

Uwe Weidenauer

Arzneiformenlehre kompakt

**Einführung in die Herstellung
der Arzneiformen**

2. Auflage

Kommentierte
Examensfragen unter
www.Online-PlusBase.de

Online
PLUS



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Weidenauer
Arzneiformenlehre
kompakt

Uwe Weidenauer

Arzneiformenlehre kompakt

Einführung in die Herstellung der
Arzneiformen

Uwe Weidenauer, Weinheim

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 76 Abbildungen, 43 Tabellen
und kommentierten Examensfragen unter
www.Online-PlusBase.de

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschrift des Autors

Dr. Uwe Weidenauer
Chief Entrepreneurial Officer
Gesundheit247 GmbH
Beethovenstraße 5
69469 Weinheim

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch kann der Autor 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 <https://portal.dnb.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 2019
ISBN 978-3-8047-3187-5 (Print)
ISBN 978-3-8047-3364-0 (E-Book, PDF)

© 2019 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Polen

Satz: abavo GmbH, Buchloe
Indexer: Ines Reinhardt
Druck und Bindung: Druckerei Dimograf, Bielsko-Biała, Polen
Umschlagabbildung: d-jukic / stock.adobe.com
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Seinerzeit, mit der zweiten Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Apotheker (AAppO) vom 14.12.2000 wurde die Prüfung der Arzneiformenlehre, als Teil der Prüfung der Grundlagen der Physik und der physikalischen Chemie, in den Prüfungskatalog des ersten Abschnitts der Pharmazeutischen Prüfung aufgenommen. Seit Herbst 2003 wurde sie schließlich fester Bestandteil des ersten Staatsexamens. Dass sie der Physikprüfung zugeordnet wurde, ist sinnvoll, denn Arzneiformenlehre ist angewandte Physik.

Viele Universitäten verstehen die Arzneiformenlehre als eine Art abgepeckte Technologie, neudeutsch würde man vielleicht sagen „Technolight“. Sicherlich besitzen die Arzneiformen, die im Apothekenmaßstab hergestellt werden, wie zum Beispiel Zäpfchen oder Kapseln, in der beruflichen Praxis nicht mehr den Stellenwert, wie noch vor einigen Jahren. Arzneimittel im Apothekenmaßstab werden in erster Linie auf dem Wege der Rezeptur oder Defektur hergestellt, den Tätigkeiten, die zu den so genannten Kernkompetenzen des Apothekers zählen und die uns von den reinen Arzneimittelverkäufern unterscheiden. Geläufig ist auch noch der Begriff des „Pillendreher“ für unseren Berufsstand. Schade, dass das Pillendrehen in der universitären Ausbildung allenfalls noch im Fach „Geschichte der Pharmazie“ Beachtung findet. Erfreulicherweise hat die eine oder andere Universität diese Arzneiform aber noch nicht ganz aus dem Lehrplan der Arzneiformenlehre gestrichen, und dort drehen zukünftige Pillendreher noch fleißig Pillen. Bei der permanenten öffentlichen Diskussion über das Gesundheitswesen, die Digitalisierung und den Online-Versandhandel sollten wir uns vielleicht wieder mehr auf unsere Kernkompetenzen konzentrieren und damit profilieren. Den im Apothekenmaßstab herzustellenden Arzneiformen gilt das Interesse im ersten Staatsexamen. Außerdem finden auch die in der Praxis wichtigen homöopathischen Arzneiformen Berücksichtigung. Bisher wurde diesen in der universitären Ausbildung wenig Bedeutung beigemessen, obwohl sie im Apothekenalltag unverzichtbar sind.

Mittlerweile ist seit der ersten Auflage dieses Lehrbuches ein Jahrzehnt vergangen. Einige Dinge haben sich wesentlich verändert, sodass das Werk „Arzneiformenlehre kompakt“ grundlegend überarbeitet werden musste. Insbesondere ist auch das neue Kapitel „Arzneiformen zur Anwendung am Auge“ dazu gekommen.

Mit der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) haben sich die Anforderungen an den Apothekenbetrieb hinsichtlich der guten Herstellungspraktiken und Dokumentationen enorm erhöht. Neben einem apothekeneigenen Qualitätsmanagementsystem und Hygienekonzept fordert die ApBetrO eine umfangreiche Dokumentation für die Herstellung von Einzel-Arzneimitteln (Rezepturen) sowie eine aufwändige Chargenprüfung und -dokumentation für Defekturen. Prinzipiell begrüße ich diese Entwicklung und sehe die Apotheke als verlängerten Arm der Pharmazeutischen Industrie, die unter sehr hohen Standards arbeiten muss, um die geforderte Produktqualität sicherzustellen. Durch diese erhöhten Standards ist auch der Anspruch an die Apothekenleiter und deren Personal gestiegen. Ein Aspekt, welcher sich noch

immer nicht in der Approbations- und Studienordnung in ausreichendem Maße widerspiegelt.

