



Praxishilfe: Festlegung der Spezifikationsgrenzen bei Defekturprüfungen

Analytische Prüfungen von Defekturen benötigen im Vorhinein festgelegte Spezifikationsgrenzen, damit die durchgeführten Prüfungen beurteilt und die hergestellten Defekturen durch den Apotheker freigegeben werden können. Stehen diese nicht in der Literatur zur Verfügung, lassen sich durch Wiederholungsmessungen mit mehreren herstellenden Personen individuell in der Apotheke eigene Spezifikationsgrenzen ermitteln.

Für einzelne standardisierte Rezepturen stehen Prüfanweisungen mit konkreten Grenzwerten zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Auch in den Vorschriften der NRF-Rezepturen selbst finden sich häufig Sollwerte für den pH-Wert oder die Dichte der hergestellten Rezepturartzeimittel. Tabelle 2 listet beispielhafte Defekturprüfungen auf, bei denen die Ermittlung von individuellen Spezifikationsgrenzen sinnvoll sein kann, da sich in der Literatur keine verlässlichen Werte finden lassen.

Tabelle 1: Prüfanweisungen der DAC-Anlage J

Prüfanweisungen von NRF-Rezepturvorschriften nach DAC-Anlage J

Chlorhexidindigluconat-Mundspüllösung (NRF 7.2.)
Hydrocortisonacetat-Suspension mit Lidocain HCl/ Dexpanthenol (NRF 7.14.)
2-Propanolhaltige Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Lösung (NRF 11.1.)
Hydroph. Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel (NRF 11.24.)
Hydroph. Betamethasonvalerat-Creme (NRF 11.37.)
Hydroph. Chlorhexidindigluconat-Creme (NRF 11.116.)
Viskose Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Lösung (NRF 11.132.)
Trichloressigsäure-Lösung (NRF 11.133.)
Propranolol-Lösung 5 mg/ml (NRF 11.142.)
Glucose-Lösung 250 mg/ml für oGTT (NRF 13.8.)
Amfetaminsulfat-Saft (NRF 22.4.)
Dexamfetaminsulfat-Tropfen (NRF 22.9.)
Methadonhydrochlorid-Lösung (NRF 29.1.)

Tabelle 2: Beispiele für Defekturprüfungen

Beispiele für Defekturprüfungen, bei denen keine Spezifikationsgrenzen verfügbar sein können
Dichte
pH
Brechungsindex
Speitbarkeit
Tropfenmasse

Näherungsweise kann die erlaubte Abweichung für die pH-Wertbestimmung bei Messung mit geeigneten pH-Indikatorstäbchen im Bereich von $\pm 0,5$ pH-Einheiten angesetzt werden und die Dichte im Bereich von $\pm 0,02$ g/ml. Eine individuelle Festlegung der Toleranzgrenzen in der Apotheke ist jedoch empfehlenswert. Auf diese Weise können Umgebungsbedingungen und Anwenderspezifische Besonderheiten erfasst werden.

Vorgehen zur Festlegung von Spezifikationsgrenzen

Für die Festlegung der Spezifikationsgrenzen wird eine ausreichende Anzahl von Messwerten benötigt, die aus verschiedenen Herstellungsansätzen generiert werden. Idealerweise werden diese von mindestens zwei herstellenden Personen an unterschiedlichen Tagen gewonnen. Auf diese Weise fließen Umgebungseinflüsse und die Einflüsse des Personals in die Ermittlung der Daten mit ein. Dies führt dazu, dass die Messwerte keine Momentaufnahme abbilden, sondern robust genug sind, um damit sinnvolle Freigabeentscheidungen treffen zu können.

Festlegung der Spezifikationsgrenzen:

- **Herstellende Personen:**
mindestens zwei unterschiedliche Personen
- **Herstellungsansätze:**
mindestens drei Ansätze an zwei Arbeitstagen
- **Anzahl an Messungen:**
mindestens zwei Analytiker an zwei Arbeitstagen, je drei Messwerte



Praxishilfe: Festlegung der Spezifikationsgrenzen bei Defekturprüfungen

Beispiel für die Planung der Grenzwertbestimmung einer Prüfung:

