

3 Rezeptur/Defektur

3.1 Prüfung von Ausgangsstoffen und Defekturarzneimitteln

Apothekenbetriebsordnung § 6 Allgemeine Vorschriften über die Herstellung und Prüfung (3) 3, und 4 sowie § 11 Ausgangsstoffe; außerdem § 8 Defekturarzneimittel (3) und (4); dazu auch § 16 Lagerung (2).

Die Herstellung von Arzneimitteln gehört zu den Kernaufgaben der Apotheke. Die Anforderungen an die Qualität der im Rahmen des normalen Apothekenbetriebs hergestellten Rezepturen und Defekturen entsprechen denen der Fertigarzneimittel. Deshalb ist der Durchführung jedes einzelnen Herstellungsschritts eine hohe Bedeutung beizumessen.

3.1.1 Bedeutung für die Apotheke

Um die Qualitätskriterien bei der Herstellung von Rezepturen und Defekturen erfüllen zu können, sind für Ausgangsstoffe die höchsten Qualitätsstandards – im Regelfall die sogenannte Arzneibuchqualität – unumgänglich.

Gewährleistet wird der Einsatz durch ein quantitatives und qualitatives Prüfzertifikat, das im Regelfall den Ausgangsstoffen beiliegt, die in der Apotheke (meist über den Großhandel) bezogen werden. Zu überprüfen ist in der Apotheke lediglich die Identität der Ausgangsstoffe, um etwaige Verwechslungen ausschließen zu können.

3.1.2 Besonderheiten zwischen Haupt- und Filialapotheken

Die Prüfung der Ausgangsstoffe hat in der Betriebsstätte zu erfolgen, in der die Rezeptur hergestellt wird. Die Prüfanweisungen können gemeinsam erarbeitet und von allen Betriebsstätten genutzt werden.

3.1.3 Form und Umfang der Dokumentation

Die Dokumentation kann in Papierform (z. B. Prüfprotokoll, DAV) oder elektronisch erfolgen.

Tab. 3.1 Was muss im Einzelnen dokumentiert werden?

Was	Wer
Ⓐ Ausgangsstoff/Bezeichnung des Defekturarzneimittels	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓑ Lieferdatum/Herstellungsdatum	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓒ Lieferant/Hersteller	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓓ Bezugsmenge/Herstellungsmenge	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓔ Chargenbezeichnung	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓕ PZN/Kurzname der Defektur (wenn vergeben)	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓖ Prüfzertifikat	PKA, PTA oder Apotheker
Ⓗ prüfende Person	PTA oder Apotheker
Ⓙ Prüfdatum	PTA oder Apotheker
⓫ Prüfvorschrift	PTA oder Apotheker
⓬ Art der Prüfung, Soll- und Istwerte, Ergebnis, evtl. Bemerkungen über Auffälligkeiten o. dgl. während des Prüfvorgangs	PTA oder Apotheker
⓭ Freigabe durch Apotheker mit Datum und Unterschrift	Apotheker

3.1.4 Sonstiges

Ähnlich wie Herstellungsanweisungen können auch festgelegte Prüfanweisungen hilfreich sein – zum Beispiel im Rechner entsprechende Textbausteine/Texte hinterlegen, die für das Prüfprotokoll genutzt werden können; es müssen dann lediglich die Ergebnisse handschriftlich eingetragen werden.

Tip

Die BAK stellt zur Qualitätssicherung auf ihrer Homepage www.abda.de Materialien zur Verfügung:

- Leitlinie: Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe,
- Kommentar zur Leitlinie: Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe,
- Flussdiagramm im PowerPoint-Format (Rezeptur),
- Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Kommentar zur Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Arbeitshilfe: Anwendungsbeispiel Zubereitungen zur Anwendung am Auge.

Das Prüfprotokoll sollte beim Wareneingang bereit liegen oder eine EDV-Zugriff darauf möglich sein und kann dann vorbereitet mit dem Produkt in die Quarantäne gegeben werden.

