstopfen (vgl. ► Kap. 21.4.1). Ähnliche Schwierigkeiten bereitet mitunter die Vermessung von Suspensionen, da auch hier die Partikel der dispersen Phase das Diaphragma verstopfen können. Während sich die in-situ-Salzbildung in der Praxis auch durch eine etwaige Probenvorbereitung nicht verhindern lässt, kann die Verstopfung des Diaphragmas bei Suspensionen ggf. durch eine Abtrennung der dispersen Phase vor der Messung (z. B. durch Filtration, Zentrifugation etc.) oder Verdünnung verhindert werden. Manche Zubereitungen lassen sich in der Praxis jedoch nur schwer in ihre unterschiedlichen Phasen trennen. Alternativ besteht die Möglichkeit der Wahl eines anderen Elektrodentyps, dessen Diaphragma eine geringere Verstopfungstendenz aufweist (vgl. ► Kap. 21.4.1).

Doch nicht nur bei Suspensionen, auch bei vielen anderen im Rahmen der Defekture hergestellten Darreichungsformen spielt die Wahl der Messelektrode eine wichtige Rolle. In einigen Fällen lässt sich durch die Wahl einer speziell für das zu vermessende System

geeigneten Messelektrode auch eine aufwendige Probenvorbereitung umgehen. Welche Elektrode geeignet ist, hängt in erster Linie von folgenden Produkteigenschaften ab: chemische Zusammensetzung (v. a. Wasseranteil), Homogenität, Viskosität, Temperatur und zu erwartender pH-Bereich. Besonderes Augenmerk erfordert die Auswahl bei wasserarmen, proteinreichen, viskosen Proben und bei Proben mit geringer Leitfähigkeit, da hier bei der Verwendung von Allzweck-Glaselektroden verschiedene Fehlerquellen auftreten. Bei manchen Proben spielt auch die Zeit zwischen Probenahme und Messung eine entscheidende Rolle. Zum Beispiel ändern manche alkalische Proben mit geringer Pufferkapazität ihren pH-Wert relativ rasch infolge einer CO_2 -Aufnahme aus der Luft (Sartorius AG 2013a). Im Allgemeinen werden in Abhängigkeit von den Eigenschaften der zu vermessenden Zubereitung folgende Elektroden empfohlen:

Wässrige Lösungen: Einfache pH-Elektroden sind für Routinemessungen wässriger Lösungen völlig ausreichend. Die Vorteile der einfachen pH-Elektrode sind der unkomplizierte Gebrauch und die große Robustheit. Die Elektroden bestehen gewöhnlich aus Glas und verfügen über ein Keramikdiaphragma (vgl. ►Kap. 21.4.1).

Emulsionen und Cremes: Für Emulsionen sind Elektroden mit Schliffdiaphragma am besten geeignet. Ein Schliffdiaphragma ist wenig verstopfungsanfällig und bietet der Probe gleichzeitig einen großen Kontaktbereich (vgl. ►Kap. 21.4.1). Wenn die Verbindung dennoch verstopft, kann sie problemlos gereinigt werden. Hierfür muss lediglich die Schliffhülse von der Verbindung hochgeschoben und die Öffnung gesäubert werden. Da Elektroden mit Schliffdiaphragma über einen großen Kontaktbereich zwischen dem Referenzelektrolyt und der Probelösung verfügen, eignen sie sich auch für Proben, die instabile Signale erzeugen.

Suspensionen: Die Verwendung von pH-Elektroden mit Keramikdiaphragmen für die Vermessung von Suspensionen ist mitunter etwas heikel, da das Risiko für eine Verstopfung des Diaphragmas relativ hoch ist. In solchen Fällen ist eine pH-Elektrode mit einem Lochdiaphragma zu empfehlen, die über einen Feststoffpolymer-Referenzelektrolyt verfügt. Bei dieser Elektrode hat der Schaft eine Öffnung, die einen direkten Kontakt zwischen Elektrolyt und Probe erlaubt (vgl. ►Kap. 21.4.1).

Halbfeste oder feste Proben: Nahezu feste Proben mit extrem hoher Viskosität (sehr feste Gele o. ä.) können nicht mit normalen pH-Elektroden gemessen werden, da sie für den beim Einführen in die Probe entstehenden Druck nicht ausgelegt sind. Hierfür sind spezielle Elektroden erforderlich, die leicht in die Proben eindringen. Dabei muss es die Membranform nicht nur ermöglichen, die Elektrode mit Kraft in die Probe zu drücken, sie muss darüber hinaus auch eine ausreichend große Kontaktfläche zur Probe bieten. Diese Voraussetzungen werden beispielsweise von Elektroden mit zugespitzter Membranform erfüllt (vgl. ►Kap. 21.4.1).

Kleine Probenvolumina: Manchmal müssen sehr kleine Probenvolumina gemessen werden, die nicht einmal den untersten Bereich einer pH-Elektrode umschließen. Diese Art von Messungen können nur mit einer flachen pH-Elektrode durchgeführt werden. Derartige Elektroden benötigen zur Messung des pH-Werts nur eine Oberfläche. Hierbei wird die flache pH-Elektrode direkt auf die Oberfläche bzw. den Flüssigkeitstropfen gestellt, so dass die Probenflüssigkeit über die Oberfläche der ebenen Membran verteilt wird.

Aus nachvollziehbaren Gründen wird es für viele Apotheken nicht akzeptabel sein, für jede Darreichungsform die am besten geeignete Spezialelektrode anzuschaffen. Die obigen Ausführungen sind daher lediglich als Handreichung zu verstehen, die es der Apotheke ermöglichen sollen, die für das individuelle Defekturaufkommen am häufigsten passende Elektrode auszuwählen. So wie sich durch eine entsprechende Elektrodenauswahl evtl. eine aufwendige Probenvorbereitung umgehen lässt, kann natürlich im Umkehrschluss in bestimmten Fällen, das Fehlen einer ideal geeigneten Messelektrode durch eine entsprechende Probenvorbereitung kompensiert werden.

Aus den vorausgehenden Ausführungen wird deutlich, dass die potentiometrische pH-Wert-Bestimmung bei entsprechender Probenvorbereitung und Wahl der passenden Messelektrode einen sehr breiten Anwendungsbereich aufweist und ein breites Spektrum an Darreichungsformen abdeckt. In der Praxis ist daher eine Vielzahl von Defekturarzneimitteln für eine potentiometrische Untersuchung geeignet. Bei Defekturarzneimitteln, die im Hinblick auf die potentiometrische pH-Messung bekanntermaßen Schwierigkeiten bereiten können (niedriger Wasseranteil, disperse Systeme, hohe Viskosität) sollte allerdings grundsätzlich eine Validierung der Methode erfolgen, wobei die Probenvorbereitung ggf. mit einzubeziehen wäre.