Die fortschreitende Technologisierung hat auch in den öffentlichen Apotheken einen hohen Stellenwert erhalten, und zu „moderner Pharmazie“ gehören auch moderne Arbeitsweisen. Sie wurden in diesem Werk berücksichtigt. Die Ausführungen dazu basieren auf meinem fundierten Hintergrundwissen und den Erfahrungen aus Universität, Industrie, Unternehmensberatung und schlussendlich der öffentlichen Apotheke. Ich bin sicher, dass die LeserInnen davon profitieren werden und neben der Möglichkeit der zielgerichteten Vorbereitung auf die Prüfungen auch erfahren, was der „Stand der Technik“ ist.

Weinheim, im Winter 2018

Uwe Weidenauer

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Grundbegriffe der Arzneiformenlehre	1
1.1 Vorschriften über Arzneimittel	1
1.2 Definition des Begriffs Arzneimittel	4
1.3 Unterscheidung von Arzneimittelvorstufen sowie Arznei- und Darreichungsform	5
1.4 Rechtliche Unterscheidung von Arzneimitteln	7
1.5 Kennzeichnung von Arzneimitteln	10
1.6 Verfalldatum	12
1.7 Verwendbarkeitsfrist	12
1.8 Good Manufacturing Practice (GMP)	13
1.9 Grundlagen der Dokumentation	18
1.10 Multiple-Choice-Fragen	23
2 Methoden der Pharmazeutischen Technologie	26
2.1 Definition der Grundoperationen (Unit Operations)	26
2.2 Definition der Hilfsstoffe	27
2.3 Packmittel für pharmazeutische Zwecke	28
2.4 Wasser zum pharmazeutischen Gebrauch	32
2.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen	40
2.6 Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen	42
2.7 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	43
2.8 Gleichförmigkeit der Masse der angegebenen Dosen aus Mehrdosenbehältnissen	49
2.9 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen	49
2.10 Multiple-Choice-Fragen	53
3 Disperse Arzneiformen: Lösungen, Emulsionen, Suspensionen	55
3.1 Einleitung	55
3.2 Einteilung disperser Systeme	55
3.3 Biopharmazeutische Hintergründe	57
3.4 Hilfsstoffe zur Herstellung disperser Arzneiformen	57
3.5 Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung disperser Arzneiformen	81
3.6 Konservierung von dispersen Arzneiformen	89
3.7 Disperse Arzneiformen des Arzneibuchs und DAC	89
3.8 Spezielle Prüfungen für disperse Arzneiformen	94
3.9 Multiple-Choice-Fragen	100

4	Halbfeste Arzneiformen	102
4.1	Biopharmazeutische Hintergründe	102
4.2	Hilfsstoffe zur Herstellung halbfester Arzneiformen	105
4.3	Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung halbfester Arzneiformen	126
4.4	Salben des Arzneibuchs	132
4.5	Spezielle Prüfungen für halbfeste Arzneiformen	150
4.6	Multiple-Choice-Fragen	161
5	Zäpfchen	164
5.1	Biopharmazeutische Hintergründe	164
5.2	Hilfsstoffe als Grundlage zur Herstellung von Zäpfchen	165
5.3	Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung von Zäpfchen ...	171
5.4	Arzneiformen des Arzneibuchs	175
5.5	Prüfungen für Suppositorien und Vaginalzäpfchen	177
5.6	Multiple-Choice-Fragen	180
6	Feste Arzneiformen	183
6.1	Biopharmazeutische Hintergründe	183
6.2	Hilfsstoffe zur Herstellung von festen Arzneiformen	184
6.3	Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen	192
6.4	Feste Arzneiformen des Arzneibuchs	198
6.5	Spezielle Prüfungen für feste Arzneiformen	200
6.6	Multiple-Choice-Fragen	205
7	Arzneiformen zur Anwendung am Auge	208
7.1	Biopharmazeutische Hintergründe	208
7.2	Hilfsstoffe zur Herstellung von Arzneiformen zur Anwendung am Auge	212
7.3	Grundoperationen zur Herstellung von Arzneiformen zur Anwendung am Auge	214
7.4	Spezielle Prüfungen für Arzneiformen zur Anwendung am Auge ...	218
7.5	Arzneiformen zur Anwendung am Auge des Arzneibuchs	220
7.6	Multiple-Choice-Fragen	221
8	Pflanzliche Präparate	223
8.1	Therapie mit pflanzlichen Zubereitungen	223
8.2	Hilfsstoffe für pflanzliche Zubereitungen	224
8.3	Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung pflanzlicher Zubereitungen	224
8.4	Wichtige pflanzliche Zubereitungen des Arzneibuchs	230
8.5	Spezielle Prüfungen für pflanzliche Zubereitungen	232
8.6	Multiple-Choice-Fragen	234

