

Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

ANWENDUNGSBEISPIEL

■ Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

Stand der Revision: 08.05.2018

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 von wässrigen und öligen Augentropfen, von Augensäften sowie halbfesten Zubereitungen. Lösungen zur Injektion ins Auge fallen nicht unter die Zubereitungen zur Anwendung am Auge, sondern unter die Monographie „Parenteralia“ des Arzneibuchs.

Der Kommentar dient der Information und als Empfehlung und ergänzt die Verfahrensanweisung. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge – Verfahrensanweisung..... | 4 |
| 1 Prüfung der Plausibilität der Verordnung und Anwendungsdauer des Arzneimittels... | 7 |
| 2 Besonderheiten der Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge | 8 |
| 2.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen nach Ph. Eur. | 8 |
| 2.2 Ausschluss von Partikelkontamination | 9 |
| 2.3 Konservierung..... | 9 |
| 2.4 Einstellung der Tonizität..... | 10 |
| 2.5 Isohydrie/Euhydrie | 10 |
| 2.6 Viskositätserhöhung..... | 11 |
| 3 Vorbereitung der Herstellung | 11 |
| 3.1 Herstellungsvorschrift..... | 11 |
| 3.2 Herstellungsanweisung | 11 |
| 3.3 Entscheidung über Herstellungsgeräte und –technik | 12 |
| 3.3.1 Herstellungsgeräte | 12 |
| 3.3.2 Herstellungstechnik..... | 12 |
| 3.3.3 Herstellung von Augentropfen und Augenbädern durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter | 12 |
| 3.3.4 Herstellung nicht konservierter Augentropfen und Augenbäder als Einzeldosis | 14 |
| 3.3.5 Glycerolisch-wässrige und glycerolische Augentropfen..... | 14 |
| 3.3.6 Ölige Augentropfen | 15 |
| 3.3.7 Herstellung halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge | 15 |
| 3.3.8 Suspensionsaugentropfen und -salben | 15 |
| 3.4 Ausgangsstoffe | 16 |
| 3.4.1 Wasser für Injektionszwecke..... | 16 |
| 3.5 Primärpackmittel | 16 |
| 3.5.1 Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen..... | 16 |
| 3.5.2 Sachgemäße Handhabung der Primärpackmittel durch den Patienten | 17 |
| 3.6 Hygienemaßnahmen..... | 17 |
| 3.6.2 Personalhygiene | 18 |
| 3.7 Arbeitsschutzmaßnahmen | 19 |

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

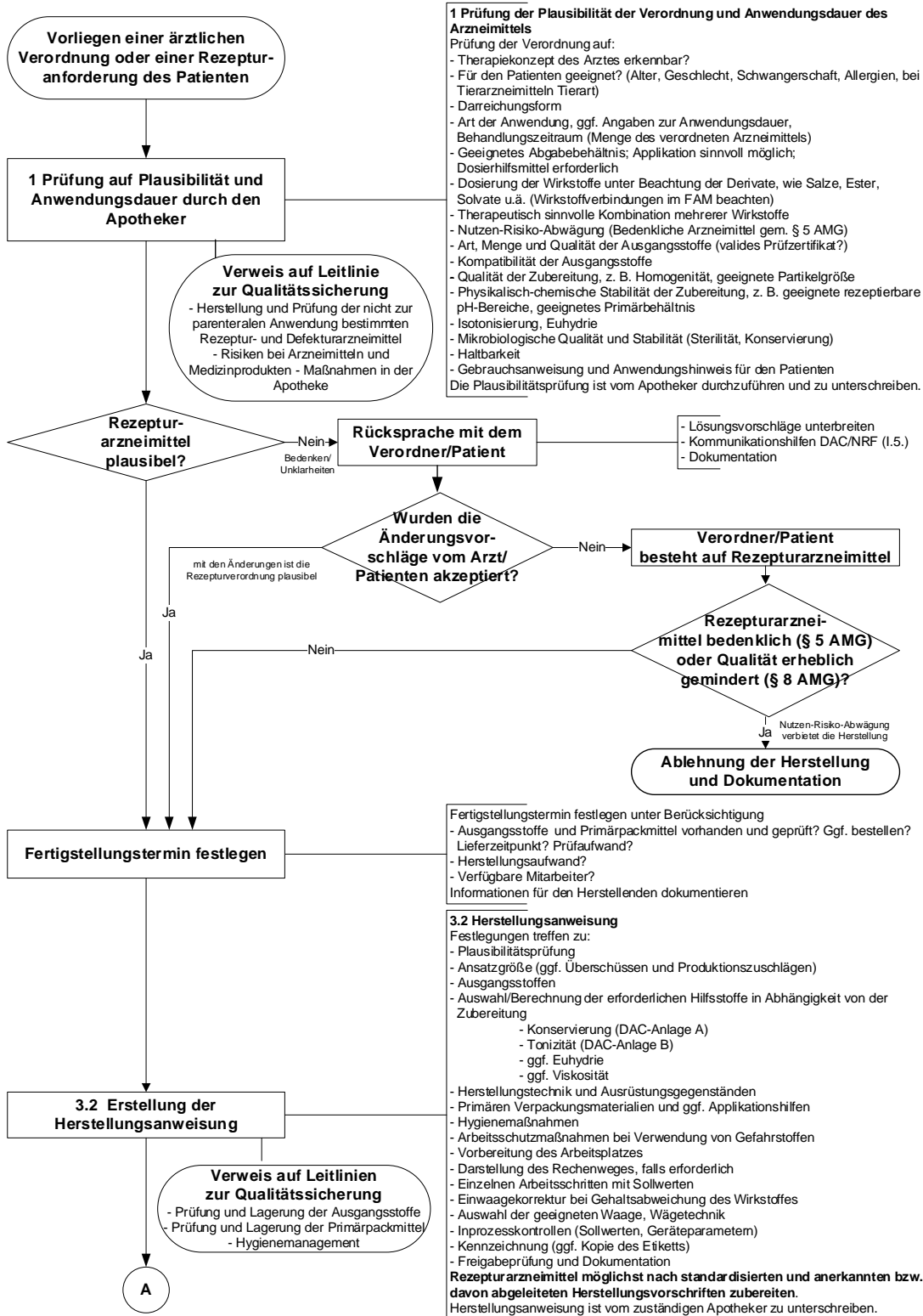
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

