

## 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 Prüfmethode 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 Prüfmethode 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

# 1 Schritt 1: Hygienestandards einhalten

*„So wie die Liebe zur Ordnung, so ist auch die Liebe zur Reinlichkeit eine Kardinaltugend eines guten Receptarius. Diese Tugend ist bei all seinen Verrichtungen eine unerlässliche.“* Hager (1862): Technik der pharmaceutischen Receptur – Handbuch der Receptirkunst.

1.1	Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen .....	32
1.2	Grundregeln der Herstellung mikrobiologisch einwandfreier Arzneimittel .....	37
1.3	Wasser als Ausgangsstoff für die Rezeptur.....	58
1.4	Betriebsinternes Hygienekonzept .....	69
1.5	Zusammenfassung und Wiederholung .....	73
1.6	Cora Emsig in der Rezeptur Teil 1 .....	75

Ein funktionierendes Hygienemanagement ist die Voraussetzung für die Herstellung qualitativ einwandfreier Arzneimittel unter Einhaltung der Vorgaben an die mikrobiologische Beschaffenheit von Arzneimitteln im Europäischen Arzneibuch. Entsprechend fordert § 4a ApBetrO die Festlegung, Durchführung und Dokumentation von Hygienemaßnahmen, „mit denen die mikrobiologische Qualität des jeweiligen Arzneimittels sichergestellt wird“.

Die notwendigen Hygienemaßnahmen können generell unabhängig von der Herstellung eines bestimmten Arzneimittels betrachtet und festgelegt werden. Zahlreiche Leitlinien und Handlungshilfen unterstützen die Apotheke bei der Etablierung und regelmäßigen Überprüfung des Hygienekonzepts. Detailliert betrachtet werden müssen insbesondere Aspekte der Raum- und Personalhygiene, der mikrobiologischen Reinheit von Ausgangsstoffen, der Reinigung und Desinfektion von Gefäßen, Arbeitsmaterialien und Geräten sowie speziellen Hygienemaßnahmen während der Herstellung der Zubereitung.

## 1.1 Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen

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

Konkrete Anforderungen an die mikrobiologische Qualität von Arzneimitteln finden sich im Allgemeinen Teil des Ph. Eur. in Kapitel 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ und Kapitel 5.1.8 „Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen und von Extrakten zu deren Herstellung“. Unterschieden werden die Arzneimittel je nach Anwendung der Darreichungsform. Es werden jeweils Angaben zur maximal zulässigen Gesamtzahl koloniebildender Einheiten (Gesamtkeimzahl in KBE) gemacht.

Diese Vorgaben gelten sowohl für die industrielle Herstellung als auch für die individuelle Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke. Auch wenn die Angaben im Ph. Eur. als Empfehlungen formuliert sind, werden sie als Standard angesehen und sind deshalb einzuhalten.

### Hinweis

Aufgrund der Harmonisierung von JP, USP und Ph. Eur. wurde mit der Ausgabe 6.7 des Europäischen Arzneibuches die vormals vorgenommene Kategorisierung der Darreichungsformen nach den Anforderungen an die mikrobiologische Qualität in 4 Kategorien aufgegeben. Teilweise wurden durch die Harmonisierung auch die Anforderungen verschärft.

Die ehemalige Kategorie 1 – „Zubereitungen, die gemäß der Monographie der entsprechenden Darreichungsform steril sein müssen, und andere Zubereitungen, die als steril gekennzeichnet sind“ (und damit der Prüfung auf Sterilität entsprechen müssen) – ist nicht mehr Inhalt des Kapitels 5.1.4.

## Prüfung der Gesamtkeimzahl

Zur Prüfung der Gesamtkeimzahl sind verschiedene Methoden möglich, die aber letztendlich alle darauf basieren, dass im Produkt befindliche Keime auf geeigneten Nährmedien zu Kolonien auswachsen. Die Kolonien sind mit dem Auge sichtbar und können ausgezählt werden. Die Keimzahl wird dann – bezogen auf die Menge der Zubereitung – als Gesamtkeimzahl angegeben.