- 3 Messwerte von Analytiker 1 von Herstellung 1 (von Analytiker 1 an Tag 1)
- 3 Messwerte von Analytiker 2 von Herstellung 1 (von Analytiker 1 an Tag 1)
- 3 Messwerte von Analytiker 1 von Herstellung 2 (von Analytiker 2 an Tag 2)
- 3 Messwerte von Analytiker 2 von Herstellung 2 (von Analytiker 2 an Tag 2)
- 3 Messwerte von Analytiker 1 von Herstellung 3 (von Analytiker 1 an Tag 2 oder anderer Tag)
- 3 Messwerte von Analytiker 2 von Herstellung 3 (von Analytiker 1 an Tag 2 oder anderer Tag)

Hieraus ergeben sich 18 Messwerte, die bereits ein gutes Fundament für eine verlässliche Ermittlung von belastbaren Daten liefern. Selbstverständlich kann die Anzahl der Proben individuell erweitert werden und die Herstellungstage müssen nicht auf einander folgen. Vielmehr kann auch die Ermittlung der Messwerte im Nachgang von Rezepturerstellungen mit der gleichen Zusammensetzung erfolgen. Dies kann ohne großen Aufwand genutzt werden, um Messwerte mit zwei verschiedenen Personen zu generieren.

Aus den Messwerten werden anschließend der Mittelwert und die Standardabweichung als Maß für die Streuung der Messwerte berechnet. Die Berechnung der Grenzwerte kann mit Hilfe der dreifachen Standardabweichung erfolgen. Die beiden Größen lassen sich am einfachsten mit EXCEL® über die Funktionen „MITTELWERT“ und „STABW“ berechnen.

Statistische Grundlagen der Standardabweichung

Die Standardabweichung (σ) ist vereinfacht ausgedrückt die Streubreite der einzelnen Messwerte vom Mittelwert. Unter der Annahme, dass die Messwerte einer Normalverteilung (Gaußsche Glockenkurve) entsprechen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein zufälliger Messwert im Bereich der einfachen Standardabweichung ($\pm 1 \sigma$) befindet 68,3 %, in den Grenzen der dreifachen Standardabweichung ($\pm 3 \sigma$) bei 99,7 %. Daher hat sich die Berechnung von Grenzwerten auf Basis der dreifachen Standardabweichung etabliert.

Beispiel für die Messung des pH-Werts bei halbfesten Zubereitungen im Defekturmaßstab

Im nachfolgenden Beispiel wurde der pH-Wert einer hydrophilen Harnstoff-Creme potentiometrisch mit einer pH-Elektrode zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt:

Tabelle 3: Beispiel-Messwerte einer hydrophilen Harnstoff-Creme mittels pH-Meter

4,216	4,185	4,251	4,168	4,180	4,421	Mittelwert: 4,211
4,199	4,189	4,178	4,261	4,199	4,228	Standardabweichung: 0,080
4,112	4,204	4,236	4,338	4,185	4,041	3-fache Standardabweichung: 0,241

Berechnung der Spezifikationsgrenzen:

Mittelwert \pm 3-fache Standardabweichung = $4,211 \pm 0,241 \rightarrow 3,969 - 4,452$ bzw. gerundet: **4,0 – 4,5**



Anzahl der Prüfmuster bei einer Defekturprüfung

In der DAC-Anlage J findet sich eine Erläuterung, wie viele Prüfmuster innerhalb der hergestellten Defektur analysiert werden sollten.

Die Anzahl ergibt sich aus der Chargengröße n gemäß der folgenden Formel: $0,4 * \sqrt{n}$

Bei 20 Zubereitungen, ergibt sich daraus beispielsweise 1,788, demnach wären 2 Prüfmuster zu kontrollieren. Bei 50 Zubereitungen sind es 3 und bei 100 Zubereitungen 4 Prüfmuster.

Vorlagen für die Defekturprüfung

Seitens der Bundesapothekerkammer ist ein Beispiel-Prüfprotokoll für Defekturarzneimittel abrufbar unter <https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/herstellung/>.

Fazit

Die Etablierung von Spezifikationsgrenzen für Defekturprüfungen erfordert eine gewisse Vorbereitung durch die Sammlung von Messergebnissen. Durch das Abbilden von verschiedenen Variablen wie die herstellenden Personen und verschiedene Zeitpunkten lassen sich aber in kurzer Zeit belastbare Spezifikationen ableiten.

Quellen

Ziegler, A., Defektur, Deutscher Apotheker Verlag, 2014.

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC)/Neues Rezeptur Formularium, DAC-Anlage J, 2018/2

Lozan, J., Kausch H., Angewandte Statistik für Naturwissenschaftler, Wissenschaftliche Auswertungen, 2004.