| | | |
|----------|---|----|
| 3.8 | Vorbereitung des Arbeitsplatzes | 19 |
| 4 | Herstellung..... | 19 |
| 4.1 | Herstellungsprotokoll..... | 20 |
| 4.2 | Inprozesskontrollen | 20 |
| 4.2.1 | Membranfilter-Integritätstest (Bubble-Point-Test) | 21 |
| 5 | Haltbarkeit..... | 21 |
| 6 | Kennzeichnung | 22 |
| 7 | Prüfung und Freigabe | 23 |
| 7.1 | Prüfung der Zubereitung zur Anwendung am Auge..... | 23 |
| 7.2 | Freigabe der Zubereitung zur Anwendung am Auge | 23 |
| 8 | Qualitätssicherung | 23 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 24 |
| 9.1 | Quellennachweis..... | 24 |
| 9.2 | Literatur und weitere Hilfsmittel..... | 25 |
| Anlage 1 | Auswahl gängiger Konservierungsmittel [1, 2, 7] | 26 |
| Anlage 2 | Auswahl geeigneter Packmittel | 27 |

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

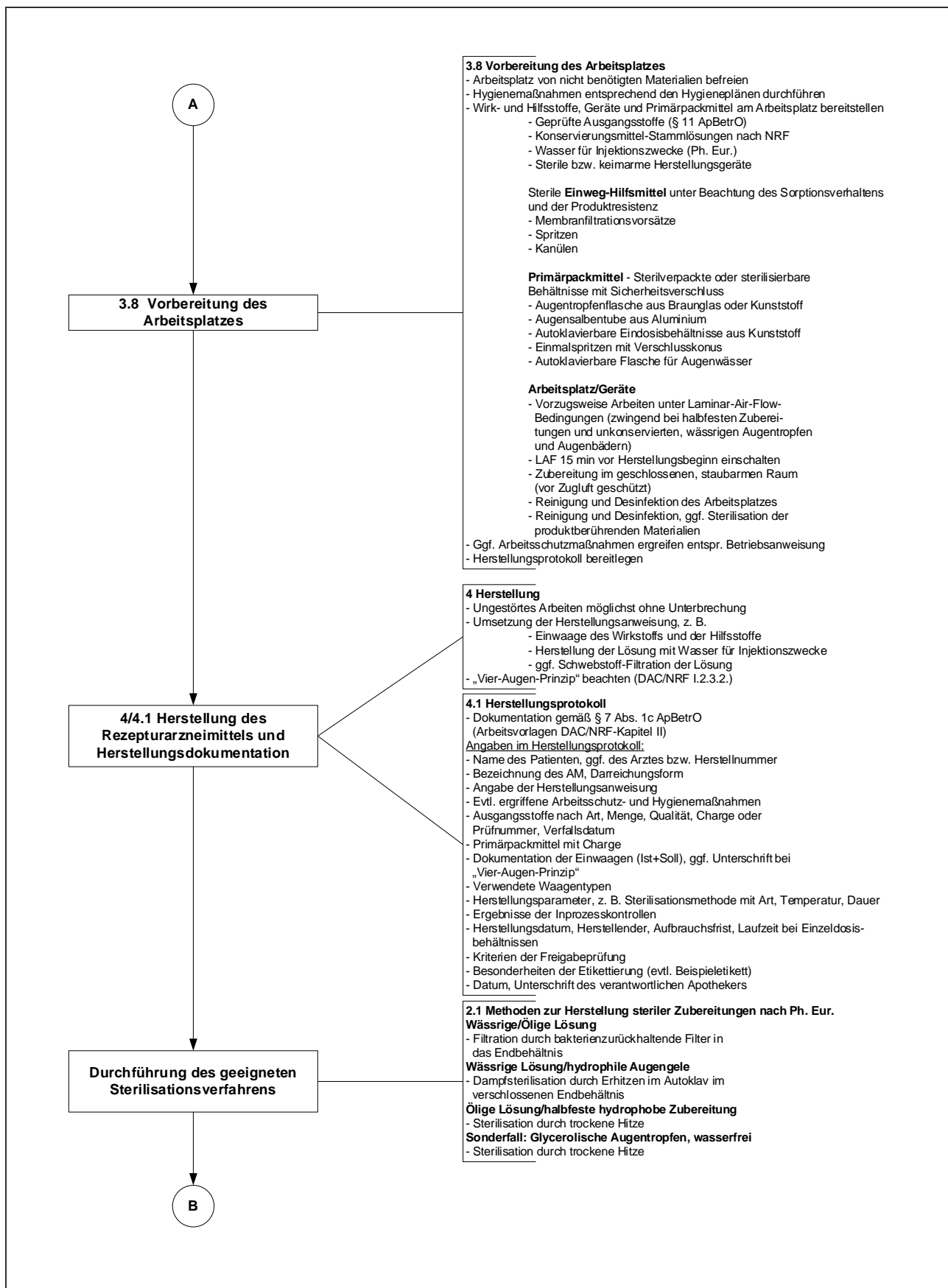
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge – Verfahrensanweisung