9	Homöopathische Präparate	236
9.1	Therapie mit homöopathischen Zubereitungen	236
9.2	Ausgangssubstanzen und Hilfsstoffe für homöopathische Zubereitungen	241
9.3	Grundoperationen und Verfahren zur Herstellung homöopathischer Zubereitungen	243
9.4	Spezielle Prüfungen für homöopathische Zubereitungen	252
9.5	Multiple-Choice-Fragen	253
	Lösungen der Multiple-Choice-Fragen	256
	Literaturverzeichnis	259
	Sachregister	260
	Der Autor	275

Abkürzungsverzeichnis

AG AAMP	Arbeitsgruppe Arzneimittel und Apothekenwesen, Medizinprodukte
AG	Aktiengesellschaft
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AMWarnV	Arzneimittel-Warnhinweisverordnung
ApBetrO	Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung)
AV	Acceptance Value (Akzeptanzwert)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie („Rinderwahnsinn“)
CE	„Communauté Européenne“ [Europäische Gemeinschaft (EG)]
CU	Content Uniformity (Einheitlichkeit des Gehalts)
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DVD	Digitale Video Disc
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäische Arzneibuch-Kommission)
EU	Europäische Union
GefStoffV	Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung)
GMP	Good Manufacturing Practices (Gute Herstellungspraktiken)
HAB	Homöopathisches Arzneibuch
HEC	Hydroxyethylcellulose
HLB	Hydrophilic-lipophilic balance (Hydrophile lipophile Balance von Tensiden)
IPK	Inprozesskontrolle
KBE	Koloniebildende Einheiten
MG	Molekulargewicht
MV	Mass Variation (Massenvariabilität)
NIR	Nah-Infrarot Spektroskopie
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
O/W	Öl-in-Wasser
PE	Polyethylen
PHB	para-Hydroxybenzoesäureester
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europa (Europäisches Arzneibuch)
PP	Polypropylen
PVA	Polyvinylalkohol
PVC	Polyvinylchlorid
PVP	Polyvinylpyrrolidon
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QP	Qualified Person (Sachkundige Person)

SAL	Sterility Assurance Level (Sterilisationsvertrauensgrad)
TOC	Total Organic Carbon (gesamter organischer Kohlenstoff)
UpM	Umdrehungen pro Minute
VerschrV	Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel (Verschreibungsverordnung)
W/O	Wasser-in-Öl
ZL	Zentrallaboratorium (der Deutschen Apotheker)

1 Grundbegriffe der Arzneiformenlehre

Im Rahmen der Arzneiformenlehre spielen zahlreiche Grundbegriffe und pharmazeutische Regelwerke eine wichtige Rolle. In diesem Kapitel werden die wichtigsten Regelwerke vorgestellt und die Definition der Begriffe Arzneimittel, Rezeptur- und Defekturarzneimittel, Standardzulassungen, STADA-Präparate bzw. STADA-Lizenzpräparate und Fertigarzneimittel gegeben. Arzneimittel verfügen nur über eine begrenzte Haltbarkeit, die Regelwerke definieren die Begriffe Haltbarkeitsfrist, Verwendbarkeitsfrist und das Verfalldatum.

Die Herstellung von Arzneiformen setzt eine einwandfreie Qualität voraus. Mit der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung schreibt der Gesetzgeber ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem sowie eine umfangreiche Dokumentations- und Prüfpflicht für die Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln vor.

1.1 Vorschriften über Arzneimittel

In Deutschland werden in verschiedenen gesetzlichen Regelwerken die Definition sowie Vorschriften zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln beschrieben. Die wichtigsten Regelwerke sind das Arzneimittelgesetz (AMG), die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO), das Arzneibuch und der Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC) mit dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF). Diese Regelwerke werden ausführlich beschrieben und vorgestellt.

