

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defektur- arzneimittel

Stand der Revision: 08.05.2018

(geändert am 9. Juli 2018: S. 15 und 16 Hinweis auf die AnalgetikaWarnHV)

(geändert am 5. November 2020: S. 4 und 15 aufgrund des Inkrafttretens der 18. Änderung der AMVV)

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

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

Der Kommentar dient der Information und als Empfehlung und ergänzt 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	6
2.1.2	Nichtstandardisierte Herstellungsvorschrift	6
2.2	Herstellungsanweisung	6
2.3	Entscheidung über Herstellungsgeräte und –technik	7
2.3.1	Herstellungsgeräte	7
2.3.2	Herstellungstechnik	8
2.4	Ausgangsstoffe	8
2.5	Primärpackmittel und Applikationshilfen	8
2.5.1	Auswahl der Primärpackmittel und Applikationshilfen	9
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	17
6	Prüfung und Freigabe	17

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

6.1	Rezepturarzneimittel.....	17
6.1.1	Prüfung der Rezepturarzneimittel	17
6.1.2	Freigabe der Rezepturarzneimittel	17
6.2	Defekturarzneimittel.....	17
6.2.1	Prüfung der Defekturarzneimittel	17
6.2.1.1	Prüfanweisung.....	17
6.2.1.2	Prüfprotokoll	18
6.2.2	Freigabe der Defekturarzneimittel.....	18
7	Qualitätssicherung.....	18
8	Literaturverzeichnis.....	18
8.1	Quellennachweis	18
8.2	Weiterführende Literatur und Hilfsmittel	20
9	Arbeitshilfen.....	22
Anlage 1	Beispiele für mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel und Packmittel	23
Anlage 2	Beispiele für die richtige Dosierung und Kennzeichnung bei der Kapselherstellung	25

■ 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, bei Tierarzneimitteln Tierart)
- 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 unter Beachtung der Derivate, wie Salze, Ester, Solvate u. ä. (Cave: Verwendung von Fertigarzneimitteln)
- Therapeutisch sinnvolle Kombination mehrerer Wirkstoffe
- Nutzen-Risiko-Abwägung (bedenkliche Arzneimittel gemäß § 5 AMG)
- Art, Menge und Qualität der Ausgangsstoffe (Ausgangsstoff mit validem Prüfzertifikat erhältlich?) (siehe Leitlinie „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“)
- 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 Qualität und 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 (nicht erforderlich bei Abgabe des Rezepturarzneimittels an den Verschreibenden)

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]

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

- Empfehlungen der AMK: Bedenkliche Rezepturazneimittel; vgl. DAC/NRF-Kapitel I.5. [3]
- Thoma, Daniels: Apothekenrezeptur und -defektur [4]
- Gebler: Tabellen für die pharmazeutische Praxis [5]
- 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 Rezepturazneimittel um ein bedenkliches Arzneimittel gemäß § 5 AMG handelt oder die Qualität des Rezepturazneimittels 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, 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 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 (ausgewählte 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). Gibt es eine Quelle für die Herstellungsvorschrift, ist diese zu dokumentieren.

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
- Darstellung des Rechenweges, falls erforderlich (siehe Anlage 2)
- Einzelnen Arbeitsschritten mit Sollwerten
- Einwaagekorrektur bei Gehaltsabweichung des Wirkstoffes (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1. und DAC/NRF-Tools)

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

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

- Auswahl der geeigneten Waage, Wägetechnik (vgl. DAC/NRF-Abschnitt I.2.9.)
- Inprozesskontrollen (Sollwerten, Geräteparametern)
- 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
- 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
- Darstellung des Rechenweges, falls erforderlich (siehe Anlage 2)
- 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 (einschließlich Herstellungsdatum, Verfallsdatum oder Nachprüfdatum)
- Lagerungsbedingungen und ggf. Vorsichtsmaßnahmen
- Freigabepfung 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 [14], software-gestützt oder ggf. auf einer Arbeitsvorlage nach DAC/NRF-Abschnitt II.

