

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

- Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturzneimittel**

Stand der Revision: 25.11.2015

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

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.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Prüfung der Plausibilität der Verordnung und Anwendungsdauer des Arzneimittels... | 4 |
| 2 | Vorbereitung der Herstellung | 5 |
| 2.1 | Herstellungsvorschrift..... | 5 |
| 2.1.1 | Standardisierte Herstellungsvorschrift..... | 5 |
| 2.1.2 | Nichtstandardisierte Herstellungsvorschrift | 6 |
| 2.2 | Herstellungsanweisung | 6 |
| 2.3 | Entscheidung über die Herstellungstechnik..... | 7 |
| 2.4 | Ausgangsstoffe | 8 |
| 2.5 | Primärpackmittel und Applikationshilfen | 8 |
| 2.5.1 | Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen..... | 8 |
| 2.5.2 | Sachgemäße Handhabung der Primärpackmittel durch den Patienten | 9 |
| 2.5.3 | Wiederverwendung | 10 |
| 2.6 | Hygienemaßnahmen..... | 10 |
| 2.7 | Arbeitsschutzmaßnahmen | 11 |
| 2.8 | Vorbereitung des Arbeitsplatzes | 11 |
| 3 | Herstellung..... | 11 |
| 3.1 | Herstellungsprotokoll..... | 12 |
| 3.2 | Inprozesskontrollen..... | 13 |
| 4 | Haltbarkeit..... | 14 |
| 4.1 | Rezepturarzneimittel | 14 |
| 4.2 | Defekturarzneimittel | 14 |
| 4.2.1 | Defekturarzneimittel als Fertigarzneimittel..... | 14 |
| 4.2.2 | Defekturarzneimittel als Bulkware | 14 |
| 4.3 | Zwischenprodukte als Ausgangsstoffe | 15 |
| 5 | Kennzeichnung | 15 |
| 5.1 | Kennzeichnung der Rezepturarzneimittel..... | 15 |
| 5.2 | Kennzeichnung der Defekturarzneimittel..... | 16 |
| 5.2.1 | Defekturarzneimittel als Fertigarzneimittel..... | 16 |
| 5.2.2 | Defekturarzneimittel als Bulkware | 16 |
| 5.3 | Kennzeichnung der Zwischenprodukte als Ausgangsstoffe..... | 16 |
| 6 | Prüfung | 17 |
| 6.1 | Prüfung der Rezepturarzneimittel..... | 17 |
| 6.2 | Prüfung der Defekturarzneimittel..... | 17 |

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur-
und Defekturarzneimittel

| | | |
|-------|--|----|
| 6.2.1 | Prüfanweisung | 17 |
| 6.2.2 | Prüfprotokoll..... | 17 |
| 6.3 | Freigabeprüfung..... | 18 |
| 7 | Qualitätssicherung | 18 |
| 9 | Arbeitshilfen | 21 |
| 10 | Herstellung verschiedener Arzneiformen..... | 22 |
| 11 | Mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel und Packmittel | 23 |

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

1 Prüfung der Plausibilität der Verordnung und Anwendungsdauer des Arzneimittels

Die ärztliche Verordnung muss von einem Apotheker auf Plausibilität und Anwendungsdauer des Arzneimittels überprüft werden. Dazu gehört die Prüfung, ob mit den Angaben auf dem Rezept oder mit den Vorgaben des Patienten ein Arzneimittel von ausreichender Qualität und Stabilität hergestellt und das vom Arzt verfolgte Therapieziel erreicht werden kann. Es sollte auch geklärt werden, ob der Patient den Therapieplan verstanden hat.

Die Plausibilitätsprüfung sollte umfassen [1]:

- Therapiekonzept des Arztes erkennbar?
- Für den Patienten geeignet? (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Allergien)
- Darreichungsform
- Art der Anwendung, ggf. Angaben zur Anwendungsdauer, Behandlungszeitraum (in Bezug auf die Menge des verordneten Arzneimittels)
- Geeignetes Abgabebehältnis; Applikation sinnvoll möglich; Dosierhilfsmittel erforderlich
- Dosierung der Wirkstoffe
- Therapeutisch sinnvolle Kombination mehrerer Wirkstoffe
- Nutzen-Risiko-Abwägung (Bedenkliche Arzneimittel gemäß § 5 AMG)
- Art, Menge und Qualität der Ausgangsstoffe (Ausgangsstoff mit Prüfzertifikat erhältlich?)
- Kompatibilität der Ausgangsstoffe; Risiken z. B. bei Kombination von Fertigarzneimitteln mit unterschiedlichen Phasentypen, durch Salzbildung bei Kombination eines kationischen Wirkstoffs mit anionischem Hilfsstoff, bei phenolischen und grenzflächenaktiven Stoffen, durch ungleichen Grundlagentyp bei Mischung mehrerer Grundlagen mit oder ohne Fertigarzneimittel
- Qualität der Zubereitung, z. B. Homogenität, geeignete Partikelgröße
- Physikalisch-chemische Stabilität der Zubereitung, z. B. geeignete rezeptierbare pH-Bereiche der Einzelkomponenten, geeignetes Primärbehältnis
- Mikrobiologische Stabilität (Sterilität, Konservierung)
 - Konservierung – der Zusatz eines Konservierungsmittels ist erforderlich, wenn die Zubereitung mikrobiell anfällig ist; haben die Rezepturbestandteile ausreichende antimikrobielle Eigenschaften, sollte möglichst auf das Konservierungsmittel verzichtet werden, ggf. Vorkonservierung der eingesetzten Grundlage beachten
- Haltbarkeit
- Gebrauchsanweisung und Anwendungshinweise für den Patienten

Hilfsmittel, die zur Klärung beitragen können (Auswahl):

- Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), insbesondere Tabellen für die Rezeptur und Kapitel I. Allgemeine Hinweise [2]
- DAC/NRF-Rezepturhinweise-Datenbank [3]
- DAC/NRF-Rezepturenfinder [3]
- Empfehlungen der AMK: Bedenkliche Rezepturarzneimittel; vgl. DAC/NRF-Kapitel I.5. [3]
- Thoma, Daniels: Apothekenrezeptur und -defektur [4]
- Gebler: Tabellen für die pharmazeutische Praxis [5]