Mit der Bestimmung der Gesamtkeimzahl werden im Allgemeinen nur Keime erfasst, die unter Sauerstoffzufuhr leben (können) – sogenannte obligat (zwingend) oder fakultativ (freiwillig) aerobe Keime. Das Anzüchten der anaeroben Keime, die sich nur unter Sauerstoffausschluss vermehren, ist nur mit speziellen Inkubatoren möglich.

Die menschliche Haut ist in etwa zu gleichen Teilen mit aeroben und anaeroben Keimen besiedelt. Anaerobe Keime befinden sich vor allem in tieferen Hautschichten und Wunden, wie z. B. *Propionibacterium acnes* in den Talgdrüsen. Die unter aeroben Bedingungen bestimmte Gesamtkeimzahl liefert aber ein ausreichendes Bild vom mikrobiologischen Status der Zubereitung. Entsprechend werden Grenzwerte für die Gesamtzahl an aeroben Mikroorganismen angegeben.

Bakterien und Pilze unterscheiden sich im morphologischen Bild, sodass mikrobiologisch geschultes Personal hier unterscheiden kann. Das ist insbesondere von Bedeutung, wenn für Bakterien und Pilze unterschiedliche Grenzwerte eingehalten werden müssen.

Die gefundenen Bakterien können mit verschiedenen Methoden weiter differenziert werden. Eine wichtige und relativ schnell durchführbare Methode zur Unterscheidung von Bakterien ist die Gramfärbung – es erfolgt die Einteilung in grampositive und gramnegative Keime.

Im Arzneibuch werden zusätzlich zu den Grenzwerten für zulässige Keimzahlen auch bestimmte Keime angegeben, die als besonders problematisch anzusehen sind und deren Abwesenheit in Arzneimitteln deshalb explizit gefordert wird. Aus diesem Grund ist zur arzneibuchkonformen Prüfung der Zubereitungen die Bestimmung von Gattung und Art der gefundenen Keime notwendig. Zur Differenzierung können z. B. biochemische Methoden oder moderne Methoden wie die sogenannte PCR-Methode genutzt werden.

### Ein Blick über den Tellerrand

Im Kapitel 2.6.13 des Ph. Eur. sind Methoden zum Nachweis spezifizierter Mikroorganismen beschrieben. Genutzt wird dabei die Eigenschaft bestimmter Mikroorganismen, auf speziellen Medien besonders gut oder nicht zu wachsen. Beispielsweise führt Agarmedium mit Mannitol und Salz zu einer Wachstumsförderung von *Staphylococcus aureus* und gleichzeitig zur Hemmung von *Escherichia coli*.

Die öffentliche Apotheke verfügt meist nicht über die Möglichkeiten, die Keimzahlbestimmung sowie die Differenzierung der gefundenen Keime durchzuführen. In klinischen Laboratorien wird die Untersuchung von Keimen, z. B. in Patientenproben, routinemäßig durchgeführt. Auch Umweltlaboratorien können mit entsprechenden Untersuchungen beauftragt werden.

■ **MERKE** Das Arzneibuch fordert in nichtsterilen Zubereitungen die Einhaltung bestimmter Grenzwerte für die Belastung mit Keimen sowie die Abwesenheit bestimmter Mikroorganismen. Die Apotheke ist zur Einhaltung dieser Anforderungen verpflichtet, aber meist nicht in der Lage, diese zu kontrollieren. Deshalb haben die Kenntnis der Eigenschaften von Mikroorganismen und die Einhaltung vorbeugender Hygienemaßnahmen sehr große Bedeutung!

### Grenzwerte nach Ph. Eur.

Nach Ph. Eur. Kapitel 5.1.4 gelten die in □ Tab. 1.1 aufgeführten Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität nichtsteriler Zubereitungen.

□ **Tab. 1.1** Grenzwerte für die Gesamtkeimzahl in Arzneimitteln (Auswahl nach Ph. Eur.)

Anwendung der Darreichungsform	Gesamtzahl aerober Mikroorganismen (KBE/g oder KBE/ml)	Gesamtzahl an Hefen und Schimmelpilzen (KBE/g oder KBE/ml)
Anwendung in der Mundhöhle, am Zahnfleisch, in der Nase, am Ohr, kutane Anwendung	10 <sup>2</sup> Abwesenheit von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>1</sup>
Rektale Anwendung	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>
Vaginale Anwendung	10 <sup>2</sup> Abwesenheit von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>1</sup> Abwesenheit von <i>Candida albicans</i>
Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 <sup>2</sup> Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i>	10 <sup>1</sup>

- **MERKE** Zu beachten ist, dass die Anforderungen über die gesamte Laufzeit des Arzneimittels gelten und nicht nur zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eingehalten werden sollen.