2.3 Entscheidung über Herstellungsgeräte und –technik

2.3.1 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.

2.3.2 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. 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 halbfesten Zubereitungen, wie z. B. elektrischen Rührsystemen und Rolliergeräten.

Werden elektrische Rührsysteme bei der Herstellung 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 Ap-BetrO). Dies gilt auch für Kosmetika, Medizinprodukte und Lebensmittel. 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

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.

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 anwendungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen (Anlage 1).

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

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, 3].

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 Kapitel 2.5.2).

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
- Papierbeutel für Tees (innen beschichtet) – Hinweis auf beschränkte Lagerungszeit der Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen (Arzneitees), Umfüllung in dicht verschließbare und lichtgeschützte Behältnisse aus Glas
- Dosierpumpe (Dronabinol)
- 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 in den Kapiteln 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ sowie Kapitel 5.1.8 „Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen und von Extrakten zu deren Herstellung“ vor.

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

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

2.7 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 [18]

Arbeitsgeräte, wie z. B. Unguator, Topitec, Autoklav 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 Autoklaven 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 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.

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, 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 von Arzneimitteln:

- mit hochwirksamen Wirkstoffen
- mit Wirkstoffen in sehr niedriger Dosierung
- mit kritischen Hilfsstoffen
- unter Verwendung von Stammzubereitungen
- durch Personal in der Ausbildung
- die eine komplexe Berechnung erfordert

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

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 Wirk- 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
- Primärpackmittel mit Charge
- 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. Beispiiletikett 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
- Ggf. Primärpackmittel mit Charge
- 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, Verbrauchsfrist (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, 19]. Auch Zubereitungen, die in geschlossenen Systemen 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)
- Pulveragglomerate (Mikroskop, bei halbfesten Zubereitungen ggf. Ausstrich einer Probe)
- Farbe
- Geruch
- pH-Wert (Tüpfeln auf fein skaliertes Indikatorstäbchen)
- 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“ 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].

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 Salbengrundlagen, sind Zwischenprodukte. Zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist (Weiterverarbeitungsfrist) dieser Zwischenprodukte für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturazneimittel, 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 letzten Tag der festgelegten Verwendbarkeitsfrist für die Herstellung von Rezeptur- und Defekturazneimitteln verwendet werden, ohne die Aufbrauchsfrist des Endprodukts zu verkürzen.

5 Kennzeichnung

5.1 Kennzeichnung der Rezepturazneimittel

In der Apotheke hergestellte Rezepturazneimittel 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 Rezepturazneimittel Tartrazin oder Ethanol enthält und zur innerlichen Anwendung am Menschen bestimmt ist. Enthält das Rezepturazneimittel zur oralen oder rektalen Anwendung am Menschen bei Schmerzen und Fieber Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Paracetamol, Phenazon oder Propyphenazon müssen die Vorschriften der Analgetika-Warnhinweis-Verordnung (AnalgetikaWarnHV) beachtet werden.

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

Kennzeichnung der Rezepturazneimittel (§ 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 Auftragen auf die Haut“
- Gebrauchsanweisung (nicht erforderlich bei Abgabe des Rezepturazneimittels an den Verschreibenden)
- 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 % [20])
- Sonstige Bestandteile nach der Art (auch bei standardisierten Rezepturen) oder Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels
- Herstellungsdatum
- Laufzeit bei Einzeldosisbehältnissen („verwendbar bis“), Aufbrauchsfrist bei Mehrdosisbehältnissen („verwendbar bis“ mit Enddatum der Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung)

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

- 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
- Ggf. Warnhinweis gemäß AnalgetikaWarnHV „Bei Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen Rat nicht länger anwenden als vom Apotheker oder von der Apothekerin empfohlen“

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 defekturemäßig 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. Enthält das in der Apotheke als Fertigarzneimittel hergestellte Defekturarzneimittel zur oralen oder rektalen Anwendung am Menschen bei Schmerzen und Fieber Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Paracetamol, Phenazon oder Propyphenazon müssen die Vorschriften der Analgetika-Warnhinweis-Verordnung (AnalgetikaWarnHV) 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 (Angaben möglichst in mg statt % [20])
- Herstellungsdatum oder Chargenbezeichnung
- Enddatum der Laufzeit

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

- 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 und Freigabe

6.1 Rezepturarzneimittel

6.1.1 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.

