

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarznei- mittel

Stand der Revision: 25.11.2008

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsübersicht

- I Prüfung auf Plausibilität der Verordnung und Anwendungsdauer des Arzneimittels
- II Hygienemaßnahmen
- III Arbeitsschutzmaßnahmen
 - III-1 Sicherer Umgang mit Arbeitsgeräten
 - III-2 Gefährdungsbeurteilung nach GefStoffV
 - III-3 Betriebsanweisung
 - III-4 Unterweisung der Mitarbeiter
 - III-5 Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung
- IV Standardisierte Herstellungsvorschrift
- V Nichtstandardisierte Herstellungsvorschrift
- VI Entscheidung über die Herstellungstechnik
- VII Ausgangsstoffe
- VIII Primärpackmittel und Applikationshilfen
 - VIII-1 Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen
 - VIII-2 Sachgemäße Anwendung der Primärpackmittel durch den Patienten
 - VIII-3 Wiederverwendung
- IX Qualitätsprüfung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel
- X Herstellungs- und Prüfprotokoll
- XI Haltbarkeits-, Verwendbarkeits- und Aufbrauchsfristen
- XII Kennzeichnung der Rezeptur
- XIII Kennzeichnung der Defektur
 - XIII-1 Kennzeichnung der Standgefäßware
 - XIII-2 Kennzeichnung der Fertigarzneimittel
- XIV Hilfsmittel/Literatur
- XV Arbeitshilfen
- XVI Herstellung verschiedener Arzneiformen
- XVII Mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel und Packmittel

I Prüfung der Plausibilität der Verordnung und Anwendungsdauer des Arzneimittels

Die ärztliche Verordnung muss auf Plausibilität und Anwendungsdauer überprüft werden, um sicherzustellen, dass das vom Arzt verfolgte Therapieziel erreicht werden kann. Es sollte geklärt werden, ob der Patient den Therapieplan verstanden hat. Bei Unklarheiten muss Rücksprache mit dem verordnenden Arzt gehalten werden, um eine Entscheidung herbeizuführen (5, 6). Ggf. sind dem Arzt vorbereitete Lösungsvorschläge zu unterbreiten.

Die Plausibilitätskontrolle sollte umfassen:

- Therapiekonzept des Arztes erkennbar?
- Art der Anwendung, ggf. Angaben zur Anwendungsdauer, Behandlungszeitraum
- Applikation sinnvoll möglich; Dosierhilfsmittel erforderlich
- Dosierung der Wirkstoffe
- Therapeutisch sinnvolle Kombination mehrerer Wirkstoffe
- Bedenkliche Arzneimittel (§ 5 AMG)
- Sterile Arzneiform
- Kompatibilität der Rezepturbestandteile, z. B. Kombination von Fertigarzneimitteln mit unterschiedlichen Emulsionstypen, Salzbildung durch Kombination eines kationenaktiven Wirkstoffs mit anionenaktivem Hilfsstoff, gleicher Grundlagentyp bei Mischung mehrerer Grundlagen mit oder ohne Fertigarzneimittel
- Stabilität der Zubereitung; Applikationsform
- Konservierung – ggf. ist der Zusatz eines Konservierungsmittels erforderlich, wenn die Zubereitung mikrobiell anfällig ist; haben die Rezepturbestandteile ausreichende antimikrobielle Eigenschaften, kann auf das Konservierungsmittel verzichtet werden
- Ggf. Gebrauchsanweisung und Anwendungshinweis für den Patienten

Hilfsmittel, die zur Klärung beitragen können (Auswahl):

- Neues Rezeptur-Formularium, insbesondere Tabellen für die Rezeptur und Kapitel I. Allgemeine Hinweise (5)
- NRF-Rezepturhinweise-Datenbank (26)
- Thoma, Daniels: Apothekenrezeptur und -defektur (7)
- Gebler: Tabellen für die pharmazeutische Praxis (8)
- Garbe, Reimann: Dermatologische Rezepturen (9)
- Niedner, Ziegenmeyer: Dermatika (10)
- Wolf, Süverkrüp: Rezepturen, Probleme erkennen, lösen, vermeiden (11)
- Breitzkreutz, Eifler-Bollen, Kiefer: Fit für die Rezeptur (27)
- Informationen der pharmazeutischen Hersteller über die Kompatibilität von Rezepturbestandteilen mit Fertigarzneimitteln
- Informationsstellen bei Landesapothekerkammern, ABDA (AMK und ZAPP), ABDA, DAC, NRF und ZL (**Es gelten die Erläuterungen zu der Leitlinie zur Qualitätssicherung „Arzneimittelinformation in der Apotheke“**)

II Hygienemaßnahmen

Bei allen Herstellungsprozessen müssen geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, die die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels sicherstellen. Eine Empfehlung und Information über die mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen gibt das Europäische Arzneibuch (14). Die Durchführung der erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume muss schriftlich in Hygieneplänen festgelegt werden (12).

