Fischer / Schüler

Rezeptur

Qualität in 7 Schritten

Online PLUS

2. AUFLAGE

Deutscher Apotheker Verlag

Fischer / Schüler

Rezeptur – Qualität in 7 Schritten

Fischer / Schüler

Rezeptur – Qualität in 7 Schritten

Ulrike Fischer, Dresden
Katrin Schüler, Dresden

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 60 Abbildungen und 103 Tabellen

Online PLUS Checklisten, Arbeitsblätter und Fallbeispiele unter www.Online-PlusBase.de

Deutscher Apotheker Verlag

Zuschriften an:
lektorat@dav-medien.de

Die Autorinnen
Dr. Ulrike Fischer
7-Schritt-Methode@web.de

Dipl.-Med.-Paed. Katrin Schüler
7-Schritt-Methode@web.de

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autorinnen und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter
http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2016
ISBN 978-3-7692-6101-1 (Print)
ISBN 978-3-7692-6565-1 (E-Book, PDF)

© 2016 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: abavo GmbH, 86807 Buchloe
Druck und Bindung: Kösel, Krugzell
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin unter Verwendung von Mike Richter/fotolia

Vorwort zur 2. Auflage

„Ein vollständiges Recept enthält vermerkt, wie es das Gesetz auch verlangt:
1. *das Datum und auch wohl den Ort, wenn und wo es geschrieben ist,*
2. *die Arzneivorschrift in lateinischer Sprache (Formula), welche mit Rec. oder Rp. (recipe, nimm) beginnt.*
3. *die Gabe (Dosis), oder die sonstige Anwendung der Arznei (signatura).*
4. *den Namen des Patienten,*
5. *den Namen des Arztes, welcher es schrieb."*

Hagers Handbuch der pharmaceutischen Receptirkunst 1862, Seite 11

Rezepturen zählen weiterhin zu den häufigen Arzneimittelverordnungen. Im Jahr 2014 wurden zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung 14 Millionen Rezepturen abgerechnet. Nicht erfasst sind dabei die in der Apotheke hergestellten Arzneimittel zu Lasten privater Kostenträger. Nach wie vor gibt es immer wieder Anlässe für Diskussionen zur Umsetzung gesetzlicher Anforderungen, insbesondere die Umsetzung der im Jahr 2012 novellierten Apothekenbetriebsordnung führte zu zahlreichen Nachfragen bei Experten und Behördenvertretern und folgend zu Veröffentlichungen in der Fachpresse.

Auch wir wollten und wollen mit unserem Praxishandbuch dazu beitragen, die Arzneimittelherstellung in der Apotheke zu systematisieren und zu vereinfachen. Das große Interesse der Leserschaft zeigt uns zudem, dass strukturierte Informationen zum Thema Rezeptur gewünscht werden. Es haben sich aber in der relativ kurzen Zeit seit der Veröffentlichung bereits Änderungen in den gesetzlichen Grundlagen ergeben, die Anlass zur grundlegenden Bearbeitung des Fachbuches gegeben haben. Alle Informationen wurden sorgfältig geprüft und wenn notwendig aktualisiert.

Bei der Arzneimittelherstellung in der Apotheke sind verschiedene Dokumente zu erstellen, u. a. zur Plausibilitätsprüfung, Herstellung und Prüfung der Arzneimittel. Die elektronische Dokumentation inklusive Genehmigung durch elektronische Signatur kann die Effizienz der Abläufe steigern, muss aber richtig gemacht werden. Diese Option hat in der pharmazeutischen Industrie bereits jetzt schon große Bedeutung zur Erstellung und Genehmigung von Herstellungs- und Prüfdokumentation erlangt. Auch in der Apotheke wird die elektronische Bearbeitung zunehmend Fuß fassen. Deshalb haben wir einen Absatz zum Thema elektronische Signatur aufgenommen.

Wir haben bei der Überarbeitung unseres Buches Anregungen von Lesern aufgegriffen und den Text ergänzt, zum Beispiel zur Kennzeichnung kleiner bis sehr kleiner Abgabegefäße. In der vorliegenden zweiten Auflage beschreiben wir einige Möglichkeiten zur gesetzeskonformen Kennzeichnung auch bei diesen Gefäßen. Des Weiteren haben sich das NRF-Team und die Bundesapothekerkammer dem Thema Prüfung von Defekturen angenommen und publizieren regelmäßig neue Hilfestellungen zur praktischen Umsetzung der gesetzlichen Forderungen in der Apotheke. Das Kapitel 5 „Kontrollen durchführen" wurde deshalb neu verfasst. Nach wie vor ergänzen Tipps zur Vorbereitung und Hilfen zur Durchführung der Kommunikation mit dem Arzt – sowohl im Text als auch im Online-Plus-Teil – die Informationen im Handbuch.

Es ist immer wieder erstaunlich, wie viele grundlegende Anforderungen bereits vor mehr als 150 Jahren aktuell waren – und es immer noch sind – auch wenn die Möglichkei-

ten zur Umsetzung heute teilweise andere sind. Wir sind davon überzeugt, dass die strukturierte Herangehensweise an die Rezeptur – die 7 Schritte – unabhängig von Aktualisierungen einzelner Gesetze zeitlos aktuell und anwendbar ist. In diesem Sinne wünschen wir weiterhin viel Erfolg bei der Beschäftigung mit dem Thema Arzneimittelherstellung in der Apotheke.

Dresden, im Frühjahr 2016

Dr. Ulrike Fischer
Dipl.-Med.-Paed. Katrin Schüler

Hinweis
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in diesem Buch auf die konsequente Nennung beider Geschlechter verzichtet. Die – kürzere – männliche Schreibweise wird stellvertretend für beide Geschlechtsformen verwendet.

Vorwort zur 1. Auflage

Breslau, d. 5. December 1861.

℞. Asae foet. ʒjj,
Spirit. Mindereri ʒjjj,
Mucilag. G. arabici q. s.,
ut. f. c. Aquae Meliss. ℥jjj,
emulsio, cui adde:
Syrup. emuls. ℥j,
Extr. Hyoscyami ℈j.
M. D. S. Alle Stunden einen halben Esslöffel voll.
Für Berthold Schwarz.

Dr. Born.

Rezepturverordnung aus Hagers Handbuch der pharmaceutischen Receptirkunst 1862

Würden Sie sich bei Betrachtung dieser Rezepturvorschrift als Mitarbeiter/in des pharmazeutischen Personals einer Apotheke fragen, welche Stoffe in welchen Mengen hier verordnet sind und vor allem wie diese Rezeptur herzustellen wäre? Genau dieser Frage widmete sich bereits im Jahre 1862 eine Buchausgabe Hagers zur „Technik der pharmaceutischen Receptur".