3.1.5 Ordnungswidrigkeit/Straftat

Verstöße gegen die Dokumentationspflicht können als Ordnungswidrigkeit geahndet werden.

3.1.6 Aufbewahrung

Die Dokumentation ist vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre (§ 22 (1) ApBetrO) aufzubewahren.

Prüfprotokoll für Ausgangsstoffe und Defekturarzneimittel

gemäß §§ 6, 8 und 11 ApBetrO*

Prüfdatum	Ausgangsstoff/Defekturarzneimittel	Prüfende Person	
10. 7. 2014 ①	Isopropylalkohol ②	Mayer ③	
Datum der Lieferung/Herstellung	10. 7. 2014 ④	Bezugs-/Herstellmenge	5 l ⑤
Lieferant/Hersteller	Pharmahandel Hedinger ⑥	Chargenbezeichnung	070587 B ⑦
		PZN oder Kurzname der Defektur	07474936 ⑧

Zugrunde liegende Prüfvorschrift/Prüfanweisung

Ph. Eur. (0970) ⑨

Art der Prüfung/Prüfmethode/Eigenschaft	Sollwert	Ergebnis
Brechungsindex ⑩	1,376-1,379	1,377
rel. Dichte 20°C	0,785-0,789	0,787

Bemerkungen/Sonstiges

./.

⑪

Prüfzertifikat nach § 6 Abs. 3 ApBetrO (falls vorhanden)



Freigabe durch Apotheker(in)

- Identität entspricht
- Qualität entspricht
- siehe Prüfzertifikat
- siehe Ergebnis der Prüfung

Datum/Unterschrift Apotheker(in)

11. 7. 2014 Mayer ⑬

*geschrieben ist nur eine organoleptische Prüfung

3.2 Plausibilitätsprüfung

Apothekenbetriebsordnung §7 Rezepturarzneimittel (1b).

3.2.1 Bedeutung für die Apotheke

Um Inkompatibilitäten (z. B. ungeeignete pH-Bereiche für Wirk- oder Hilfsstoffe), Dosierungsfehler, aber auch Aspekte wie Notwendigkeit von Konservierungsmitteln oder Fragen der Haltbarkeit systematisch zu erkennen, fordert die ApBetrO die Überprüfung der Plausibilität.

3.2.2 Besonderheiten zwischen Haupt- und Filialapotheken

Innerhalb des Filialverbunds können für alle Betriebsstätten gemeinsam die Plausibilitätsprüfungen erarbeitet und genutzt werden.

3.2.3 Form und Umfang der Dokumentation

Die Dokumentation kann in Papierform (z. B. Dokumentation der Plausibilitätsprüfung, DAV) oder elektronisch (z. B. Rezeptursoftware DAV) erfolgen.

3.2.4 Sonstiges

Die Plausibilitätsprüfung kann bei NRF-Rezepturen und Standardzulassungen mit Verweis darauf entfallen. **Literaturtipp:** Rezeptur-Ordner mit Formularblöcken nach ApBetrO. Deutscher Apotheker Verlag 2013.

Tipp

Die BAK stellt auf ihrer Homepage www.abda.de zur Qualitätssicherung Materialien zur Verfügung:

- Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Kommentar zur Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Flussdiagramm im PowerPoint-Format (Rezeptur).

Tab. 3.2 Was muss im Einzelnen dokumentiert werden?