Hygienemaßnahmen, beispielhaft (21):

- Arbeitsplatz von mindestens drei Seiten raumhoch abgetrennt, aber mindestens gegenüber dem Kundenbereich der Offizin
- Im Labor Abgrenzung zu analytischen Arbeiten
- Wände, Oberflächen und Böden leicht zu reinigen
- Vor Beginn der Arbeit oder mind. einmal täglich Desinfektion der Arbeitsfläche
- Vor Beginn der Arbeit Hände waschen und desinfizieren
- Sauberen, geschlossenen Arbeitskittel verwenden
- Ggf. Mundschutz, Haube, Handschuhe verwenden
- Einmalhandtücher verwenden
- Keine fremden Tätigkeiten, wie z. B. Tee abfüllen, Auspacken, im Rezeptur-/Defekturbereich
- Desinfektion der benötigten Geräte und Arbeitsflächen
- Geschlossene Systeme und entspr. Abgabegefäße (Tuben, Spenderdosen) benutzen
- Während der Anfertigung einer Rezeptur Kunden nicht bedienen
- Abfälle in geeigneten Behältern sammeln und täglich entleeren

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“.

III Arbeitsschutzmaßnahmen

Bei der Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel müssen das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), sowie die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) beachtet werden.

III-1 Sicherer Umgang mit Arbeitsgeräten

Arbeitsgeräte, wie z. B. Unguator, Topitec, Sterilisator, Trockenschrank, dürfen nur bestimmungsgemäß verwendet und müssen fachgerecht bedient werden, um potenzielle Gefahren z. B. durch elektrischen Strom, rotierende Maschinen, Explosionen und Verbrennungen durch Sterilisatoren oder Verletzungen durch Kanülen zu minimieren.

III-2 Gefährdungsbeurteilung nach GefStoffV

Der Arbeitgeber ist nach § 7 Abs. 1 GefStoffV verpflichtet, vor Aufnahme der Tätigkeiten eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen und die erforderlichen Schutzmaßnahmen zu treffen. Potenziell gefährlich können bei der Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel das Einatmen von Stäuben (inhalative Gefährdung) und die Kontamination der Haut (dermale Gefährdung) sein. Für die Tätigkeiten sind Schutzmaßnahmen entsprechend dem Schutzstufenkonzept der GefStoffV festzulegen. Beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten besteht potenzielle Brand- und Explosionsgefahr. Die zu treffenden Schutzmaßnahmen sind im Explosionsschutzdokument (§ 6 BetrSichV) festzulegen.

Angaben zu den Gefahrstoffen können den Sicherheitsdatenblättern entnommen werden, die entweder vom Lieferanten der Ausgangsstoffe mitgeliefert werden oder von der entsprechenden CD-ROM des PHAGRO oder aus dem Internet heruntergeladen werden können. Eine Hilfestellung bei der Durchführung der Gefährdungsbeurteilung bieten die Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken (25).

III-3 Betriebsanweisung

Auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilungen hat der Arbeitgeber schriftlich arbeitsplatz-, arbeitsbereichs- oder tätigkeitsbezogene Betriebsanweisungen zu erstellen.

Die Betriebsanweisung muss unter anderem die folgende Punkte enthalten:

- Informationen über die Gefahrstoffe
- Informationen über potenzielle Gefahren, die bei Tätigkeiten mit den Gefahrstoffen auftreten können
- Informationen über angemessene Vorsichtsmaßregeln und Schutzmaßnahmen
 - Allgemeine Schutzmaßnahmen
 - Hygienevorschriften
 - Maßnahmen zur Expositionsverhütung
 - Informationen zum Tragen und Benutzen von Schutzausrüstung und -kleidung
 - Maßnahmen zum Explosionsschutz
- Maßnahmen bei Betriebsstörungen, Unfällen und Notfällen

Die Betriebsanweisung ist in einer für die Beschäftigten verständlichen Form und Sprache abzufassen und an geeigneter Stelle in der Arbeitsstätte bekannt zu machen und zur Einsichtnahme auszulegen, auszuhängen oder in anderer geeigneter Weise zugänglich zu machen, wie z. B. im PC. Die Betriebsanweisung ist immer dann zu aktualisieren, wenn sich Art, Menge oder Umfang der Tätigkeit ändern.

Angaben über erforderliche Arbeitsschutzmaßnahmen können bei Tätigkeiten mit entsprechenden Substanzen auch in der Herstellungsanweisung dokumentiert werden.

Vor Aufnahme der Tätigkeit mit Gefahrstoffen muss der Arbeitgeber den Mitarbeiter und der Mitarbeiter sich selbst anhand der Betriebsanweisung über mögliche Gesundheitsrisiken informieren und die erforderlichen Schutzmaßnahmen treffen.

