

Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

– Anwendungsbeispiel zu den Leitlinien –

Stand der Revision: 14.11.2006

Leitlinie:

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Die Anweisung beschreibt das Verfahren der rezepturmäßigen Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge. Sie umfasst die Herstellung wässriger und ölicher Augentropfen, von Augenwässern sowie halbfesten Zubereitungen.

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Verfahrensanweisung. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsübersicht

VERFAHRENSANWEISUNG

Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

ERLÄUTERUNGEN

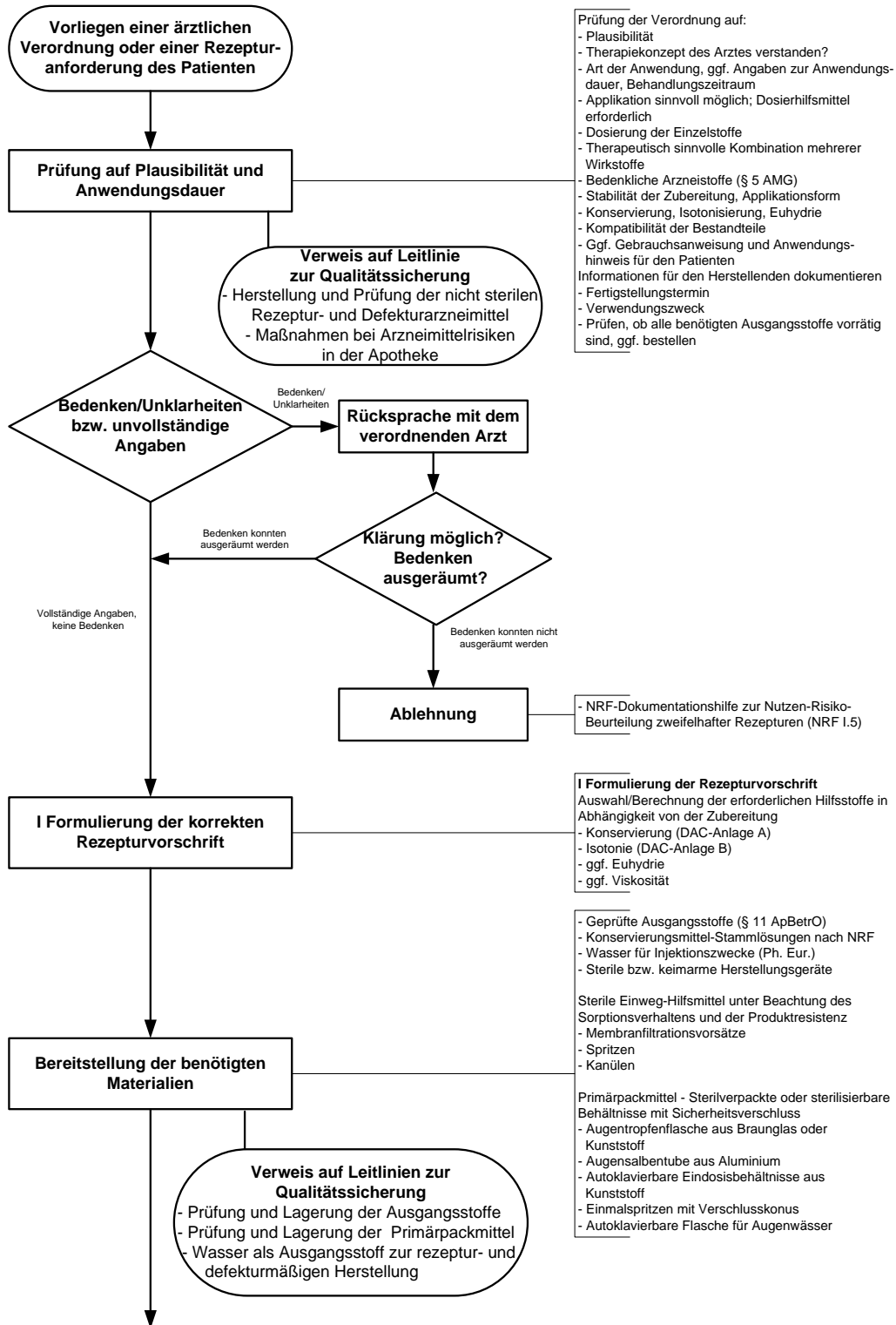
- I Formulierung der Rezepturvorschrift
- II Arbeitsschutzmaßnahmen
- III Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen nach Ph. Eur.
- IV Schwebstofffreiheit
- V Konservierung
- VI Isotonisierung
- VII Euhydrie – annähernd physiologischer pH-Wert
- VIII Viskositätserhöhung
- IX Hygiene am Arbeitsplatz
- X Personalhygiene
- XI Herstellung der Augentropfen und Augenbäder durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter
- XII Herstellung nicht konservierter Augentropfen und Augenbäder als Einzeldosis
- XIII Glycerolisch-wässrige und glycerolische Augentropfen
- XIV Ölige Augentropfen
- XV Membranfilter-Integritätstest (Bubble-Point-Test)
- XVI Herstellung halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge
- XVII Suspensions-Augentropfen und –salben
- XVIII Wasser für Injektionszwecke
- XIX Inprozess- und Endproduktkontrolle
- XX Aufbrauchsfrist
- XXI Primärpackmittel
- XXII Kennzeichnung
- XXIII Hilfsmittel/Literatur
- XXIV Auswahl gängiger Konservierungsmittel
- XXV Auswahl geeigneter Packmittel
- XXVI Empfehlungen einer Liste zu erstellender Standardarbeitsanweisungen