1.1.1 Das Arzneimittelgesetz

Das Arzneimittelgesetz (AMG) heißt vollständig Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln und beschäftigt sich mit der Ein- und Ausfuhr und dem Verkehr mit Arzneimitteln. Das heute geltende Arzneimittelgesetz löste das Arzneimittelgesetz aus dem Jahre 1961 weitgehend ab. Es wird gelegentlich auch als das AMG 2 bezeichnet und ist in dieser Form am 01. Januar 1978 in Kraft getreten.

Das Arzneimittelgesetz besteht aus 19 Abschnitten, die sich in 147 Paragraphen unter anderem mit der Definition des Arzneimittelbegriffs und sonstigen Begriffsbestimmungen, Anforderungen an die Arzneimittel und Verordnung für deren Herstellung, Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung sowie Vorschriften zur Sicherung und Kontrolle der Qualität beschäftigen.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Bundesrepublik Deutschland

1.1.2 Das Apothekengesetz (ApoG)

Das Apothekengesetz regelt die Grundlagen des Betriebs von Apotheken in der Bundesrepublik Deutschland. Laut Gesetzgeber ist der primäre Auftrag der Apotheken, die ordnungsgemäße Versorgung mit Arzneimitteln in Deutschland sicherzustellen. Das Apothekengesetz gliedert sich in fünf Abschnitte.

Ordnungsgemäßer
Betrieb von
Apotheken

1.1.3 Die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

Die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) heißt vollständig Verordnung über den Betrieb von Apotheken. Sie regelt die Voraussetzungen, die zum ordnungsgemäßen Betrieb einer Apotheke, Zweig- bzw. Filialapotheke und Krankenhausapotheke zu gewährleisten sind, mit dem Ziel die Qualität der dort herzustellenden und abzugebenden Arzneimittel sicherzustellen.

Die Verordnung leitet sich aus dem Apothekengesetz (►Kap. 1.1.2) her, indem das Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit ermächtigt wird, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates eine Apothekenbetriebsverordnung zu erlassen.

Das Arzneibuch:
Logischer Aufbau

1.1.4 Das Arzneibuch

Das Arzneibuch ist eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und die bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffe. Darüber hinaus werden Anforderungen an Behältnisse zur Lagerung und Abgabe von Arzneimitteln genannt. Der Begriff Arzneibuch ist etwas irreführend, da es sich um kein einzelnes Buch handelt, sondern um drei verschiedene Werke, die in ihrer Gesamtheit das Arzneibuch darstellen.

■ **MERKE** Das amtliche Arzneibuch für Deutschland umfasst:

1. das Deutsche Arzneibuch (DAB), ein Loseblattwerk im Ringordner bzw. eine DVD,
2. die amtliche deutsche Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.), bestehend aus dem zweibändigen, gebundenen Grundwerk und gebundenen Nachtragsbänden bzw. eine DVD,
3. das Homöopathische Arzneibuch (HAB), ein Loseblattwerk in zwei Ringordnern bzw. eine DVD.

Europäisches
Arzneibuch zur
einheitlichen
Regelung inner-
halb Europas im
angeschlossenen
Länderkreis der EU

Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) trifft Festlegungen zu Bereichen, die in dem angeschlossenen Länderkreis in Europa zu befolgen sind bzw. einer einheitlichen Regelung bedürfen. Somit gilt das Ph. Eur. weit über die EU hinaus. Es ist aus einer Harmonisierung der nationalen, europäischen Arzneibücher hervorgegangen. Das Deutsche Arzneibuch enthält demnach Regelungen, welche nur von nationaler Bedeutung in Deutschland sind.

■ **MERKE** Derzeit sind 38 Staaten der Vereinbarung über das Europäische Arzneibuch beigetreten. Des Weiteren gibt es sogenannte Beobachter(-Staaten), die auch außerhalb Europas liegen. Hierzu zählen sieben europäische sowie 20 nichteuropäische Länder, aber auch die taiwanische Arzneimittelbehörde und die Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Das Europäische Arzneibuch wird von der entsprechenden Arzneibuch-Kommission am EDQM in Straßburg erarbeitet. 68 Experten- und Ad-hoc-Arbeitsgruppen erstellen Monographien oder andere Texte und veröffentlichen diese im Forum Pharmeuropa. Seit 2012 ist das Pharmeuropa gebührenfrei elek-

tronisch zugänglich und bietet somit interessierten Kreisen die Gelegenheit zur Kommentierung. Innerhalb der 38 Mitgliedsstaaten der Europäischen Arzneibuchkonvention sollten Kommentare an die jeweilige nationale Arzneibuchbehörde gerichtet werden, die sie aus nationaler Sicht bewerten und dem EDQM weiterleiten. Gleiches gilt für alle anderen Stellungnahmen zum Europäischen Arzneibuch.