III-4 Unterweisung der Mitarbeiter

Jeder Mitarbeiter, der in der Apotheke Tätigkeiten durchführt, muss gemäß § 14 Abs. 2 GefStoffV anhand der Betriebsanweisung über die potenziell auftretenden Gefahren, über die Einhaltung der zu treffenden allgemeinen Schutzmaßnahmen und über die speziellen Schutzmaßnahmen, wie das Tragen der persönlicher Schutzausrüstung, unterwiesen werden. Zusätzlich sind die entsprechenden Hinweise für Schwangere, Stillende und Frauen im gebärfähigen Alter zu geben. Die Unterweisung ist vor Aufnahme der Tätigkeit mündlich und arbeitsplatzbezogen durchzuführen und mindestens einmal jährlich zu wiederholen.

Darüber hinaus muss bei dieser Unterweisung auch eine allgemeine arbeitsmedizinisch-toxikologische Beratung erfolgen, in der die Mitarbeiter über Angebotsuntersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen informiert und auf besondere Gesundheitsgefahren bei Tätigkeiten mit bestimmten Gefahrstoffen hingewiesen werden müssen.

Zeitpunkt und Gegenstand der Unterweisungen sind schriftlich festzuhalten und vom Unterwiesenen mit Datum und Unterschrift zu bestätigen.

III-5 Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung

Da die Mitarbeiter auch Rezepturen und Defekturen mit krebserzeugenden, erbgutverändernden und fruchtbarkeitsgefährdenden Stoffen oder Zubereitungen der Kategorie 1 oder 2 herstellen, muss ihnen nach GefStoffV die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung angeboten werden. Das Angebot umfasst die Erstuntersuchung vor Aufnahme der Tätigkeit, die Nachuntersuchung in regelmäßigen Abständen während der Tätigkeit sowie die Nachuntersuchung nach Beendigung dieser Tätigkeit. Der Arbeitgeber hat dafür einen Facharzt für Arbeitsmedizin oder einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ zu beauftragen. Der Arbeitgeber muss über das Ergebnis der Untersuchung informiert werden, damit er ggf. entsprechende zusätzliche Maßnahmen zum Mitarbeiterschutz festlegen kann.

Die Vorsorgeuntersuchung umfasst in der Regel:

- Begehung oder die Kenntnis des Arbeitsplatzes durch den Arzt
- Arbeitsmedizinische Befragung und Untersuchung des Beschäftigten
- Beurteilung des Gesundheitszustands der Beschäftigten unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzverhältnisse
- Individuelle arbeitsmedizinische Beratung
- Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

Hat sich ein Beschäftigter eine Erkrankung zugezogen, die auf Tätigkeiten mit Gefahrstoffen zurückzuführen sein kann, ist ihm unverzüglich die arbeitsmedizinische Untersuchung nach § 15 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 GefStoffV anzubieten.

IV Standardisierte Herstellungsvorschrift

Arzneimittel sollen möglichst nach standardisierten und anerkannten Herstellungsanweisungen zubereitet werden.

Beispiele für standardisierte Herstellungsanweisungen:

- Arzneibuchmonographien (14, 15)
- Monographien des NRF (5) und DAC (16)
- ADKA-Herstellungsvorschriften (28)
- SR-Vorschriften (Standardrezepturen 1990 DDR), soweit sie dem Stand der pharmazeutischen Wissenschaften entsprechen (29)

Auch wenn die Rezeptur nach standardisierten Herstellungsvorschriften angefertigt wird, sind individuelle betriebs- und rezepturspezifische Festlegungen, z. B. zur Ansatzgröße, Mehreinwaage bei Gehaltsminderung des Wirkstoffes (vgl. NRF I.2.1.1.), Verwendung von Rezepturkonzentraten, Auswahl der geeigneten Waage, Wägetechnik (vgl. NRF I.2.9.) und Gerätewahl zu treffen. Aus diesem Grund muss der Herstellende vor Beginn der Herstellung die einzelnen Arbeitsschritte festlegen und vom diensthabenden Apotheker bestätigen lassen (zur individualisierten Arbeitsanweisung vgl. NRF-Kapitel I.9.6.2. und I.12.5.2.). Die Bestätigung kann bei Wiederholung identischer Verordnungen entfallen.

Während der Herstellung sind die Einwaagen bzw. Abmessungen zu dokumentieren, z. B. auf einer Arbeitsvorlage nach NRF-Kapitel II, der Kopie der Verordnung, in einem Rezepturbuch oder mit einem elektronischen Drucker.