6.1.2 Freigabe der Rezepturarzneimittel

Auf Grundlage der Inprozesskontrollen, der Herstellungsdokumentation, nach sensorischer Prüfung und nach Prüfung der Kennzeichnung und ggf. erforderlicher Applikationshilfe wird das Rezepturarzneimittel vom Apotheker freigegeben. Die Freigabe ist mit Datum und Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers vor der Abgabe zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

6.2 Defekturarzneimittel

6.2.1 Prüfung der Defekturarzneimittel

Defekturarzneimittel und Stammzubereitungen 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 Pharmazierate [21].

6.2.1.1 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

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

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

6.2.1.2 Prüfprotokoll

Für die Prüfung des Defekturarzneimittels ist ein Prüfprotokoll anzufertigen.

Das Prüfprotokoll muss Angaben enthalten zu:

- Zugrundeliegender 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.

6.2.2 Freigabe der Defekturarzneimittel

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

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

8.1 Quellennachweis

- [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 01. 02. 2018].

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

- [2] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (Hrsg.), Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Eschborn, Stuttgart: Govi (Imprint) in der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 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 01. 02. 2018].
- [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 (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, in der aktuellen Fassung.
- [6] C. Garbe und H. Reimann, Dermatologische Rezepturen, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017.
- [7] R. Niedner und J. Ziegenmeyer, Dermatika, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
- [8] G. Wolf, Rezepturen - Probleme erkennen, lösen, vermeiden, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2013.
- [9] J. Breitreutz, R. Eifler-Bollen und A. Kiefer, Fit für die Rezeptur. Ein Trainingsbuch für das Apothekenteam, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2014.
- [10] A. S. Ziegler, Plausibilitäts-Check Rezeptur, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2017.
- [11] „pharma4u - Die Plattform für Pharmazeuten,“ pharma4u GmbH, [Online]. Available: <https://www.pharma4u.de/>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [12] 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].
- [13] Formularium hospitale, Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, Loseblattsammlung in der jeweils gültigen Fassung.
- [14] Dokumentation in der Apotheke: Ordner Rezeptur, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2012.
- [15] 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 01. 02. 2018].

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

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

- [16] W. Kircher, Arzneiformen richtig anwenden, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2016.
- [17] 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/images2010/GD_Hygieneleitfaden_1.9.2010.pdf. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [18] ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „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].
- [19] M. Tawab, „ZL-Praxistipp,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 06/2013, 08/2013, 10/2013, 13/2013.
- [20] 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.
- [21] 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 01. 02. 2018].
- [22] J. Potschadel, Hartkapseln - Ein Leitfaden für die Herstellung in der Apotheke, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2018.
- [23] D. Pfeil, J. Pieck und H. Blume, Apothekenbetriebsordnung. Kommentar (Loseblattwerk), Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, in der aktuellen Fassung.
- [24] W. Cyran und C. Rotta, Apothekenbetriebsordnung, Kommentar, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [25] A. Kloesel, W. Cyran, K. Feiden und H. J. Pabel, Arzneimittelrecht, Kommentar, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.

8.2 Weiterführende Literatur und Hilfsmittel

- [26] Deutsches Arzneibuch, in der aktuellen Fassung.
- [27] R. Braun, Standardzulassungen für Fertigarzneimittel, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.

