

Prüfung von Defekturarzneimitteln in der öffentlichen Apotheke nach Risikomanagement

Umsetzung der Anforderungen von § 8 Apothekenbetriebsordnung

Die Herstellung von Defekturarzneimitteln – ein wichtiges Thema in der öffentlichen Apotheke?!

Spätestens nach dem Inkrafttreten der neuen Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) müssen sich viele Kolleginnen und Kollegen neu mit der Defektur beschäftigen. In den Diskussionen fallen immer wieder die Schlagworte, wie überhöhte Anforderungen, analytische Methoden mit Gehaltsbestimmung nötig und nicht mehr machbar in der Apotheke. Dieser Artikel soll darüber aufklären, dass dem nicht so ist und zeigen, dass die Herstellung des größten Teils von Defekturarzneimitteln in jeder Apotheke mit vertretbarem Aufwand machbar ist. Der Artikel möchte Hilfestellung geben, wie Defekturarzneimittel auch nach den neuen Anforderungen des § 8 ApBetrO hergestellt werden können – aus Sicht eines Pharmazierates und praktischen Apothekers.

Zur rechtlichen Seite

Mit § 1 Apothekengesetz (ApoG) hat der Gesetzgeber die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung der Bevölkerung den öffentlichen Apotheken übertragen – nicht anderen Vertriebsstrukturen! Dieser Versorgungsauftrag gibt den öffentlichen Apotheken Rechte, nimmt sie aber auch in die Pflicht, diesem Auftrag mit der entsprechenden pharmazeutischen Leistung gerecht zu werden. Dazu zählt auch die Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln, ein Bereich mit Alleinstellungsmerkmal der Apotheke.

Definition Defekturarzneimittel nach § 1a ApBetrO: Ein Defekturarzneimittel ist



Christian Bauer (Burglengenfeld) ist Inhaber der Löwen-Apotheke Burglengenfeld, Pharmazierat und Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands APD.

ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes im Voraus an einem Tag in bis zu 100 abgabefertigen Packungen oder in einer dieser entsprechenden Menge hergestellt wird.

Zu Defekturarzneimitteln zählen nach der amtlichen Erläuterung auch Nicht-Fertigarzneimittel, die in einer vergleichbaren Menge als Zwischen- oder Endprodukt für eine spätere Weiterverarbeitung oder zum Abfüllen/Abpacken im Voraus (Bulkware) hergestellt werden. Damit sind beispielsweise die in der Apotheke hergestellte Basiscreme DAC, eine Stammlösung, eine Stammverreibung oder eine Pufferlösung ebenfalls Defek-

turarzneimittel. Als Bulkware abgefüllt in einem Standgefäß kann zum Beispiel eine besondere Salbe für den Heilpraktiker oder ein Stilltee (oftmals eine Empfehlung der Hebamme) defekturemäßig (aber nicht abgabefertig) im Voraus hergestellt werden. Diese muss dann bei Kundenanforderung nur noch aus dem Standgefäß abgepackt und etikettiert werden.

Wann dürfen Defekturarzneimittel als Fertigarzneimittel (abgabefertig) hergestellt werden?

- Wenn sie eine Zulassung besitzen (in den meisten Fällen nicht vorhanden).
- Wenn sie nach einer Standardzulassung hergestellt werden (zum Beispiel Brust- und Hustentee).
- Wenn sie ohne Zulassung nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) in den Verkehr gebracht werden dürfen: auf nachweislich ärztliche Verordnung (nicht Heilpraktiker!) in bis zu 100 abgabefertige Packungen. Zum Nachweis müssen mehrmals im Jahr entsprechende Verordnungen kopiert und zu den Herstellungsprotokollen geheftet werden.

Lohnt sich die Herstellung von Defekturarzneimitteln in der Apotheke?

Aus der Möglichkeit, Arzneimittel im Voraus herzustellen, ergeben sich unter anderem folgende Vorteile:

- Die Arzneimittelsicherheit wird erhöht (zum Beispiel geringere Wägefehler bei größeren Ansätzen),
- Grundsätze des Arbeitsschutzes können besser berücksichtigt werden (zum Beispiel Arbeitsabläufe ohne

Prüfung von Defekturarzneimitteln

- Unterbrechung),
- Wirtschaftlichkeit der Herstellung wird erhöht (zum Beispiel geringerer Herstellungs- und Dokumentationsaufwand pro Rezeptur),
- Planbarkeit der Herstellung (damit gleichmäßigere Auslastung des Rezepturarbeitsplatzes).