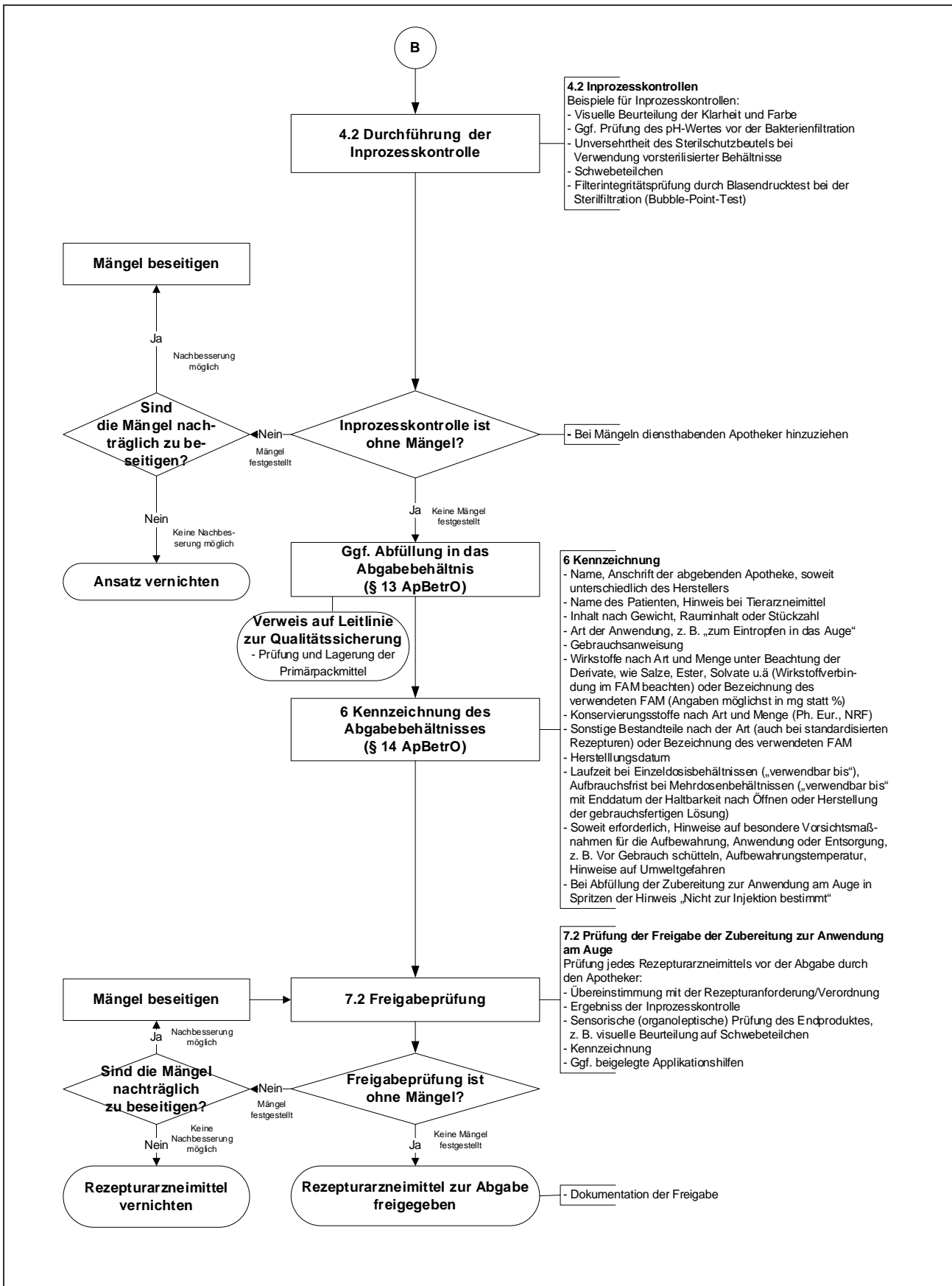
■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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



■ Arbeitshilfe 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.

Es gilt:

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

Die ärztliche Verordnung über eine Zubereitung zur Anwendung am Auge enthält in der Regel neben dem Wirkstoff und dessen Konzentration keine weiteren Angaben zur Herstellung. Bei der Erstellung der Herstellungsanweisung bedürfen die folgenden Aspekte deshalb einer besonderen Aufmerksamkeit.

- Anwendungsumstände, z. B. Praxis- bzw. Stationsbedarf, Anwendung am verletzten/operierten Auge
- Einzeldosis-/Mehrdosenzubereitung
- Sterilität
- Löslichkeit des Wirkstoffs
- Ausschluss von Partikelkontamination
- Ggf. Zusatz von Hilfsstoffen
 - Zur Lösungsvermittlung (für Wirkstoff)
 - Zur Konservierung
 - Zur Einstellung der Tonizität
 - Zur Viskositätserhöhung
 - Zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung auf Euhydrie
- Packungsgröße der Einzeldosis-/Mehrdosenzubereitung
- Hinweis zur Aufbewahrung, Anwendung und Aufbrauchsfrist bzw. Laufzeit der applikationsfertigen Zubereitung sowie zur Entsorgung

Alphabetische Literaturliste für die Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge (siehe auch Kapitel 9 „Literaturverzeichnis“)

- Apothekenrezeptur und -defektur [1]
- Deutscher Arzneimittel-Codex/NRF [2]
- Hagers Handbuch [3]
- Monographien für Standardzulassungen [4]
- Neues Rezeptur-Formularium [2]
- Practical Pharmaceutics [5]
- SR Standardisierte Rezepturen [6]
- Tabellen für die pharmazeutische Praxis [7]

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Bei Bedenken und/oder Unklarheiten muss Rücksprache mit dem verordnenden Arzt gehalten werden, um eine Entscheidung herbeizuführen [2, 8]. 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. Es empfiehlt sich, die Rücksprache mit dem Arzt zu dokumentieren.

Die Durchführung der Plausibilitätsprüfung ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO zu dokumentieren, beispielsweise auf der für die anschließende Herstellung zu erstellenden Herstellungsanweisung [9], und vom prüfenden Apotheker zu unterschreiben. Im Wiederholungsfall kann über einen begrenzten Zeitraum auf die Plausibilitätsprüfung zurückgegriffen werden. Die patientenindividuellen Kriterien sind in jedem Fall neu zu beurteilen, auch bei standardisierten Rezepturen.

2 Besonderheiten der Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge

2.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen nach Ph. Eur.