V Nicht standardisierte Herstellungsvorschrift

Die Herstellung von Arzneimitteln, für die keine standardisierten Herstellungsvorschriften existieren, erfordert die genaue Überprüfung auf Plausibilität der Zusammensetzung aller Bestandteile (siehe Kapitel I). Es handelt sich in der Regel um Individualrezepturen. Die einzelnen Herstellungsschritte und die individuellen betriebs- und rezepturspezifischen Festlegungen, z. B. zur Ansatzgröße, Mehreinwaage bei Gehaltsminderung des Wirkstoffes (vgl. NRF I.2.1.1.), Verwendung von Rezepturkonzentraten, Auswahl der geeigneten Waage, Wägetechnik (vgl. NRF I.2.9.) und Gerätewahl werden nach Rücksprache mit dem diensthabenden Apotheker festgelegt und in einer Herstellungsanweisung schriftlich fixiert. Im Wiederholungsfall kann auf die schriftliche Herstellungsanweisung zurückgegriffen werden, der Herstellende muss jedoch wie bei IV vor Beginn der Herstellung die einzelnen Arbeitsschritte festlegen und vom diensthabenden Apotheker bestätigen lassen (zur individualisierten Arbeitsanweisung vgl. NRF-Kapitel I.9.6.2. und I.12.5.2.). Die Bestätigung kann bei Wiederholung identischer Verordnungen entfallen.

Während der Herstellung sind die Einwaagen bzw. Abmessungen zu dokumentieren, z. B. auf einer Arbeitsvorlage nach NRF-Kapitel II, der Kopie der Verordnung, in einem Rezepturbuch oder mit einem elektronischen Drucker.

VI Entscheidung über die Herstellungstechnik

Bei der Festlegung der Herstellungstechnik muss sichergestellt sein, dass die pharmazeutische Qualität der Zubereitung gewährleistet ist. Das gilt insbesondere für Verfahren zur Keimzahlverminderung. Zur Reproduzierbarkeit der Arzneimittelqualität sollten für immer wiederkehrende Rezepturen die Herstellungsanweisungen unter Beachtung der Hinweise des Geräteherstellers festgelegt werden.

VII Ausgangsstoffe

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist (§ 11 ApBetrO).

Bei der Herstellung der Rezeptur/Defektur ist darauf zu achten, dass Ausgangsstoffe auch hinsichtlich ihrer galenischen Beschaffenheit geeignet sind, beispielsweise Teilchengröße oder Emulgiervermögen. Schwankt der Gehalt des Wirkstoffes entweder chargenbedingt oder aufgrund enthaltener Feuchtigkeit oder durch ein Lösungsmittel ist ein Einwaagenkorrekturfaktor festzulegen (vgl. NRF-Kapitel I.2.1.1.) (5).

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“

VIII Primärpackmittel und Applikationshilfen

Infolge des unmittelbaren Kontakts zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel können Wechselwirkungen und gegenseitige Beeinträchtigungen auftreten. Die an den anerkannten pharmazeutischen Regeln orientierte bzw. GMP-gerechte Arzneimittelherstellung beinhaltet auch die Eignung und daher die richtige Auswahl der verwendeten Packmittel und Applikationshilfen.

Primärpackmittel, in denen die Zubereitung autoklaviert oder tiefgefroren werden soll, müssen für diese physikalische Beanspruchung ausgelegt sein.

Das Primärpackmittel und ggf. beigefügte Applikationshilfen müssen eine sichere, komplikationslose, genaue und hygienische Entnahme durch den Patienten gewährleisten. Die korrekte Anwendung spezieller Primärpackmittel muss dem Patienten bei der Abgabe, ggf. durch Beigabe einer Gebrauchsanweisung, erklärt werden (siehe Ziffer VIII-2).

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

VIII-1 Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen

Zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität sind Primärpackmittel auszuwählen, deren pharmazeutische Qualität durch ein Prüfzertifikat des Herstellers nachgewiesen ist. Alternativ muss die Packmittelqualität durch die Apotheke geprüft werden. Die Auswahl ist anwendungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen (Kapitel XVII).

Wasserhaltige, halb feste, photoinstabile Zubereitungen sollten vorzugsweise in Tuben aus Aluminium, nicht photoinstabile Zubereitungen in Tuben oder Spenderdosen abgefüllt werden. Für unkonservierte, wasserhaltige, halb feste Zubereitungen sind ausnahmslos Tuben aus Aluminium oder Spenderdosen zu verwenden.

Primärpackmittel, in denen Zubereitungen autoklaviert oder tiefgefroren werden können, sind in standardisierten Herstellungsvorschriften oder Rezepturinformationen genannt (5, 26).

Hinweise für die richtige Auswahl der Primärpackmittel:

- Bezugsquellennachweis in NRF-Band 3 (5)
- Fachliteratur, z. B. Kircher: Arzneiformen richtig anwenden (17)

VIII-2 Sachgemäße Handhabung der Primärpackmittel durch den Patienten

Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, ist die Funktionalität des Primärpackmittels zu überprüfen und der Patient über die sachgerechte Handhabung aufzuklären (17).