Da die Keimbelastung der **Ausgangsstoffe** wesentlich für die mikrobiologische Qualität der fertigen Zubereitung ist, dürfen nichtsterile Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung nach Ph. Eur. maximal  $10^3$  KBE Bakterien sowie  $10^2$  KBE Hefen und Schimmelpilze pro Gramm oder Milliliter enthalten.

Die Ergebnisse mikrobiologischer Methoden, wie die Bestimmung der Gesamtkeimzahl in Ausgangsstoffen und Zubereitungen, schwanken stark. Ph. Eur. gibt konkrete Hinweise zur Interpretation der Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität (▣ Tab. 1.2).

- ▣ **Tab. 1.2** Interpretation der Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität nach Ph. Eur.

Grenzwert in koloniebildenden Einheiten (KBE)	Maximal annehmbare Anzahl an KBE
$10^1$	20
$10^2$	200
$10^3$	2 000
usw.	

### 1.1.2 Bedeutung von Keimen für die Arzneimittelherstellung Auswirkungen der mikrobiologischen Kontamination von Arzneimitteln

Der mikrobiologische Status von Arzneimitteln ist aus verschiedenen Gründen von großer Bedeutung. Die Forderung nach Keimfreiheit für Arzneimittel zur parenteralen Anwendung ist sicherlich nicht infrage zu stellen – aber wozu die Begrenzung bei Dermatika oder Arzneimitteln zur oralen oder rektalen Anwendung?

Auch wenn Haut und Schleimhäute von Natur aus mit einer Vielzahl von Keimen besiedelt sind, ist die Begrenzung der Keimzahl aus Gründen des Produkt- und Patientenschutzes notwendig. In der folgenden Übersicht (▣ Tab. 1.3) sind Auswirkungen einer mikrobiologischen Kontamination von Arzneimitteln beispielhaft dargestellt.

- **MERKE** Die Begrenzung der Gesamtkeimzahl in nichtsterilen Arzneimitteln ist eine wichtige Maßnahme, um Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Arzneimittel sicherzustellen.

Ebenso wie bei Lebensmitteln können Keime dazu beitragen, dass Arzneimittel verderben. Das muss nicht in jedem Fall äußerlich sichtbar sein. Insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Haut oder geschwächtem Immunsystem kann ein Arzneimittel mit unzulässig hoher Keimbelastung selbst zum Auslöser von Krankheitssymptomen werden.

## 4 Schritt 4: Zubereitung herstellen

*„Wagen sind die wichtigsten Instrumente eines Receptarius. ... Die Wagen sollen gut sein, und hat sich der Receptar, ehe er sich derselben bedient, zu überzeugen, ob sie den Erfordernissen, welche von einer guten Wage zu verlangen sind, entsprechen.“*  
Hager (1862): Technik der pharmaceutischen Receptur – Handbuch der Receptirkunst.

4.1	Vorbereitende Maßnahmen .....	236
4.2	Praktische Aspekte der Herstellung .....	239
4.3	Maßnahmen, die sich unmittelbar an die Herstellung anschließen .	262
4.4	Dokumentation der Herstellung .....	263
4.5	Zusammenfassung und Wiederholung .....	267
4.6	Cora Emsig in der Rezeptur Teil 4 .....	268

### 4.1 Vorbereitende Maßnahmen

Eine gute Planung ist die beste Voraussetzung dafür, dass die eigentliche Herstellung der Rezeptur zügig und ohne unnötige Unterbrechungen erfolgen kann. Die Schwerpunkte, die bei der Planung zu berücksichtigen sind, wurden in den Schritten 1 „Hygienestandards einhalten“, 2 „Verordnung überprüfen“ und 3 „Herstellung planen“ detailliert beleuchtet. In diesem Abschnitt sollen die praktischen Aspekte nochmals zusammenfassend dargestellt sowie Tipps und Hinweise für die Praxis gegeben werden.