Zubereitungen zur Anwendung am Auge sind durch Sterilisation im Endbehältnis (Dampfsterilisation, Hitzesterilisation) zu entkeimen. Sofern diese Methoden nicht anwendbar sind, muss unter aseptischen Bedingungen hergestellt und die Entkeimung mittels Sterilfiltration vorgenommen werden (siehe Kapitel 3.3). Eine Übersicht zur Sterilisation von Stoffen findet sich im Europäischen Arzneibuch, Kapitel 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“.

| Darreichungsform | Verfahren zur Verminderung der Keimzahl | Besonderheiten |
|--------------------------------------|--|--|
| Wässrige Augentropfen und Augenbäder | Dampfsterilisation mit gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (Autoklav) im Endbehältnis: 121 °C / 15 min | Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel geeignet. |
| | Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter, mit sterilem Filtrationsvorsatz und hydrophilem Membranfilter (0,22 µm Porenweite, vorzugsweise aus Polyethersulfon) | Auch für thermolabile Wirk- und Hilfsstoffe geeignet. |
| Ölige Augentropfen | Sterilisation der Zubereitung oder der öligen Grundlage durch trockene Hitze (Trockenschrank): 160 °C / 2 Stunden | Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel und Gefäße geeignet. |

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

| | | |
|------------------------|---|---|
| | Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter, mit sterilem öresistenten Filtrationsvorsatz und hydrophobem Membranfilter aus Polytetrafluorethylen (0,22 µm Porenweite) | Auch für thermolabile Rezepturarzneimittel geeignet. Mittel bis niedrig viskose ölige Grundlagen sind filtrierbar. |
| Hydrophile Augengele | Dampfsterilisation mit gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (Autoklav) im Endbehältnis: 121 °C / 15 min | Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel und Gefäße geeignet. |
| Hydrophobe Augensalben | Sterilisation durch trockene Hitze (Trockenschrank): 160 °C / 2 Stunden | Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel und Gefäße geeignet. |

Die Herstellung durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter wird in Kapitel 3.3.1 beschrieben. Für die anderen Sterilisationsverfahren (Dampfsterilisation und Hitzesterilisation) gelten die Vorschriften des Ph. Eur., Kapitel 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“.

2.2 Ausschluss von Partikelkontamination

Augentropfen-Lösungen und Augenbäder müssen praktisch klar und frei von fremden, beweglichen, ungelösten Teilchen sein. Werden Augentropfen durch Sterilfiltration hergestellt, wird gleichzeitig Partikelfreiheit erreicht. Lösungen, die im Autoklaven sterilisiert werden, müssen vorher filtriert werden, um Fremdpartikel zu entfernen. Hierzu können Membranfilter mit Porenweite 0,22 µm verwendet werden.

2.3 Konservierung

Grundsätzlich sind wasserhaltige Zubereitungen zur Anwendung am Auge in Mehrdosenbehältnissen zu konservieren. Die 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:

- Ausreichende antimikrobielle Wirksamkeit in sehr geringer Konzentration
- Sichere Wirkung gegen Problemkeime (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Wirksamkeit innerhalb eines großen pH-Bereichs
- Verträglichkeit mit Arznei- und Hilfsstoffen
- Kompatibilität mit dem Behältnis- und Verschlussmaterial
- Physiologische Verträglichkeit
- Chemische Stabilität innerhalb des Anwendungszeitraums

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Wichtige Hinweise für die richtige Auswahl des Konservierungsmittels enthält **Anlage A des DAC „Angaben zur Konservierung von Augentropfen“** [2]. Für zahlreiche ophthalmologische Wirkstoffe sind geeignete Konservierungsmittel einschließlich des isotonisierenden Zusatzes vorgeschlagen.

Die genaue Einwaage kleiner Mengen Konservierungsmittel wird durch die Verwendung von Stammlösungen erleichtert. Entsprechende Herstellungsvorschriften sind im NRF-Kapitel „Stammzubereitungen“ vorhanden. Zur Auswahl geeigneter Konservierungsmittel siehe Anlage 1.

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

2.4 Einstellung der Tonizität

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. Das Auge toleriert Lösungen in einem Tonizitätsbereich entsprechend einer 0,7-1,4-%igen Natriumchloridlösung. Viskositätserhöhende Hilfsstoffe (Polymere) und Konservierungsmittel tragen in der Regel unwesentlich zur Tonizität bei und können bei der Einstellung der Tonizität der Zubereitung vernachlässigt werden.

Die Menge des erforderlichen Zusatzes zur Einstellung der Tonizität kann nach verschiedenen Verfahren berechnet werden:

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

2.5 Isohydrie/Euhydrie

Für die reizlose Verträglichkeit sollten wässrige Zubereitungen zur Anwendung am Auge auf den isohydrischen pH-Wert von 7,4 eingestellt werden.

Viele Wirkstoffe sind bei dem physiologischen pH-Wert der Tränenflüssigkeit von etwa 7,4 chemisch instabil. Deshalb muss der pH-Wert der Zubereitung auf einen leicht sauren oder leicht basischen Bereich eingestellt werden. Diesen Kompromiss bezeichnet man als Euhydrie. Dabei ist zu beachten, dass die Pufferkapazität der Zubereitung in jedem Fall geringer sein muss, als die der Tränenflüssigkeit.

Der weitgehend reizfreie Toleranzbereich des gesunden Auges liegt im pH-Bereich von 7,3 bis 9,7. Zubereitungen mit einem pH-Wert kleiner 6,0 und größer 10,5 verursachen Schmerzen.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

2.6 Viskositätserhöhung

Viskositätserhöhende Hilfsstoffe werden den Zubereitungen zur besseren Verteilung auf dem Auge und zur Erhöhung der Kontaktzeit zugesetzt. Handelt es sich bei den dabei verwendeten Hilfsstoffen um kolloidal lösliche Polymere, ist die manuelle Bakterienfiltration nur bis zu einer Viskosität von etwa $10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ möglich, zum Beispiel bei Zusatz von Hydroxyethylcellulose 400 in 0,5-%iger Konzentration.

3 Vorbereitung der Herstellung

3.1 Herstellungsvorschrift

Zubereitungen zur Anwendung am Auge sollen möglichst nach standardisierten und anerkannten bzw. davon abgeleiteten Herstellungsvorschriften zubereitet werden.