Erklärungsbedürftige Primärpackmittel:

- Lösungen zur tropfenförmigen Anwendung – die Dosierungsgenauigkeit bei Flüssigkeiten zum Einnehmen mit Senkrechtropfer ist abhängig von der richtigen Haltung der Flasche; Schütteln und Klopfen auf den Flaschenboden führen u. U. zu Abweichungen von der Sollmenge
- Kolbenpipetten zur volumetrischen „Über-Kopf“-Entnahme von Flüssigkeiten zum Einnehmen
- Spenderdosen zur Abfüllung von halbfesten Zubereitungen
- Nasensprays (Dosiersprühpumpe)
- Kindergesicherte Verschlüsse (Druck-Dreh-Mechanismus)
- Papier-Teebeutel (innen beschichtet) – Hinweis auf beschränkte Lagerungszeit der Droge, Umfüllung in dichtverschließbare und lichtgeschützte Behältnisse aus Glas
- Hartkapseln, die vor der Anwendung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern geöffnet werden müssen

VIII-3 Wiederverwendung

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist die Wiederverwendung der Primärpackmittel zur erneuten Abgabe grundsätzlich auszuschließen. Die Wiederverwendung ist nur in begründeten Ausnahmefällen zu akzeptieren. In diesen Fällen muss sichergestellt sein, dass das Primärpackmittel hygienisch einwandfrei ist (6, 12). Glasbehältnisse für pharmazeutische Zubereitungen mit Ausnahme der Glasart I dürfen nicht wiederverwendet werden (Ph. Eur., Abschnitt 3.2 Behältnisse).

Beeinträchtigung der Packmittel- und Arzneimittelqualität bei Wiederverwendung:

- Mikrobielle- und partikuläre Kontamination
- Migration von Stoffen aus dem ursprünglich enthaltenen Arzneimittel in das Kunststoffmaterial
- Beeinflussung durch Gerüche, z. B. ätherische Öle
- Reinigung in der Spülmaschine kann die Oberflächenvergütung von Glas verändern und erhöht das Bruchrisiko (18)
- Beschädigung durch mechanische Beanspruchung
- Undichtigkeit des Verschlusses

IX Qualitätsprüfung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Die pharmazeutische Qualität der Rezeptur- und Defekturarzneimittel einschließlich der Stammzubereitungen (Rezepturkonzentrate) kann durch standardisierte Herstellungsverfahren gesichert werden (7). Voraussetzungen sind das erfolgreiche Bestehen der Inprozessprüfungen, die Dokumentation (auch der Einwaagen) und die regelmäßige Prüfung des Herstellungsverfahrens durch substanzielle Qualitätsprüfungen. Das beinhaltet mindestens die einmal jährliche Teilnahme an einer externen Überprüfung der Qualität der Rezeptur, z. B. an einem Ringversuch. Diese Überprüfung dient der objektiven Überwachung der Qualität und ist als Ergänzung zur internen Qualitätssicherung zu verstehen.

Beispiele für Prüfkriterien und -verfahren:

- Visuelle Prüfung auf gleichmäßige Beschaffenheit (Aussehen, Klarheit, Fremdpartikel, Struktur, Homogenität)
- Visuelle Prüfung auf physikalische Stabilität (Flotation, Sedimentation, Brechen der Emulsion)
- Teilchengröße
- Farbe
- Geruch
- pH (Tüpfeln auf fein skaliertes Indikatorstäbchen oder -papier)
- Filterintegritätsprüfung durch Blasendrucktest bei der Bakterienfiltration

Die Prüfung erfolgt in der Regel als Inprozessprüfung während und nach der Herstellung. Auch Zubereitungen, die in geschlossenen Systemen, wie z. B. Unguator[®] oder Topitec[®], hergestellt werden, müssen geprüft werden.

Vor der Freigabe der Zubereitung zur Abgabe muss die Endprüfung durchgeführt werden. Der Apotheker hat anhand der Herstellungsdokumentation die Übereinstimmung mit der Rezepturanforderung/Verordnung sowie die richtige Kennzeichnung der Zubereitung zu prüfen.

X Herstellungs- und Prüfprotokoll

Für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel ist ein Herstellungsprotokoll anzufertigen. Die Anforderungen an das Herstellungsprotokoll für die Defekturherstellung richten sich nach § 8 ApBetrO. Das Prüfprotokoll kann entfallen, wenn durch das angewandte Herstellungsverfahren die Qualität der Zubereitung sichergestellt ist (Kapitel IX). Dies setzt die aussagekräftige Dokumentation der Herstellung und bestandene Inprozessprüfung voraus. Die Freigabe erfordert grundsätzlich die eigenhändige Unterschrift des verantwortlichen Apothekers.

Angaben im Herstellungsprotokoll:

- Bezeichnung des Arzneimittels
- Darreichungsform
- Ausgangsstoffe nach Art, Menge, Qualität, Charge und Prüfnummer
- Angabe der Herstellungsvorschrift
- Dokumentation der Einwaagen
- Dokumentation der Herstellungsparameter, z. B. Rührzeit, Drehzahl, Besonderheiten

- Ergebnisse der Inprozessprüfungen
- Herstellungsdatum oder Chargenbezeichnung
- Haltbarkeits- bzw. Verwendbarkeitsfrist
- Ausbeute (Gesamtmenge und Anzahl der abgefüllten Gebinde)
- Freigabe mit Datum (Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers)

Zur Gestaltung des Herstellungsprotokolls wird exemplarisch auf die Formblätter des Protokollbuches (19) sowie auf die Arbeits- und Dokumentationsvorlagen des NRF-Kapitels II (5) hingewiesen. Bei Rezepturen kann auf der Kopie der Verordnung oder in einem Rezepturbuch dokumentiert werden.