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

- [28] Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V., „Leitlinie Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke,“ 02. 06. 2016. [Online]. Available: https://www.adka.de/index.cfm?CFID=9008111&CFTOKEN=99831746&at=Ziele&pt=Ziele%5FLeitlinien&menu_ac1t=ADKA%2DLeitlinien. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [29] E. Meyer, Teerezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [30] „EU-GMP-Leitfaden,“ [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/bekanntmachungen.html>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [31] K. Albert, „Praktische Hinweise zur Herstellung wichtiger Arzneiformen,“ in *Pharmazie für die Praxis*, Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 2013.
- [32] Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), Standardrezepturen 1990 (SR 90), Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1990.
- [33] 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].
- [34] *Prüfprotokolle Ausgangsstoffe und Defekturarzneimittel gemäß §§ 6, 8 und 11 ApBetrO*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2012.
- [35] A. Heuermann und M. Heuermann, „Qualität häufig unzureichend,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 38-43, 10. 09. 2015.
- [36] 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.
- [37] A. Kiefer, „Rezeptur, Defektur - was ist zu beachten,“ *Pharmazeutische Zeitung*, pp. 1970-1972, 07. 06. 2012.
- [38] A. S. Ziegler, *Arbeitshilfen Defektur*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2014.
- [39] A. S. Ziegler, *Defektur*, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2014.
- [40] 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].
- [41] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), „Resolution 2017,“ 11. 10. 2017. [Online]. Available: https://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2017&lang_iso639=de. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [42] „Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients,“ 2016. [Online]. Available:

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

https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_. [Zugriff am 01. 02. 2018].

- [43] K. Seidel, „Gerührt und nicht... Automatische Rührsysteme Topitec® und Unguator® im Vergleich,“ *Deutsche Apotheker Zeitung*, p. 09/2017.
- [44] S. Albrecht, R. Scherließ, M. Baehr, A. Goerke und C. Langebrake, „Umstellung häufig verordneter Kapselrezepturen in der Pädiatrie und Neonatologie auf flüssige Oralia im Krankenhaus,“ *Krankenhauspharmazie*, p. 10/2017.
- [45] M. Vitt, A. Goerke, M. Löbering, J. Laukart, M. Baehr und C. Langebrake, „Evaluation des Quantos®-Dosiersystems für die Kapselherstellung in der Klinikapotheke,“ *Krankenhauspharmazie*, p. 5/2017.
- [46] I. Krüger und L. Schlegel, *Wiegen in der Apotheke*, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2017.
- [47] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF, *Standardisierte Rezepturen – Formelsammlung für Ärzte*, Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2017.
- [48] Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., „Kapselherstellung in der Apotheke - Kapselkarte,“ [Online]. Available: <https://www.zentrallabor.com/index.php/apothekenpraxis/kapselherstellung>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [49] Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., „Mustervorlagen,“ [Online]. Available: <https://www.zentrallabor.com/index.php/apothekenpraxis/mustervorlagen>. [Zugriff am 01. 02. 2018].
- [50] . Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., „ZL-News,“ [Online]. Available: <http://www.zentrallabor.com/>. [Zugriff am 01. 02. 2018].

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

VERFAHRENSANWEISUNG

- Wasser als Ausgangsstoff die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel und zur Rekonstitution

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

Anlage 1

Beispiele für mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel und Packmittel

Arzneimittel/Wirkstoff/ Hilfsstoff/Darreichungsform	Beeinträchtigung des Arzneimittels bzw. des Primärpackmittels	Auswahl des richtigen Primärpackmittels
Lichtempfindliche Wirkstoffe z. B. Tretinoin, Dithranol, Chloramphenicol, Neomycin, Nifedipin, Menadion	Wirkungsverlust durch Abfüllung in lichtdurchlässige Behältnisse	Aluminiumtuben, Braunglasflaschen
Aggressive Füllgüter Konzentrierte starke Mineralsäuren, z. B. Phosphorsäure-Ätzelgel, DAC/NRF 27.1. Korrosiv wirkende Stoffe, z. B. Hydrophiles Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel, DAC/NRF 11.24. Fluoride	Zerstörung des Tubenmantels aus Aluminium	Glas- oder Kunststoffbehältnisse
Quecksilbersalze z. B. Thiomersal	Ausbildung von „Fraß“ durch Oxidation (Aluminiumtube)	Glas- oder Kunststoffbehältnisse
Ölige Lösungen z. B. ölige Augentropfen, ätherische Öle	Kautschukmaterial (Brom-, Chlorbutylkautschuk) des Pipettensaugers quillt auf und wird porös	Augentropfenflaschen aus Polyethylen, Pipettensauger aus Nitrilkautschuk
Konservierungsmittel z. B. Benzalkoniumchlorid	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. Fluro-Tec®
Infusionslösungen Komplexbildende Anionen, z. B. Calciumgluconat-, Natriumphosphat-, Natriumacetatlösungen	Glas als Aluminium-Kontaminationsquelle für Parenteralia	Infusionsflaschen aus Polyethylen