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

VERFAHRENSANWEISUNG

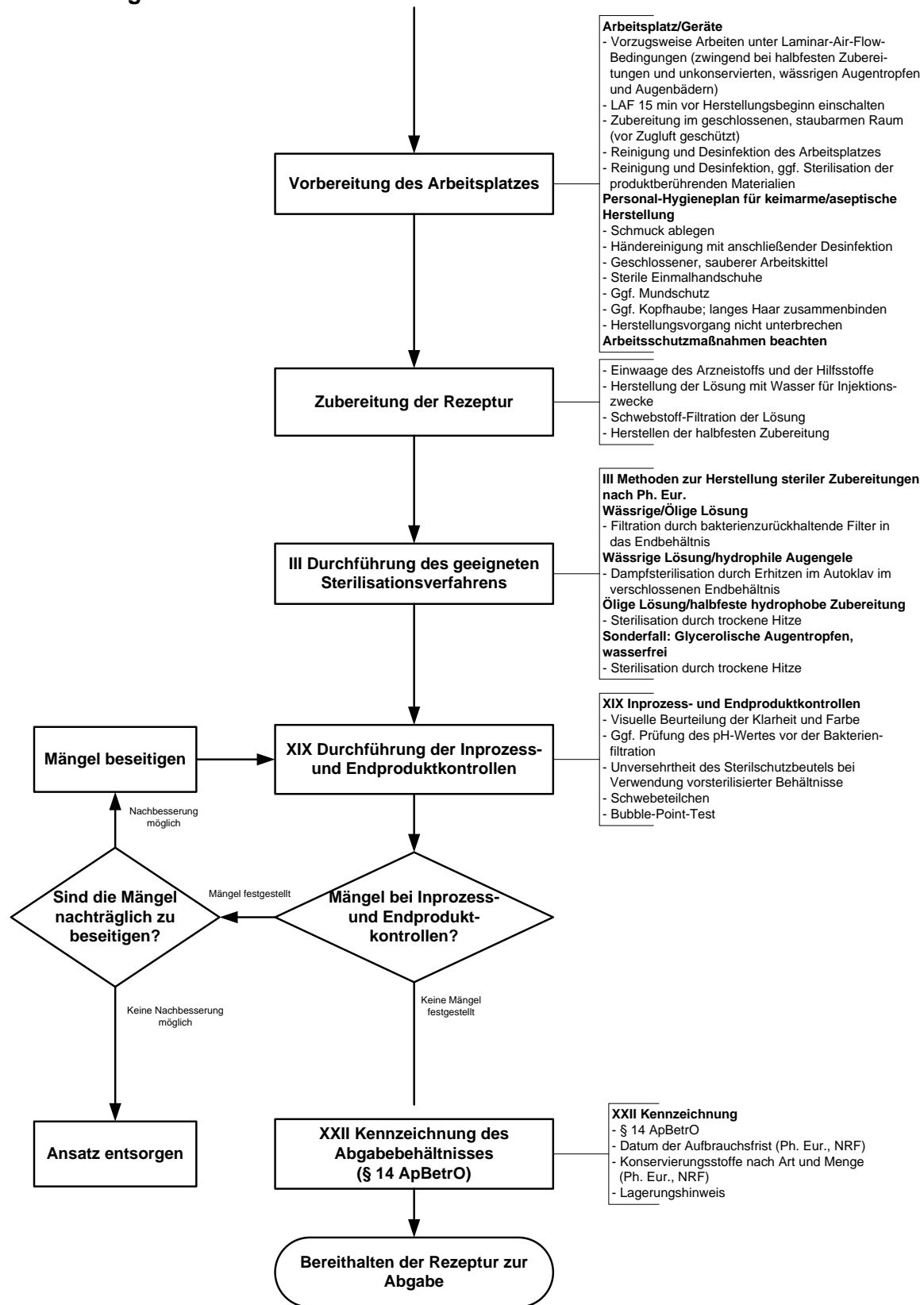
Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge



■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Fortsetzung



ERLÄUTERUNGEN

I Formulierung der Rezepturvorschrift

Die ärztliche Verordnung enthält in der Regel neben dem Arzneistoff und dessen Konzentration keine weiteren Angaben zur Herstellung. Unter Berücksichtigung der Qualitätsanforderungen des Arzneibuchs sind bei der Erstellung der korrekten Formulierung der Rezepturvorschrift weitere Aspekte zu beachten:

- Sterilität
- Schwebstofffreiheit
- Hydrophilie / Hydrophobie
- Konservierung
- Annähernde Isotonisierung
- Ggf. Viskositätserhöhung
- Ggf. Euhydrie

Alphabetische Literaturauswahl für die Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge (siehe auch Kapitel XXIII „Hilfsmittel/Literatur“)

- Apothekenrezeptur und -defektur (3)
- Deutscher Arzneimittel-Codex (4)
- Hagers Handbuch (5)
- Monographien für Standardzulassungen (13)
- Neues Rezeptur-Formularium (6)
- NRF/SR Standardisierte Rezepturen (12)
- Ophthalmika (7)
- Tabellen für die pharmazeutische Praxis (8)

II Arbeitsschutzmaßnahmen

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“.