In Deutschlands Apotheken werden jedes Jahr mehrere Millionen Rezepturarzneimittel hergestellt. Davon wird ein erheblicher Anteil als Defekturarzneimittel in abgabefertiger Form im Voraus hergestellt. Die Defektur ist daher in Apotheken kein Nischenprodukt, sondern vor allem für Apotheken in Hautarztpraxis ein nicht unbedeutender Teil der pharmazeutischen Tätigkeit.

Was ist neu bei der Herstellung von Defekturarzneimitteln?

§ 8 ApBetrO fordert eine schriftliche, von einem Apotheker unterschriebene Herstellungsanweisung. Diese war in den meisten Apotheken bisher schon in Form einer Arbeitsanleitung vorhanden. Ein Herstellungsprotokoll musste auch bislang schon erstellt werden. Neu ist die Erstellung einer Prüfanweisung und eines Prüfprotokolls für das hergestellte Defekturarzneimittel. Nach § 8 Abs. 3 ApBetrO muss die Prüfanweisung Angaben enthalten zur Probennahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- und Grenzwerte. Dabei wird nicht zwingend eine Gehaltsbestimmung, eine quantitative Analyse gefordert, die aber unter Umständen erforderlich sein kann.

Warum ist diese neue Regelung sinnvoll?

Aufgrund der über den Einzelfall hinausgehenden Herstellung kann aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht auf eine Feststellung der Qualität des hergestell-

ten Endproduktes verzichtet werden. Dies erfordert die gute Herstellungspraxis. Die früher mögliche Angabe „Qualität durch das Herstellungsverfahren gesichert“ reicht nicht mehr aus. Qualität bedarf eines Nachweises und einer Dokumentation, um jederzeit einen hohen Standard belegen zu können (darum auch QMS) und um eine gleichbleibende Qualität zu gewährleisten.

Folgendes Beispiel soll dies verdeutlichen: Als Prüfmethode für eine defekturemulsion ist die Messung des Brechungsindex festgelegt, als Sollwert 1,325. Entspricht der Istwert der hergestellten Charge dem Sollwert, dann kann mit ziemlicher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die hergestellte Charge die Qualitätsanforderungen erfüllt, das heißt in einer gleichbleibend hohen Qualität hergestellt worden ist. Weicht aber der Istwert deutlich vom Sollwert ab, zum Beispiel 1,59, dann sind die Qualitätsanforderungen nicht erfüllt und die Charge kann nicht freigegeben werden.

Voraussetzung für die Herstellung eines qualitativ hochwertigen Defekturarzneimittels in gleichbleibender Qualität ist natürlich immer ein standardisiertes Herstellungsverfahren, beispielsweise mit Vier-Augen-Prinzip bei der Einwaage. Während also bei einem Rezepturarzneimittel von einer analytischen Prüfung abgesehen werden kann, sofern die Qualität des hergestellten Arzneimittels durch Herstellungsverfahren, organoleptische Prüfung und Inprozesskontrollen gewährleistet ist (§ 7 Abs. 2 ApBetrO), müssen bei Defekturarzneimitteln zusätzlich zu einem standardisierten Herstellungsverfahren eine Prüfanweisung und ein Prüfprotokoll mit analytischer Prüfung erstellt werden.

Ein erklärtes Ziel der Arbeitsgemeinschaft

der Pharmazierärzte Deutschlands (APD) ist es, die Herstellung von qualitätsgesicherten Defekturarzneimitteln in jeder Apotheke zu ermöglichen. Dazu hat die APD auf ihrer letztjährigen Tagung in Erfurt im Oktober 2013 eine Resolution mit einem risikobasierten Stufenmodell mit veröffentlicht. Sie soll den Apotheken als Arbeitsanweisung, als Leitfaden dienen.