Anlage 2

Beispiele für die richtige Dosierung und Kennzeichnung bei der Kapselherstellung

Bei der Herstellung von pulvergefüllten Hartkapseln ist besonders die Art des einzusetzenden Wirkstoffs (Base oder Derivat), die Berechnung der erforderlichen Einwaage des Wirkstoffs sowie die eindeutige Kennzeichnung des Rezepturarzneimittels zu berücksichtigen. Gegebenenfalls ist eine Korrekturrechnung erforderlich.

Vor der Herstellung ist daher zu klären, auf welcher Grundlage die ärztliche Verordnung basiert, wie das Rezepturarzneimittel bisher hergestellt wurde und in welcher Form der Wirkstoff zur Verfügung steht. Zu berücksichtigen sind z. B. Derivate, wie Salze, Ester und Solvate. Eine enge Absprache mit dem Verordnenden sowie ggf. der Apotheke, die die Kapseln bisher hergestellt hat, wird empfohlen.

Mögliche Fehlerquellen, die zu Fehldosierungen führen, können insbesondere sein:

- Verarbeitung von Fertigarzneimitteln als Alternative zur Wirkstoffsubstanz
- Wechsel der Arzneiform z. B. von Kapseln zu Suspensionen oder umgekehrt
- Verordnung einer Wirkstoff Base, die am Markt auch oder ausschließlich als Salz zur Verfügung steht
- erstmalige Herstellung oder Wechsel der Apotheke

Beispiel 1 Verordnung von Sildenafil 1 mg Kapseln, 100 Stück [22]

Für die Herstellung kann die Ausgangssubstanz Sildenafilcitrat oder in Ausnahmefällen das Fertigarzneimittel Revatio® 20 mg Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 28,1 mg Sildenafilcitrat, das entspricht 20 mg Sildenafil) eingesetzt werden.

Berechnung für die richtige Wirkstoffeinwaage des Ausgangsstoffes Sildenafilcitrat

28,1 mg Sildenafilcitrat entsprechen 20 mg Sildenafil

28,1: 20 = 1,405 (Faktor)

100 Kapseln * 1 mg = 100 mg Sildenafil

100 mg * 1,405 = 140,5 mg Sildenafilcitrat

Berechnung für die benötigte Menge der Filmtabletten (Revatio® 20 mg)

1 Filmtablette enthält 20 mg Sildenafil

100 Kapseln * 1 mg = 100 mg Sildenafil

100 mg : 20 mg = 5 Filmtabletten*

Kennzeichnung des Rezepturarzneimittels

1 Kapsel enthält: Sildenafil 1 mg

(entspricht Sildenafilcitrat 1,405 mg)

bei der Verwendung des Fertigarzneimittels zusätzlich

aus Revatio® 20 mg, Charge XXX

(28,1 mg Sildenafilcitrat entspricht 20 mg Sildenafil)

Sonstige Bestandteile :.....

**Bei der Herstellung aus einem Fertigarzneimittel sind zur Bestimmung der durchschnittlichen Masse einer Tablette immer mindestens 20 Tabletten einzeln zu wiegen und anschließend zu mörsern. Die errechnete Pulvermenge für die Herstellung der Kapseln ist einzuwiegen.*

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

Beispiel 2 Verordnung von Propranolol 1 mg Kapseln, 100 Stück [22]

Für die Herstellung kann die Ausgangssubstanz Propranololhydrochlorid oder in Ausnahmefällen das Fertigarzneimittel Dociton® 10 mg Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 10 mg Propranololhydrochlorid) verwendet werden.