Was	Wer
Ⓐ Bezeichnung der Rezeptur	PTA oder Apotheker
Ⓑ Applikationsart	PTA oder Apotheker
Ⓒ Inhaltsstoffe	PTA oder Apotheker
Ⓓ rezeptierte Menge	PTA oder Apotheker
Ⓔ Wirkstoffkonzentration/ Einzeldosis	PTA oder Apotheker
Ⓕ pH-Bereich des Wirkstoffs	PTA oder Apotheker
Ⓖ Abgabefäß	PTA oder Apotheker
Ⓗ Unbedenklichkeit der Inhaltsstoffe evtl. Maßnahmen	Apotheker
Ⓛ Applikationsart und Dosierung passend, evtl. Maßnahmen	Apotheker
Ⓜ pH-Bereich für alle Wirkstoffe passend, Stabilität der Wirkstoffe gegenüber äußeren Einflüssen durch Rezeptur, bei Emulsion ausreichende Stabilität, bei festen Darreichungsformen Hygroskopizität; evtl. Maßnahmen	Apotheker
Ⓚ Kompatibilität, Isotonisierung, Konservierung, evtl. Maßnahmen; Festlegung der Aufbrauchfrist, Freigabe der Plausibilitätsprüfung	Apotheker
Ⓛ Datum und Unterschrift	Apotheker

3.2.5 Ordnungswidrigkeit/Straftat

Verstöße gegen die Dokumentationspflicht können als Ordnungswidrigkeit geahndet werden.

3.2.6 Aufbewahrung

Die Aufzeichnungen sind vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre (§ 22 (1) ApBetrO) aufzubewahren.

Dokumentation der Plausibilitätsprüfung

Kurzname Rezeptur: PredNyst UEA ^(A)

Applikationsart: Zum Auftragen auf die Haut ^(B)

Inhaltsstoffe ^(C)	Rezeptierte Menge ^(D)	Errechnete Wirkstoffkonzentration oder Einzeldosis ^(E) ¹	pH-Bereich ^(F) ²
Prednisolonacetat	0,06 g	0,3 g	4-7
Nystatin	1,4 Mio. I.E.	7 Mio. I.E. pro 100 g	5-7
Anion. Hydrophile Creme SR DAC NRF S. 27.			
Konserviert mit 0,14% Kaliumsorbat			
pH-Wert-Einstellung mit 0,07% wasserfreier Citronensäure	zu 20,0 g	zu 20,0 g	< 5,5

Abgabefäß: Kruke Spenderdose Braunglasflasche _____ ^(G)

Unbedenklichkeit	ggf. ergriffene Maßnahme	
Sind alle Inhaltsstoffe unbedenklich? (→ Tab. 1*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Therapiekonzept	ggf. ergriffene Maßnahme	
Ist die Applikationsart für alle Wirkstoffe bekannt bzw. plausibel? (→ Tab. 2*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	}
1 Liegen alle Wirkstoffkonzentrationen bzw. Einzeldosen innerhalb des jeweils üblichen Dosierungsbereichs? (→ Tab. 2*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Stabilität	ggf. ergriffene Maßnahme	
2 Sind alle Wirkstoffe im pH-Bereich der Grundlage/des Lösungsmittels rezeptierbar? (Wirkstoffe → Tab. 2*, Grundlagen → Tab. 4*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	}
Sind alle Wirkstoffe stabil gegenüber sonstigen Einflüssen (z. B. Licht, Hydrolyse, Oxidation)? (→ Tab. 2*)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Bei Emulsionen: Ist sichergestellt, dass keiner der Wirkstoffe grenzflächenaktiv ist? (→ Tab. 2*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein • Prednisolon → Prednisolonacetat • saurer pH-Wert behindert Oxidation bei Pr. acetat • Tubenfüllung! Zügige Herstellung • Nystatin → Kühlung	
Bei festen Darreichungsformen: Ist sichergestellt, dass keiner der Wirkstoffe hygroskopisch ist? (→ Tab. 2*)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Nicht Zutreffend	
Kompatibilität	ggf. ergriffene Maßnahme	
Wurde die Kompatibilität aller Wirkstoffe mit der rezeptierten Grundlage in der rezeptierten Konzentration bereits nachgewiesen? (→ Tab. 3*)	<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein, weitergehende Kompatibilitätsprüfung notwendig	}
Falls ja, können die übrigen Kompatibilitätsprüfungen entfallen, sofern keine weiteren Bestandteile in der Rezeptur enthalten sind.	Bemerkung: keine NRF-Vorschrift vorhanden	

* die Tabellenverweise beziehen sich auf: Ziegler A S. Plausibilitäts-Check Rezeptur. 1. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2012. Alle für die Prüfung erforderlichen Werte und Angaben finden Sie dort übersichtlich zusammengestellt.