Zur Beurteilung der Gefährdung bei der Herstellung von Augentropfen können die Rezepturstandards 10, 11 und 12 der Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken verwendet werden (15).

III Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen nach Ph. Eur.

Zubereitungen zur Anwendung am Auge sind durch Sterilfiltration oder Hitzesterilisation zu entkeimen. Sofern diese Methoden nicht anwendbar sind, muss unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden (siehe Kapitel XVI) (eine Übersicht zur Sterilisation von Stoffen siehe (8)).

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Arzneiform	Sterilisationsverfahren	Besonderheiten
Wässrige Augentropfen und Augenbäder	Dampfsterilisation mit gesättigtem Wasserdampf (Erhitzen im Autoklav) im Endbehälter: 121 °C / 15 min	Nur für thermostabile Rezepturen geeignet.
	Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter, mit sterilem Filtrationsvorsatz und hydrophilem Membranfilter (0,22 µm Porenweite)	Auch für thermolabile Arznei- und Hilfsstoffe geeignet.
Ölige Augentropfen	Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter, mit sterilem öleresistentem Filtrationsvorsatz und hydrophobem Membranfilter aus Fluorpolymer (0,22 µm Porenweite)	Für thermolabile Rezepturen geeignet. Mittel bis niedrig viskose ölige Grundlagen sind filtrierbar.
	Sterilisation der Zubereitung oder der öligen Grundlage durch trockene Hitze (Trockenschrank): 160 °C / 2 Stunden oder 180 °C / 30 min	Nur für thermostabile Rezepturen geeignet.
Hydrophile Augengele	Dampfsterilisation mit gesättigtem Wasserdampf (Erhitzen im Autoklav) im Endbehälter: 121 °C / 15 min	Nur für thermostabile Rezepturen geeignet.
Hydrophobe Augensalben	Sterilisation durch trockene Hitze (Trockenschrank): 160 °C / 2 Stunden oder 180 °C / 30 min	Nur für thermostabile Rezepturen geeignet.

Die Herstellung durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter wird in Kapitel XI beschrieben. Für die anderen Sterilisationsverfahren (Dampfsterilisation und Hitzesterilisation) gelten die Vorschriften des Ph. Eur. (14).

IV Schwebstofffreiheit

Augentropfen-Lösungen und Augenbäder müssen praktisch klar und frei von Schwebstoffen sein. Werden Augentropfen durch Sterilfiltration hergestellt, wird gleichzeitig Schwebstofffreiheit erreicht. Lösungen, die im Autoklav sterilisiert werden, müssen vorher filtriert werden, um Fremdpartikel zu entfernen. Hierzu werden häufig Membranfilter der Porenweite 0,45 µm verwendet, die zugleich zur Keimreduktion beitragen.

V Konservierung

Grundsätzlich sind wasserhaltige Zubereitungen zur Anwendung am Auge in Mehrdosenbehältnissen zu konservieren. Eine zusätzliche Konservierung ist nicht erforderlich, wenn die Zubereitung aufgrund der Zusammensetzung bereits ausreichende, antimikrobielle Eigenschaften hat, z. B. Polyvidon-Iod-Augentropfen NRF 15.13.

Anforderungen an das Konservierungsmittel:

- Kompatibel mit den Bestandteilen der Zubereitung
- Rasche Wirksamkeit (Keimabtötung möglichst innerhalb einer Stunde)
- Wirksamkeit innerhalb eines großen pH-Bereichs
- Optimale Verträglichkeit für den Patienten
- Chemische Stabilität innerhalb des Anwendungszeitraums

Wichtige Hinweise für die richtige Auswahl des Konservierungsmittels enthält **Anlage A des DAC „Angaben zur Konservierung von Augentropfen“**. Für zahlreiche ophthalmologische Arzneistoffe sind geeignete Konservierungsmittel einschließlich des isotonisierenden Zusatzes vorgeschlagen.

Die Einwaage kleiner Mengen Konservierungsmittel wird durch die Verwendung konzentrierter Stammlösungen erleichtert. Entsprechende Herstellungsvorschriften sind im NRF-Kapitel „Stammzubereitungen“ vorhanden. Zur Auswahl geeigneter Konservierungsmittel siehe Kapitel XXIV.

Nicht konserviert werden dürfen Zubereitungen, die zur Anwendung am verletzten oder operierten Auge bestimmt sind, und wenn eine Unverträglichkeit gegenüber dem Konservierungsmittel durch den Anwender besteht. Sie sind vorzugsweise in Einzeldosisbehältnissen abzupacken. In Ausnahmefällen können Mehrdosenbehältnisse verwendet werden, wenn die Füllmenge entsprechend reduziert wird.