Es gilt:

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

3.2 Herstellungsanweisung

Zubereitungen zur Anwendung am Auge sind nach einer vorher erstellten schriftlichen Herstellungsanweisung gemäß § 7 Abs. 1a ApBetrO herzustellen. Existiert für die Herstellung des Arzneimittels eine standardisierte Herstellungsvorschrift, kann bei der Erarbeitung der Herstellungsanweisung darauf Bezug genommen werden. Aber auch wenn die Zubereitung zur Anwendung am Auge 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 Zubereitung zur Anwendung am Auge sind mindestens Festlegungen zu treffen zu:

- Plausibilitätsprüfung
- Ansatzgröße (ggf. Überschüssen und Produktionszuschlägen)
- Ausgangsstoffen
- Ggf. Zusatz von Hilfsstoffen
 - Zur Lösungsvermittlung (für Wirkstoff)
 - Zur Konservierung
 - Zur Einstellung der Tonizität
 - Zur Viskositätserhöhung
 - Zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung auf Euhydrie
- Herstellungstechnik (Sterilisationsverfahren) und Ausrüstungsgegenständen
- Primären Verpackungsmaterialien und ggf. Applikationshilfen
- Hygienemaßnahmen
- Arbeitsschutzmaßnahmen bei Verwendung von Gefahrstoffen
- Vorbereitung des Arbeitsplatzes

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- Darstellung des Rechenweges, falls erforderlich
- 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, Geräteparametern)
- Kennzeichnung (ggf. Kopie des Etiketts)
- Freigabeprüfung und Dokumentation

Im Wiederholungsfall kann auf die schriftliche Herstellungsanweisung zurückgegriffen werden. Ihre Aktualität ist sicherzustellen.

Während der Herstellung sind die Einwaagen bzw. Abmessungen zu dokumentieren z. B. auf dem Herstellungsprotokoll, auf einer geeigneten Blankovorlage [9], software-gestützt oder ggf. auf einer Arbeitsvorlage des DAC/NRF-Abschnitt II.

3.3 Entscheidung über Herstellungsgeräte und –technik

3.3.1 Herstellungsgeräte

Art, Qualität und Zustand der Herstellungsgeräte müssen für die Verwendung geeignet sein. Die Reinigung muss sicherstellen, dass Rückstände aus früheren Herstellungen wirksam beseitigt sind.

3.3.2 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.

Werden technische Geräte, wie Trockenschrank oder Autoklav, eingesetzt, sind die spezifischen Hinweise der Gerätehersteller in aktueller Fassung zu beachten und die Herstellungsbedingungen, wie Temperatur und Dauer, exakt festzulegen. Bei Abweichungen von den Anweisungen des Geräteherstellers ist die Eignung des Verfahrens bzw. die gewählten Parameter zu belegen.

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

3.3.3 Herstellung von Augentropfen und Augenbädern durch Filtration mit bakterienzurückhaltendem Filter

Um die Ausgangskeimzahl möglichst niedrig zu halten, ist auf eine hygienische Arbeitsweise zu achten (siehe Kapitel 3.6). Zur Herstellung der Wirkstofflösung sind die dafür erforderlichen Gerätschaften, wie Becherglas, Glasstab, Pipetten, Pinzetten, zu sterilisieren. Dabei können

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Geräte ohne hitzeempfindliche Gummi- oder Kunststoffteile im Umluft-Heißluftschrank sterilisiert werden. Dafür werden die Geräte zum Schutz vor Rekontamination in Aluminiumfolie verpackt bzw. mit Aluminiumfolie verschlossen [1].

Sterile Einmal-Filtrationseinheiten und -Kanülen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Es ist eine Einmal-Filtrationseinheit mit Membranfilter (Porenweite 0,22 µm) aus einem geeigneten Material auszuwählen. Geeignete Filtermaterialien für die Herstellung wässriger und ölgiger Zubereitungen zur Anwendung am Auge sind im NRF Kapitel III.3. beschrieben.

Benötigte Geräte:

- Sterile Geräte, wie Becherglas, Glasstab, Spatel oder Pipette
- Sterile Einmalspritze, 10-ml
- Sterile Einmal-Filtrationseinheit mit geeignetem Membranfilter (Porenweite 0,22 µm)
- Sterile, ausreichend lange und weitlumige Einmalkanülen
- Steriles Primärpackmittel (für die Herstellung am Rezepturarbeitsplatz müssen das Behältnis und seine Verschlusssteile in derselben, ausreichend geräumigen Sterilschutzfolie abgepackt sein)
- Desinfektionsmittel (geeignetes Alkohol-Wasser-Gemisch)
- Tupfer
- Zubehör für Membranfilter-Intergritäts-Test (Bubble-Point-Test)

Alle Einwaagen (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Wasser für Injektionszwecke) werden mit vorsterilisierten Geräten auf der Analysenwaage vorgenommen. Zum Ausgleich der Verluste durch Filtration und Inprozesskontrolle ist ein ausreichend großer Ansatz zu wählen. Nach dem Zufügen der Substanzen in das Becherglas wird dieses stets wieder mit der Aluminiumfolie verschlossen [1]. Unter Berücksichtigung der erforderlichen Hygienemaßnahmen (siehe Kapitel 3.6) werden der Arbeitsplatz für die Entkeimungsfiltration vorbereitet und die Gerätschaften bereitgestellt.

Arbeitsschritte für die Entkeimungsfiltration unter Reinraumbedingungen [1, 2, 10]:

1. Unsterile Lösung durch eine Kanüle in eine sterile Spritze mit Luer-Lock-Ansatz aufziehen; ggf. Luft entfernen
2. Sterile Einmal-Filtrationseinheit nach Entfernen der Kanüle auf Spritze aufschrauben
3. Eine neue sterile Kanüle mit der offenen Seite der Einmal-Filtrationseinheit verbinden
4. Lösung mit sanftem Druck in das Behältnis filtrieren; ohne das Behältnis zu berühren (Sterilschutzfolie des steril verpackten Primärpackmittels vorher entfernen)
5. Behältnis verschließen
6. Membranfilter-Intergritätstest

Arbeitsschritte für die Entkeimungsfiltration am Rezepturarbeitsplatz [1, 2, 10]:

1. Bei Verwendung einer steril verpackten Augentropfenflasche Einstichstelle der Sterilschutzfolie mit geeignetem Alkohol-Wasser-Gemisch desinfizieren
2. Unsterile Lösung durch eine Kanüle in eine sterile Spritze mit Luer-Lock-Ansatz aufziehen; ggf. Luft entfernen

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

3. Sterile Einmal-Filtrationseinheit nach Entfernen der Kanüle auf Spritze aufschrauben
4. Eine neue sterile Kanüle mit der offenen Seite der Einmal-Filtrationseinheit verbinden
5. Sterilschutzfolie an der desinfizierten Stelle mit der Kanüle durchstechen und Lösung mit sanftem Druck in das Behältnis filtrieren, ohne das Behältnis zu berühren
6. Behältnis mit dem Tropfverschluss verschrauben; erst dann Sterilschutzfolie entfernen
7. Membranfilter-Intergritätstest

3.3.4 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. Mikrobiell anfällige Augentropfen müssen in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt werden. Hinweise zur Herstellung und Abpackung nicht konservierter Augentropfen gibt das NRF in Kapitel I.8.3.2. „Unkonservierte, wässrige Augentropfen“ [2].