Für Deutschland ist die Geschäftsstelle der Arzneibuch-Kommissionen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn zuständig.

Die einzelnen Werke des Arzneibuchs werden fortlaufend aktualisiert. Bei der Aktualisierung werden neue Monographien und Vorschriften hinzugefügt bzw. bestehende Monographien und Vorschriften aktualisiert. Die Aktualisierung der Ph. Eur. erfolgt durch dreimal pro Jahr erscheinende, gebundene Ergänzungsbände. Die Aktualisierung der beiden Loseblattsammlungen DAB und HAB erfolgt durch den Austausch von einzelnen Seiten in den Ringordnern.

Heute werden die Bücher und Loseblattwerke zunehmend durch elektronische Medien abgelöst. Im Apothekenalltag arbeitet man in der Regel mit einer elektronischen Version des Arzneibuchs, die mittels DVD auf die Apothekencomputer eingespielt wird. Somit kann beispielsweise der Zugriff auf die Daten des Arzneibuchs von mehreren Arbeitsplätzen ermöglicht werden, zudem ist die Stichwortsuche wesentlich einfacher als in der Papierversion.

Stand der Technik ist die elektronische Version des Arzneibuchs

Vorschriften und Monographien

Die einzelnen Teile des Arzneibuchs bestehen aus einem Allgemeinen Teil und Monographien. Im Allgemeinen Teil werden konkrete Vorschriften für allgemeine Analyseverfahren aus verschiedenen Bereichen festgelegt. In den Monographien werden Definitionen, verschiedene Prüfverfahren und Lagervorschriften für einzelne Wirkstoffe, Wirkstoffgruppen (z. B. Impfstoffe), pflanzliche Drogen und ihre Zubereitungen sowie homöopathische, spagyrische und anthroposophische Arzneimittel beschrieben. In den Monographien sind vier wichtige Abschnitte enthalten:

Bestandteile des Arzneibuchs

- Definition und Beschreibung des monographierten Arzneimittels,
- Nachweise für dessen Identität,
- Beschreibung der wichtigsten Reinheitsprüfungen,
- Nachweise zur Bestimmung des geforderten Gehalts.

1.1.5 Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) und Neues Rezepturformularium (NRF)

Der Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC) und das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) sind nicht offizielle Bestandteile des amtlichen Arzneibuchs. Sie sind vielmehr Ergänzungen und enthalten Vorschriften, die auch für die Apothekenpraxis Bedeutung haben, jedoch nicht bzw. noch nicht ins amtliche Arzneibuch übernommen worden sind. Herausgeber des DAC und des NRF ist die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA).

Ergänzungswerke zum Arzneibuch

Wie das Arzneibuch stellt der DAC eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln dar. Diese Vorschriften sind Standardverfahren in der Rezeptur und Defektur. Das NRF stellt eine Rezeptursammlung dar, die dem DAC angegliedert ist. Bei den ursprünglichen Büchern handelt es sich um Loseblattwerke, die in Jahresabständen aktualisiert und ergänzt werden. Wie beim Arzneibuch, ist es im Apothekenalltag üblich mit einer DVD oder Online-Version zu arbeiten. Im NRF werden nur gesundheitlich unbedenkliche und keine fragwürdigen Arzneimittel monographiert. Monographien und Texte werden im Pharmazeutischen Laboratorium des NRF in Eschborn erarbeitet und redaktionell mit der Arzneimittelkommission (AMK) abgestimmt. Einige wenige Zubereitungen sind aus den in weiten Teilen obsoleten Deutschen Rezeptformeln (DRF) und zahlreiche Vorschriften der letzten in der DDR amtlichen Formelsammlung, den Standardrezepturen 1990 (SR), übernommen worden.

Aufgrund der deutschen Teilung existierten bis 1990 zwei deutsche Staaten. Die DDR hatte auch ein eigenes Arzneimittelrecht

Arzneimittel werden am oder im menschlichen oder tierischen Körper angewendet
Wichtigste, allgemeine Arzneimittelfunktionen sind Heilen, Lindern, Verhüten und Erkennen (medizinische Diagnose)

1.2 Definition des Begriffs Arzneimittel

In § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist definiert, was ein Arzneimittel im Sinne des Gesetzes ist. Dieser wichtige Teil des AMG ist unten beschrieben, in Klammern sind jeweils allgemeine Beispiele für die entsprechenden Anwendungen aufgezählt.