Das Handbuch Hagers ist ein historisches Kompendium von pharmazeutischen Tricks und Kniffen, die die Einhaltung von Hygieneregeln beschreiben, die Überprüfung der Verordnung betreffen, der Vorbereitung und der Durchführung der Herstellung dienlich sind sowie Hinweise zur Verpackung und Signierung (= Etikettierung) geben – alles natürlich dem damalig „neuesten" Stand von Wissenschaft und Technik sowie den zu dieser Zeit häufig vorkommenden Rezepturen angemessen. Und nicht nur das! Immer wieder werden der „arzneibedürftige" Kunde und der verordnende Arzt ins Blickfeld genommen: von der Entgegennahme der Verschreibung bis hin zur Übergabe des angefertigten Mittels an den Kunden oder den abholenden Boten.

Mit dem vorliegenden Praxishandbuch für die Arzneimittelherstellung in der Apotheke möchten wir uns im Jahr 2012 – also exakt 150 Jahre später – erneut genau diesem Themenspektrum in systematischer Weise zuwenden. Selbstverständlich geschieht dies unter Beachtung

- der aktuell gültigen Gesetze und Verordnungen, u. a. der novellierten Apothekenbetriebsordnung und den Regelungen der Gefahrstoffverordnung,
- der modernen Standards zur Qualitätssicherung,
- des aktuellen Ausbildungs- und Tätigkeitsprofils des pharmazeutischen Personals in Apotheken,
- der heutigen Verordnungsweise der Ärzte in Deutschland sowie
- der zurzeit verfügbaren Mittel und Möglichkeiten zur Arzneimittelherstellung in einer öffentlichen Apotheke.

Nicht zuletzt legte und legt schon damals wie auch heute der Kunde zu Recht großes Vertrauen in die Qualität der angefertigten Arzneimittel. Es ist unser besonderes Interesse, einen Beitrag zu leisten, dass die Qualität der in der Apotheke hergestellten Zubereitungen hoch ist und damit das Vertrauen von Kunden (und Ärzten) in die Kompetenz der Apotheke erhalten bleibt.

Das vorliegende Handbuch soll ein Praxishandbuch zum Lernen, Nachschlagen und Handeln sein. Es richtet sich an alle, die mit der Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke betraut sind bzw. sein werden: Apotheken- und Lehrpersonal sowie Schüler und Studenten, Wiedereinsteiger ebenso wie langjährig Tätige. Der Prozess der Herstellung eines Arzneimittels wird anhand der von uns entwickelten „7-Schritt-Methode" in sieben logisch aufeinanderfolgenden Schritten detailliert beschrieben. Theoretische Grundlagen sind in übersichtlichen Abschnitten aufgearbeitet. In zahlreichen Tabellen, Übersichten und Hinweiskästen wird Wissenswertes hervorgehoben, praktische Tipps geben Anregungen zur Umsetzung. Den Abschluss eines jeden Kapitels bildet eine zusammenfassende Darstellung qualitätssichernder Maßnahmen. Exemplarische Fallsituationen aus der Praxis mit der fiktiven Mitarbeiterin Cora Emsig können mithilfe der Arbeitsmaterialien aus dem Online-Plus-Angebot beleuchtet werden. Sie können in Teamschulungen, während der Ausbildung oder im Rahmen des Selbststudiums zur Vertiefung von Fach-, Methoden-, Sozial- und Personalkompetenz genutzt werden. Methodische Empfehlungen komplettieren das zum Download bereit stehende Angebot.

Das Praxishandbuch führt die zahlreichen Informationen, Empfehlungen und Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer (BAK), der Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), des Neuen Rezeptur Formulariums (NRF) und der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. (GD) unter aktuellen rechtlichen Gesichtspunkten zusammen. Die entsprechenden Verweise auf die relevanten Quelltexte ermöglichen ein systematisch vertiefendes Arbeiten für eine qualitätsgesicherte Herstellung von Arzneimitteln in Apotheken. Qualitäts-Checklisten – ob zur Einhaltung von Hygienestandards, zur geforderten Plausibilitätskontrolle, der Herstellungsplanung, dem Herstellungs- und Abfüllvorgang oder der Kennzeichnung der Zubereitung – können zum Arbeiten in der täglichen Praxis herangezogen werden. Die Checklisten können ebenso handlungsleitend im Rahmen der Anwendung eines Qualitätsmanagementsystems der Apotheke sein. Vorbereitete Formatvorlagen können zur Erstellung der geforderten Herstellungsanweisung und Herstellungsdokumentation der Rezepturarzneimittel genutzt werden. Sie stehen ebenso im Online-Plus-Portal zum Download bereit.

Wir wünschen allen Nutzern des Buches und des Online-Plus-Angebots viel Erfolg beim Umsetzen neu gewonnener Erkenntnisse und Ideen. Wir würden uns freuen, wenn wir den Anstoß für einen regen fachlich-methodischen Diskurs sowohl in Aus- und Fortbildungsstätten für pharmazeutisches Personal als auch im Arbeitsteam der öffentlichen Apotheken geben können.

Dresden, im Sommer 2012

Dr. Ulrike Fischer
Dipl.-Med.-Paed. Katrin Schüler

Danksagung

Die Autorinnen möchten insbesondere ihren Familien für die Unterstützung danken. Ohne deren Geduld wäre die Erstellung des Buches (fast) unmöglich gewesen.

Des Weiteren danken die Autorinnen folgenden Personen für die Unterstützung, u. a. bei Literaturrecherche und Erstellung der Abbildungen:

- Frau Apothekerin Claudia Benedickt – Inhaberin der Hirsch-Apotheke Heidenau/Sachsen,
- den Mitarbeitern der Schulleitung und des Fachbereichs IV/Pharmazie des Beruflichen Schulzentrums für Gesundheit und Sozialwesen Dresden,
- Frau Marie Oppelt, Pretzschendorf.

Zu guter Letzt danken sie dem Deutschen Apotheker Verlag, speziell Herrn Dr. Rainer Mohr, für die konstruktive Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2. Auflage ... V

Vorwort zur 1. Auflage ... VII

Danksagung ... IX

Abkürzungsverzeichnis ... XV

E Einleitung ... 1

E.1 Rechtliche Vorgaben zur Arzneimittelherstellung in der Apotheke ... 1

E.1.1 Arzneimittelgesetz ... 3

E.1.2 Rechtsverordnungen auf Grundlage des AMG ... 7

E.1.3 Besondere Regelungen zur Herstellung von Medizinprodukten in der Apotheke ... 10