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

- Garbe, Reimann: Dermatologische Rezepturen [6]
- Niedner, Ziegenmeyer: Dermatika [7]
- Wolf: Rezepturen – Probleme erkennen, lösen, vermeiden [8]
- Breitzkreutz, Eifler-Bollen, Kiefer: Fit für die Rezeptur [9]
- Ziegler: Plausibilitäts-Check Rezeptur [10]
- pharma4u – Die Plattform für Pharmazeuten [11]
- Informationen der pharmazeutischen Hersteller über die Kompatibilität von Rezepturbestandteilen mit Grundlagen und mit Fertigarzneimitteln
- Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen, Gesellschaft für Dermopharmazie [12]
- Informationsstellen bei Landesapothekerkammern, AMK, ABDATA, DAC, NRF und ZL
(**Es gelten:** Erläuterungen zu der Leitlinie zur Qualitätssicherung „Arzneimittelinformation in der Apotheke“)

Bei Bedenken und/oder Unklarheiten muss Rücksprache mit dem verordnenden Arzt gehalten werden, um eine Entscheidung herbeizuführen [2][12]. Dabei sind dem Arzt vorbereitete Lösungsvorschläge zu unterbreiten. Besteht der Arzt auf seiner Verordnung, hat der Apotheker die Herstellung in den Fällen abzulehnen, in denen es sich bei dem Rezepturarzneimittel um ein bedenkliches Arzneimittel gemäß § 5 AMG handelt oder die Qualität des Rezepturarzneimittels gemäß § 8 AMG erheblich gemindert ist, z. B. aufgrund von Instabilitäten oder Inkompatibilitäten.

Die Durchführung der Plausibilitätsprüfung ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO zu dokumentieren, beispielsweise auf der für die anschließende Herstellung zu erstellenden Herstellungsanweisung, und vom prüfenden Apotheker zu unterschreiben. Im Wiederholungsfall kann über einen begrenzten Zeitraum auf die Plausibilitätsprüfung mit Ausnahme der patientenindividuellen Kriterien zurückgegriffen werden.

2 Vorbereitung der Herstellung

2.1 Herstellungsvorschrift

Arzneimittel und in der Apotheke als Zwischenprodukte auf Vorrat hergestellte Ausgangsstoffe sollen möglichst nach standardisierten und anerkannten bzw. davon abgeleiteten Herstellungsvorschriften zubereitet werden.

2.1.1 Standardisierte Herstellungsvorschrift

Beispiele für standardisierte Herstellungsvorschriften:

- Vorschriften des DAC/NRF [2]
- DAC/NRF-Rezepturenfinder (Bestimmte Formelsammlungen von Pharmaunternehmen auf Basis zugelassener Fertigarzneimittel oder geeigneter herstellereigener Arzneiträger) [3]
- ADKA-Herstellungsvorschriften [13]
- Monographien der Standardzulassungen
- Thoma, Daniels: Apothekenrezeptur und -defektur [4]

2.1.2 Nichtstandardisierte Herstellungsvorschrift

Die Herstellung von Arzneimitteln, für die es keine standardisierten Herstellungsvorschriften gibt oder keine Anlehnung an eine solche möglich ist, erfordert die genaue Überprüfung auf Plausibilität der Zusammensetzung aller Bestandteile (siehe Kapitel 1). Diese Festlegungen werden nach Rücksprache mit einem Apotheker der Apotheke getroffen und in der Herstellungsanweisung schriftlich fixiert.

2.2 Herstellungsanweisung

Rezeptur- und Defekturarzneimittel sind nach einer vorher erstellten schriftlichen Herstellungsanweisung gemäß § 7 Abs. 1a bzw. § 8 Abs. 1 ApBetrO herzustellen. Existiert für die Herstellung des Arzneimittels eine standardisierte Herstellungsvorschrift (Kapitel 2.1.1), kann bei der Erarbeitung der Herstellungsanweisung darauf Bezug genommen werden. Aber auch wenn das Rezeptur- bzw. Defekturarzneimittel nach standardisierten Herstellungsvorschriften oder in Anlehnung an solche angefertigt wird, sind in der Herstellungsanweisung darüber hinaus individuelle betriebs- und rezepturspezifische Festlegungen zu treffen. Der Herstellende muss die Herstellungsanweisung vor Beginn der Herstellung von einem Apotheker der Apotheke bestätigen lassen.

In der Herstellungsanweisung für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels sind mindestens Festlegungen zu treffen zu:

- Plausibilitätsprüfung
- Ansatzgröße (ggf. Überschüssen und Produktionszuschlägen)
- Ausgangsstoffen
 - Verwendung von Rezepturkonzentraten
- Herstellungstechnik und Ausrüstungsgegenständen
- Primären Verpackungsmaterialien und ggf. Applikationshilfen
- Hygienemaßnahmen
- Arbeitsschutzmaßnahmen bei Verwendung von Gefahrstoffen
- Vorbereitung des Arbeitsplatzes
- Einzelnen Arbeitsschritten mit Sollwerten
- Einwaagekorrektur bei Gehaltsabweichung des Wirkstoffes (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1. und DAC/NRF-Tools)
- Auswahl der geeigneten Waage, Wägetechnik (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.9.)
- Inprozesskontrollen (Sollwerten, Geräteparameter)
- Kennzeichnung (ggf. Kopie des Etiketts)
- Freigabepfung und Dokumentation

In der Herstellungsanweisung für die Herstellung eines Defekturarzneimittels sind mindestens Festlegungen zu treffen zu:

- Ansatzgröße (ggf. Überschüssen und Produktionszuschlägen)
- Ausgangsstoffen
 - Verwendung von Rezepturkonzentraten

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

- Herstellungstechnik und Ausrüstungsgegenständen
- Primären Verpackungsmaterialien und ggf. Applikationshilfen
- Hygienemaßnahmen
- Arbeitsschutzmaßnahmen bei Verwendung von Gefahrstoffen
- Vorbereitung des Arbeitsplatzes
 - Technischen und organisatorischen Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen
- Einzelnen Arbeitsschritten mit Sollwerten
- Einwaagekorrektur bei Gehaltsabweichung des Wirkstoffes (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1. und DAC/NRF-Tools)
- Auswahl der geeigneten Waage, Wägetechnik (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.9.)
- Inprozesskontrollen (Sollwerten, Geräteparameter)
- Kennzeichnung (einschließlich Herstellungsdatum, Verfallsdatum oder Nachprüfdatum)
- Lagerungsbedingungen und ggf. Vorsichtsmaßnahmen
- Freigabeprüfung und Dokumentation

Im Wiederholungsfall kann auf die schriftliche Herstellungsanweisung zurückgegriffen werden, der Herstellende muss jedoch vor Beginn der Herstellung die einzelnen Arbeitsschritte festlegen und von einem Apotheker der Apotheke bestätigen lassen.