Resolution der APD zur Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Risikomanagement (§ 8 ApBetrO)

Bei der Herstellung von Defekturarzneimitteln in der Apotheke ist eine nachvollziehbare Prüfung der Qualität des hergestellten Endproduktes vor dem Inverkehrbringen unerlässlich. Eine ausschließliche organoleptische Prüfung, wie bei Rezepturarzneimitteln möglich, ist nicht ausreichend (siehe Arzneibuch Ph. Eur. 7.7; PIC/S Guide Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme; Europarat-Resolution CM/ResAP (2011)1; ApBetrO § 8).

Die Auswahl der Probennahme, der Prüfmethode und das Ausmaß der Prüftätigkeit sind abhängig vom Risikopotential des hergestellten Arzneimittels. Dazu ist in der Apotheke ein Risikomanagement erforderlich, bei dem der Apothekenleiter die in seiner Apotheke hergestellten Defekturarzneimittel in eine von vier Risiko-Klassen einstuft und dann entsprechende Prüfmethode auswählt. Diese Einstufung muss der Apothekenleiter spezifisch für jedes Defekturarzneimittel durchführen. Eine pauschale Einstufung nach allgemeingültigen Literaturangaben ist in vielen Fällen nicht möglich, da Defekturarzneimittel oftmals individuell zusammengesetzt sind und nur in der jeweiligen Apotheke vorkommen. Hier ist der persönliche pharmazeutische Sachverstand gefragt. In dem Fall, in dem ein identisches Defekturarzneimittel (zum Beispiel pharmazeutisch standardisier-

te Rezeptur) in der Literatur beschrieben wird, kann natürlich auf die zugehörigen Literaturangaben Bezug genommen werden.

Einstufung in Risiko-Klassen

Die Einstufung in die jeweilige Risiko-Klasse soll auf folgenden möglichen Risikokriterien der Zubereitung basieren:

1. Beurteilung der Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Dosierung, des Nebenwirkungsrisikos, der therapeutischen Breite und der Wirkstärke
2. Applikationsart und Darreichungsform
3. Sicherheit des Herstellungsprozesses (chemische Stabilität, pharmazeutische Qualität)
4. Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung

Die nach § 8 ApBetrO vorgeschriebene analytische Prüfung bedeutet nicht zwingend eine Gehaltsbestimmung, die aber im Einzelfall erforderlich sein kann. Die APD hat eine Abstufung in 4 Risikoklassen gewählt, um zwischen hohem und sehr hohem Risiko unterscheiden zu können. Dabei werden die ersten drei Risikoklassen geschätzt weit über 90 Prozent aller hergestellten Defekturzneimittel abdecken. Bei den im Folgenden vorgeschlagenen Prüfmethode handelt es sich um mögliche Beispiele.

Die vier Risikoklassen

Risikoklasse 1: Niedriges Risiko

- Es sind keine Risikokriterien erfüllt und das Risikopotential für den Patienten ist sehr niedrig (zum Beispiel Teemischungen mit schwach wirksamen Bestandteilen, äußerlich anzuwendende Darreichungsformen mit schwach wirksamen Arzneistoffen, wie Clotrimazol).
- Prüfungen: Einfache sensorische Prü-



Abbildung 1: Halbquantitative Bestimmung mittels DC. Grafik: Prof. Rolf Daniels, APD Jahrestagung 2013

fungen wie beispielsweise Sichtkontrollen auf Gleichförmigkeit oder charakteristische Merkmale, Ausstreichtest auf Glasplatte, Partikelgrößenbestimmung, pH-Wert-Messung, Brechungsindex.

Risikoklasse 2: Mittleres Risiko

- Es ist eines der obigen Risikokriterien vorhanden bzw. die eigene Beurteilung ergibt die Notwendigkeit für weitergehende Prüfungen. Es kann ein Risikopotential für den Patienten bestehen, beispielsweise äußerlich anzuwendende Darreichungsformen, wie Salben, Cremes, Lotionen, Gele mit mittelstark wirksamen Arzneistoffen (zum Beispiel Glucocorticoide, Klasse 2 und 3).
- Prüfungen: Einfache Methoden zur Qualitätskontrolle, wie pH-Wert-Messung, Dichtebestimmung, Trop-

fenvolumen bzw. – gewicht (Normaltropfenzähler), Brechungsindex, Mikroskopie (Dispersität), Partikelgrößenbestimmung, Ausstreichtest auf spezieller Glasplatte, Penetrometrie (Konsistenz), Trockenrückstand, Extensometrie, Ausölen und/oder Wasseraustritt nach Zentrifugation.