E.1.4 Herstellung von Kosmetika in der Apotheke ... 13

E.1.5 Haftungsrecht ... 14

E.2 Qualitätssicherung in der Apotheke ... 15

E.2.1 GMP in der Apotheke ... 15

E.2.2 Qualitätsmanagementsystem ... 17

E.2.3 Leitlinien zur Arzneimittelherstellung in der Apotheke ... 20

E.2.4 ZL-Ringversuche ... 23

E.3 Einführung in das Konzept der „7-Schritt-Methode“ ... 26

E.3.1 Übersicht „7-Schritt-Methode“ ... 26

E.3.2 Online-Plus-Angebot ... 31

1 Schritt 1: Hygienestandards einhalten ... 32

1.1 Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen ... 32

1.1.1 Anforderungen und Prüfung nach Ph. Eur. ... 32

1.1.2 Bedeutung von Keimen für die Arzneimittelherstellung ... 35

1.2 Grundregeln der Herstellung mikrobiologisch einwandfreier Arzneimittel ... 37

1.2.1 Begriff „Aseptische Herstellung“ ... 37

1.2.2 Keimquellen in der Apotheke ... 38

1.2.3 Apothekenrelevante Hygieneaspekte bei der Herstellung von Arzneimitteln ... 39

1.2.4 Desinfektion ... 48

1.3 Wasser als Ausgangsstoff für die Rezeptur ... 58

1.3.1 Arten von Wasser ... 58

1.3.2 Herstellungsverfahren für Wasser als Ausgangsstoff ... 62

1.3.3 Aufbewahrung von Wasser als Ausgangsstoff ... 65

1.3.4 Qualitätssicherung bei der Herstellung von Wasser in der Apotheke ... 67

1.3.5 Industriell hergestelltes Wasser ... 68

1.4 Betriebsinternes Hygienekonzept ... 69
1.4.1 Leitlinien ... 70
1.4.2 Dokumentation ... 71
1.4.3 Schulung ... 72
1.4.4 Selbstinspektion und Hygienemonitoring ... 72

1.5 Zusammenfassung und Wiederholung ... 73

1.6 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 1 ... 75

2 Schritt 2: Verordnung überprüfen ... 77

2.1 Rechtliche Grundlagen ... 78

2.2 Prüfung auf Vollständigkeit der Verordnung ... 81
2.2.1 Mengenangaben ... 81
2.2.2 Bezeichnung von Wirk- und Hilfsstoffen bzw. Grundlagen ... 82

2.3 Prüfung der Verordnung bezüglich des Therapiekonzepts ... 83

2.4 Weitere Plausibilitätsprüfungen der verordneten Zubereitung ... 88
2.4.1 Abgabebeschränkungen ... 88
2.4.2 Inkompatibilität zwischen Wirk- bzw. Hilfsstoffen ... 100
2.4.3 Stabilität der Zubereitung ... 112
2.4.4 Qualität der Ausgangsstoffe ... 119

2.5 Standardisierte Vorschriftensammlungen ... 122
2.5.1 Vorschriftensammlungen ... 123
2.5.2 Offizinelle Grundlagen in DAB, DAC und NRF ... 126

2.6 Konservierung von Zubereitungen ... 147
2.6.1 Mikrobiologische Stabilität von Zubereitungen und Notwendigkeit der Konservierung ... 147
2.6.2 Wirkung und Wirksamkeit von Konservierungsstoffen ... 150
2.6.3 Konservierung in der Apothekenrezeptur ... 152

2.7 Haltbarkeit festlegen ... 163

2.8 Zusammenfassung und Wiederholung ... 164

2.9 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 2 ... 165

3 Schritt 3: Herstellung planen ... 167

3.1 Arbeitsschutzmaßnahmen ... 168
3.1.1 Arbeitsschutz in der Apotheke ... 168
3.1.2 Gefährdungsbeurteilung und Arbeitsschutzmaßnahmen ... 169
3.1.3 Einstufung und Kennzeichnung von Gefahrstoffen in der Apotheke 177

3.2 Anforderungen an die Applikationsform ... 180
3.2.1 Homogenität ... 180

3.2.2 Teilchengröße ... 181
3.2.3 Sterilität von Zubereitungen ... 182

3.3 Galenisches Profil der Wirk- und Hilfsstoffe ... 182
3.3.1 Löslichkeit von Wirk- und Hilfsstoffen ... 182
3.3.2 Photoinstabilität ... 184
3.3.3 Galenisches Profil von rezepturüblichen Wirk- und Hilfsstoffen in Dermatika ... 185

3.4 Herstellungstechniken ... 200
3.4.1 Klassische Herstellung ... 200
3.4.2 Alternative Methoden ... 201

3.5 Herstellung von halbfesten Grundlagen ... 208
3.5.1 Allgemeiner Ablauf für die Herstellung von Salbengrundlagen ... 208
3.5.2 Allgemeiner Ablauf für die Herstellung von O/W-Cremes und -Emulsionen ... 208
3.5.3 Allgemeiner Ablauf für die Herstellung von W/O-Cremes und -Emulsionen ... 208
3.5.4 Schütteltechnik im Abgabebehältnis ... 208
3.5.5 Allgemeiner Ablauf für die Herstellung von Celluloseethergelen ... 209
3.5.6 Allgemeiner Ablauf für die Herstellung von Carbomergelen ... 210
3.5.7 Herstellung von Grundlagen mit Salbenrührsystemen ... 210

3.6 Herstellung von wirkstoffhaltigen halbfesten Zubereitungen ... 211
3.6.1 Allgemeiner Ablauf für Herstellung von Zubereitungen mit gelöstem Wirkstoff ... 211
3.6.2 Allgemeiner Ablauf für Herstellung von Zubereitungen mit suspendiertem Wirkstoff ... 212

3.7 Herstellung von flüssigen Zubereitungen ... 214
3.7.1 Lösungen ... 214
3.7.2 Suspensionen ... 216
3.7.3 Emulsionen ... 216

3.8 Einwaage vorbereiten ... 216
3.8.1 Auswahl von Waagen ... 216
3.8.2 Minimaleinwaage ... 219
3.8.3 Aufstellung und Inbetriebnahme von Waagen ... 221
3.8.4 Einstellung und Überprüfung von Waagen ... 222
3.8.5 Wägetechniken ... 223
3.8.6 Einwaagekorrektur ... 224

3.9 Rezepturkonzentrate ... 226
3.9.1 Lösungskonzentrate ... 228
3.9.2 Suspensionskonzentrate ... 228

3.10 Herstellungsanweisung ... 229

3.11 Zusammenfassung und Wiederholung ... **233**

3.12 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 3 ... **234**

4 Schritt 4: Zubereitung herstellen ... **236**

4.1 Vorbereitende Maßnahmen ... **236**

4.2 Praktische Aspekte der Herstellung ... **239**
4.2.1 Ordnung und Sauberkeit am Arbeitsplatz ... 240
4.2.2 Entnahme von Ausgangsstoffen aus Standgefäßen ... 241
4.2.3 Arbeitsschutzmaßnahmen ... 243
4.2.4 Einwaage ... 244
4.2.5 Praktische Hinweise zur Herstellung von halbfesten und flüssigen Zubereitungen ... 246

4.3 Maßnahmen, die sich unmittelbar an die Herstellung anschließen ... **262**

4.4 Dokumentation der Herstellung ... **263**
4.4.1 Rezepturarzneimittel ... 263
4.4.2 Defekturarzneimittel ... 265

4.5 Zusammenfassung und Wiederholung ... **267**

4.6 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 4 ... **268**

5 Schritt 5: Kontrollen durchführen ... **270**

5.1 Gesetzliche Anforderungen ... **270**
5.1.1 Rezepturarzneimittel ... 271
5.1.2 Defekturarzneimittel ... 272

5.2 Methoden zur Kontrolle bei der Arzneimittelherstellung in der Apotheke ... **273**
5.2.1 Inprozesskontrollen ... 273
5.2.2 Freigabeprüfungen ... 276