● **Abb. 4.1** Historische Balkenwaage.  
Foto: UF/KS

▣ **Tab. 4.1** Maßnahmen zur Vorbereitung der Herstellung

Maßnahmen	Bemerkungen
Störungsfreies Arbeiten garantieren	Absprachen im Team treffen
Ärztliche Verordnung bereitlegen	Rezeptkopie oder Original in desinfizierter Klarsichthülle
Hände desinfizieren	Desinfektion mit alkoholischem Händedesinfektionsmittel, auf vollständige Benetzung achten, Einwirkzeit einhalten
Hygienekleidung, inkl. Haarhaube und Mundschutz anlegen	„Hygiene“-Mundschutz evtl. ausreichend, wenn keine gefährdende Staubbelastung zu erwarten ist
Arbeitsschutzmaterialien bereitlegen	Entsprechend Gefährdungsbeurteilung bzw. Betriebsanweisung: Schutzhandschuhe, Schutzbrille, FFP2-Schutzmaske
Arbeitsplatz räumen, reinigen und desinfizieren	Isopropanol 70 % (V/V); Oberflächen lückenlos benetzen; Einwirkzeit mindestens 30 Sekunden
Inbetriebnahme der Waage	Mind. 30 Minuten vor dem Wägevorgang; Kontrolle der richtigen Aufstellung (Libelle), Kalibrierung vornehmen
Wenn notwendig, weitere Geräte in Betrieb nehmen	Zeit für vorbereitende Maßnahmen einplanen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserbad: Zeitbedarf zum Temperieren berücksichtigen</li> <li>■ Destille/Ionenaustauscher: mind. 5-minütiges Abkochen oder Sterilfiltration des entionisierten Wassers durchführen</li> <li>■ Laminar-Air-Flow-Box: Angaben des Herstellers beachten</li> </ul>
Benötigte Geräte bereitstellen und desinfizieren	Isopropanol 70 % (V/V), Oberflächen lückenlos benetzen, Einwirkzeit mindestens 30 Sekunden
Dokumentation vorbereiten	Herstellungsprotokoll, z. B. ● Abb. 4.18 und ggf. Prüfprotokoll, z. B. ● Abb. 5.5 bereitlegen
Herstellungsanweisung und Dokumentationsvorlage zur Herstellung und ggf. Prüfung bereitlegen	Standardisierte und allgemeine Herstellungsanweisungen (z. B. NRF) sind an den Apothekenbetrieb anzupassen Achtung: Genehmigung der Herstellungsanweisung durch Apotheker oder von einer zur Vertretung befugten Person!
Handschuhe anziehen und desinfizieren	Zum Beispiel mit Isopropanol 70 % (V/V), Verträglichkeit der Handschuhe beachten, Oberflächen lückenlos benetzen, Einwirkzeit mindestens 30 Sekunden

Es ist unbedingt zu beachten, dass für die vorbereitenden Maßnahmen ausreichend Zeit eingeplant wird, damit unnötige Standzeiten von vorbereiteten Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten vermieden werden können. ▣ Tab. 4.1 führt die vorbereitenden Maßnahmen zur Rezepturherstellung auf.

- **MERKE** Entsprechend den §§ 7 und 8 ApBetrO muss vor der Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln eine Herstellungsanweisung vorliegen, die inhaltlich neben den Festlegungen zur Herstellung und Plausibilitätskontrolle auch Angaben zu vorbereitenden Maßnahmen, Ausrüstungsgegenständen, Waagen, Produktkontrollen, Verpackung und Kennzeichnung sowie zu Freigabe und Dokumentation enthält.

#### Praxistipp

Für alle Schritte der Herstellung finden Sie unter [www.Online-PlusBase.de](http://www.Online-PlusBase.de) Qualitäts-Checklisten zum Download und zum Bearbeiten am PC.

Die Reinigung und Desinfektion von Händen und Handschuhen wurde im ► Kap.1 „Schritt 1: Hygienestandards einhalten“ beschrieben. Zu achten ist vor allem darauf, dass nach Kontakt von potenziell kontaminierten Oberflächen (wie Waschbecken, Abfallbehältern etc.), die Händedesinfektion zu wiederholen ist. Die Einwirkzeit der Händedesinfektionsmittel ist meist kurz ( $\frac{1}{2}$ –1 Minute), aber unbedingt einzuhalten, bevor wieder am offenen Produkt gearbeitet wird. Zu achten ist auch auf die vollständige Trocknung der Handschuhe, meist ist das Desinfektionsmittel nach Ablauf der Einwirkzeit aber vollständig verflogen.