Sofern sich die Sollwerte dieser Prüfungen nicht in der Literatur finden, können produktspezifische Toleranzgrenzwerte in der Apotheke erarbeitet werden.

Risikoklasse 3: Hohes Risiko

- Es sind mehrere Risikokriterien vorhanden. Es besteht ein signifikantes Risikopotential. Zum Beispiel bei Tropfen, Kapseln, Ovula, Suppositorien, Augentropfen und Spülungen.
- Prüfungen: Zum Beispiel obengenannte Prüfungen sowie zusätzlich halbquantitative und quantitative

Prüfung von Defekturarzneimitteln

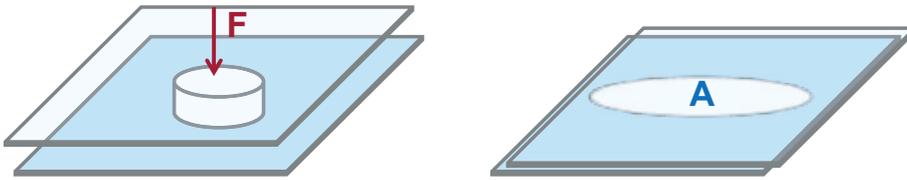


Abbildung 3: Extensometrie zur Konsistenzbestimmung. Grafik: Prof. Rolf Daniels, APD Jahrestagung 2013

analytische Methoden wie Farb- und Trübungsvergleiche, Abschätzen der Fleckengröße auf DC (halbquantitative Bestimmung siehe Methadon-HCl in DAC Anlage J), Gleichförmigkeit des Gewichts (modifizierter Wägetest) in Anlehnung an die Prüfung des Arzneibuches (Abbildung 1).

Risikoklasse 4: Sehr hohes Risiko

- Es sind alle Risikofaktoren vorhanden. Es besteht ein erhebliches Risikopotential, beispielsweise Parenteralia und Zytostatika.
- Die Anforderungen von § 35 ApBetrO sind einzuhalten.
- Prüfungen: „Parametrische Freigabe“ auf Basis der erfolgreichen Prozessvalidierung und Prozessmonitoring durch monatliche Prüfung auf Partikel und Keime (Raum, Personal), monatliches Herstellen eines Dummies. Prüfung jeder Charge auf Ge-

halt und Sterilität.

Anmerkung: Zum Bereich Parenteralia wird auch die Arbeitsgruppe „Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen“ (AATB) der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) ein FAQ-Papier veröffentlichen, das dann für diesen Bereich zu beachten ist. Die jährliche Teilnahme an einem Ringversuch hinsichtlich der hergestellten Darreichungsform und gegebenenfalls die Überprüfung der Hygienebedingungen wird dringend empfohlen (siehe QMS § 2a Nr. 2 ApBetrO).

Wie kann nun in der Apotheke vorgegangen werden?

1. Auflistung und Einstufung der hergestellten Defekturarzneimittel in das risikobasierte Stufenmodell.

(„Was wird in der Apotheke defekturmäßig hergestellt? In welche Risikoklasse ist jedes einzelne Defekturarzneimittel einzustufen?“)

2. Auswahl einer oder mehrerer geeigneter Prüfmethode („Was ist reproduzierbar messbar?“) und Bestimmung der zu messenden Parameter als Sollwerte.

Anmerkung: Die geeignete Prüfmethode muss unter Umständen durch Ausprobieren ermittelt werden. Aufgrund der möglichen Einzigartigkeit des jeweiligen Defekturarzneimittels kann vielfach nicht auf Sollwerte aus der Literatur zurückgegriffen werden. Es wird vielmehr ein Sollwert individuell für die jeweilige Apotheke ermittelt. In einigen Fällen findet man in der Literatur (DAC/NRF) vergleichbare oder ähnliche Rezepturvorschriften. Hier kann auf die dort beschriebenen Prüfungen Bezug genommen werden.