5.3 Dokumentation ... **287**

5.4 Zusammenfassung und Wiederholung ... **290**

5.5 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 5 ... **291**

6 Schritt 6: Zubereitung abfüllen ... **293**

6.1 Behältnisse ... **294**
6.1.1 Anforderungen an Behältnisse ... 294
6.1.2 Prüfung von Behältnissen ... 296
6.1.3 Lagerung und Verwendung von Packmitteln ... 297

6.2 Auswahl von Behältnissen ... **298**
6.2.1 Grundausstattung nach Empfehlung der BAK ... 298
6.2.2 Rezepturübliche Gefäße ... 299

6.2.3 Aspekte zur Auswahl ... 301
6.2.4 Inkompatibilitäten mit Packmitteln ... 304
6.2.5 Kindergesicherte Verschlüsse ... 306

6.3 Applikations- und Dosierhilfen ... 307

6.4 Praktische Hinweise zum Abfüllen ... 308

6.5 Zusammenfassung und Wiederholung ... 310

6.6 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 6 ... 311

7 Schritt 7: Gefäß etikettieren ... 313

7.1 Rechtliche Anforderungen ... 314

7.2 Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln ... 314
7.2.1 MUSS-Angaben bei der Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln 314
7.2.2 SOLL-Angaben bei der Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln ... 318
7.2.3 KANN-Angaben bei der Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln 319

7.3 Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln ... 319
7.3.1 MUSS-Angaben bei der Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln ... 319
7.3.2 SOLL-Angaben bei der Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln ... 322
7.3.3 KANN-Angaben bei der Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln ... 322

7.4 Kennzeichnung von Defekturen im Standgefäß ... 323

7.5 Kennzeichnung von Medizinprodukten ... 325

7.6 Haltbarkeit kennzeichnen ... 326

7.7 Vorbereitung der Patientenberatung ... 328

7.8 Freigabe ... 331

7.9 Zusammenfassung und Wiederholung ... 332

7.10 Cora Emsig in der Rezeptur Teil 7 ... 333

A Anhang ... 334

A.1 Kleine „Bedienungsanleitung" für die Arbeitsmaterialien des Online-Plus-Angebots ... 334
A.1.1 Checklisten, Arbeitsblätter, Fallbeispiele – Warum? ... 334
A.1.2 Checklisten und Dokumentationsmaterial ... 334
A.1.3 Inhaltsübersicht der Materialien ... 336
A.1.4 Didaktisch-methodische Empfehlungen ... 338

A.2 Quellenverzeichnis ... 340
A.2.1 Literatur ... 340
A.2.2 Gesetze, Verordnungen, Richtlinien ... 345

A.3 Sachregister ... 348

A.4 Die Autorinnen ... 359

Abkürzungsverzeichnis

A

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AKA	Arzneimittelkommission der Schweizer Apotheker
AMBtAngV	Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission Deutscher Apotheker
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
AMWarnV	Arzneimittel-Warnhinweisverordnung
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ArbSchG	Arbeitsschutzgesetz
AT	Augentropfen

B

BAC	Benzalkoniumchlorid
BAK	Bundesapothekerkammer
BetrSichV	Betriebssicherheitsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGR/GUV	Berufsgenossenschaftliche Regeln für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit
BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheits- und Wohlfahrtspflege
BHT	Butylhydroxytoluol
BlindKennzV	Blindenschrift-Kennzeichnungs-Verordnung
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

C

CA	Celluloseacetat
CAB	Celluloseacetobutyrat
CD-ROM	Compact Disc Read-Only Memory
ChemVerbotsV	Chemikalien-Verbotsverordnung
CLP	(Regulation on) Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures
CMC	Carboxymethylcellulose, Carmellose-Natrium
CMR	Kanzerogenität/Mutagenität/Reproduktionstoxizität

D

DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsche Industrienorm
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRF	Deutsche Rezeptformeln

E

E. coli	*Escherichia coli*
EDO	Eindosis-Ophthiolen
EG	Europäische Gemeinschaft
EichG	Eichgesetz
EN	Europäische(r) Norm/Standard
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft

F

FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Gesundheitsbehörde)
FertigPackV	Fertigpackungsverordnung
FFP	Filtering Facepiece (partikelfiltrierende Staubschutzmaske)

G

GD	Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
GHS	Globally Harmonised System
GMP	Good Manufacturing Practice

H

HAB	Homöopathisches Arzneibuch
HEC	Hydroxyethylcellulose
HLB	Hydrophilic-lipophilic-Balance
HPC	Hydroxypropylcellulose
HV	Handverkauf

I

INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Internationale Nomenklatur für kosmetische Inhaltsstoffe)
ISO	International Organization for Standardization

J

JP	Japanese Pharmacopoeia (Japanisches Arzneibuch)

K

KBE	Koloniebildende Einheit(en)
KosmetikV	Kosmetik-Verordnung
KS	Katrin Schüler

L

LAF	Laminar Air Flow

M

MC	Methylcellulose
MCT	Mittelkettige Triglyceride
MHPC	Methylhydroxypropylcellulose

MO	Marie Oppelt
MPG	Medizinproduktegesetz
MPSV	Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
MPV	Medizinprodukte-Verordnung
MPBetreibV	Medizinprodukte-Betreiberverordnung
MPVerschreibV	Verordnung über die Verschreibungspflicht von Medizinprodukten
MPVertrV	Verordnung über Vertriebswege für Medizinprodukte
MRSA	Methicillinresistente *S. aureus*

N

NRF	Neues Rezeptur-Formularium

O

ÖAB	Österreichisches Arzneibuch
OTC	Oxytetracyclin
O/W	Öl in Wasser

P

PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PE(LD/HD)	Polyethylen (niedriger/hoher Dichte)
PharmBetrV	Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer
PHB	*para*-Hydroxybenzoesäure
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
PMMA	Polymethylacrylat
POM	Polyoxymethylen
PP	Polypropylen
ProdHaftG	Produkthaftungsgesetz
PTA	Pharmazeutisch-technische(r) Assistent(in)
PUR	Polyurethan-Elastomere
PUVA	Psoralen plus UV-A
PVP	Polyvinylpyrrolidon
PVC(h/w)	Polyvinylchlorid (hart/weich)

Q

QAV	quartäre Ammoniumverbindungen
QMS	Qualitätsmanagementsystem
q. s.	quantum satis

R

RK	Rezepturkonzentrat
RKI	Robert Koch-Institut

S

S. aureus	*Staphylococcus aureus*
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)

SR 90	Standardrezepturen (der DDR)
StandZV	Standardzulassungsverordnung

T

TEA	Triethanolamin
TOC	Total Organic Carbon (gesamter organischer Kohlenstoff)
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
TrinkwV	Trinkwasserverordnung

U

UF	Ulrike Fischer
UmweltHG	Umwelthaftungsgesetz
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia (US-amerikanisches Arzneibuch)
UV	Ultraviolett

V

VAH	Verbund für Angewandte Hygiene e. V.
VerpackV	Verpackungsverordnung

W

WFI	Wasser für Injektionszwecke
W/O	Wasser in Öl

Z

ZAPP	Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis der ABDA
ZL	Zentrallaboratorium (Deutscher Apotheker)

E Einleitung

„Stets suche er (der Receptarius, Anm. d. A.) in seinen Verrichtungen eine gewisse Ordnung zu beobachten und zu handhaben, die ihm mit der Länge seiner Praxis zur zweiten Natur wird und ihn bei drängender Beschäftigung vor Verwirrung, Hülflosigkeit und Irrthümern bewahrt.“ Hager (1862): Technik der pharmaceutischen Receptur – Handbuch der Receptirkunst.