VI Isotonisierung

Um Schmerz- und Reizerscheinungen am Auge zu minimieren, sollten wässrige Augentropfen, -bäder und -gele dem osmotischen Druck der Tränenflüssigkeit angeglichen werden. Dieser entspricht dem einer 0,9-%igen Natriumchlorid-Lösung. Hypertone Lösungen verträgt das Auge besser als hypotone Lösungen, da die Augentropfen durch die Tränenflüssigkeit rasch verdünnt werden. Augentropfen werden im Bereich osmotischer Wirksamkeit entsprechend einer 0,7- bis 1,4-%igen Natriumchloridlösung toleriert. Viskositätserhöhende Hilfsstoffe (Polymere) und niedrig konzentrierte Konservierungsmittel tragen in der Regel nicht zur Tonizität bei und können vernachlässigt werden.

Die Menge des erforderlichen Isotonisierungszusatzes kann nach verschiedenen Verfahren berechnet werden:

- Berechnung der Natriumchloridäquivalente (E-Wert), Aqua-ad-Methode (7, 8)
- Anwendung von Nomogrammen (7)
- Berechnung über die Gefrierpunktserniedrigung der Arznei- und Hilfsstoffe (**DAC Anlage B „Angaben zur Isotonisierung“**)

VII Euhydrie – annähernd physiologischer pH-Wert

Euhydrie ist die unter Berücksichtigung anwendungs- und arzneistoffspezifischer Faktoren bestmögliche Annäherung des pH-Wertes wässriger Augentropfen, -bäder und -gele an den pH-Wert der Tränenflüssigkeit von etwa 7,4. Der weitgehend reizfreie Toleranzbereich des gesunden Auges liegt im pH-Bereich von 7,3 bis 9,7. Zubereitungen mit einem pH-Wert kleiner 6,6 und größer 10,5 verursachen Schmerzen.

Die begrenzte Pufferkapazität der Tränenflüssigkeit kann die meist schwach saure Reaktion der Arzneistoffe häufig ausreichend kompensieren. Ist die Einstellung der Euhydrie dennoch erforderlich, ist darauf zu achten, dass sich das Puffersystem der Tränenflüssigkeit rasch wieder auf den pH-Wert 7,4 stabilisiert. Geeignet sind pH-aktive Hilfsstoffe, z. B. verdünnte Säuren oder Laugen. In Ausnahmefällen können schwache Puffersysteme verwendet werden. Die Pufferkapazität der Augentropfen muss jedoch in jedem Fall geringer sein als die der Tränenflüssigkeit.

Nützliche Hinweise

zur Einstellung der Euhydrie, der pH-Werte wässriger Arzneistofflösungen und eine Auswahl geeigneter Hilfsstoffe sind in den Tabellen für die pharmazeutische Praxis (8) und im AB/DDR.

VIII Viskositätserhöhung

Viskositätserhöhende Hilfsstoffe verlängern die Kontaktzeit zwischen Arzneistoff und Auge. Die manuelle Bakterienfiltration ist bis zu einer Viskosität von etwa 10 mPa · s möglich, zum Beispiel bei Zusatz von Hydroxyethylcellulose 400 in 0,5-%iger Konzentration. Der Zusatz entsprechender Hilfsstoffe erfolgt in Ausnahmefällen und auf ärztliche Verordnung.

IX Hygiene am Arbeitsplatz

Zubereitungen zur Anwendung am Auge sollten vorzugsweise unter Laminar-Air-Flow-Bedingungen (LAF) hergestellt werden. Steht ein LAF nicht zur Verfügung, muss die Zubereitung in einem staubarmen, geschlossenen Raum durchgeführt werden. Es empfiehlt sich, hierfür einen speziellen Arbeitsbereich einzurichten. Während der Herstellung sollen sich nur die beteiligten Personen im Raum aufhalten (9).

Die Herstellung halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge und die Herstellung nicht konservierter Augentropfen und Augenbäder ist ohne LAF problematisch.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Maßnahmen für aseptisches / keimarmes Arbeiten:

- Sorgfältige Reinigung und Desinfektion der Arbeitsfläche
- Sorgfältige Reinigung und Desinfektion der produktberührenden Herstellungsgeräte
- Vermeidung von Zugluft (geschlossener Raum)
- Zur Verminderung der Ausgangskeimzahl ausschließlich gereinigte Geräte verwenden; Bechergläser, Glasstäbe, Löffel und Spatel in Aluminiumfolie verpacken, im voraus im Trockenschrank sterilisieren und verpackt lassen
- Kontamination durch den Rezeptar vermeiden, siehe Kapitel X „Personalhygiene“
- LAF mindestens 15 Minuten vor Herstellungsbeginn einschalten
- Regelmäßige Wartung und Pflege des LAF sicherstellen (Dokumentation)

X Personalhygiene

Die Zubereitung steriler Rezepturen setzt voraus, dass der Rezeptar entsprechende Hygienemaßnahmen beachtet. Die Durchführung der erforderlichen Maßnahmen muss schriftlich in einem Hygieneplan festgelegt werden (9).