Während der Herstellung sind die Einwaagen bzw. Abmessungen zu dokumentieren, ggf. auf einer Arbeitsvorlage nach DAC/NRF-Abschnitt II., auf dem Herstellungsprotokoll, auf einer geeigneten Blankovorlage [14] oder Software-gestützt.

2.3 Entscheidung über die Herstellungstechnik

Bei der Festlegung der Herstellungstechnik muss sichergestellt sein, dass die pharmazeutische Qualität der Zubereitung gewährleistet ist. Es ist streng zu beurteilen, ob und unter welchen Voraussetzungen und Herstellungsparametern die erforderliche Qualität des Arzneimittels erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere für Verfahren zur Herstellung disperser Systeme (Suspensionen), zur Herstellung von Kapseln, zur Keimzahlverminderung und beim Einsatz von Geräten bei der Herstellung von Dermatika, wie z. B. elektrischen Rührsystemen und Rolliergeräten. Die Anwendbarkeit der Herstellungstechnik für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels muss gewährleistet sein.

Werden elektrische Rührsysteme bei der Herstellung der Dermatika verwendet, sind die spezifischen Hinweise der Gerätehersteller in aktueller Fassung zu beachten und die Herstellungsbedingungen, wie z. B. Rührzeit, Rührgeschwindigkeit, Temperatur und Einarbeitung der Wirk- und Hilfsstoffe, exakt festzulegen. Bei Abweichungen von den Anweisungen der Gerätehersteller, insbesondere bei Verkürzungen der Rührzeit oder Erniedrigung der Rührgeschwindigkeit, ist die Eignung des Verfahrens bzw. der gewählten Parameter zu belegen.

Die Gerätebeschreibung ist in der Nähe des jeweiligen Geräts zur Verfügung zu halten. Zur Reproduzierbarkeit der Arzneimittelqualität sollten die Herstellungsparameter in der Herstellungsanweisung bzw. im Herstellungsprotokoll dokumentiert werden.

2.4 Ausgangsstoffe

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen grundsätzlich nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität geprüft und nachgewiesen ist (§ 55 Abs. 8 AMG, § 11 ApBetrO). Die erforderliche Qualität ist bei eventuell als Ausgangsstoff verwendeten, zugelassenen Fertigarzneimitteln ohne weitere Prüfung zu unterstellen.

Bei Ausgangsstoffen mit hohen mikrobiologischen Grenzwerten, z. B. Stärke, Tragant oder Talkum, sind die Keimzahlen im Prüfzertifikat zu bewerten und ggf. ist vor der Verarbeitung ein geeignetes Verfahren zur Verminderung der Keimzahl anzuwenden.

Bei der Herstellungsanweisung ist darauf zu achten, dass die Ausgangsstoffe auch hinsichtlich ihrer galenischen Beschaffenheit geeignet sind, beispielsweise Teilchengröße, Schüttdichte oder Emulgiervermögen. Weicht der Gehalt eines Wirkstoffes z. B. chargenbedingt oder aufgrund enthaltener Begleitstoffe oder Feuchtigkeit ab, ist ein Einwaagekorrekturfaktor zu berücksichtigen (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1. und DAC/NRF-Tools) [2][3].

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“

2.5 Primärpackmittel und Applikationshilfen

Infolge des unmittelbaren Kontakts zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel können Wechselwirkungen und gegenseitige Beeinträchtigungen auftreten. Die an den anerkannten pharmazeutischen Regeln nach § 55 Abs. 8 AMG und damit an den Darreichungsformen des Arzneibuchs orientierte Arzneimittelherstellung beinhaltet auch die Eignung für den beabsichtigten Zweck und daher die richtige Auswahl der verwendeten Packmittel und Applikationshilfen. Primäre Verpackungsmaterialien müssen gewährleisten, dass das Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt ist.

Primärpackmittel, in denen die Zubereitung autoklaviert oder tiefgefroren werden soll, müssen für diese physikalische Beanspruchung ausgelegt sein. Bei flüchtigen Arzneizubereitungen muss die ausreichende Dichtigkeit des Primärpackmittels gewährleistet sein.

Das Primärpackmittel und ggf. beigefügte Applikationshilfen müssen eine sichere, komplikationslose, genaue und hygienische Entnahme durch den Anwender gewährleisten. Die korrekte Anwendung spezieller Primärpackmittel muss bei der Abgabe ergänzend zur Gebrauchsanweisung erklärt werden (siehe Ziffer 2.5.2).

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

2.5.1 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 anwen-

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturazneimittel

dungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen (Kapitel 11).

Wasserhaltige, halbfeste oder photoinstabile Zubereitungen sollten vorzugsweise in Tuben aus Aluminium, photostabile Zubereitungen in Tuben oder Spenderdosen abgefüllt werden. Für nicht konservierte, wasserhaltige, halbfeste 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 [2][3].

Soweit erforderlich sind kindergesicherte und/oder originalitätsgesicherte Behältnisse zu verwenden. Behältnisse und Applikatoren zur Volumendosierung von Flüssigkeiten zur nicht parenteralen Anwendung sollen keine Luer-kompatiblen Konusverbindungen haben. Die Verwendung von Kolbenpipetten ist zu empfehlen [15].

Hinweise für die richtige Auswahl der Primärpackmittel:

- Allgemeine Hinweise (Abschnitte I.2.2. und I.6. bis I.17.) und Bezugsquellennachweis im DAC/NRF [2]
- Fachliteratur, z. B. Kircher: Arzneiformen richtig anwenden [16]

2.5.2 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 [16].