- **MERKE** Haut und Haare sind physiologisch stark mit Keimen besiedelt. Nach Berühren ist deshalb – vor dem weiteren Arbeiten am offenen Produkt – die wiederholte Desinfektion der Handschuhe notwendig.

Die Herstellung einer qualitativ einwandfreien Rezeptur kann nur gelingen, wenn die Aufmerksamkeit des Rezeptars ganz der Rezeptur gilt und nicht nebenher noch Absprachen mit Kollegen durchgeführt werden, gebrauchtes Geschirr oder Arbeitsmaterialien gereinigt werden, weitere Rezepturen vorbereitet oder Prüfungen z. B. von Defekturen oder Ausgangsstoffen durchgeführt werden. Es ist unbedingt notwendig, ausreichend Zeit einzuplanen sowie weitere Voraussetzungen in der Arbeitsorganisation zu schaffen, um ungestört arbeiten zu können. Der Rezeptar kann während der Herstellung generell nicht für andere Tätigkeiten in der Apotheke zur Verfügung oder auf Abruf stehen (◉ Abb. 4.2).

- **MERKE** Unterbrechungen der Herstellung sind nur aus herstellungstechnischen Gründen zulässig, z. B. bei Erwärmung von Bestandteilen. Während der Unterbrechung müssen Zwischenprodukte abgedeckt und beschriftet werden. In den „Herstellungspausen“ sollten aufgrund der Verwechslungsgefahr keine weiteren Rezepturen hergestellt werden!



o Abb. 4.2 Rezeptar auf Abruf?

## 4.2 Praktische Aspekte der Herstellung

Generelle Aspekte der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen in der Apotheke sind in ►Kap. 3 Schritt 3: „Herstellung planen“ thematisiert worden. Im Folgenden sollen vor allem praktische Hinweise gegeben werden.

Die Arzneimittelherstellung erfordert von jedem Pharmazeuten eine hohe fachliche, methodische, soziale und personale Kompetenz, insbesondere die Fähigkeit

- zur Selbstorganisation,
- zur Selbstreflexion,
- zum konstruktiven Umgang mit Kritik sowie
- zur aktiven Kommunikation.

Sorgfaltspflicht, Verantwortungsbewusstsein und Ordnungssinn sind Basiseigenschaften, die vom ersten bis zum letzten Schritt der Arzneimittelherstellung in der Apotheke die Arbeit eines Rezeptars begleiten müssen. Regelmäßige Teamabsprachen und Verständigung zum Umgang mit Rezepturproblemen tragen des Weiteren wesentlich dazu bei, dass die Rezepturarbeit mit innerer Ruhe und Ausgeglichenheit auf einem gleichbleibend hohen Qualitätsniveau ausgeführt werden kann.

Die Herstellung einer Rezeptur wird stets „lege artis“ – das bedeutet „nach den Regeln der Kunst“ – ausgeführt. Dazu ist es unabdingbar, die in der pharmazeutischen Ausbildung erworbenen Kenntnisse und Fertigkeiten durch regelmäßige Fort- und Weiterbildung auf dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik zu erhalten.

### GMP-Regeln bei der Arzneimittelherstellung in der Apotheke

GMP – Good Manufacturing Practices (Regeln der Guten Herstellungspraxis) bzw. – in „freier Übersetzung“ – Gute Manieren beim Praktizieren, u. a.

- Einhaltung von Hygienevorschriften,
- Dokumentation,
- Qualitätskontrolle,
- Vermeidung von Verwechslung,
- Vermeidung von Verunreinigung,
- Sorgfalt bei Lagerung, Herstellung und Verpackung.