Kompatibilität (Fortsetzung)		ggf. ergriffene Maßnahme
Ist sichergestellt, dass keine inkompatible Kombination von ionischen Wirk- und/oder Hilfsstoffen vorliegt? (→ Tab. 5*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Ist sichergestellt, dass keine inkompatible Kombination von Phenolen mit Macrogol- und/oder Cellulose-derivaten vorliegt? (→ Tab. 6*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Bemerkung: Anion. Hydrophile Creme SR DAC (NRF S. 27.) Kompatibel
Ist sichergestellt, dass keine bekannten substanz-spezifischen Inkompatibilitäten vorliegen? (→ Tab. 7*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Isotonisierung		ggf. ergriffene Maßnahme
Bei wässrigen Parenteralia, Ophthalmika, Nasalia und Auricularia: Ist die Zubereitung isoton? (→ Tab. 8*)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Nicht Zutreffend
Konservierung		ggf. ergriffene Maßnahme
Ist das Konservierungsmittel in der eingesetzten Konzentration zulässig und geeignet? (→ Tab. 9*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Ist das Konservierungsmittel im pH-Bereich der Zubereitung rezeptierbar? (Konservierungsmittel → Tab. 9*, Grundlagen → Tab. 4*)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Wenn kein Konservierungsmittelzusatz vorgesehen ist: Ist die Rezeptur durch den Wirkstoff, die Grundlage oder sonstige Hilfsstoffe ausreichend konserviert, bzw. ist eine Konservierung aufgrund der Darreichungsform/Anwendungsdauer überflüssig? (Wirkstoffe → Tab. 2*, Grundlagen → Tab. 4*)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Nicht Zutreffend
Aufbrauchfrist		ggf. ergriffene Maßnahme
Festlegung der Aufbrauchfrist In dem gewählten Abgabefäß wird die Aufbrauchfrist der Zubereitung aufgrund <input type="checkbox"/> konkreter Angaben einer anerkannten Rezepturmonographie <input type="checkbox"/> standardisierter Richtwerte (→ Tab. 10*) <input type="checkbox"/> individueller, rezepturspezifischer Erkenntnisse		wg. Nystatin (↗ NRF 11.105.) < 8°C (Tube)
festgelegt auf einen Zeitraum von <u>3 Monaten</u>		
Deckt die Aufbrauchfrist den voraussichtlichen Anwendungszeitraum ab?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Abschlussbewertung		
Die vorliegende Rezeptur <input type="checkbox"/> kann angefertigt werden <input type="checkbox"/> kann unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen angefertigt werden <input type="checkbox"/> kann nach Rücksprache mit dem Arzt und Klärung kritischer Fragen angefertigt werden <input type="checkbox"/> darf nicht angefertigt werden		
Ergebnis der ggf. erfolgten Rücksprache mit dem Arzt: Einsatz Prednisolonacetat 0,3% statt Prednisolon wg. Stabilität		

11. August 2014

Datum

Clara Muster

Prüfende(r) Apotheker(in)

3.3 Herstellungsanweisung (Rezeptur/Defektur)

Apothekenbetriebsordnung § 7 Rezepturarzneimittel (1a), Apothekenbetriebsordnung § 8 Defekturarzneimittel (1).

3.3.1 Bedeutung für die Apotheke

Die Herstellung von Arzneimitteln erfordert eine abgestimmte Vorgehensweise, um z. B. Kristallbildungen oder Verklumpungen zu vermeiden. Außerdem sind Evaluationen durch In-Prozess-Kontrollen nur bei standardisierten Verfahren aussagekräftig.

3.3.2 Besonderheiten zwischen Haupt- und Filialapotheken

Immer wiederkehrende Herstellungsanweisungen können für den Filialverbund einheitlich vereinbart werden; allerdings Abweichungen z. B. in der Ausstattung der einzelnen Betriebsstätten beachten.