Erklärungsbedürftige Primärpackmittel:

- Flüssige Zubereitungen zur tropfenweisen Anwendung – die Dosierungsgenauigkeit bei Tropfen zum Einnehmen mit Senkrechtropfer ist abhängig vom richtigen Halten der Flasche; Schütteln und Klopfen auf den Flaschenboden führen u. U. zu Abweichungen von der Sollmenge
- Kolbenpipetten zur volumetrischen „Über-Kopf“-Entnahme von flüssigen Zubereitungen einschließlich Tropfen zum Einnehmen und für andere nicht parenterale Anwendungen, wie Nasentropfen oder Kopfhautspiritus-Zubereitungen [15]
- Spenderdosen zur Abfüllung von halbfesten Zubereitungen
- Nasensprays (Zerstäuberpumpe)
- Kindergesicherte Verschlüsse (Druck-Dreh-Mechanismus) und Originalitätsverschlüsse
- Papier-Teebeutel (innen beschichtet) – Hinweis auf beschränkte Lagerungszeit der Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen (Arzneitees), Umfüllung in dicht verschließbare und lichtgeschützte Behältnisse aus Glas
- Hartkapseln, die vor der Anwendung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern geöffnet werden müssen

2.5.3 Wiederverwendung

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und der Hygiene 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 [12][17].

2.6 Hygienemaßnahmen

Bei allen Herstellungsprozessen müssen gemäß § 4a ApBetrO geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, die die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels sicherstellen. Die nach Darreichungsform und Anwendungsart sowie produktinhärentem Risiko differenzierte mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen gibt das Europäische Arzneibuch [18] vor.

Hygienemaßnahmen, beispielhaft:

- Vor Beginn jeder Tätigkeit Desinfektion der Arbeitsfläche
- Vor Beginn jeder Tätigkeit Hände waschen und desinfizieren
- Sauberer, geschlossener Arbeitskittel
- Mundschutz, Haube, Handschuhe nach Risikoabschätzung verwenden
- Einmalpapiertücher verwenden
- Keine fremden Tätigkeiten, wie Tee abfüllen oder Warensendungen auspacken, im Rezeptur-/Defekturbereich (gesonderter Arbeitsplatz für die Herstellung von Arzneimitteln, die Zubereitungen aus Drogen sind oder pflanzliche Drogen oder Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen enthalten und aufgrund der mikrobiologischen Qualität und der Beschaffenheit ein Hygienierisiko sind)
- Desinfektion der benötigten Geräte mit geeigneten Desinfektionsmitteln [19]
- Geschlossene Systeme und geeignete Abgabegefäße (bevorzugt Tuben, Spenderdosen für halb feste Zubereitungen) benutzen
- Während der Anfertigung eines Rezepturarzneimittels Herstellungsprozess möglichst nicht unterbrechen
- Abfälle in geeigneten Behältern sammeln und täglich entleeren

Die erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und die Durchführung dokumentiert werden [17].

Für den Herstellungsbereich müssen u. a. Festlegungen getroffen werden zu:

- Häufigkeit und Art der Reinigung
- Häufigkeit der Desinfektion, soweit erforderlich
- Einzusetzenden Mitteln und Geräten
- Hygienischem Verhalten am Arbeitsplatz
- Schutzkleidung des Personals

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

2.7 Arbeitsschutzmaßnahmen

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

Es gelten:

Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen [20]

Arbeitsgeräte, wie z. B. Unguator, Topitec, Sterilisator oder 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. Die Bedienungsanleitungen der Geräte sollen am Gerät griffbereit aufbewahrt werden. Es empfiehlt sich zusätzlich eine Geräteliste zu führen, aus der die durchzuführenden Wartungsmaßnahmen und -intervalle hervorgehen.

2.8 Vorbereitung des Arbeitsplatzes

Vor Beginn der Herstellungstätigkeit ist der Arbeitsplatz vorzubereiten und zur Vermeidung von Kontaminationen bzw. Kreuzkontaminationen von allen nicht für die Herstellung benötigten Materialien zu befreien. Die erforderlichen Hygienemaßnahmen sind dem Hygieneplan zu entnehmen. Die benötigten Arznei- und Hilfsstoffe, Geräte und Primärpackmittel sind am Arbeitsplatz bereitzustellen. Anhand der Kennzeichnung der Arznei- und Hilfsstoffe ist zu entscheiden, ob ggf. Arbeitsschutzmaßnahmen ergriffen werden müssen. Neben der Herstellungsanweisung muss ebenfalls das vorbereitete Herstellungsprotokoll am Arbeitsplatz vorliegen.

3 Herstellung

Die in der Apotheke hergestellten Arzneimittel müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität haben. Diese Qualität kann jedoch nicht in das Produkt hinein geprüft werden. Sie kann nur erreicht werden, wenn die Ausgangsstoffe pharmazeutische Qualität besitzen und das Arzneimittel nach anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt wird.

Die in der Herstellungsanweisung festgelegten Arbeitsschritte sowie die individuellen betriebs- und rezepturspezifischen Festlegungen sind umzusetzen. Das „Vier-Augen-Prinzip“ ist dabei zu beachten (siehe DAC/NRF I.2.3.2.). In kritischen Fällen sollte das „Vier-Augen-Prinzip“ im Wortsinne des „Über-die-Schulter-Schauens“ angewendet werden. Dazu gehören z. B. die Herstellung durch Personal in der Ausbildung, die Herstellung von Arzneimitteln, die hochwirksame Arzneistoffe oder Arzneistoffe in sehr niedriger Dosierung enthalten oder de-

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

ren Herstellung eine komplexe Berechnung erfordert. Selbstverständlich sollte auch bei allen Unklarheiten, die während der Herstellung auftreten, eine zweite Person hinzugezogen werden.

Während der Herstellung ist auf das Risiko und die Vermeidung möglicher Kreuzkontaminationen zu achten, insbesondere, wenn mehrere Mitarbeiter gleichzeitig in der Herstellung tätig sind oder stark staubende Arznei- oder Hilfsstoffe verarbeitet werden.