1.2.1 § 2 Arzneimittelbegriff

Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen,

- die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
- die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen (z. B. Antibiotika zum Heilen, Schmerzmittel zum Lindern, Impfstoffe zum Verhüten, Immunglobuline zur Passivimmunsierung) oder
 - eine medizinische Diagnose zu erstellen (z. B. Kontrastmittel, Diagnostika).

- **MERKE** Aus der gesetzlichen Definition nach § 2 AMG geht hervor, dass Arzneimittel keine reinen Heilmittel sind, sondern auch andere Funktionen haben können. Arzneimittel können zum Beispiel zur Linderung von Leiden oder zur Diagnostik verwendet werden. Der Gesetzgeber hat in der Definition nahezu alle Mittel zusammengefasst, die am oder im menschlichen und tierischen Körper aufgrund ihrer pharmakologischen, immunologischen oder metabolischen Wirkung angewendet werden (Abgrenzung z. B. zu Medizinprodukten)

mit überwiegend mechanischen, physikalischen, chemischen oder physikochemischen Wirkungen).

1.3 Unterscheidung von Arzneimittelvorstufen sowie Arznei- und Darreichungsform

1.3.1 Arzneimittelvorstufen

Im Rahmen der Herstellung von Arzneimitteln bzw. Arzneiformen werden in der Regel Arzneimittelvorstufen hergestellt, die anschließend mit weiteren Verarbeitungsschritten zum finalen Produkt weiterverarbeitet werden. Dies kann den Aufwand in der Apotheke zum Teil erheblich verringern, gerade wenn man an die sogenannten Stammzubereitungen denkt.

Stammzubereitungen

Stammzubereitungen sind Arzneimittelvorstufen, die mittels weiterer Verarbeitungsschritte bzw. Unit Operations (verfahrenstechnische Grundoperationen) in die finale Arznei- oder Darreichungsform überführt werden. In der Apothekenrezeptur und -defektur kommen die Stammzubereitungen durchaus häufiger vor. Beispielsweise werden Erythromycin-enthaltende dermale Zubereitungen in der Regel mit einer Tensid-Lösung (meist Polysorbat 20-Lösung) angerieben um die Benetzbarkeit des Wirkstoffs zu erhöhen. Gelegentlich werden auch Wirkstofflösungen vorrätig gehalten, die in weiteren Verarbeitungsschritten zur finalen Zubereitung weiterverarbeitet werden. Weitere praktische Beispiele sind Rezepturkonzentrate und -verreibungen mit z. B. Salicylsäure oder Kortikoiden. Diese Stammzubereitungen können entweder als Defektur (cave: umfangreicher Dokumentationsaufwand) in der Apotheke auf Vorrat hergestellt oder als Fertigprodukt bezogen und in den entsprechenden Rezepturen eingesetzt werden.

Kritisch zu betrachten sind die begrenzten Haltbarkeiten der Defektur-Stammzubereitungen. Im Falle von unkonservierten wässrigen Lösungen ist die Verwendbarkeitsfrist auf 24 Stunden beschränkt.

Stammzubereitungen sind aber für die Verarbeitung geringer Wirkstoffmengen von großem Vorteil, Rezepturkonzentrate mit reizenden, staubenden Wirkstoffen (z. B. Salicylsäure) erhöhen den Personenschutz bei der Verarbeitung.

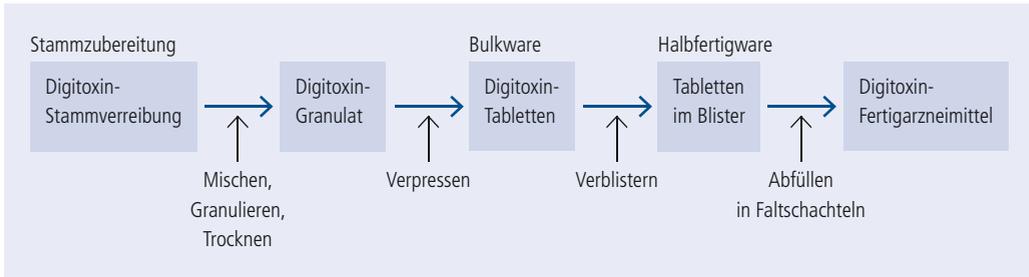
Bulkware

Als **Bulkware** bezeichnet man große Gebinde von Arzneiformen, die zum finalen, verpackten Arzneimittel weiterverarbeitet werden muss.