Vorkehrungen zur Vermeidung der Kontamination mit Mikroorganismen durch den Rezeptar (10):

- Keine Herstellung steriler Arzneimittel durch Mitarbeiter mit Infektionskrankheiten
- Saubere Kittel für den Herstellungsbereich
- Geschlossener Kittel, herausragende Kleidungsstücke, z. B. am Handgelenk, vermeiden
- Schmuck, z. B. Armbanduhr, ablegen
- Zurückbinden langer Haare, ggf. Kopfhaube tragen
- Sorgfältige Reinigung mit Wasser und Waschlotion, Trocknen und anschließende Desinfektion der Hände
- Sterile Einmalhandschuhe und sterile Greifwerkzeuge, z. B. Pinzette, bereithalten, wenn sterile Materialien berührt werden müssen, die mit dem Arzneimittel in Kontakt kommen (6) und wenn unter Laminar-Flow hergestellt wird
- Herstellungsvorgang nicht unterbrechen

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

XI Herstellung der Augentropfen und Augenbäder durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter

Um die Ausgangskeimzahl möglichst niedrig zu halten und für das Endprodukt Sterilität zu gewährleisten, ist auf die hygienische Arbeitsweise zu achten (siehe Kapitel IX und X). Sterile Einmal-Filtereinheiten und -Kanülen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Benötigte Geräte

- Einmalspritze, 10-ml mit Luer-Ansatz
- Sterile Einmal-Filtereinheit mit hydrophilem bzw. hydrophobem Membranfilter (Porenweite 0,22 µm)
- Sterile Einmalkanüle (für ölige Augentropfen möglichst weitlumige, kurze Kanüle verwenden)
- Steriles Packmittel
- Desinfektionsmittel

Arbeitsschritte (3, 6, 10)

1. Desinfektion des Arbeitsplatzes
2. Händereinigung (siehe Kapitel X des Kommentars)
3. Chirurgische Händedesinfektion
4. Herstellung der Lösung (Arzneistoff, ggf. Hilfsstoffe, Wasser für Injektionszwecke)
5. Lösung in eine sterile Spritze aufziehen
6. Sterile Filtereinheit mit Membranfilter auf Spritze aufschrauben
7. Sterile Kanüle auf Filtervorsatz aufstecken

8. Abfüllung

bei Verwendung steril verpackter Augentropfenflaschen Einstichstelle der Sterilschutzfolie mit Isopropylalkohol 70% (V/V) desinfizieren; mit der Kanüle Sterilschutzfolie durchstechen und Lösung mit sanftem Druck in das Behältnis filtrieren; ohne die Schutzfolie vorher zu entfernen; mit der Kanüle das Behältnis nicht berühren, Behältnis mit dem Tropfverschluss verschrauben; Sterilschutzfolie entfernen

XII Herstellung nicht konservierter Augentropfen und Augenbäder als Einzeldosis

Augentropfen bzw. Augenbäder, die zur Anwendung am verletzten Auge oder für chirurgische Eingriffe bestimmt sind, dürfen nicht konserviert werden. Hinweise zur Herstellung und Abpackung nicht konservierter Augentropfen beschreibt das NRF in Kapitel I.8.1.2. „Unkonservierte, wässrige Augentropfen“ (6).

XIII Glycerolisch-wässrige und glycerolische Augentropfen

Glycerol-Augentropfen werden als Osmotikum angewendet. Viskositätsbedingt lassen sie sich nur bis zu einer begrenzten Konzentration nach dem manuellen Verfahren bakterienfrei filtrieren. Ist ein anderes Sterilisationsverfahren erforderlich, ist zu beachten, dass die Wirksamkeit der Methode vom Glycerol-Wasser-Verhältnis abhängig ist. Die richtige Auswahl der Methode und der Sterilisationsbedingungen wird nach der folgenden Tabelle getroffen (siehe NRF Kapitel 1.8 „Allgemeine Hinweise“).

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Zusammensetzung	Sterilisationsverfahren und -bedingungen	Besonderheiten
Niedrig konzentrierte wässrige Glycerol-Augentropfen bis 80 % Glycerolanteil	Dampfsterilisation mit gesättigtem Wasserdampf 121 °C / 15 min	Um die Sterilität zu gewährleisten, ist mindestens 20 % Wasseranteil erforderlich. Bei Sterilisation durch trockene Hitze besteht Explosionsgefahr!
Glycerol-Augentropfen 85 %	Dampfsterilisation mit gesättigtem Wasserdampf – Validierung	Keine Autoklavierung unter Standardbedingungen möglich! Siehe „Allgemeine Hinweise“ NRF I.8. Bei Sterilisation durch trockene Hitze besteht Explosionsgefahr!
Glycerol-Augentropfen, wasserfrei	Sterilisation durch trockene Hitze (Trockenschrank) 160 °C / 2 Stunden 180 °C / 30 min	Behältnisse aus Kunststoff sind nicht geeignet.

XIV Ölige Augentropfen

Im Gegensatz zu wässrigen Augentropfen entfällt bei öligen Augentropfen die Einstellung der Isotonie und Euhydrie. Der Zusatz eines Konservierungsmittels ist nicht zwingend erforderlich, da die mikrobielle Anfälligkeit sehr gering ist. Als Grundlage für ölige Augentropfen kommen Öle verschiedener Viskositäten in Frage. Hinweise hierzu beschreibt das NRF in Kapitel I.8.2. „Ölige Augentropfen“.