3.1 Herstellungsprotokoll

Bei der Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel ist von der herstellenden Person ein Herstellungsprotokoll anzufertigen. Das Herstellungsprotokoll und die Herstellungsanweisung können in einem Dokument zusammengefasst sein bzw. bei Rezepturarzneimitteln auch nur der durch die individuelle Verordnung vorgegebene spezifische Teil, der auf eine standardisierte Vorschrift Bezug nimmt (siehe Kapitel 2).

Die Anforderungen an das Herstellungsprotokoll für die Herstellung eines Rezepturarzneimittels richten sich nach § 7 Abs. 1c ApBetrO.

Angaben im Herstellungsprotokoll bei der Herstellung der Rezepturarzneimittel:

- Name des Patienten und im Falle einer Verschreibung Name des verschreibenden Arztes bzw. eine auf die Kopie der Rezepturverordnung Bezug nehmende Herstellnummer
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Darreichungsform
- Angabe der Herstellungsanweisung
- Evtl. ergriffene Arbeitsschutzmaßnahmen/Hygienemaßnahmen
- Ausgangsstoffe nach Art, Menge, Qualität, Charge oder Prüfnummer, Verfallsdatum
- Dokumentation der Einwaagen (Ist- und Soll-Einwaage), ggf. Namenszeichen bei „Vier-Augen-Kontrolle“
- Verwendete Waagentypen
- Dokumentation der Herstellungsparameter, z. B. Rührzeit, Drehzahl, Besonderheiten
- Ergebnisse der Inprozesskontrollen
- Herstellungsdatum
- Herstellende Person
- Aufbrauchsfrist, Laufzeit bei Einzeldosisbehältnissen
- Besonderheiten der Etikettierung (evtl. Beispielletikett aufkleben)
- Kriterien der Freigabepfung
- Datum und Unterschrift des verantwortlichen Apothekers (DAC/NRF I.2.10.)

Die Anforderungen an das Herstellungsprotokoll für die Defekturherstellung richten sich nach § 8 Abs. 2 ApBetrO.

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Angaben im Herstellungsprotokoll bei der Herstellung der Defekturarzneimittel:

- Bezeichnung des Arzneimittels
- Darreichungsform
- Angabe der Herstellungsanweisung
- Evtl. ergriffene Arbeitsschutzmaßnahmen/Hygienemaßnahmen
- Ausgangsstoffe nach Art, Menge, Qualität, Charge und Prüfnummer, Verfallsdatum
- Dokumentation der Einwaagen (Ist- und Soll-Einwaage), ggf. Namenszeichen bei „Vier-Augen-Kontrolle“
- Verwendete Waagentypen
- Dokumentation der Herstellungsparameter, z. B. Rührzeit, Drehzahl, Besonderheiten
- Ergebnisse der Inprozesskontrollen
- Herstellungsdatum oder Chargenbezeichnung
- Herstellende Person
- Laufzeit oder Verwendbarkeitsfrist, Aufbrauchsfrist (der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Anbruch)
- Ausbeute (Gesamtmenge und Anzahl der abgefüllten Gebinde)
- Datum und Unterschrift des verantwortlichen Apothekers (Freigabe zur Prüfung)

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

3.2 Inprozesskontrollen

Während oder direkt nach der Herstellung des Rezeptur- bzw. Defekturarzneimittels sind geeignete Inprozesskontrollen durchzuführen [2] [21][22][23][24]. Auch Zubereitungen, die im Unguator[®] oder Topitec[®] hergestellt werden, müssen geprüft werden (siehe DAC-Probe 12).

Beispiele für Inprozesskontrollen:

- Berührungslose Temperaturbestimmung mit Infrarot-Laser-Thermometer
- Visuelle Prüfung auf gleichmäßige Beschaffenheit (Aussehen, Klarheit, Fremdpartikel, Struktur, Homogenität)
- Visuelle Prüfung auf physikalische Stabilität (Flotation, Sedimentation, Brechen der Emulsion)
- Ungelöste Teilchen (bei halbfesten Zubereitungen Ausstrich einer Probe)
- Pulveragglomerate (bei halbfesten Zubereitungen Ausstrich einer Probe)
- Farbe
- Geruch
- pH-Wert (Tüpfeln auf fein skaliertes Indikatorstäbchen oder -papier)
- Dichte, Schüttdichte
- Filterintegritätsprüfung durch Blasendrucktest bei der Sterilfiltration

4 Haltbarkeit

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. DAC/NRF-Tabelle I.4.-3 [2]. Wesentlich sind dabei Aufbrauchsfristen und Laufzeiten (zur Begriffsbestimmung siehe DAC/NRF-Abschnitt I.4.).

Das DAC/NRF differenziert die Aufbrauchsfrist der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Anbruch und die Laufzeit der nicht angebrochenen gebrauchsfertigen Zubereitung bzw. der Arzneimittel-Bulkware.

4.1 Rezepturarzneimittel

Bei Rezepturarzneimitteln in Mehrdosenbehältnissen ist für den Patienten in der Regel die Aufbrauchsfrist nach Anbruch relevant, da Rezepturarzneimittel zur unmittelbaren Anwendung durch den Patienten bestimmt sind. Die Laufzeit der unangebrochenen Packung hat für den Patienten dann keine Relevanz. Somit ist die Aufbrauchsfrist bei solchen Rezepturarzneimitteln Basis für das gemäß § 14 Abs. 1 ApBetrO geforderte mit „verwendbar bis“ anzugebene Datum. Werden in Ausnahmefällen Mehrdosenbehältnisse nicht sofort nach der Abgabe angebrochen, beispielsweise bei Augentropfenflaschen zur sukzessiven Anwendung, ist das Enddatum der Laufzeit (Verfallsdatum), die der vom Verordnungsgeber geforderten Verwendbarkeitsfrist entspricht, mit „verwendbar bis“ anzugeben, zusätzlich ist die Aufbrauchsfrist nach Anbruch zu kennzeichnen.

Bei Einzeldosisbehältnissen wird ausschließlich das Enddatum der Laufzeit (Verfallsdatum) ebenfalls mit „verwendbar bis“ angegeben.

Liegen keine Daten zur Aufbrauchsfrist vor, sollten die Empfehlungen der DAC/NRF-Abb. I.4.-1 und Tabelle I.4.-2 berücksichtigt werden [2].