Herstellungs- und Prüfprotokolle sind gemäß § 22 Abs. 1 ApBetrO mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfallsdatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren.

XI Haltbarkeits-, Verwendbarkeits- und Verbrauchsfristen

Die Haltbarkeit der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel richtet sich in erster Linie nach den Angaben, die in den entsprechenden Herstellungsvorschriften gemacht werden, z. B. NRF-Tabelle I.4.-3 (5). Liegen hierzu keine Daten vor, sollten die Empfehlungen im NRF, Abschnitt I.4. „Haltbarkeit von Zubereitungen“, berücksichtigt werden, insbesondere NRF-Abb. I.4.-1 (5).

Zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist (Weiterverarbeitungsfrist) angebrochener Rezepturgrundlagen, Rezepturkonzentrate und Fertigarzneimittel, die in der Rezeptur und Defektur verarbeitet werden, können Herstellerangaben und die Empfehlungen in den NRF-Tabelle I.4.-4 und I.4.-5 (5) herangezogen werden. Die festgelegte Verwendbarkeitsfrist darf das vom Fertigarzneimittel-Hersteller angegebene Verfallsdatum („Verwendbar bis ...“) nicht überschreiten.

XII Kennzeichnung der Rezeptur

In der Apotheke rezepturmäßig hergestellte Arzneimittel zur Anwendung bei Menschen oder bei Tieren, die nicht der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, müssen vor der Abgabe an den Patienten gemäß § 14 ApBetrO gekennzeichnet werden. Hat die Rezeptur bestimmte gefährliche physikalische Eigenschaften, sind u. U. gemäß § 14 Abs. 5 ApBetrO einzelne Kennzeichnungsvorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) anzuwenden. Für die Kennzeichnung der Rezepturen zur Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, sind die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes zu beachten.

Enthält die Rezeptur Substanzen, die unter das Betäubungsmittelrecht fallen, gelten die entsprechenden Kennzeichnungsvorschriften.

Enthält die Rezeptur Tartrazin oder Ethanol, müssen bei innerlicher Anwendung die Vorschriften der Arzneimittelwarnhinweisverordnung (AMWarnV) beachtet 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, z. B. „zum Auftragen auf die Haut“
- Gebrauchsanweisung bei verschreibungspflichtigen Arzneistoffen (§ 2 Abs. 1 Nr. 7 der Verordnung zur Neuordnung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln – AMVV)
- Wirkstoffe nach Art und Menge, ggf. auch solche, die aus einem in der Rezeptur verarbeiteten Fertigarzneimittel stammen (Regelung der Überwachungsbehörde im jeweiligen Bundesland beachten)
- Herstellungsdatum
- Hinweis auf begrenzte Haltbarkeit, Aufbrauchsfrist
- Ggf. Gefahrenhinweise und -symbole (§ 14 Abs. 5 ApBetrO)

Darüber hinaus sollten bei der Kennzeichnung weitere Angaben berücksichtigt werden:

- Wichtige Gebrauchs- und Warnhinweise, z. B. Umschüttler, Verdünnung vor Gebrauch, Aufbewahrungstemperatur, kein Kontakt mit den Augen
- Angabe der Aufbrauchsfrist (Enddatum) gemäß NRF-Kapitel I.4 (5)
- Bei Verarbeitung von Fertigarzneimitteln als Rezepturbestandteil Angabe der Bezeichnung des Fertigarzneimittels (Regelung der Überwachungsbehörde im jeweiligen Bundesland beachten)
- Konservierungsstoffe, die in der Rezeptur enthalten sind, sind grundsätzlich nach der Art und Menge zu deklarieren (Ph. Eur.); dies gilt auch bei standardisierten Rezepturen, z. B. des NRF, und bei Salbengrundlagen, die keinen Wirkstoff enthalten und nach Arzneibuch-Monographien hergestellt werden, z. B. Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB, Basiscreme DAC.

XIII Kennzeichnung der Defektur

Die Kennzeichnungsbestimmungen für defekturmäßig hergestellte Standgefäßware und Fertigarzneimittel sind unterschiedlich.

XIII-1 Kennzeichnung der Standgefäßware

Die Kennzeichnung der Defekturen als Bulk richtet sich nach §16 Abs. 2 ApBetrO. Hierbei muss der Bezug zum Herstellungsprotokoll gegeben sein, die Angaben nach § 8 Abs. 1 Nrn. 1, 3, 4, 5 ApBetrO sind zu empfehlen. Die Vorratsbehältnisse für Defekturen müssen eindeutig, gut lesbar und dauerhaft gekennzeichnet werden. Die bedarfsmäßige Einzelabfüllung der Bulkware in abgabefertige Behältnisse wird nach § 14 ApBetrO gekennzeichnet.