Der große Vorteil für die pharmazeutische Industrie liegt darin, dass ausgehend von einem Bulkprodukt verschiedene Fertigarzneimittel produziert werden können. Zum Beispiel können aus einem Tabletten-Bulk verschiedene Packungen für unterschiedliche Länder produziert werden. Je nach Land können zum Beispiel auch verschiedene Packmittel verwendet werden, die eine Haltbarkeit in verschiedenen Klimazonen sicherstellen.

Arbeiterleichterung oder zwingend notwendig, um ein korrektes Ergebnis zu erreichen

Ausgangsprodukt für verschiedene Endprodukte/ Fertigarzneimittel



● **Abb. 1.1** Fiktiver Prozess der Herstellung eines Digitoxin-Fertigarzneimittels. Die Stammverreibung wird mit weiteren Hilfsstoff-Komponenten zur finalen Konzentration verdünnt, anschließend granuliert und getrocknet. Das Granulat wird zu Tabletten verpresst und abschließend in die Tablettenblistern und -faltschachteln verpackt.

Halbfertigware

Die Halbfertigware kann in der Apotheke für Defekturen von Bedeutung sein

Als **Halbfertigware** kann man die letzte Zwischenstufe eines Herstellungsprozesses bezeichnen. Es fehlt nur noch ein Verarbeitungsschritt, um die finale Arznei- bzw. Darreichungsform herzustellen.

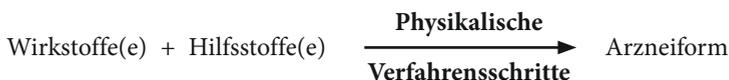
Beispiel zur Unterscheidung der Arzneimittelvorstufen

Als Beispiel zur Veranschaulichung der Begriffe **Stammzubereitung**, **Bulkware** und **Halbfertigware** wird der fiktive Herstellungsprozess einer Digitoxin-Tablette dargestellt (● Abb. 1.1). Da Tabletten mit herzwirksamen Glykosiden, wie Digitoxin, nur mit sehr geringen Wirkstoffmengen verabreicht werden, wird eine konzentrierte, homogene Stammverreibung (= **Stammzubereitung**) in weiteren Verarbeitungsschritten zu einem tablettierfähigen Granulat verarbeitet. Dieses Digitoxin-Granulat enthält bereits die richtige Wirkstoffkonzentration und nach Verpressung zu Digitoxin-Tabletten kann man von einer **Bulkware** sprechen. Am Ende des Prozesses wird der Tabletten-Bulk verblistert, die geblisterten Tabletten können in diesem Beispiel als die **Halbfertigware** bezeichnet werden. Abschließend werden die Blister in Faltschachteln, mit Packungsbeilage abgefüllt. Dieses Endprodukt bezeichnet man als Fertigarzneimittel (► Kap. 1.4.5).

1.3.2 Unterscheidung Arznei- und Darreichungsform

Grundsätzliche Bestandteile der Arzneiform

Die **Arzneiform** besteht aus einem Wirkstoff und einem oder mehreren sogenannten Hilfsstoffen. Unter Umständen können auch mehrere Wirkstoffe in einer Arzneiform enthalten sein. Die Arzneiformen werden durch physikalische Verfahrensschritte, die so genannten Grundoperationen (engl. Unit Operations), hergestellt.



Eigentliche Form zur Verabreichung

Die **Darreichungsform** oder Applikationsform bestimmt die Art und Weise, wie ein Medikament verabreicht wird. In den meisten Fällen entspricht die

▣ **Tab. 1.1** Beispiele für Arzneiformen und Darreichungsformen

Arzneiform	=/≠	Darreichungsform	Bemerkung
Tablette	=	Tablette	Patient schluckt unverändert
Creme	=	Creme	Patient trägt unverändert auf
Trockensaft	≠	Suspensionssaft	Einnahme nach Wasserzugabe
Brausepulver	≠	Trinklösung	Auflösung unter CO ₂ -Bildung

Arzneiform auch der Darreichungsform. Es gibt allerdings auch Arzneiformen, die vor der Anwendung in ihre Darreichungsform überführt werden müssen. Dies geschieht häufig durch andere einfache Verfahrensschritte, wie zum Beispiel das Auflösen in Wasser. Zur Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen der Arznei- und Darreichungsform sind einige Beispiele in ▣ Tab. 1.1 zusammengestellt.