XV Membranfilter-Integritätstest (Bubble-Point-Test)

Die Funktionsfähigkeit des Membranfiltersystems muss im Anschluss an die Bakterienfiltration geprüft werden, z. B. mit dem Bubble-Point-Test. Andere Methoden zur Prüfung der Unversehrtheit der Filter sind der Diffusionstest, der Druckhaltetest und der Forward-Flow-Test (11).

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Durchführung des Bubble-Point-Tests:

1. Spritze von der Filtereinheit trennen
2. Spritze bis zur 10-ml-Markierung mit Luft füllen (Kolbenstopfen zurückziehen)
3. Spritze wieder mit Filtereinheit verbinden
4. Kanülenspitze in ein mit Wasser gefülltes Becherglas tauchen
5. Kolbenstopfen soweit eindrücken, bis erstmals Luftblasen aus der Kanüle austreten
- 6a. **Membranfilter für wässrige Augentropfen ist intakt:** Luftblasen dürfen erst austreten, wenn die Luft durch Eindrücken des Kolbenstopfens auf weniger als 2 ml (2-ml-Markierung) komprimiert wurde.
- 6b. **Membranfilter für ölige Augentropfen ist intakt:** Luftblasen dürfen erst austreten, wenn die Luft durch Eindrücken des Kolbenstopfens auf weniger als 3 ml (3-ml-Markierung) Luft komprimiert wurde.

XVI Herstellung halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge

Rezepturmäßig können Grundlagen für Augensalben in Ausnahmefällen auch ohne LAF hergestellt werden (siehe NRF-Monographien: Einfache Augensalbe 15.19.; Emulgierende Augensalbe 15.20.). Hydrophobe Zubereitungen werden vor der Abfüllung durch trockene Hitze sterilisiert, hydrophile Augengele werden autoklaviert (siehe Kapitel III).

Die Sterilisation arzneistoffhaltiger halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge im Endbehältnis ist in der Regel nicht möglich. Daher muss die Zubereitung einer Emulsionsaugensalbe unter streng aseptischen Bedingungen im LAF durchgeführt werden. Die Arzneistofflösung wird analog der Herstellung von Augentropfen bakterien- und schwebstofffrei filtriert und unter aseptischen Bedingungen in die sterile Grundlage eingearbeitet.

XVII Suspensions-Augentropfen und -salben

Die strenge Begrenzung der Teilchengröße nach Arzneibuch ist für die rezepturmäßige Herstellung problematisch. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist die Herstellung von Suspensionen zur Anwendung am Auge in der Rezeptur in der Regel nicht empfehlenswert.

XVIII Wasser für Injektionszwecke

Um die Ausgangskeimzahl der eingesetzten Ausgangsstoffe möglichst niedrig zu halten, ist zur Herstellung wässriger Zubereitungen zur Anwendung am Auge grundsätzlich Wasser für Injektionszwecke zu verwenden. Es kann durch Destillation gewonnen oder als industriell hergestelltes Fertigprodukt bezogen werden. Bei Eigenherstellung muss die pharmazeutische Qualität des destillierten Wassers den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen. Das Verfahren ist in einer SOP zu dokumentieren. Durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen ist nachzuweisen, dass mit diesem Verfahren die geforderte Qualität des Wasser garantiert wird.

Es gilt:

- Arbeitshilfe „Wasser als Ausgangsstoff zur rezeptur- und defekturmäßigen Herstellung“

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

XIX Inprozess- und Endproduktkontrolle

Die Prüfung auf Sterilität nach Arzneibuch ist eine zerstörende Prüfung. Das Ergebnis liegt nicht sofort vor. Sie kann bei der rezepturmäßigen Herstellung daher nicht durchgeführt werden. Deshalb muss die Herstellung unter strengster Beachtung der Personal- und Arbeitsplatzhygiene erfolgen.

Inprozesskontrolle

- Visuelle Beurteilung der Klarheit und Farbe
- Ggf. Prüfung des pH-Wertes vor der Sterilfiltration
- Unversehrtheit des Sterilschutzbeutels bei Verwendung vorsterilisierter Behältnisse
- Bubble-Point-Test (siehe Kapitel XV)

Endproduktkontrolle

- Visuelle Beurteilung auf Schwebeteilchen mit Hilfe einer Lichtquelle in Anlehnung an die Prüfvorschrift der DAC-Probe 5 „Visuelle Prüfung auf Schwebeteilchen in Parenteralia“

XX Aufbrauchsfrist

Aufgrund von Stabilitätsproblemen spezieller Arzneistoffe oder eines erhöhten Infektionsrisikos für den Patienten kann sich die Aufbrauchsfrist der Zubereitung verkürzen (Hinweise zur Lagerung und Haltbarkeit entsprechender Rezepturen siehe Literaturliste Kapitel I). Maßgeblich für die Richtwerte der Aufbrauchsfristen sind anwendungstechnische und mikrobiologische Aspekte (6).