3.3.5 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 abhängt. Die richtige Auswahl der Methode und der Sterilisationsbedingungen wird nach der folgenden Tabelle getroffen [1, 2]:

| Zusammensetzung | Sterilisationsverfahren und -bedingungen | Besonderheiten |
|--|---|---|
| Niedrig konzentrierte wässrige Glycerol-Augentropfen bis 80 % Glycerolanteil | Dampfsterilisation mit gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (Autoklav) 121°C/15 min | Um die Sterilität zu gewährleisten, ist mindestens 20 % Wasseranteil erforderlich. Bei Sterilisation durch trockene Hitze besteht Explosionsgefahr! |

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| Glycerol-Augentropfen 85 % | Dampfsterilisation mit gesättigtem Wasserdampf – Validierung 130°C/60 min | Keine Autoklavierung unter Standardbedingungen möglich! Siehe „Allgemeine Hinweise“ NRF I.8. Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel und Gefäße geeignet. Bei Sterilisation durch trockene Hitze besteht Explosionsgefahr! |
| Glycerol-Augentropfen, wasserfrei | Sterilisation durch trockene Hitze (Trockenschrank) 160°C/120 min | Nur für thermostabile Rezepturarzneimittel und Gefäße geeignet. |

3.3.6 Ölige Augentropfen

Im Gegensatz zu wässrigen Augentropfen entfällt bei öligen Augentropfen die Einstellung der Tonizität 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 gibt das NRF in Kapitel I.8.3.3. „Ölige Augentropfen“.

3.3.7 Herstellung halbfester Zubereitungen zur Anwendung am Auge

Rezepturmäßig können Grundlagen für Augensalben in Ausnahmefällen auch ohne Reinraumbedingungen hergestellt werden (siehe NRF-Stammzubereitungen: Einfache Augensalbe S.47.; Emulgierende Augensalbe S.48.). Hydrophobe Zubereitungen werden vor der Abfüllung durch trockene Hitze sterilisiert, hydrophile Augengele werden autoklaviert (siehe Kapitel 3).

Die Sterilisation wirkstoffhaltiger Cremes zur Anwendung am Auge ist im Endbehältnis in der Regel nicht möglich. Daher muss die Zubereitung einer Augencreme unter streng aseptischen Bedingungen in der LAF-Werkbank durchgeführt werden. Ist das nicht möglich, kann hilfsweise mit der Zwei- und Dreispritzentechnik gearbeitet werden. Die Wirkstofflösung wird analog der Herstellung von Augentropfen bakterien- und partikelfrei filtriert und in die sterile Grundlage eingearbeitet. Hinweise zur praktischen Durchführung der Herstellung lipophiler Augensalben und lipophiler Augencremes finden sich im NRF Kapitel I.8.3.5. und I.8.3.6.

3.3.8 Suspensionsaugentropfen 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.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

3.4 Ausgangsstoffe

Zur Herstellung von Zubereitungen zur Anwendung am Auge dürfen grundsätzlich nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität geprüft und nachgewiesen ist (§ 55 Abs. 8 AMG, § 11 ApBetrO).

Es gelten:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“
- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmtem Rezeptur- und Defekturarzneimittel“

3.4.1 Wasser für Injektionszwecke

Um die Ausgangskezimzahl 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 Wassers garantiert wird.

3.5 Primärpackmittel

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.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

3.5.1 Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen

Die Behältnisse für die Zubereitungen zur Anwendung am Auge müssen die Sterilität 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 lichtschtzendem, 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 ist in Anlage 2 gelistet.

Zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität sind Primärpackmittel auszuwählen, deren pharmazeutische Qualität durch ein Prüfzertifikat des Herstellers nachgewiesen ist. Alternativ muss

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

die Packmittelqualität durch die Apotheke geprüft werden. Die Auswahl ist anwendungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen (Anlage 2).

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. Primärpackmittel, in denen Zubereitungen autoklaviert oder tiefgefroren werden können, sind in standardisierten Herstellungsvorschriften oder Rezepturinformationen genannt [2, 11].

Das Primärpackmittel muss 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 Kapitel 3.5.2).

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 [12]

3.5.2 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 [12, 13].

3.6 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 in den Kapiteln 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ vor.

Die erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und die Durchführung dokumentiert werden [14].

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

3.6.1 Hygienemaßnahmen für aseptisches/keimarmes Arbeiten

Zubereitungen zur Anwendung am Auge müssen gemäß Arzneibuch steril sein. Sofern eine Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich ist und die Herstellung nur unter aseptischen Bedingungen erfolgen kann, ist die Entkeimungsfiltration vorzugsweise unter Reinraumbedingungen in einer Laminar-Air-Flow (LAF)-Werkbank durchzuführen. Dies gilt insbesondere bei halbfesten Zubereitungen und unkonservierten, wässrigen Augentropfen und Augenbädern.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Steht eine solche Werkbank nicht zur Verfügung, sind unter den gegebenen Umständen hygienisch angemessene Bedingungen zu schaffen [2].

Maßnahmen für aseptisches/keimarmes Arbeiten:

- Regelmäßige Wartung und Pflege der Werkbank sicherstellen (Dokumentation)
- Werkbank vor Herstellungsbeginn einschalten (ggf. Vorlaufzeit beachten)
- Zur Verminderung der Ausgangskeimzahl ausschließlich gereinigte Geräte verwenden; Bechergläser, Glasstäbe, Löffel und Spatel in Aluminiumfolie verpacken, im Voraus im Trockenschrank sterilisieren und verpackt lassen
- Sterile und partikelfreie Hilfsmittel (Einmalartikel) und Packmittel verwenden
- Vermeidung von Zugluft (geschlossener Raum)
- Sorgfältige Reinigung und Desinfektion der Arbeitsfläche
- Kontamination durch Herstellenden vermeiden, siehe Kapitel 3.6.2 „Personalhygiene“

Die Oberflächen unsteriler Gegenstände sind vor Gebrauch/vor dem Einbringen in die LAF-Werkbank mit einem geeigneten Desinfektionsmittel zu desinfizieren. Es ist auf ausreichende Einwirkzeit zu achten. Für Oberflächen geeignet sind z. B. Ethanol 80 % (V/V), Isopropylalkohol 70 % (V/V), sporenfiltriert. Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Zahl Mitarbeiter im Herstellungsraum anwesend sein. Für die erforderlichen Hygienemaßnahmen bei der aseptischen Herstellung ist eine Standardarbeitsanweisung zu erstellen.