3. Erstellen der Prüfanweisung mit der Prüfmethode und den Sollwerten und – nach Herstellung – des Prüfprotokolls mit den Istwerten (am besten Herstellungsanweisung und Prüfanweisung sowie Herstellungs- und Prüfprotokoll in je einem Blatt zusammenfassen). Kontrolle der Reproduzierbarkeit.
4. Einmal jährlich Teilnahme an einer externen Qualitätsüberprüfung (zum Beispiel Ringversuch).
5. Der Apothekenleiter ist für die ordnungsgemäße Qualität des Defekturarzneimittels verantwortlich.

Beispiele für mögliche analytische Prüfungen

Ausstreichtest auf Glasplatte (zum Teil geschwärzt), pH-Wert, Scheinbare Viskosität (Ph. Eur. 2.2.10), Konsistenzprüfung mittels Extensometrie (Abbildungen 1 und 2), Partikelgrößenbestimmung mit Mikro-

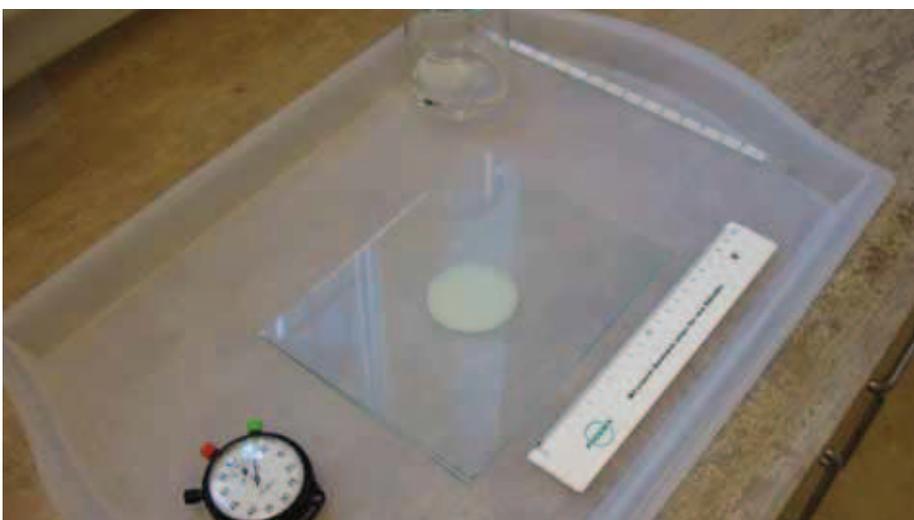


Abbildung 2: Durchführung einer extensometrischen Messung in der Apotheke.

Foto: Dr. Wolfgang Kircher, Peißenberg

skop, Wasser- oder Ölaustritt nach Zentrifugation von Cremes, Salben; Penetrometrie (Ph. Eur. 2.9.9), Prüfung der Phasenlage, Farb- und Trübungsvergleiche, halbquantitative Bestimmung mittels DC (s. zum Beispiel Methadon-HCl im DAC Anlage J), Brechungsindex, Dichte, Trockenrückstand, Tropfenvolumen bzw. –gewicht (Normaltropfenzähler), Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (zum Beispiel Kapseln). Ein Großteil dieser Prüfungen ist in der Ph. Eur. 7.0 im allgemeinen Teil beschrieben. Weitere Prüfmethoden sind auch im allgemeinen Teil des DAC (siehe Proben) aufgeführt.

Beispiel Extensometrie

Ein bestimmtes Volumen der Zubereitung, beispielsweise 0,5 ml, wird in das Zentrum einer temperierten Glasplatte dosiert, mit einer zweiten Platte bedeckt und mit einem definierten Gewicht (zum Beispiel 200 g) belastet. Nach einer bestimmten Zeit (beispielsweise 3 Minuten) wird der mittlere Durchmesser der kreisförmig auseinandergedrückten Probe bestimmt (Abbildung 3). Natürlich sind auch andere analytische Prüfmethoden möglich. Dies kann und muss jeder Apothekenleiter eigenverantwortlich entscheiden.