E.1 Rechtliche Vorgaben zur Arzneimittelherstellung in der Apotheke ... 1

E.2 Qualitätssicherung in der Apotheke ... 15

E.3 Einführung in das Konzept der „7-Schritt-Methode“ ... 26

Auch wenn zahlreiche Fertigarzneimittel die Therapie von Erkrankungen ermöglichen, haben die Rezepturen weiterhin eine große Bedeutung. Mit ihnen können therapeutische Lücken geschlossen werden, die entstehen, wenn Fertigarzneimittel nicht bzw. nicht in geeigneter Dosierung vorhanden sind. Auch im Fall von Unverträglichkeitsreaktionen, die durch häufig in Fertigarzneimitteln eingesetzte Wirk- oder Hilfsstoffe bei einzelnen Patienten hervorgerufen werden, macht die individuelle Anfertigung von Rezepturen in der Apotheke die Therapie erst möglich.

Im Jahr 2014 wurden in Deutschlands Apotheken mehr als 14 Millionen Rezepturen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen hergestellt. In vielen Apotheken ist auch die Anzahl der auf Privatverordnung oder Patientenwunsch angefertigten Arzneimittel nicht unerheblich, die detaillierte Erfassung aber schwierig. Häufig werden Rezepturen zur Therapie von Hauterkrankungen von Dermatologen, Kinderärzten und Allgemeinmedizinern verordnet. Des Weiteren machen spezielle Zubereitungen wie Zytostatika und Ernährungslösungen einen wesentlichen Teil der verordneten Rezepturen aus.

E.1 Rechtliche Vorgaben zur Arzneimittelherstellung in der Apotheke

Die Apotheke vor Ort kann mit der Rezepturherstellung eindrucksvoll Fachkompetenz und Kundenservice und damit ihre Überlegenheit gegenüber der Arzneimittelversorgung per Versandhandel demonstrieren. Dafür ist es unabdingbar, einen hohen und konstanten Qualitätsstandard zu gewährleisten. Die Verpflichtung zur Sicherstellung der Qualität der in der Apotheke hergestellten Zubereitungen ergibt sich des Weiteren aus zahlreichen gesetzlichen Regelungen, die im Folgenden kurz zusammenfassend dargestellt werden sollen.

Für Rezepturen, die zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet und abgerechnet werden, gelten die Bestimmungen im Sozialgesetzbuch (SGB V). Hier finden sich wesentliche Festlegungen zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln und zur generellen Verpflichtung der Leistungserbringer, die Qualität der erbrachten Leistungen zu sichern und weiterzuentwickeln.

Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V)

Gesetzliche Krankenversicherung

§ 70 Qualität, Humanität und Wirtschaftlichkeit
„(1) Die Krankenkassen und die Leistungserbringer haben eine bedarfsgerechte und gleichmäßige, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Die Versorgung der Versicherten muss ausreichend und zweckmäßig sein, darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten und muss in der fachlich gebotenen Qualität sowie wirtschaftlich erbracht werden.
(2) Die Krankenkassen und die Leistungserbringer haben durch geeignete Maßnahmen auf eine humane Krankenbehandlung ihrer Versicherten hinzuwirken."

§ 135a Verpflichtung zur Qualitätssicherung
„(1) Die Leistungserbringer sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden."

Unabhängig von der Verordnungsfähigkeit der Zubereitungen nach SGB V gelten für die Herstellung von Arzneimitteln die Regelungen in Arzneimittelgesetz und Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). Werden Medizinprodukte in der Apotheke hergestellt, sind die betreffenden Regelungen im Medizinproduktegesetz und in weiterführenden Verordnungen zu beachten. Außerdem sind unabhängig von der Art der Zubereitung die Bestimmungen des Gefahrstoffrechts zu beachten. Auch Bestimmungen des Eich- und Haftungsrechts sind für die Herstellung und Abgabe von Zubereitungen in der Apotheke relevant.

Zusammenfassung

Für die Herstellung von Zubereitungen in der Apotheke relevante rechtliche Regelungen finden sich u. a.

- im Arzneimittelgesetz (AMG) und in ergänzenden Verordnungen (insbesondere der Apothekenbetriebsordnung),
- im Medizinproduktegesetz und in ergänzenden Verordnungen,
- in Gesetzen und Verordnungen zum Gefahrstoffrecht (z. B. Gefahrstoffverordnung),
- in eichrechtlichen Gesetzen und Verordnungen (z. B. Eichgesetz) sowie
- in Gesetzen und Verordnungen zum Haftungsrecht (z. B. Bürgerliches Gesetzbuch).

E.1.1 Arzneimittelgesetz

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) enthält grundlegende Regelungen zur Herstellung und Abgabe von Arzneimitteln. Es wurde am 24. August 1976 vom Bundesrat beschlossen und trat am 1. Januar 1978 in Kraft. Seitdem ist es mehrfach geändert und ergänzt worden. Es soll die gesetzliche Grundlage für den Schutz der Gesundheit der Bevölkerung bieten und schreibt verbindlich hohe Anforderungen an den Umgang mit Arzneimitteln durch alle am Arzneimittelverkehr Beteiligten, insbesondere Arzneimittelhersteller, Apotheker und Ärzte, vor.

Nach § 8 AMG (Verbote zum Schutz vor Täuschung) ist es „**verboten, Arzneimittel oder Wirkstoffe herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind**“. Hieraus ergibt sich das Verbot des Inverkehrbringens nicht einwandfreier Arzneimittel. Eine Missachtung des Verbots kann nach AMG mit einer Freiheitsstrafe von bis zu drei Jahren geahndet werden.