Zubereitung	Zeitraum der Verwendung nach Anbruch
Wässrige Augentropfen, konserviert bzw. mikrobiell nicht anfällig	4 Wochen (Ph. Eur., NRF)
Wässrige Augentropfen, unkonserviert, mikrobiell anfällig	24 Stunden (NRF), nur zur einmaligen Anwendung bestimmt (Ph. Eur.)
Ölige Augentropfen	4 Wochen (Ph. Eur., NRF)
Augenbäder, konserviert bzw. mikrobiell nicht anfällig	4 Wochen (Ph. Eur., NRF)
Augenbäder, unkonserviert, mikrobiell anfällig	24 Stunden (NRF)
Hydrophile Augengele, konserviert	4 Wochen (NRF)
Hydrophile Augengele, unkonserviert	24 Stunden (NRF)
Hydrophobe Augensalben	4 Wochen, analog Augentropfen und -gele

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

XXI Primärpackmittel

Die Behältnisse müssen die Sterilität der Zubereitungen zur Anwendung am Auge bis zum Anbruch gewährleisten. Mehrdosenbehältnisse sollten einen Originalitätsverschluss haben (Ph. Eur.), sodass der Inhalt nicht ohne Aufbrechen des Sicherheitsverschlusses entnommen werden kann. Das Material für die Behältnisse muss indifferent sein und besteht entweder aus lichtschützendem, eingefärbtem Glas (vorzugsweise Glasart I) oder aus Kunststoff (vorzugsweise Polyethylen niedriger Dichte, Ph. Eur.). Insbesondere bei der Abfüllung konservierungsmittelhaltiger Zubereitungen muss beachtet werden, dass das Konservierungsmittel an Verschlussmaterialien und Tropfeinrichtungen aus Elastomer-Materialien sorbiert werden kann und damit der Zubereitung entzogen wird. Eine Auswahl geeigneter Packmittel mit Angabe der maximalen Füllmenge sind in Kapitel XXV gelistet.

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

XXII Kennzeichnung

In der Apotheke hergestellte Arzneimittel müssen vor der Abgabe an den Patienten gemäß § 14 ApBetrO gekennzeichnet werden. Die Kennzeichnung muss gut lesbar und dauerhaft sein. Die Etiketten müssen mit schützender Folie überzogen werden.

Kennzeichnung der Rezepturarzneimittel (§ 14 ApBetrO):

- Name und Anschrift der Apotheke
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art der Anwendung
- Gebrauchsanweisung bei verschreibungspflichtigen Arzneistoffen (§ 2 Abs. 1 Nr. 6 der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Wirksame Bestandteile nach Art und Menge
- Herstellungsdatum
- Hinweis auf begrenzte Haltbarkeit

Darüber hinaus sollten bei der Kennzeichnung weitere Angaben berücksichtigt werden (*unterschiedliche Regelungen in den einzelnen Bundesländern beachten*)

- Angabe der Aufbrauchsfrist (Enddatum) gemäß den Richtwerten des NRF (6)
- Bei Verarbeitung von Fertigarzneimitteln als Rezepturbestandteil wird die Bezeichnung des Fertigarzneimittels angegeben.
- Konservierungsstoffe, die in der Rezeptur enthalten sind, sind grundsätzlich nach der Art zu deklarieren (Ph. Eur.), die Angabe der Menge wird empfohlen. Dies gilt auch bei standardisierten Rezepturen, z. B. des NRF, und bei Salbengrundlagen, die keinen Arzneistoff enthalten und nach Arzneibuch-Monographien hergestellt werden.
- Bei nicht standardisierten Rezepturen sollten alle Bestandteile nach Art und Menge aufgeführt werden.
- Bei standardisierten Rezepturen, z. B. bei Bezug auf NRF-Monographien, ist die Bezeichnung der Rezeptur ausreichend, wenn aus ihr die Menge und die Art der wirksamen Bestandteile ausdrücklich hervorgehen.

XXIII Hilfsmittel/Literatur

- (1) Pfeil, D., Pieck, J., Gebler, H., Schulte-Löbbert, F.-J., Tisch, L., Brüggmann, J.: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, in der jeweils gültigen Fassung.
- (2) Cyran, W., Rotta, C.: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, in der jeweils gültigen Fassung.
- (3) Thoma, K., Daniels, R.: Apothekenrezeptur und –defektur. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (4) Deutscher Arzneimittel-Codex. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (5) Van Ootegheim, M.: Augenpräparate. In Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2 Methoden. Hrsg.: Nürnberg, E., Surmann, P. Springer Verlag 1991.
- (6) Neues Rezeptur-Formularium. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (7) Dolder, R., Skinner, F. S.: Ophthalmika. 4. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1990.
- (8) Gebler, H.: Tabellen für die pharmazeutische Praxis. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, in der jeweils gültigen Fassung.
- (9) Gesellschaft für Dermopharmazie: Hygienerichtlinie für die Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen in der Apotheke, revidierte Fassung vom 25.11.2002. www.gd-online.de.
- (10) Albert, K.: Praktische Hinweise zur Herstellung wichtiger Arzneiformen. In Gebler, H., Kindl, G. (Hrsg.): Pharmazie für die Praxis. 5. Auflage. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2005.
- (11) Bauer, K.H., Frömring K.-H., Führer C.: Pharmazeutische Technologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2006.
- (12) Apothekerkammer Sachsen-Anhalt (Hrsg.): NRF/SR. Standardisierte Rezepturen 2001. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 2001.
- (13) Braun, R.: Standardzulassungen für Fertigarzneimittel. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, in der jeweils gültigen Fassung.
- (14) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der gültigen Fassung.
- (15) Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken. <http://www.abda.de>