Kennzeichnung der Vorratsbehältnisse für Defekturarzneimittel:

- Genaue Bezeichnung
- Konservierungsmittel
- Herstellungsdatum oder Chargenbezeichnung
- Enddatum der Verwendbarkeitsfrist (Weiterverarbeitungsfrist)
- Lagerungshinweis
- Hinweise gemäß GefStoffV (13, 30)
- Bei Rezepturkonzentraten ggf. Einwaagekorrekturfaktor (5)

XIII-2 Kennzeichnung der Fertigarzneimittel

Bei der Vorratsabfüllung nach der 100er-Regelung (§ 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG) entstehen Fertigarzneimittel ohne Zulassung, die nach § 10 AMG gekennzeichnet werden müssen. Bei der Vorratsabfüllung von Fertigarzneimitteln mit Zulassung einschließlich Standardzulassung in abgabefertige Packungen sowie bei Fertigarzneimitteln für Tiere muss nach § 10 AMG gekennzeichnet und gemäß § 11 AMG eine Packungsbeilage hinzugefügt werden.

XIV Hilfsmittel/Literatur

- (1) Pfeil, D., Pieck, J., Blume, H.: 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) Kloesel, A., Cyran, W., Feiden, K., Pabel, H. J.: Arzneimittelrecht, Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (4) Auterhoff, G. (Hrsg.): EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel. 7. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2003.
- (5) Neues Rezeptur-Formularium. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (6) Gesellschaft für Dermopharmazie: Leitlinien zur dermatologischen Rezeptur. <http://www.gd-online.de/german/fgruppen/magistral/leitlinienmagistral.htm>
- (7) Thoma, K., Daniels, R.: Apothekenrezeptur und -defektur. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (8) Gebler, H.: Tabellen für die pharmazeutische Praxis. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn in der jeweils gültigen Fassung.
- (9) Garbe, C., Reimann, H.: Dermatologische Rezepturen. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Govi Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 2005.
- (10) Niedner, R. (Hrsg.), Ziegenmeyer, J. (Hrsg.): Dermatika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1992.
- (11) Wolf, G., Süverkrüp, R.: Rezepturen, Probleme erkennen, lösen, vermeiden. 2. Aufl., Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2007.
- (12) Hygienerichtlinie für die Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen in der Apotheke. Gesellschaft für Dermopharmazie, <http://www.gd-online.de>
- (13) Stapel, U.: Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung. Arbeitsschutz in Apotheken beim Umgang mit Gefahrstoffen. 7. Auflage. Govi Pharmazeutischer Verlag,

- Eschborn 2008.
- (14) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der aktuellen Fassung.
 - (15) Deutsches Arzneibuch (DAB) in der aktuellen Fassung.
 - (16) Deutscher Arzneimittel-Codex. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
 - (17) Kircher, W.: Arzneiformen richtig anwenden. 3. Aufl., Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2007.
 - (18) AMK-Mitteilung: Explosion Wasserstoffperoxidhaltiger Braunglasflaschen. Pharm. Ztg. 143 (1998) 97.
 - (19) Protokollbuch für Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln nach der Apothekenbetriebsordnung. Govi Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn.
 - (20) Albert, K., in Gebler, H., Kindl, G.: Pharmazie für die Praxis: Praktische Hinweise zur Herstellung wichtiger Arzneiformen. 5. Aufl., Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2005.
 - (21) Qualitätssicherung in der Apotheken-Rezeptur. Leitsätze der deutschen Pharmazieräte bei der Besichtigung von Apotheken. Pharm. Ztg. 146 (2001) 78-79.
 - (22) USP NF 2008. USP 31 –The United States Pharmacopeia /NF 26 – The National Formulary, Rockville 2008.
 - (23) Braun, R.: Standardzulassungen für Fertigarzneimittel. Text und Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn in der jeweils gültigen Fassung.
 - (24) Meyer, E.: Teerezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2004.
 - (25) Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken. <http://www.abda.de> (Rubrik Themen/Arbeitsschutz).
 - (26) Pharmazeutisches Laboratorium des NRF: Rezepturhinweise-Datenbank und Rezeptur-Informationsstelle. <http://www.dac-nrf.de>
 - (27) Breitreutz, J., Eifler-Bollen, R., Kiefer, A.: Fit für die Rezeptur. Ein Trainingsbuch für das Apothekenteam. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
 - (28) Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. Formularium hospitalis, Loseblattsammlung in der jeweils gültigen Fassung. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.
 - (29) Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.): Standardrezepturen 1990 (SR 90). Für das Apothekenwesen bestimmte Ausgabe, 15. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1990.
 - (30) Gebler, H., Diedrich, R.: Gifte und gefährliche Stoffe – praxisnah. 3. Aufl. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
 - (31) Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S): PIC/S-Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, October 2008. <http://www.picscheme.org/publication.php?p=guides>