#### 4.2.1 Ordnung und Sauberkeit am Arbeitsplatz

Im Anschluss an die vorbereitenden Maßnahmen am Arbeitsplatz sind Ordnung und Sauberkeit auch im weiteren Prozess eine wesentliche Grundlage für die Herstellung einer qualitativ einwandfreien Zubereitung. Husten, Niesen und Sprechen während der Rezepturherstellung sind ein großes Kontaminationsrisiko, auch wenn das Produkt nicht offen ist. Durch Flüssigkeitströpfchen können Keime auf Arbeitsfläche, Geräte und Gefäße gelangen, die beim weiteren Arbeiten auf das offene Produkt übertragen werden können. Mitarbeiter, die an einem Infekt erkrankt sind oder Hautwunden aufweisen, sollten nicht in der Rezeptur eingesetzt werden.

- **MERKE** Husten und Niesen müssen unbedingt vermieden werden! Dabei werden Tausende von Keimen mit einer Geschwindigkeit von mehr als 100 km/h verschleudert – aus mikrobiologischer Sicht kann die Qualität der Rezeptur nicht mehr sichergestellt werden!

#### Praxistipp

Wenn das Sprechen während der Rezepturherstellung nicht zu vermeiden ist, muss sich der Sprechende unbedingt von der Arbeitsfläche und den für die Rezeptur verwendeten Geräten und Materialien abwenden. Ein Mundschutz schützt zusätzlich, aber nicht hundertprozentig.

Offene Produkte müssen bei einer Unterbrechung der Herstellung abgedeckt werden. Die Herstellung im geschlossenen System ist zu bevorzugen. Arbeitsgeräte wie Löffel, Spatel, Glasstäbe, Kartenblätter etc. werden nur für den jeweiligen Stoff bzw. das Stoffgemisch benutzt und dann gereinigt. Es sollte auf die Trennung von sauberen und gebrauchten Arbeitsmaterialien geachtet werden, dafür eignen sich unterschiedliche Ablagezonen auf der Arbeitsfläche.

#### Ein Blick über den Tellerrand

Das Mise-en-Place-Prinzip ist in der Gastronomie weit verbreitet und beinhaltet die Bereitstellung aller benötigten Arbeitsgeräte und Utensilien in der für den jeweiligen Koch optimalen Anordnung.

Auch für die Apotheke ist das Mise-en-Place-Prinzip anwendbar. Es sollten alle Materialien und Geräte so bereitgestellt werden, dass die Arzneimittelherstellung ohne Unterbre-

chung möglich ist. Für Rechtshänder bietet sich das Arbeiten „von links nach rechts“ an – d.h. saubere Geräte bzw. noch nicht verwendete Substanzen stehen links, nach rechts werden benutzte Materialien abgelegt. Arbeitsgeräte und Ansatzgefäße sind so zu kennzeichnen, dass eine Verwechslung ausgeschlossen werden kann.

#### 4.2.2 Entnahme von Ausgangsstoffen aus Standgefäßen

Ausgangsstoffe werden in der Apothekenrezeptur in Originalverpackungen des Herstellers aufbewahrt oder in wiederverwendbare Standgefäße umgefüllt. Sekundärverpackungen sind aus hygienischen Gründen außerhalb des Rezepturbereichs zu entfernen, die äußere Oberfläche der Primärverpackung wird beim Einbringen in den Herstellungsbe- reich gründlich desinfiziert.

Die korrekte Kennzeichnung der Gefäße ist unabdingbar, um Verwechslungen zu vermeiden (zur Kennzeichnung von Standgefäßen siehe auch ► Kap. 7 „Schritt 7: Gefäß etikettieren“). Befinden sich Labor und Rezeptur in einem Raum, müssen Ausgangsstoffe für die Rezeptur deutlich getrennt vom Chemikaliensatz der Apotheke aufbewahrt werden.

Standgefäße werden erst dann neu befüllt, wenn sie vorher gereinigt und desinfiziert bzw. sterilisiert worden sind. Es ist nicht zulässig, verschiedene Chargen eines Ausgangsstoffes in einem Vorratsgefäß zu mischen!