3.6.2 Personalhygiene

Die Zubereitung steriler Rezepturen setzt voraus, dass das Personal entsprechende Hygienemaßnahmen beachtet. Die Durchführung der erforderlichen Maßnahmen muss schriftlich in einem Hygieneplan festgelegt werden [14].

Vorkehrungen zur Vermeidung der Kontamination mit Mikroorganismen durch das Personal [10]:

- Keine Herstellung steriler Arzneimittel durch Mitarbeiter mit Infektionskrankheiten
- Schmuck, z. B. Armbanduhr, ablegen
- Zurückbinden langer Haare
- Sorgfältige Reinigung der Hände mit Wasser und Waschlotion, Trocknen
- ggf. Kopfhaube und Mundschutz, bei Bedarf Bartbinde anlegen
- Sauberer, geschlossener Kittel, herausragende Kleidungsstücke, z. B. am Handgelenk, vermeiden
- Händedesinfektion
- Sterile Einmalhandschuhe und sterile Greifwerkzeuge, z. B. Pinzette, bereithalten, wenn sterile Materialien berührt werden müssen, die mit dem Arzneimittel in Kontakt kommen und wenn unter Reinraumbedingungen hergestellt wird
- Herstellungsvorgang nicht unterbrechen
- Regelmäßige Schulung des Personals und mindestens jährliche Kontrolle der Produktqualität mit Simulationstest

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

3.7 Arbeitsschutzmaßnahmen

Grundsätzlich sind bei der Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) sowie die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) zu beachten.

Es gelten:

Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen [16]

Zur Beurteilung der Gefährdung bei der Herstellung von Augentropfen können die Rezepturstandards 7 und 8 der Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen verwendet werden [16].

Arbeitsgeräte, wie z. B. Autoklav und Trockenschrank, dürfen nur bestimmungsgemäß verwendet und müssen fachgerecht bedient werden, um potenzielle Gefahren, z. B. durch elektrischen Strom, Explosionen und Verbrennungen durch Autoklaven 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.

Beim Gebrauch von Kanülen sind diese in durchstichsichere Behälter zu entsorgen.

3.8 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 Wirk- und Hilfsstoffe, Geräte und Primärpackmittel sind am Arbeitsplatz bereitzustellen. Anhand der Kennzeichnung der Wirk- und Hilfsstoffe ist zu entscheiden, ob ggf. Arbeitsschutzmaßnahmen ergriffen werden müssen. Neben der Herstellungsanweisung muss ebenfalls das vorbereitete Herstellungsprotokoll am Arbeitsplatz vorliegen.

4 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, das Arzneimittel nach anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt wird und der Herstellende ungestört und möglichst ohne Unterbrechung arbeiten kann.

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, beispielsweise bei der Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge:

- mit hochwirksamen Wirkstoffen
- mit Wirkstoffen in sehr niedriger Dosierung

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- ❑ mit kritischen Hilfsstoffen
- ❑ unter Verwendung von Stammzubereitungen
- ❑ durch Personal in der Ausbildung
- ❑ die eine komplexe Berechnung erfordert

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

4.1 Herstellungsprotokoll

Bei der Herstellung der Zubereitung zur Anwendung am Auge ist von der herstellenden Person ein Herstellungsprotokoll anzufertigen. Das Herstellungsprotokoll und die Herstellungsanweisung können in einem Dokument zusammengefasst sein bzw. auch nur der durch die individuelle Verordnung vorgegebene spezifische Teil, der auf eine standardisierte Vorschrift Bezug nimmt (siehe Kapitel 3). Die Anforderungen an das Herstellungsprotokoll für die Herstellung eines Rezepturazneimittels richten sich nach § 7 Abs. 1c ApBetrO.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmtem Rezeptur- und Defekturazneimittel“

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

4.2 Inprozesskontrollen

Während oder direkt nach der Herstellung des Rezeptur- bzw. Defekturazneimittels sind geeignete Inprozesskontrollen durchzuführen [2, 17].

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.

Inprozesskontrollen:

- Visuelle Beurteilung der Klarheit und Farbe
- Ggf. Prüfung des pH-Wertes vor der Entkeimungsfiltration
- Unversehrtheit des Sterilschutzbeutels bei Verwendung vorsterilisierte Behältnisse
- Membranfilter-Integritätstest (Bubble-Point-Test) (siehe Kapitel 4.2.1)

Endproduktprüfung:

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

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

4.2.1 Membranfilter-Integritätstest (Bubble-Point-Test)

Die Integrität 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 Gasdiffusionstest und der Druckhaltetest [20].

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
6. **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.

Membranfilter für ölige Augentropfen ist intakt: Luftblasen dürfen erst austreten, wenn die Luft durch Eindrücken des Kolbenstopfens auf weniger als 3 ml (3-4 ml-Markierung) Luft komprimiert wurde.

5 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.

Aufgrund von Stabilitätsproblemen spezieller Wirkstoffe oder eines erhöhten Infektionsrisikos für den Patienten kann sich die Aufbrauchsfrist der Zubereitung verkürzen (Hinweise zur Lagerung und Haltbarkeit entsprechender Rezepturen siehe Literatúrauswahl Kapitel 1). Maßgeblich für die Richtwerte der Aufbrauchsfristen sind anwendungstechnische und mikrobiologische Aspekte [2].

| 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) Ausnahme: Ciclosporin-Augentropfen 1 Woche |

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

| | |
|--|---|
| 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 |

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“ anzugebende 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 Ordnungsgeber 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].