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

XXIV Auswahl gängiger Konservierungsmittel (3, 6, 7, 8)

Konservierungsmittel	Konzentration [%] in der Zubereitung	pH-Wirkungsoptimum	Besonderheiten
Benzalkoniumchlorid Kombination mit Natriumedetat Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0,1% NRF S.18.	0,01	pH 5–8	Haltbarkeit auf 3 Monate begrenzt, siehe NRF Kationenaktiv Sorption an Elastomermaterialien siehe Packmittel Allergisierungsgefahr (siehe NRF-Erläuterungen)
Chlorhexidindiacetat Chlorhexidindiacetat-Stammlösung 0,1% NRF S.7.	0,01	pH 7–8 (ab pH 9 Ausfällung mgl.)	Haltbarkeit auf 1 Jahr begrenzt Sorption an Elastomermaterialien (siehe Packmittel) Eingeschränkte Verwendbarkeit wegen zahlreicher Unverträglichkeiten mit Anionen, Stabilitätsoptimum pH 5–6 (siehe NRF-Erläuterungen)
Thiomersal Thiomersal-Stammlösung 0,02% NRF S.4.	0,002	pH 6–8	Haltbarkeit auf 3 Monate begrenzt Stabilitätsprobleme mit Halogeniden Lichtempfindlich

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

XXV Auswahl geeigneter Packmittel

Bei Zubereitungen zur Anwendung am Auge mit lichtempfindlichen Inhaltsstoffen muss der erforderliche Lichtschutz sichergestellt werden.

Zubereitung	Packmittel	Empfohlene max. Füllmenge (*Vorgabe gemäß Ph. Eur.)
Augentropfen, wässrig	Augentropfenflasche aus Braunglas, Glasart I (Ph. Eur.)	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml als Mehrdosenbehältnis: • konserviert bis 10 ml* • unkonserviert für Eintagesbedarf vorzugsweise 1-5 ml
	Augentropfenflasche aus Kunststoff, vorzugsweise aus Polyethylen LD-PE (Ph. Eur.);	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml als Mehrdosenbehältnis: • konserviert bis 10 ml* • unkonserviert für Eintagesbedarf vorzugsweise 1-5 ml
	Einmalspritzen mit Verschlusskonus (NRF-I.8.1.2.);	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml
	Einzeldosisbehältnis aus Polypropylen (Ph. Eur.) (befüllt autoklavieren)	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml
Augentropfen, ölig	Augentropfenflasche aus Kunststoff, vorzugsweise aus Polyethylen LD-PE (Ph. Eur.)	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml als Mehrdosenbehältnis: • konserviert bis 10 ml* • unkonserviert vorzugsweise 2-5 ml
Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung am Auge	Aluminiumtube mit Applikationskanüle	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml als Mehrdosenbehältnis: • konserviert bis 10 g* • unkonserviert für Eintagesbedarf vorzugsweise 1 g
	Einmalspritzen mit Verschlusskonus, zweiteilig, Luer (nicht Luer-Lock) (NRF-I.8.1.2.)	als Einzeldosisbehältnis: • 0,5 ml als Mehrdosenbehältnis: • konserviert bis 10 g* • unkonserviert für Eintagesbedarf vorzugsweise 1 g

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Augenbäder	Flasche aus Polypropylen mit Schraubverschluss (befüllt autoklavierbar; derzeit nur in Großgebinden erhältlich), dazu geeignete Spülvorrichtung	als Einzeldosisbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf als Mehrdosenbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nur konserviert bis 200 ml*
	Injektionsflasche aus Braunglas der Glasart I (Ph. Eur.) mit Schraubverschluss, dazu geeignete Spülvorrichtung	als Einzeldosisbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf als Mehrdosenbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nur konserviert bis 200 ml* <small>(Injektionsflasche nur bis 100 ml erhältlich)</small>
	Einmalspritzen mit Verschlusskonus (NRF-I.8.1.2.), dazu geeignete Spülvorrichtung	als Einzeldosisbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf als Mehrdosenbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nur konserviert bis 200 ml* <small>(Einmalspritzen nur bis 50 ml erhältlich)</small>
	Augentropfenflasche aus Braunglas, Glasart I (Ph. Eur.), dazu geeignete Spülvorrichtung	als Einzeldosisbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf als Mehrdosenbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nur konserviert bis 200 ml* <small>(Augentropfenflasche nur bis 10 ml erhältlich)</small>
	Augentropfenflasche aus Kunststoff, vorzugsweise aus Polyethylen LD-PE (Ph. Eur.), dazu geeignete Spülvorrichtung	als Einzeldosisbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf als Mehrdosenbehältnis: <ul style="list-style-type: none"> • nur konserviert bis 200 ml* <small>(Augentropfenflasche nur bis 10 ml erhältlich)</small>

XXVI Empfehlungen einer Liste zu erstellender Standardarbeitsanweisungen

- Personalhygiene
- Betriebshygiene
- Herstellung der Augentropfen
- Herstellung der Augensalben
- Herstellung unter aseptischen Bedingungen