Referenzen & Literatur

- ¹ Bauer, C. (2013): Prüfung von Defekturarzneimitteln. Pharm. Ztg. 158, 91-93; Resolution auch online verfügbar: www.pharmazierat.de → Resolutionen Archiv
- ² Daniels, R.: Prüfung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln. Vortrag, APD-Tagung, Erfurt, 14.10.2013
- ³ DAC Anlage J: halbquantitative Bestimmung mittels DC am Beispiel Methadon-HCl

Tabelle 1: Defekturarzneimittel und ihre Einstufung in Risikoklassen.

Defekturarzneimittel	Risikokl.	Begründung für Einstufung	Prüfmethode(n)
Brusttee Standardzulassungen 2007	1	kein oder sehr niedriges Risikopotential der schwach wirksamen Inhaltsstoffe; Darreichungsform: Teemischung;	sensorische Prüfung (optische Kontrolle auf Homogenität auf weißem Papier, Geruch)
Isopropanol 70 % 2000,0 g	1	äußerliche Anwendung; geringes Risikopotential des Wirkstoffes	Brechungsindex
Clotrimazol 0,3 g Ungt. emulsif. aquos. ad 30,0 g	2	mittleres Risikopotential des Wirkstoffes; Darreichungsform: Salbe	(Aussehen), Ausstreichtest, Konsistenzprüfung mittels Extensometrie
Triamcinolonacetonid 0,1 g Ungt. emulsif. aquos. ad 100,0 g	2	mittleres Risikopotential des Wirkstoffes; Darreichungsform: Salbe	Sensorische Prüfung (Aussehen), Ausstreichtest, Konsistenzprüfung mittels Extensometrie
Nasemulsion: Glucosemonohydrat 0,9 g Menthol 0,018 g Naphazolinlösung 1:1000 1,8 g Wollwachsalkoholsalbe 2,88 g Miglyol ad 18,0 g	2	Anwendung auf Nasenschleimhaut, mittleres Risikopotential des Wirkstoffes Naphazolin	Ausstreichtest auf spezieller Glasplatte, Brechungsindex
Nasensalbe: Menthol 0,1 g Lanolin, dickfl. Paraffin, weißes Vaseline aa ad 20,0 g	2	Darreichungsform: Salbe; mittleres Risikopotential der schwach wirksamen Inhaltsstoffe; hohe Sicherheit des Herstellungsprozesses	Sensorische Prüfung (Aussehen, Geruch), Konsistenzprüfung mittels Extensometrie
Chloralhydrat-Saft 100 mg/ml NRF 17.4	3	Nebenwirkungsrisiko des Wirkstoffes; Darreichungsform: perorale Flüssigkeit, zur pädiatrischen Anwendung	Sensorische Prüfung (Aussehen, Geruch), halbquantitative DC (Fleckenvergleich), Funktion der kindergesicherten Schraubkappe prüfen
Mometason-Creme: Mometasonfuroat 0,030 g, Basiscreme DAC ad 30,0 g	3	hohes Nebenwirkungs-Risiko des Inhaltsstoffes (Klasse 3-Glucocorticoid)	Sensorische Prüfung (Aussehen), Ausstreichtest, halbquantitative DC (Extraktion, Fleckenvergleich)
Prednisolon 2 mg Kapseln 100 Stück	3	Hohes Nebenwirkungsrisiko des Wirkstoffes; orale Darreichungsform Kapsel	Gleichförmigkeit des Gewichts (modifizierter Wägetest) in Anlehnung an die Prüfung des Arzneibuches, halbquantitative analytische Methode mittels DC.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung und Prüfung von Defekturarzneimitteln soll und muss in jeder Apotheke möglich sein. Dazu werden die hergestellten Defekturarzneimittel nach Risikoklassen eingestuft und dann passende analytische Prüfmethoden ausgewählt. Möglicherweise müssen mehrere Prüfmethoden auf Messbarkeit ausprobiert werden. Danach werden für jedes Defekturarzneimittel individuelle Sollparameter festgelegt. Die Prüfungen können in jeder Apotheke ohne größeren Aufwand durchgeführt werden. Damit können die Vorgaben des § 8 ApBetrO umgesetzt werden – mit dem Ergebnis einer hohen Produktqualität für den Patienten.