Arzneibuch

> **Arzneimittelgesetz**
>
> § 55 Arzneibuch
> „(1) Das Arzneibuch ist eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bekannt gemachte Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Das Arzneibuch enthält auch Regeln für die Beschaffenheit von Behältnissen und Umhüllungen. …
> (8) Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen.“

Das Arzneibuch enthält die „anerkannten pharmazeutischen Regeln“, die beim Verkehr mit Arzneimitteln zu beachten sind. Es wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bekannt gemacht und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Es ist die Grundlage für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Bestandteile des Arzneibuches sind das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.), das Deutsche Arzneibuch (DAB) und das Homöopathische Arzneibuch (HAB). Der Deutsche Arzneimittel-Codex ergänzt diese Vorschriften, ist jedoch kein Bestandteil des Arzneibuches.

Die Ausarbeitung des Europäischen Arzneibuches erfolgt entsprechend dem Übereinkommen zur Ausarbeitung eines Europäischen Arzneibuches beim Europarat. Die Bundesrepublik Deutschland ist diesem Übereinkommen beigetreten und ist damit verpflichtet, die Monographien und anderen Texte des Europäischen Arzneibuches in national geltende Normen zu überführen.

Wussten Sie, dass ...

... die Ph. Eur. zuerst in englischer und französischer Sprache veröffentlicht wird? Für Deutschland, Österreich und die Schweiz erfolgt die Übersetzung zu einer in allen drei Staaten verwendeten einheitlichen deutschsprachigen Fassung des Europäischen Arzneibuchs.

Ein Blick über den Tellerrand

Große Anstrengungen werden unternommen, um die drei „Haupt"-Arzneibücher – Japanisches, Amerikanisches und Europäisches Arzneibuch zu harmonisieren. Zahlreiche Monographien und Prüfmethoden sind bereits vereinheitlicht.

Unterschiede in den Arzneibüchern sind vor allem für die Arzneimittelherstellung durch die pharmazeutische Industrie von Bedeutung, da für einzelne Länder teilweise verschiedene Prüfmethoden angewendet werden müssen bzw. unterschiedliche Grenzwerte gelten.

Ph. Eur. verweist in Kapitel 5.8. jeweils auf den Stand der Harmonisierung der Arzneibücher.

Herstellungserlaubnis und Zulassung

Nach § 13 AMG wird für die gewerbs- oder berufsmäßige Herstellung von Arzneimitteln die Erlaubnis der zuständigen Behörde verlangt. Für die Herstellung von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs entfällt für den Inhaber einer Apotheke diese Erlaubnispflicht.

Nach § 21 AMG dürfen Fertigarzneimittel „nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen … erteilt hat".

Ausgenommen von der Zulassungspflicht sind „Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und aufgrund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind, …". Für die Herstellung dieser Defekturarzneimittel finden sich wesentliche Regelungen in § 8 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO).

DEFINITION Mit der Formulierung „Herstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs" im Sinne des § 21 AMG wird zum Ausdruck gebracht, dass die Regelung für den üblichen Versorgungs- und Einzugsbereich einer Apotheke, also ein regional begrenztes Gebiet, gilt.

Entsprechend einem Urteil des Oberlandesgerichts München vom 23. Februar 2006 (Az: 6 U 3721/05) genügt es, wenn die ärztlichen Verschreibungen so oft erfolgen, dass die

Herstellung des Mittels auf Vorrat gerechtfertigt erscheint. Unbeachtlich sei es, dass das ohne Zulassung als Defektur hergestellte Arzneimittel auch ohne ärztliche Verschreibung abgegeben wurde.

Zusammenfassung

Eine Zulassung für das Inverkehrbringen von Fertigarzneimitteln wird **nicht** benötigt, wenn das Arzneimittel

- zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist,
- aufgrund nachweislich häufiger ärztlicher Verschreibung
- in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke
- in einer Menge bis zu 100 abgabefertigen Packungen am Tag
- im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt wird und
- zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt ist.

MERKE Arzneimittel, die auf Verordnung oder Kundenwunsch im Einzelfall ad hoc als Rezeptur hergestellt werden, sind keine Fertigarzneimittel und damit von der Zulassungspflicht unberührt.

Wussten Sie, dass ...

... das Arzneimittelgesetz „zur Behandlung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit, deren Ausbreitung eine sofortige und das übliche Maß erheblich überschreitende Bereitstellung von spezifischen Arzneimitteln erforderlich macht" die Herstellung von antiviralen oder -bakteriellen Arzneimitteln unter bestimmten Umständen auch ohne Zulassung nach § 21 AMG möglich macht?

Arzneimittel mit antiviraler oder antibakterieller Wirksamkeit, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, können nach § 21 AMG Abs. 2 Satz 1c auch ohne Zulassung hergestellt werden, wenn

- sie „zur Behandlung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit (dienen), deren Ausbreitung eine sofortige und das übliche Maß erheblich überschreitende Bereitstellung von spezifischen Arzneimitteln erforderlich macht,
- aus Wirkstoffen hergestellt werden, die von den Gesundheitsbehörden des Bundes oder der Länder oder von diesen benannten Stellen für diese Zwecke bevorratet wurden" und
- die „Herstellung in einer Apotheke zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis oder zur Abgabe an andere Apotheken erfolgt".

Diese Regelung ermöglicht es z. B. im Fall einer Influenza-Pandemie die benötigten Mengen an antiviralen Arzneimitteln in der Apotheke herstellen zu lassen, z. B. Oseltamivir-Lösung 15 mg/ml für Erwachsene/für Kinder (NRF 31.2.).

Nach § 36 AMG kann das Bundesministerium durch Rechtsverordnung „bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen oder Arzneimittel in bestimmten Abgabeformen von der Pflicht zur Zulassung" freistellen. Die Nutzung dieser sogenannten **Standardzulassungen** ist entgelt- und anzeigepflichtig.

Hinweis

Bisher war es dem Apothekenleiter durch Nutzung von Standardzulassungen möglich, Fertigarzneimittel auch über den Rahmen der Defektur hinaus herzustellen.
Mit der Änderung der Apothekenbetriebsordnung wurden die Vorschriften zur Großherstellung aufgehoben. Damit ist es für Apotheken nicht mehr möglich, ohne Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG Arzneimittel im industriellen Maßstab herzustellen.

Tierarzneimittel

Die Zulassungspflicht nach § 21 AMG besteht generell auch für Tierarzneimittel. Eine Ausnahme für die Herstellung in der Apotheke ist vorgesehen, wenn Arzneimittel „für Einzeltiere oder Tiere eines bestimmten Bestandes in Apotheken … hergestellt werden" und wenn „für die Behandlung ein zugelassenes Arzneimittel für die betreffende Tierart oder das betreffende Anwendungsgebiet nicht zur Verfügung steht, die notwendige arzneiliche Versorgung der Tiere sonst ernstlich gefährdet wäre und eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu befürchten ist".

MERKE Die Herstellung von Tierarzneimitteln in der Apotheke ohne Zulassung nach AMG ist nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig.