4.2 Defekturarzneimittel

4.2.1 Defekturarzneimittel als Fertigarzneimittel

Ein Defekturarzneimittel in einer abgabefertigen Packung ist gemäß § 10 AMG als Fertigarzneimittel mit dem Verfallsdatum mit Monat und Jahr zu kennzeichnen. Darüber hinaus ist die Aufbrauchsfrist nach Anbruch anzugeben.

4.2.2 Defekturarzneimittel als Bulkware

Für Bulkware (Standgefäßware) ist ebenfalls das Verfallsdatum festzulegen. Das Verfallsdatum ist bei Teilentnahmen zur Abgabe im Endbehältnis zu berücksichtigen. Es darf bei der Festlegung der Aufbrauchsfrist des Rezepturarzneimittels nicht überschritten werden. Das gilt auch für die Verwendung von Fertigarzneimitteln als Ausgangsstoffe für die Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln.

4.3 Zwischenprodukte als Ausgangsstoffe

In der Apotheke im Voraus hergestellte Rezepturkonzentrate, Stammzubereitungen oder Träger, wie beispielsweise Salbengrundlagen sind Zwischenprodukte. Zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist (Weiterverarbeitungsfrist) dieser Zwischenprodukte für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel, können Herstellerangaben und die Empfehlungen in den Tabellen für die Rezeptur beim DAC/NRF, DAC/NRF-Tabelle I.4.-5, sowie der DAC-Anlage I [2] herangezogen werden. Zwischenprodukte dürfen als Ausgangsstoffe in der Regel bis zum Ende der festgelegten Verwendbarkeitsfrist für die Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln verwendet werden.

5 Kennzeichnung

5.1 Kennzeichnung der Rezepturarzneimittel

In der Apotheke rezepturmäßig hergestellte Rezepturarzneimittel zur Anwendung am Menschen oder zur Anwendung bei nicht Lebensmittel liefernden Tieren müssen vor der Abgabe gemäß § 14 Abs. 1 ApBetrO gekennzeichnet werden.

Die Vorschriften der Arzneimittelwarnhinweisverordnung (AMWarnV) müssen beachtet werden, z. B. wenn das hergestellte Rezepturarzneimittel Tartrazin oder Ethanol enthält und zur innerlichen Anwendung am Menschen bestimmt ist.

Die Kennzeichnung des Rezepturarzneimittels muss mit Ausnahme der Wirkstoffe und der sonstigen Bestandteile in deutscher Sprache, gut lesbar und dauerhaft sein.

Kennzeichnung der Rezepturarzneimittel (§ 14 Abs. 1 ApBetrO):

- Name und Anschrift der Apotheke
- Name des Patienten, Hinweis empfohlen bei Arzneimitteln für nicht Lebensmittel liefernde Tiere
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art der Anwendung, z. B. „zum Auftragen auf die Haut“
- Gebrauchsanweisung
- Wirkstoffe nach Art und Menge oder die Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels
- Sonstige Bestandteile nach der Art (auch bei standardisierten Rezepturen) oder Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels
- Herstellungsdatum
- Laufzeit bei Einzeldosisbehältnissen („verwendbar bis“), Aufbrauchsfrist bei Mehrdosenbehältnissen („verwendbar bis“ mit Enddatum der Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung)
- Soweit erforderlich, Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Anwendung oder Entsorgung, z. B. Umschütteln, Verdünnung vor Gebrauch, Aufbewahrungstemperatur, kein Kontakt mit den Augen, von Zündquellen fernhalten und Hinweise auf Umweltgefahren
- Ggf. Warnhinweis gemäß AMWarnV

Für die Kennzeichnung der Rezepturarzneimittel zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren sind gemäß § 14 Abs. 3 ApBetrO die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes zu beachten.

5.2 Kennzeichnung der Defekturarzneimittel

5.2.1 Defekturarzneimittel als Fertigarzneimittel

Die bei der Vorratsabfüllung nach der 100er-Regelung (§ 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG) aufgrund häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung hergestellten Fertigarzneimittel ohne Zulassung, Fertigarzneimittel mit Zulassung einschließlich Standardzulassung in abgabefertigen Packungen sowie Fertigarzneimittel für Tiere müssen nach § 10 AMG gekennzeichnet werden. Die Kennzeichnungspflicht der Humanarzneimittel in Blindenschrift entfällt bei den ohne Zulassung und den nach Standardzulassung defekturmäßig hergestellten Fertigarzneimitteln.

Enthält das in der Apotheke als Fertigarzneimittel hergestellte Defekturarzneimittel zur Anwendung am Menschen Tartrazin oder Ethanol, müssen bei innerlicher Anwendung die Vorschriften der Arzneimittelwarnhinweisverordnung (AMWarnV) beachtet werden.

Die Kennzeichnung des Defekturarzneimittels muss in deutscher Sprache (auch die Wirkstoffe und sonstigen Bestandteile), gut lesbar und dauerhaft sein.

5.2.2 Defekturarzneimittel als Bulkware

Die Kennzeichnung der Defekturarzneimittel als Bulk richtet sich nach § 14 ApBetrO. Hierbei muss der Bezug zum Herstellungsprotokoll gegeben sein. Die Vorratsbehältnisse für Defekturarzneimittel 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
- Bestandteile nach Art und Menge empfehlenswert
- Herstellungsdatum oder Chargenbezeichnung
- Enddatum der Laufzeit
- Kennzeichnung gefährlicher Eigenschaften des Defekturarzneimittels nach GefStoffV
- Lagerungshinweis

5.3 Kennzeichnung der Zwischenprodukte als Ausgangsstoffe

Zwischenprodukte, die in der Apotheke als Zwischenprodukte auf Vorrat hergestellt werden, wie z. B. Rezepturkonzentrate, sind als Ausgangsstoffe gemäß § 16 Abs. 2 ApBetrO zu kennzeichnen.