3.3.3 Form und Umfang der Dokumentation

Die Dokumentation kann in Papierform (z. B. Herstellungsanweisung Rezepturarzneimittel, DAV) oder elektronisch (z. B. Rezeptursoftware DAV) erfolgen.

Beispiel für eine vorgefertigte Herstellungsanweisung für ein Rezepturarzneimittel (DAV) zur individuellen Anpassung an den jeweiligen Apothekenbetrieb auf ▶ S. 59. Für die Defektur sind insbesondere die Inprozesskontrollen, die Endprüfung und Angaben zu Qualitätsprüfungen wegen des Erhalts der Qualität im Rahmen der Lagerfristen zu formulieren.

Tab. 3.3 Was muss im Einzelnen dokumentiert werden?

Was	Wer
Rezeptur und Defektur	
Ⓐ Bezeichnung des Defekturarzneimittels, evtl. Kurzbezeichnung sowie Kurzbeschreibung	PTA oder Apotheker
Ⓑ Hygienestandard für Arbeitsplatz, Geräte, Raum, Personal	PTA oder Apotheker
Ⓒ Liegt Plausibilitätsprüfung vor?	PTA oder Apotheker
Ⓓ Herstellungsort	PTA oder Apotheker
Ⓔ Ansatzgröße festlegen, Herstellungszeit abschätzen	PTA oder Apotheker
Ⓕ Waagen für die einzelnen Gewichtsbe- reiche auswählen	PTA oder Apotheker
Ⓖ alle Ausgangsstoffe in der erforderlichen Qualität und geprüft vorhanden	PTA oder Apotheker
Ⓗ Herstellungsgerät und Packmittel aus- wählen	PTA oder Apotheker
Ⓘ Arbeitsschutzmaßnahme festlegen	PTA oder Apotheker
Ⓛ Herstellungsprotokoll vorbereiten	PTA oder Apotheker
Ⓚ Herstellungstechnik und Sollwerte im Rahmen der Herstellung festlegen	PTA oder Apotheker
Ⓛ Inprozesskontrollen mit Sollwerten fest- legen	PTA oder Apotheker
Ⓜ Abfüllen, Gefäß, Füllmenge, Zusatzma- terial	PTA oder Apotheker
Ⓝ Kennzeichnung der Gefäße gemäß § 10 AMG	PTA oder Apotheker
Ⓞ Methode und Ergebnis der Endprüfung	PTA oder Apotheker
Ⓟ Freigabe der Herstellungsanweisung	Apotheker

3.3.4 Sonstiges

Auf Standardherstellungsanweisungen (z. B. NRF oder Standardzulassungen) kann Bezug genommen werden und soweit notwendig Adaptionen an den jeweiligen Apothekenbetrieb ergänzt werden.

Um den Arbeitsaufwand überschaubar zu gestalten, sollten ähnliche Rezepturen mit einer Herstellungsanweisung abgedeckt werden, auf die dann Bezug genommen wird und nur jeweils die spezifischen Aspekte wie Wirkstoffe und Mengen eingefügt werden.

Literaturtipp: Rezeptur-Ordner mit Formularblöcken nach ApBetrO, DAV 2013.

Tipp

Die BAK stellt auf ihrer Homepage www.abda.de zur Qualitätssicherung Materialien zur Verfügung:

- Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Kommentar zur Leitlinie: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel,
- Flussdiagramm im PowerPoint-Format (Rezeptur),
- Arbeitshilfe: Anwendungsbeispiel Zubereitungen zur Anwendung am Auge.

3.3.5 Ordnungswidrigkeit/Straftat

Verstöße gegen die Dokumentationspflicht können als Ordnungswidrigkeit geahndet werden.

3.3.6 Aufbewahrung

Die Aufzeichnungen sind vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre (§ 22 (1) ApBetrO) aufzubewahren.