##### Praxistipp

Nystatin und die auf Vorrat gefertigte Hydrophile Nystatin-Creme 70 000 I.E./g (NRF 11.105.) sollen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Wenn nicht anders bestimmt, sollten Ausgangsstoffe bei Temperaturen von  $< 25^{\circ}\text{C}$  gelagert werden. Kühl zu lagernde Stoffe werden in einem temperaturkontrollierten Kühlschrank bei  $2\text{--}8^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Gefäße mit Ölen sollten möglichst vollgefüllt vorrätig gehalten werden, um den durch Sauerstoff geförderten Verderb zu verhindern. Es ist darauf zu achten, dass die Gefäße dicht schließen sowie die enthaltenen Stoffe bzw. Zubereitungen ausreichend vor Lichteinfluss geschützt sind. Hygroskopische Stoffe können im Exsikkator oder im Standgefäß mit trockenmittelgefüllten Stopfen (z. B. AX-Glasstopfen) aufbewahrt werden.

Die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung und weiterer Regelungen zum Gefahrstoffrecht sind einzuhalten. Brennbare Flüssigkeiten werden generell in einem separaten, DIN-gerechten Sicherheitsschrank oder -raum vorrätig gehalten. Entsprechend der Vorschriften der Berufsgenossenschaften dürfen brennbare Flüssigkeiten nur in einer für den Fortgang der Herstellung notwendigen Menge am Arbeitsplatz gelagert werden. Das bedeutet, dass im Rezepturbereich nur Standgefäße mit einem Inhalt bis zu 1 Liter in der für die Herstellung notwendigen Anzahl vorhanden sein dürfen.

Ein aus einem Standgefäß entnommener Ausgangsstoff darf nicht wieder zurückgegeben werden. Das Eintauchen von Pipetten oder Glasstäben in Vorratsgefäße sollte vermieden werden, die Entnahme von Flüssigkeiten sollte vorzugsweise durch Ausgießen erfolgen.

Bei der Entnahme von Substanzen aus Standgefäßen ist des Weiteren darauf zu achten, dass

- die Verwendbarkeit des Ausgangsstoffes nochmals geprüft wird,
- der Inhalt vor der Entnahme ggf. homogenisiert werden muss (z. B. durch Aufschüt- teln, Umrühren, Umschwenken),



● **Abb. 4.3** Halten eines Standgefäßes.  
Foto: KS

- Standgefäße sofort nach der Entnahme wieder verschlossen werden sollten (ACHTUNG: Verwechslung von Deckeln oder Stopfen vermeiden),
- bei Grundlagen die Reste so „zusammengeschoben“ werden müssen, dass eine möglichst glatte Oberfläche entsteht, die wenig Angriffsfläche für Keime und Sauerstoff bietet,
- äußerliche Verschmutzungen vom Gefäß sofort entfernt werden ggf. mit nachfolgender Desinfektion,
- insbesondere bei Flüssigkeiten auch der Ausgussrand des Gefäßes gesäubert wird,
- Gefäße, aus denen bereits Ausgangsstoff entnommen wurde, entweder – mit besonderer Aufmerksamkeit – an den dafür vorgesehenen Lagerplatz zurück gestellt werden oder bis zum Aufräumen separat an einem Platz gesammelt werden,
- Gefäße, die kühl zu lagernde Stoffe enthalten, möglichst umgehend wieder in den Kühlschrank verbracht werden,
- Anbrüche gekennzeichnet und Aufbrauchfristen festgelegt werden (gilt auch bei Entnahme aus Fertigarzneimittelverpackungen),
- bei mehreren Standgefäßen mit dem gleichen Ausgangsstoff dasjenige mit der kürzesten Aufbrauchfrist in der vordersten Reihe des Regals positioniert wird und
- bei beschädigter Kennzeichnung des Standgefäßes diese umgehend erneuert wird.

Zur Vermeidung von Verwechslungen sollten Standgefäße stets so im Regal oder auf der Arbeitsfläche stehen, dass das Kennzeichnungsetikett zum Herstellenden zeigt.

Auch bei der Entnahme wird das Standgefäß so gehalten, dass der Rezeptar das Etikett gut erkennen kann. Das verhindert u. a. auch, dass die Kennzeichnung durch evtl. am Gefäß ablaufende Flüssigkeit Schaden nimmt (● Abb. 4.3).

#### **Praxistipp**

Besteht die Gefahr, dass beim Ausgießen aufgrund des ungünstigen Kippwinkels Flüssigkeit direkt am Standgefäß herunterläuft bzw. heruntertropft, kann ein äußerlich an den Flaschenhals angehaltener Glasstab den Flüssigkeitsstrom direkt in das Ansatzgefäß leiten und die Verschmutzung des Gefäßes und Fehleinwaagen verringern (● Abb. 4.4).