Molare Masse von Propranolol: 259,34 g/mol
Molare Masse von Propranololhydrochlorid: 295,80 g/mol
 $295,80 \text{ g/mol} : 259,34 \text{ g/mol} = 1,14$ (Faktor)
 $1 \text{ mg Propranolol} * 1,14 = 1,14 \text{ mg Propranololhydrochlorid}$

Berechnung für die richtige Wirkstoffeinwaage des Ausgangsstoffes Propranololhydrochlorid

$100 \text{ Kapseln} * 1 \text{ mg} = 100 \text{ mg Propranolol}$
 $100 \text{ mg} * 1,14 = 114 \text{ mg Propranololhydrochlorid}$

Berechnung für die benötigte Menge der Filmtabletten

$100 \text{ Kapseln} * 1 \text{ mg} = 100 \text{ mg Propranolol}$
1 Tablette enthält 10 mg Propranololhydrochlorid

Molare Masse von Propranolol: 259,34 g/mol
Molare Masse von Propranololhydrochlorid: 295,80 g/mol
 $259,34 \text{ g/mol} : 295,80 \text{ g/mol} = 0,877$ (Faktor)

$10 \text{ mg} * 0,877 = 8,77 \text{ mg Propranolol}$ sind in Dociton® 10 mg Filmtablette enthalten
 $100 \text{ mg} : 8,77 \text{ mg} = 11,4 \text{ Tabletten}^*$

Kennzeichnung des Rezepturarzneimittels

1 Kapsel enthält: Propranolol 1 mg
(entspricht Propranololhydrochlorid 1,14 mg)

bei der Verwendung des Fertigarzneimittels zusätzlich

aus Dociton® 10 mg, Charge XXX
(10 mg Propranololhydrochlorid entspricht 8,77 mg Propranolol)

Sonstige Bestandteile:

**Bei der Herstellung aus einem Fertigarzneimittel sind zur Bestimmung der durchschnittlichen Masse einer Tablette immer mindestens 20 Tabletten einzeln zu wiegen und anschließend zu mörsern. Die errechnete Pulvermenge für die Herstellung der Kapseln ist einzuwiegen.*

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

Beispiel 3 Verordnung von Propranololhydrochlorid Kapseln 1 mg, 100 Stück [22]

Es sollte ggf. Rücksprache mit dem Arzt genommen werden, ob tatsächlich 1 mg der Salz-
verbindung in der Kapsel enthalten sein soll.

Für die Herstellung kann die Ausgangssubstanz Propranololhydrochlorid oder das Fer-
tigarzneimittel Dociton® 10 mg Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 10 mg Propranolohyd-
rochlorid) verwendet werden.

Wirkstoffeinwaage des Ausgangsstoffes Propranololhydrochlorid
100 Kapseln * 1 mg = 100 mg Propranololhydrochlorid

Berechnung für die benötigte Menge der Filmtabletten Dociton® 10

1 Filmtablette enthält 10 mg Propranololhydrochlorid
100 Kapseln * 1 mg = 100 mg Propranololhydrochlorid
100 mg : 10 mg = 10 Filmtabletten*

Kennzeichnung des Rezepturarzneimittels

1 Kapsel enthält: Propranololhydrochlorid 1 mg
(entspricht Propranolol 0,877 mg)

bei der Verwendung des Fertigarzneimittels zusätzlich

aus Dociton® 10 mg, Charge XXX
(10 mg Propranololhydrochlorid entspricht 8,77 mg Propranolol)
Sonstige Bestandteile:

**Bei der Herstellung aus einem Fertigarzneimittel sind zur Bestimmung der durchschnittlichen Masse einer Tablette immer min-
destens 20 Tabletten einzeln zu wiegen und anschließend zu mörsern. Die errechnete Pulvermenge für die Herstellung der Kap-
seln ist einzuwiegen.*