6 Prüfung

6.1 Prüfung der Rezepturarzneimittel

Gemäß § 7 Abs. 2 ApBetrO kann bei einem Rezepturarzneimittel von einer analytischen Prüfung abgesehen werden, sofern die Qualität des Arzneimittels durch das Herstellungsverfahren, die organoleptische Prüfung des fertig hergestellten Arzneimittels und durch die Ergebnisse der Inprozesskontrollen gewährleistet ist.

6.2 Prüfung der Defekturarzneimittel

Defekturarzneimittel müssen nach der Herstellung geprüft und freigegeben werden. Dabei richten sich der Umfang und der Aufwand der analytischen Prüfung nach dem Ergebnis der Risikoabschätzung. Dabei sind sowohl das Risiko bei der Herstellung als auch das Risiko des therapeutischen Einsatzes des Arzneimittels zu berücksichtigen. Ggf. sind auch mikrobiologische Prüfungen einzubeziehen. Hilfestellung beim Risikomanagement geben beispielsweise DAC Anlage J [2] und die Resolution 2013 der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte [25].

6.2.1 Prüfanweisung

Für die Prüfung der Defekturarzneimittel ist gemäß § 8 Abs. 3 ApBetrO eine Prüfanweisung anzufertigen.

In der Prüfanweisung sind mindestens Festlegungen zu treffen zu:

- Probenahme
- Prüfmethode
- Art der Prüfung, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte

Steht eine standardisierte Prüfvorschrift zur Verfügung, kann in der Prüfanweisung darauf Bezug genommen werden. Die Prüfanweisung ist von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben.

6.2.2 Prüfprotokoll

Für die Prüfung des Defekturarzneimittels ist ein Prüfprotokoll anzufertigen.

Das Prüfprotokoll muss Angaben enthalten zu:

- Zugrunde liegender Prüfanweisung
- Prüfendem
- Datum der Prüfung
- Prüfergebnissen
- Unterschrift des verantwortlichen Apotheker

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

6.3 Freigabepfung

Auf Grundlage der Inprozesskontrollen, der Herstellungs- und Prüfdokumentation, nach sensorischer Prüfung und nach Prüfung der Kennzeichnung und ggf. erforderlicher Applikationshilfen wird das Rezeptur- bzw. Defekturarzneimittel vom Apotheker freigegeben. Die Freigabe ist mit Datum und Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll (bei einem Rezepturarzneimittel) bzw. auf dem Prüfprotokoll (bei einem Defekturarzneimittel).

7 Qualitätssicherung

Die pharmazeutische Qualität der Rezeptur- und Defekturarzneimittel einschließlich der Stammzubereitungen (Rezepturkonzentrate) kann u. a. durch standardisierte Herstellungsverfahren gesichert werden [4]. Voraussetzungen sind das erfolgreiche Bestehen der Inprozesskontrollen, die Dokumentation (auch der Einwaagen) und die regelmäßige Überprüfung des Herstellungsverfahrens durch substanzielle Qualitätsprüfungen, z. B. durch die mindestens einmal jährliche Teilnahme an einer externen Überprüfung der Qualität der Rezeptur, beispielsweise im Rahmen eines Ringversuches. Diese Überprüfung dient der objektiven Überwachung der Qualität und ist als Ergänzung zur internen Qualitätssicherung zu verstehen.

8 Literaturverzeichnis

- [1] AATB, „Fragen und Antworten - Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApBetrO vorgenommenen Änderungen,“ 27. 02. 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51420>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [2] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Eschborn, Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [3] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF, „Rezepturhinweise-Datenbank und Rezeptur-Informationsstelle,“ [Online]. Available: <http://www.dac-nrf.de>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [4] K. Thoma und R. Daniels, Apothekenrezeptur und -defektur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [5] H. Gebler, Tabellen für die pharmazeutische Praxis (Loseblattwerk), Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [6] C. Garbe und H. Reimann, Dermatologische Rezepturen, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
- [7] R. Niedner und J. Ziegenmeyer, Dermatika, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
- [8] G. Wolf, Rezepturen - Probleme erkennen, lösen, vermeiden, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2013.

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur-
und Defekturarzneimittel

- [9] J. Breitzkreutz, R. Eifler-Bollen und A. Kiefer, Fit für die Rezeptur. Ein Trainingsbuch für das Apothekenteam, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 2014.
- [10] A. S. Ziegler, Plausibilitäts-Check Rezeptur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2015.
- [11] „pharma4u - Die Plattform für Pharmazeuten,“ pharma4u GmbH, [Online]. Available: <https://www.pharma4u.de/>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [12] Gesellschaft für Dermopharmazie, „Leitlinie Dermatologische Rezepturen,“ 21. 03. 2013. [Online]. Available: http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2013/GD_LL_Dermatologische_Rezepturen_21.03.2013.pdf. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [13] Formularium hospitale, Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, Loseblattsammlung in der jeweils gültigen Fassung.
- [14] Dokumentation in der Apotheke: Rezeptur, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 2012.
- [15] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), „Resolution 2014,“ 01. 10. 2014. [Online]. Available: http://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2014&lang_iso639=de. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [16] W. Kircher, Arzneiformen richtig anwenden, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2007.
- [17] Gesellschaft für Dermopharmazie, „GD-Hygieneleitfaden für Apotheken zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen,“ 01. 09. 2010. [Online]. Available: http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2010/GD_Hygieneleitfaden_1.9.2010.pdf. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [18] Europäisches Arzneibuch, in der aktuellen Fassung.
- [19] Desinfektionsmittel-Kommission im VAH, „Desinfektionsmittel-Liste des VAH,“ 01. 04. 2015. [Online]. Available: <http://www.vah-online.de>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [20] ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen,“ 04. 05. 2010. [Online]. Available: <http://www.abda.de/themen/apotheke/arbeitsschutz/arbeitsschutzmassnahmen/>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [21] M. Tawab, „ZL-Praxistipp - In-Prozess-Kontrollen für Emulsionen,“ *Pharmazeutische Zeitung*, p. 31, 08/2013.
- [22] M. Tawab, „ZL-Praxistipp - In-Prozess-Kontrollen für Pasten,“ *Pharmazeutische Zeitung*, p. 33, 10/2013.
- [23] M. Tawab, „ZL-Praxistipp - Mögliche Inprozesskontrollen bei der Zäpfchenherstellung,“ *Pharmazeutische Zeitung*, p. 33, 13/2013.
- [24] M. Tawab, „ZL-Praxistipp - Mögliche Inprozesskontrollen für Suspensionen,“ *Pharmazeutische Zeitung*, p. 34, 06/2013.