Für die Therapie von Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist zu beachten, dass nur für diesen Zweck zugelassene Wirkstoffe verwendet werden dürfen (siehe Anhänge I bis III der Verordnung EWG Nr. 2377/90). Zu Lebensmitteltieren zählen u. a. Bienen, Geflügel (einschließlich Tauben), Fische, Wiederkäuer, Schweine, Hasen, Kaninchen und Pferde, wenn sie für den Zweck der Ernährung des Menschen bestimmt sind. Bei diesen Tieren kann eine Gefährdung der Gesundheit nicht ausgeschlossen werden, deshalb ist die Anwendung der Ausnahmebestimmung zur Herstellung von Tierarzneimitteln ohne Zulassung problematisch. Als mögliche „Patienten" für die Apotheke kommen somit Hunde, Katzen und andere Heimtiere infrage. Weitergehende Informationen finden sich im NRF (Kapitel I.18.).

Generell ist die Rechtslage kompliziert und die Herstellung von Tierarzneimitteln in der Apotheke auf wenige Fälle begrenzt. Wie oben zitiert, dürfen Tierarzneimittel nach AMG nur dann ohne Zulassung hergestellt werden, wenn kein Arzneimittel für das betreffende Anwendungsgebiet im Verkehr ist. Diese Forderung bezieht sich nicht nur auf wirkstoffidentische Produkte, sondern auch auf analoge Arzneimittel für das Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund ist z. B. die Herstellung einer iodhaltigen Rezeptur zur antiseptischen Behandlung schwer zu begründen.

MERKE Die Herstellung von Defekturarzneimitteln nach der sogenannten „100er-Regel" ist nach § 21 AMG nur für Humanarzneimittel – nicht für Tierarzneimittel – möglich.

Praxistipp

Auch für die Herstellung von Tierarzneimitteln ist die Nutzung von Standardzulassungen möglich, die entsprechenden Regelungen sind zu beachten. Als Standardzulassungen hergestellt werden dürfen z. B. „Ethanolhaltige Iod-Lösung ad us. vet." oder „Formaldehyd-Lösung 36 % (m/m) ad us. vet.".

Im NRF ist „Ameisensäure für Bienen 60 %/85 % (NRF 33.2.)" als apothekenpflichtiges Tierarzneimittel aufgenommen worden. Ameisensäure 60 % ad us. vet. ist in der Verordnung über Standardzulassungen gelistet. Die Nutzung der Standardzulassung ist beim BfArM anzeigepflichtig. Die Herstellung von Ameisensäure für Bienen 85 % (NRF 33.2.) darf nur auf tierärztliche Verordnung bei Therapienotstand erfolgen (siehe NRF).

E

E.1.2 Rechtsverordnungen auf Grundlage des AMG

Das Arzneimittelgesetz wird durch zahlreiche Verordnungen ergänzt. Verordnungen, die auf Grundlage des Arzneimittelgesetzes erlassen worden sind und für die Herstellung von Zubereitungen in der Apotheke Bedeutung haben, sind z. B.:

- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV),
- Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO),
- Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV),
- Arzneimittel-Warnhinweisverordnung (AMWarnV) und
- Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln (StandZV).

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) löste am 3. November 2006 die bis dahin geltende Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) ab. Die Verordnung beschreibt grundlegende und weitreichende Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystems sowie die Einhaltung der GMP-Regeln, an Personal, Betriebsräume und Ausrüstungen, Hygienemaßnahmen, Lagerung und Transport von Arzneimitteln sowie an die allgemeine Dokumentation und Durchführung von Selbstinspektionen.

Hinweis

Auch für Apotheken ist die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung anwendbar, wenn Tätigkeiten ausgeführt werden, die nach §§ 13 oder 72 erlaubnispflichtig sind. Eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG ist aber für Apotheken nicht notwendig, solange die Arzneimittelherstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs erfolgt. Eine Einfuhrerlaubnis nach § 72 AMG ist erforderlich, wenn Arzneimittel oder bestimmte Wirkstoffe gewerbs- oder berufsmäßig aus Ländern, die nicht Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, nach Deutschland eingeführt werden.

Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

Die Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO) enthält wesentliche Regelungen für den Betrieb von öffentlichen Apotheken sowie Krankenhausapotheken. Sie wurde seit ihrem Inkrafttreten im Jahr 1987 nicht wesentlich geändert, im Jahr 2011 grundlegend überarbeitet und ist in der novellierten Fassung 2012 in Kraft getreten.

Wesentliche Änderungen in der novellierten ApBetrO (seit 2012)

- Zusammenführung und Ergänzung der Begriffsbestimmungen,
- Einführung eines Qualitätsmanagementsystems inkl. Verpflichtung zur Selbstinspektion,
- Festlegung von Hygienemaßnahmen für die Herstellungsbereiche der Apotheke,
- Plausibilitätsprüfung bei der Herstellung von Rezepturarzneimitteln,
- Erstellung einer Herstellungsanweisung und Dokumentation bei der Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln,
- Prüfung von Defekturarzneimitteln,
- Geänderte Vorgaben zur Kennzeichnung von hergestellten Arzneimitteln.

Nach § 2 ApBetrO ist der **Apothekenleiter** dafür verantwortlich, dass die Apotheke unter Beachtung der geltenden Vorschriften betrieben wird. Im Falle der Vertretung des Apothekenleiters hat der mit der Vertretung beauftragte Apotheker, Apothekerassistent oder Pharmazieingenieur während der Dauer der Vertretung die Pflichten eines Apothekenleiters.

In die novellierte Verordnung wurde neu § 2a aufgenommen. Danach ist der Apothekenleiter verpflichtet, „ein **Qualitätsmanagementsystem** entsprechend Art und Umfang der pharmazeutischen Tätigkeiten zu betreiben".

Pharmazeutische Tätigkeiten sind entsprechend der Begriffsbestimmung in § 1a ApBetrO u. a. die Entwicklung, Herstellung, Prüfung und Abgabe von Arzneimitteln, die Prüfung von Ausgangsstoffen, des Weiteren die Information und Beratung über Arzneimittel.

Entsprechend § 3 ApBetrO sind pharmazeutische Tätigkeiten, die von

- Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden,
- pharmazeutisch-technischen Assistenten und Personen, die sich in der Ausbildung zum Beruf des pharmazeutisch-technischen Assistenten befinden oder
- pharmazeutischen Assistenten

ausgeführt werden, vom Apothekenleiter zu beaufsichtigen oder von diesem durch einen Apotheker beaufsichtigen zu lassen.

Apothekenhelfer, Apothekenfacharbeiter und pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte gehören zum nichtpharmazeutischen Personal und dürfen unter Aufsicht eines Apothekers beim „Umfüllen einschließlich Abfüllen und Abpacken oder Kennzeichnen von Arzneimitteln" sowie zur Unterstützung des pharmazeutischen Personals bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln, bei der Prüfung von Ausgangsstoffen sowie zur Bedienung, Pflege und Instandhaltung der Arbeitsgeräte eingesetzt werden.

Analog zu den Regelungen in der pharmazeutischen Industrie dürfen Apothekenleiter nach § 3 ApBetrO nur Personal einsetzen, das entsprechend qualifiziert ist und über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt regelmäßig unterwiesen wird.