6 Kennzeichnung

In der Apotheke 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 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 abgebenden Apotheke, soweit unterschiedlich des Herstellers
- Name des Patienten, Hinweis empfohlen bei Arzneimitteln für nicht Lebensmittel liefernde Tiere
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art der Anwendung, z. B. „zum Eintropfen in das Auge“
- Gebrauchsanweisung

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- Wirkstoffe nach Art unter Beachtung der Derivate, wie Salze, Ester, Solvate u. ä. und Menge oder die Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels (Angaben möglichst in mg statt % [19])
- Konservierungsstoffe nach Art und Menge (Ph. Eur., NRF)
- 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. Vor Gebrauch schütteln, Aufbewahrungstemperatur, und Hinweise auf Umweltgefahren
- Bei Abfüllung der Zubereitung zur Anwendung am Auge in Spritzen der Hinweis „Nicht zur Injektion bestimmt“

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

Hinweis zu Benzalkoniumchlorid

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen und zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Deshalb ist der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen zu vermeiden. Weiche Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 min nach der Anwendung wieder einzusetzen.

7 Prüfung und Freigabe

7.1 Prüfung der Zubereitung zur Anwendung am Auge

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.

7.2 Freigabe der Zubereitung zur Anwendung am Auge

Auf Grundlage der Inprozesskontrollen, der Herstellungsdokumentation, nach sensorischer Prüfung und nach Prüfung der Kennzeichnung und ggf. erforderlicher Applikationshilfen wird die Zubereitung zur Anwendung am Auge vom Apotheker freigegeben. Die Freigabe ist mit Datum und Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers vor der Abgabe zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

8 Qualitätssicherung

Die pharmazeutische Qualität der Zubereitungen zur Anwendung am Auge kann u. a. durch standardisierte Herstellungsverfahren gesichert werden [1]. Voraussetzungen sind das erfolgreiche Bestehen der Inprozesskontrollen, die Dokumentation (auch der Einwaagen) und die

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

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.

9 Literaturverzeichnis

9.1 Quellennachweis

- [1] K. Thoma und R. Daniels, Apothekenrezeptur und -defektur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [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] M. van Ootegheim, „Augenpräparate,“ in *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2 Methoden*, Springer Verlag, 1991.
- [4] R. Braun, Standardzulassungen für Fertigarzneimittel, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [5] 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.
- [6] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF und (Hrsg.), *Standardisierte Rezepturen*, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 2015.
- [7] H. Gebler, *Tabellen für die pharmazeutische Praxis (Loseblattwerk)*, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [8] Gesellschaft für Dermopharmazie, „Leitlinie Dermatologische Rezepturen,“ 18 November 2017. [Online]. Available: http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2017/GD_LL_Dermatologische_Rezepturen_18.11.2017.pdf. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [9] *Dokumentation in der Apotheke: Ordner Rezeptur*, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH , 2012.
- [10] K. Albert, „Praktische Hinweise zur Herstellung wichtiger Arzneiformen,“ in *Pharmazie für die Praxis*, Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 2013.
- [11] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF, „Rezepturhinweise-Datenbank und Rezeptur-Informationsstelle,“ [Online]. Available: <http://www.dac-nrf.de>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [12] W. Kircher, *Arzneiformen richtig anwenden*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2016.
- [13] W. Kircher, *Augenarzneimittel*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2012.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- [14] Gesellschaft für Dermopharmazie, „GD-Hygieneleitfaden für Apotheken zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen,“ 17. 06. 2016. [Online]. Available: http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2016/GD_Hygieneleitfaden_Fassung_vom_17.06.2016.pdf [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [15] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., „Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen,“ 23. 11. 2016. [Online]. Available: <http://www.abda.de/themen/apotheker/arbeitschutz/arbeitschutzmassnahmen/>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [16] M. Tawab, „ZL-Praxistipp,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 06/2013, 08/2013, 10/2013, 13/2013.
- [17] K. H. Bauer, K.-H. Frömming und C. Führer, *Pharmazeutische Technologie*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2012.
- [18] C. Kayser, „Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern,“ *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI*, pp. 25 ff; <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/sik-bulletin-teaser-1-2018.html>., März 2018.
- [19] E. Meyer, *Teerezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [20] *Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.)*, in der gültigen Fassung.

9.2 Literatur und weitere Hilfsmittel

- [21] W. Cyran und C. Rotta, *Apothekenbetriebsordnung, Kommentar*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [22] R. Daniels, „Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke,“ *Pharmazie in unserer Zeit*, p. 306ff., April 2010.
- [23] L. B. Schlegel und H. Latsch, „Rezepturmäßig hergestellte Augenarzneimittel und ihre Besonderheiten,“ *Pharmakon*, p. 348ff., 5. Ausgabe 2015.
- [24] H. Hamacher, „Augenarzneien, mikrobiologische und biopharmazeutische Aspekte,“ *Pharmazie in unserer Zeit*, p. 77 ff., Nr. 3 1976.
- [25] S.-Y. Cheung, T. Hanke, M. Schubert-Zsilavec und E.-M. Riemann, „Arzneistoffe zur Anwendung am Auge - Ein Überblick,“ *Pharmakon*, 5/2015.
- [26] A. Bergner, „Keine Panik vor Augentropfen - Wie Sie die Herstellung in der Apotheke meistern,“ *PTA heute*, Nr. 13+14, S 68 ff., 2017.
- [27] M. Tawab, I. Krüger, H. Latsch und L. Schlegel, „Herstellung von Augentropfen - So wirds gemacht,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 12, S. 868f., 2016.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- [28] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate 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].
- [29] L. A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2012.
- [30] D. Pfeil, J. Pieck und H. Blume, Apothekenbetriebsordnung. Kommentar (Loseblattwerk), Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, in der aktuellen Fassung.
- [31] Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., „Tipps für die Apothekenpraxis,“ [Online]. Available: <http://www.zentrallabor.com/index.php/apothekenpraxis/tipps-fuer-die-apothekenpraxis>. [Zugriff am 01.02.2018].
- [32] 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 01.02.2018].

Anlage 1

Auswahl gängiger Konservierungsmittel [1, 2, 7]

| 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 | <ul style="list-style-type: none"> • 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

Anlage 2 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.8.3.2.); | 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.8.3.2.) | 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.8.3.2.), 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> |