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur-
und Defekturarzneimittel

- [25] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD), „Resolution 2013,“ 16. 10. 2013. [Online]. Available: http://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2013&lang_iso639=de. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [26] Deutsches Arzneibuch, in der aktuellen Fassung.
- [27] R. Braun, Standardzulassungen für Fertigarzneimittel, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [28] E. Meyer, Teerezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [29] D. Pfeil, J. Pieck und H. Blume, Apothekenbetriebsordnung. Kommentar (Loseblattwerk), Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [30] G. Auterhoff und S. Throm, EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2009.
- [31] W. Cyran und C. Rotta, Apothekenbetriebsordnung, Kommentar, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [32] A. Kloesel, W. Cyran, K. Feiden und H. J. Pabel, Arzneimittelrecht, Kommentar, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [33] K. Albert, „Praktische Hinweise zur Herstellung wichtiger Arzneiformen,“ in *Pharmazie für die Praxis*, Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 2013.
- [34] „USP NF 2015,“ in *s USP 38 - The United States Pharmacopeia/NF 33 - The National Formulary*, Rockville, 2014.
- [35] Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), Standardrezepturen 1990 (SR 90), Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1990.
- [36] Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S), „Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-4,“ 01. 03. 2014. [Online]. Available: <http://www.picscheme.org/publication.php>. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [37] F. Schüller und R. Eifler-Bollen, Hygiene in der Apotheke, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 2014.
- [38] *Prüfprotokolle Ausgangsstoffe und Defekturarzneimittel gemäß §§ 6, 8 und 11 ApBetrO*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2012.
- [39] A. Heuermann und M. Heuermann, „Qualität häufig unzureichend,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 38-43, 10. 09. 2015.
- [40] Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May und P. Le Brun, Practical Pharmaceutics. An international Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products, Cham u.a.: Springer, 2015.
- [41] A. Kiefer, „Rezeptur, Defektur - was ist zu beachten,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 1970-1972, 07. 06. 2012.
- [42] A. S. Ziegler, Arbeitshilfen Defektur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2014.
- [43] A. S. Ziegler, Defektur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2014.

9 Arbeitshilfen

ANWENDUNGSBEISPIELE ZU DEN LEITLINIEN

- Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

FORMBLÄTTER

- Dokumentation der Prüfung im Rahmen der Herstellung von Defekturarzneimitteln gemäß § 8 Abs. 3 und 4 ApBetrO
- Hygieneplan für die Herstellung der nichtsterilen Rezepturarzneimittel

10 Herstellung verschiedener Arzneiformen

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

- **Feste Arzneiformen**
 - Teegemische [2][16][18][26][27][28]
 - Pulver [2][27]
 - Hartkapseln [2][4][16][18][27]
 - Zäpfchen und Vaginalzäpfchen [2][16][18][27]
- **Halbfeste Arzneiformen**
 - Lösungssalben [2][4][18]
 - Emulsionssalben, Cremes [2][4][18][27]
 - Suspensionssalben, Pasten [2][4][18][27]
 - Augensalben [2][4]
- **Flüssige Arzneiformen**
 - Säfte, Tropfen zur Einnahme in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen [2]
 - Lösungen zur Inhalation [2][18]
 - Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen zur Anwendung im Gehörgang, auf der Haut, zur nasalen, vaginalen oder rektalen Anwendung [2][18]
 - Sterillösung zur intravesikalen Anwendung [2]
 - Sterillösung zur Sklerosierung
 - Augentropfen und Augenbäder [2][4]

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

11 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> | Wirkungsverlust durch Abfüllung in lichtdurchlässige Behältnisse | Aluminiumtuben, Braunglasflaschen |
| <p>Aggressive Füllgüter</p> <p>Konzentrierte starke Mineralsäuren, z. B. Phosphorsäure-Ätzel, DAC/NRF 27.1.</p> <p>Korrosiv wirkende Stoffe, z. B. Hydrophiles Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel, DAC/NRF 11.24.</p> <p>Fluoride</p> | Zerstörung des Tubenmantels aus Aluminium | Glas- oder Kunststoffbehältnisse |
| <p>Quecksilbersalze</p> <p>z. B. Thiomersal</p> | Ausbildung von „Fraß“ durch Oxidation (Aluminiumtube) | Glas- oder Kunststoffbehältnisse |
| <p>Ölige Lösungen</p> <p>z. B. ölige Augentropfen, ätherische Öle</p> | Kautschukmaterial (Brom-, Chlorbutylkautschuk) des Pipettensaugers quillt auf und wird porös | Augentropfenflaschen aus Polyethylen, Pipettensauger aus Nitrilkautschuk |
| <p>Konservierungsmittel</p> <p>z. B. Benzalkoniumchlorid</p> | Sorption des Konservierungsmittels bei Kontakt mit Filtermaterialien, Kunststoff und Elastomermaterial | Vorspülen der Filtereinheit mit Konservierungsmittellösung, Verwendung von Behältnissen aus Glas, aufrechte Lagerung bei Verschlussteilen aus Elastomermaterial |

■ **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 |
|---|---|---|
| Flüchtige Substanzen z. B. Glycerolische Iod-Lösung, DAC/NRF 7.6. | Behältnisse aus Kunststoff, insbesondere Polyethylen sind durchlässig für Iod, Gehaltsminderung | Verwendung von Behältnissen aus Glas, Verschlüsse aus Polyethylen können verwendet werden |
| Injektionsstopfen ölige Injektionslösungen | Stopfen aus Kautschukmaterialien sind gegenüber ölhaltigen Füllgütern nicht beständig, siehe ölige Lösungen | Verwendung von Injektionsstopfen ausschließlich aus mit Fluorpolymeren kaschierten Materialien, z. B. FluroTec® |
| Infusionslösungen Komplexbildende Anionen, z. B. Calciumgluconat-, Natriumphosphat-, Natriumacetat-lösungen | Glas als Aluminium-Kontaminationsquelle für Parenteralia | Infusionsflaschen aus Polyethylen |