MERKE Das Apothekenpersonal – pharmazeutisches **und** nichtpharmazeutisches Personal – ist regelmäßig zu unterweisen. Die Unterweisung muss entsprechend dokumentiert werden.

Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

§ 5 Wissenschaftliche und sonstige Hilfsmittel
„In der Apotheke müssen vorhanden sein
1. wissenschaftliche Hilfsmittel, die zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln im Rahmen des Apothekenbetriebs notwendig sind, insbesondere das Arzneibuch …“

§ 6 Allgemeine Vorschriften über die Herstellung und Prüfung
„Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Sie sind nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen.
Dabei können für die Prüfung auch andere Methoden angewandt und andere Geräte benutzt werden, als im Deutschen Arzneibuch beschrieben sind, unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden.“

Nach der Änderung der Apothekenbetriebsordnung im Jahr 2012 ist die Verpflichtung entfallen, dass Deutscher Arzneimittel-Codex und Synonym-Verzeichnis in der Apotheke vorhanden sein müssen. Es obliegt dem Apothekenleiter zu entscheiden, welche Literatur und andere wissenschaftliche Hilfsmittel (z. B. Datenbanken) – neben dem Arzneibuch – zur Erfüllung der Aufgaben notwendig sind.

Es wird ausdrücklich darauf verwiesen, dass es zulässig ist, wenn die wissenschaftlichen Hilfsmittel in elektronischer Form verfügbar sind. Es ist damit nicht mehr notwendig, dass zahlreiche Bücher, teilweise in Form von Loseblattsammlungen, angeschafft und aktualisiert werden.

Wichtige Regelungen zur Arzneimittelherstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs finden sich in:

- § 7 Rezepturarzneimittel,
- § 8 Defekturarzneimittel,
- § 11 Ausgangsstoffe,
- § 13 Behältnisse,
- § 14 Kennzeichnung und
- § 16 Lagerung.

Entsprechend Begriffsbestimmung in § 1a ApBetrO ist ein **Rezepturarzneimittel** ein in der Apotheke im Einzelfall auf Grundlage einer ärztlichen Verordnung „oder auf sonstige Anforderung einer einzelnen Person“, meist Kundenwunsch, hergestelltes Arzneimittel. Es darf nicht im Voraus hergestellt werden.

Als **Defekturarzneimittel** können in der Apotheke Arzneimittel im Voraus hergestellt werden. Die Chargengröße ist auf hundert abgabefertige Packungen oder eine entsprechende Menge pro Tag begrenzt.

Die Vorschriften zur **Großherstellung** in Apotheken wurden mit der Novellierung der ApBetrO im Jahr 2012 aufgehoben.

Hinweis

Mit der Änderung der Apothekenbetriebsordnung im Jahr 2012 wurden Begriffsbestimmungen im neuen § 1a zusammengefasst.
Die bisher verwendeten Begriffe „Rezeptur" und „Defektur" wurden konkretisiert. Entsprechend wurden auch die Überschriften für die Paragraphen 7 und 8 in „Rezepturarzneimittel" und „Defekturarzneimittel" umbenannt.

E.1.3 Besondere Regelungen zur Herstellung von Medizinprodukten in der Apotheke

Bei der Herstellung von Medizinprodukten in der Apotheke müssen die entsprechenden rechtlichen Regelungen beachtet werden. Wesentliche Festlegungen finden sich im Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG).

§ 3 MPG Begriffsbestimmungen

„1. **Medizinprodukte** sind alle … Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen …, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

a) der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
b) der Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
c) der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
d) der Empfängnisregelung

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann."

Weitere gesetzliche Vorschriften zum Verkehr mit Medizinprodukten sind:

- Verordnung über Medizinprodukte (Medizinprodukte-Verordnung – MPV),
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV),
- Verordnung über die Verschreibungspflicht von Medizinprodukten (MPVerschrV),
- Verordnung über Vertriebswege für Medizinprodukte (MPVertrV),
- Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV).

Eine Apotheke, die Medizinprodukte herstellen möchte, muss gemäß § 30 MPG einen Sicherheitsbeauftragten benennen. Die Sachkenntnis eines Sicherheitsbeauftragten gilt als erfüllt, wenn ein abgeschlossenes Hochschulstudium und zwei Jahre Berufserfahrung vorliegen.

Konformitätsbewertungsverfahren und CE-Kennzeichnung

Nach § 4 MPG ist es verboten, „Medizinprodukte in den Verkehr zu bringen … oder anzuwenden, wenn … der begründete Verdacht besteht, dass sie die Sicherheit und die Gesundheit der Patienten, der Anwender oder Dritter bei sachgemäßer Anwendung, Instandhaltung und ihrer Zweckbestimmung entsprechender Verwendung über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaften vertretbares Maß hinausgehend unmittelbar oder mittelbar gefährden".

Zum Nachweis, dass von Medizinprodukten keine Gefährdung ausgeht, wird vor dem Inverkehrbringen die Prüfung im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens gefordert. Nachdem dieses Verfahren durchgeführt worden ist, werden Medizinprodukte mit der sogenannten CE-Kennzeichnung versehen und dürfen nach § 6 MPG nur mit dieser Kennzeichnung in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden. Ausnahmeregelungen bestehen für bestimmte Medizinprodukte, z. B. Sonderanfertigungen.

Medizinprodukte mit Ausnahme der In-vitro-Diagnostika und der aktiven implantierbaren Medizinprodukte werden vier Klassen zugeordnet (Klassen I, IIa, IIb und III). Die Klassifizierung erfolgt entsprechend Anhang IX der Medizinprodukterichtlinie. Dabei werden insbesondere die potenziellen Risiken der Medizinprodukte berücksichtigt. Je nach Risiko werden unterschiedliche Anforderungen an das Konformitätsbewertungsverfahren gestellt.

Wussten Sie, dass …

… das Inverkehrbringen von Medizinprodukten ohne die erforderliche CE-Kennzeichnung als Straftat geahndet wird?

Medizinprodukte der Risikoklasse I

Die Konformitätsbewertungsverfahren für Produkte der Klasse I dürfen unter der alleinigen Verantwortung des Herstellers erfolgen, da das Risiko für Patienten, Anwender oder Dritte durch diese Produkte gering ist. Für diese Medizinprodukte erklärt der Hersteller, dass sie den rechtlichen Vorgaben entsprechen, erstellt die technische Dokumentation und kennzeichnet die Produkte. Es handelt sich hierbei um das Verfahren der „EG-Konformitätserklärung" entsprechend der EU-Richtlinie. Für sterile Produkte der Klasse I sind zusätzliche Verfahren anzuwenden, die die Beteiligung einer „Benannten Stelle" erfordern.

Medizinprodukte der Risikoklassen IIa, IIb und III

Für Produkte der Klassen IIa, IIb und III und für sterile Medizinprodukte oder solche mit Messfunktion sind Konformitätsbewertungsverfahren unter Einbeziehung einer sogenannten „Benannten Stelle" vorgeschrieben.