XV Arbeitshilfen

ANWENDUNGSBEISPIELE ZU DEN LEITLINIEN

- Wasser als Ausgangsstoff zur rezeptur- und defekturmäßigen Herstellung
- Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

XVI Herstellung verschiedener Arzneiformen

Hilfsmittel, die Hinweise zu den einzelnen Herstellungsschritten und qualitätssichernden Maßnahmen zur Herstellung der verschiedenen Arzneiformen geben können:

■ **Feste Arzneiformen**

- Teegemische (5, 14, 15, 16, 23, 24)
- Pulver (5, 23)
- Hartkapseln (5, 14, 16, 23)
- Zäpfchen und Vaginalzäpfchen (5, 14, 16, 23)

■ **Halbfeste Arzneiformen**

- Lösungssalben (5, 14)
- Emulsionssalben, Cremes (5, 14, 23)
- Suspensionssalben, Pasten (5, 14, 23)
- Augensalben

■ **Flüssige Arzneiformen**

- Säfte, Tropfen zur Einnahme in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen (5)
- Lösungen zur Inhalation (5, 14)
- Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen zur Anwendung im Gehörgang, auf der Haut, zur nasalen, vaginalen oder rektalen Anwendung (5, 14)
- Sterillösung zur intravesikalen Anwendung (5)
- Sterillösung zur Sklerosierung
- Augentropfen und Augenbäder

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**

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

XVII Mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel und Packmittel

Arzneimittel/Wirkstoff/ Hilfsstoff/Darreichungsform	Beeinträchtigung des Arzneimittels bzw. des Primärpackmittels	Auswahl des richtigen Primärpackmittels
<p>Lichtempfindliche Wirkstoffe</p> <p>z. B. Tretinoin, Dithranol, Chloramphenicol, Neomycin, Nifedipin, Menadion</p>	<p>Wirkungsverlust durch Abfüllung in lichtdurchlässige Behältnisse, z. B. weiß-opake Kunststoffkruken</p>	<p>Aluminiumtuben, Braunglasflaschen</p>
<p>Aggressive Füllgüter</p> <p>Konzentrierte starke Mineralsäuren, z. B. Phosphorsäure-Ätzel, NRF 27.1.</p> <p>Korrosiv wirkende Stoffe, z. B. Hydrophiles Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel, NRF 11.24.</p> <p>Fluoride</p>	<p>Zerstörung des Tubenmantels aus Aluminium</p>	<p>Glas- oder Kunststoffbehältnisse</p>
<p>Quecksilbersalze</p> <p>z. B. Thiomersal</p>	<p>Ausbildung von „Fraß“ durch Oxidation (Aluminiumtube)</p>	<p>Glas- oder Kunststoffbehältnisse</p>
<p>Ölige Lösungen</p> <p>z. B. ölige Augentropfen, ätherische Öle</p>	<p>Kautschukmaterial (Brom-, Chlorbutylkautschuk) des Pipettensaugers quillt auf und wird porös</p>	<p>Augentropfenflaschen aus Polyethylen, Pipettensauger aus Nitrilkautschuk</p>
<p>Konservierungsmittel</p> <p>z. B. Benzalkoniumchlorid</p>	<p>Sorption des Konservierungsmittels bei Kontakt mit Filtermaterialien, Kunststoff und Elastomermaterial</p>	<p>Vorspülen der Filtereinheit mit Konservierungsmittellösung, Verwendung von Behältnissen aus Glas, aufrechte Lagerung bei Verschlussteilen aus Elastomermaterial</p>

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**

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

Arzneimittel/Wirkstoff/ Hilfsstoff/Darreichungsform	Beeinträchtigung des Arzneimittels bzw. des Primärpackmittels	Auswahl des richtigen Primärpackmittels
<p>Flüchtige Substanzen</p> <p>z. B. Glycerolische Iod-Lösung, NRF 7.6.</p>	<p>Behältnisse aus Kunststoff, insbesondere Polyethylen sind durchlässig für Iod, Gehaltsminderung</p>	<p>Verwendung von Behältnissen aus Glas, Verschlüsse aus Polyethylen können verwendet werden</p>
<p>Injektionsstopfen</p> <p>ölige Injektionslösungen</p>	<p>Stopfen aus Kautschukmaterialien sind gegenüber ölhaltigen Füllgütern nicht beständig, siehe ölige Lösungen</p>	<p>Verwendung von Injektionsstopfen ausschließlich aus mit Fluorpolymeren kaschiereten Materialien, z. B. FluroTec®</p>
<p>Infusionslösungen</p> <p>Komplexbildende Anionen, z. B. Calciumgluconat-, Natriumphosphat-, Natriumacetatlösungen</p>	<p>Glas als Aluminium-Kontaminationsquelle für Parenteralia</p>	<p>Infusionsflaschen aus Polyethylen</p>