Eingelegte Glaswinkel haben oft das Bestreben herauszufallen oder in das Standgefäß hineinzurutschen.



● **Abb. 4.4** Anlegen eines Glasstabes als Abtropfhilfe. Foto: KS

#### Wussten Sie, dass ...

... ein fest sitzender Schliffstopfen, der sich nicht vom Standgefäß lösen lässt, durch halbschräges vorsichtiges Anschlagen in Richtung Fußboden auf eine tuchbedeckte Tischkante mitunter schnell gelöst werden kann (●Abb. 4.5).



● **Abb. 4.5** Öffnen eines feststehenden Schliffstopfens. Foto: KS

### 4.2.3 Arbeitsschutzmaßnahmen

Das Tragen eines langärmeligen, persönlichen Rezepturkittels, der getrennt von der Straßen- und HV-Kleidung aufbewahrt wird, ist eine Basismaßnahme des Arbeitsschutzes. Je nach Arbeitsvorgang sind weitere Maßnahmen einzuhalten (► Kap. 3 „Schritt 3: Herstellung planen“), wie z. B.:

- Tragen einer Staubschutzmaske, z. B. FFP2 (●Abb. 4.6)
- Tragen von Schutzhandschuhen,
- Tragen einer Arbeitsschutzbrille mit seitlichem Spritzschutz,
- Anschalten der Lüftungseinrichtung des Raums,
- Arbeiten unter dem Abzug,
- Verwenden von Rezepturkonzentraten.



● **Abb. 4.6** FFP2–Staubschutzmaske, Schutzbrille und Einmalhandschuhe. Foto: KS/MO



● **Abb. 4.7** Silikongreifer zum Transport heißer Gefäße. Foto: KS/MO

Betriebsanweisung und Gefährdungsbeurteilung schreiben den Umgang mit Gefahrstoffen sowie risikominimierende Maßnahmen bei Gefährdungen konkret vor.

Gefahren in der Rezepturarbeit bestehen vor allem durch das Einatmen von Stäuben (z. B. bei Wäge- oder Anreibeprozessen), Gasen oder Dämpfen, durch den Hautkontakt mit reizenden oder sensibilisierenden Arzneistoffen, das Spritzen von Flüssigkeiten auf die Haut oder in die Augen sowie das Entstehen explosionsgefährlicher Luftgemische. Beim Umgang mit feuergefährlichen Flüssigkeiten besteht potenziell Brandgefahr. Ist eine Keimfiltration notwendig, besteht die Gefahr von Nadelstichverletzungen.

Zum Schutz vor der Hitzeentwicklung heißer Schalen oder Gläser eignen sich Silikongreifer (●Abb. 4.7).

#### 4.2.4 Einwaage

Folgende praktische Hinweise dienen der korrekten Verwendung der Waage und sollen helfen, Wägefehler zu vermeiden.

##### Hinweise zur korrekten Einwaage

- Vor Beginn der Wägung korrekten Sitz des Lastträgers, Sauberkeit der Waage und des Wägetellers sowie ggf. Nivellierungseinrichtung prüfen;
- die Ungenauigkeit der Waage infolge des Driftens durch ausreichend Vorlaufzeit (i. d. R. 30 Minuten) minimieren;
- elektrostatische Aufladung durch geeignete Kleidung oder Nutzung von „Abladungspads“ vermindern;
- vor allem bei der Einwaage hochwirksamer, niedrig dosierter Wirkstoffe Kontrolle durch einen zweiten geschulten Mitarbeiter (4-Augen-Prinzip) durchführen;
- Wägegefäß so auswählen, dass die Substanz vollständig in den Ansatz überführt werden kann und Wägeverluste vermieden werden (Abdecken des Wägegefäßes zum Transport, evtl. Nachspülen des Gefäßes oder Einwaage direkt in den Ansatz);
- Wägegefäß zentriert auf dem Waagenteller platzieren, Überragen des Waagentellers vermeiden;
- bei Einsatz geringer Substanzmengen Rezepturkonzentrate verwenden;
- flüchtige Stoffe möglichst zuletzt zugeben;