1.4 Rechtliche Unterscheidung von Arzneimitteln

Arzneimittel können im Rahmen des Apothekenbetriebes hergestellt oder mittels industrieller Fertigung im Voraus hergestellt werden. Während im 19. Jahrhundert die Herstellung nahezu aller Arzneimittel im Apothekenbetrieb noch die Regel war, spielt diese im 21. Jahrhundert nur noch eine untergeordnete Rolle. Im großindustriellen Maßstab hergestellte Arzneimittel werden in fertig verpackter Form in den Verkehr gebracht und in dieser Form an den Verbraucher bzw. Patienten abgegeben. Diese so bezeichneten **Fertigarzneimittel** besitzen zumindest mengenmäßig den höchsten Stellenwert, was aber nicht bedeutet, dass in der Apotheke hergestellte Arzneimittel einen geringeren Stellenwert in der Therapie hätten. In verschiedenen Regelwerken sind diese in der Apotheke hergestellten und industriell gefertigten Arzneimittel definiert.

Einzelherstellung,
Herstellung in
kleiner Stückzahl
oder industrielle
Massenproduktion

1.4.1 Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel sind in § 7 ApBetrO definiert, sie werden in der Apotheke aufgrund einer Verschreibung (Rezept) hergestellt. Rezepturen dürfen auch auf einen Kundenwunsch hin hergestellt werden, sofern diese nicht verschreibungspflichtig sind. Zum Beispiel ist es gestattet, einen Hustentee zu mischen oder einen Kamillentee in einen Bodenbeutel abzufassen. Rezepturen dürfen nur einzeln und auf Anforderung und nicht im Voraus hergestellt werden, die Kennzeichnung erfolgt nach § 14 ApBetrO. Die Anforderungen zur Kennzeichnung sind in ► Kap. 1.5 beschrieben.

Rezepturen:
Immer Einzelherstellung

Seit der Novellierung der ApBetrO 2012 muss im Rahmen der Herstellung von jedem (!) Rezeptur- und Defekturarzneimittel eine umfangreiche Dokumentation erfolgen (► Kap. 1.9); gefordert sind

- eine Plausibilitätsprüfung,
- eine Herstellungsanweisung und
- ein Herstellungsprotokoll.

1.4.2 Defekturarzneimittel

Defekturen:
maximal 100
Packungen am Tag

Defekturarzneimittel sind in § 8 Abs. 1 ApBetrO definiert. Bei der Defektur werden Arzneimittel auf Vorrat hergestellt. Dies darf nur aufgrund nachweislich häufiger ärztlicher Verschreibung erfolgen. In der Apothekenpraxis ist dies für häufige verordnete Rezepturen der Fall, bei zum Beispiel benachbarten Hautärzten oder Kinderärzten. Um den Arbeitsaufwand für die Apotheke zu minimieren, empfiehlt sich die Anfertigung der häufig vorkommenden Rezepturen im Defekturmaßstab. Im Rahmen der defekturmäßigen Herstellung darf die Anzahl 100 abgabefertige Packungen pro Tag nicht überschreiten! Außerdem muss eine sehr umfangreiche Dokumentation mit Herstellungs- und Prüf-anweisung sowie Herstellungs- und Prüfprotokoll erfolgen. Im Vergleich zur Einzelrezeptur ist keine Plausibilitätsprüfung gefordert, denn entweder liegen plausibel geprüfte ärztliche Rezepturverordnungen (in größerer Menge) vor oder es gibt als Grundlage eine standardisierte Rezepturformel.

1.4.3 Zulassungen für Arzneimittel

Einzelzulassung

Zulassung als
Voraussetzung für
die Vermarktung

Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ist im Allgemeinen eine behördliche arzneimittelrechtliche Zulassung, ansonsten ist die Vermarktung und Abgabe von Arzneimitteln im jeweiligen Land ausgeschlossen. Beispiele für solche Behörden sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welches nationale Zulassungen für Deutschland erteilt. Die European Medicinal Agency (EMA) erteilt Zulassungen für die gesamte Europäische Union, während die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) Zulassungen für die USA erteilt. Im Rahmen der Zulassungen fordern die Behörden von Antragstellern Unterlagen zur:

- **Qualität:** Funktionierendes Qualitätssicherungssysteme allgemein sowie Reinheits- und Stabilitätsnachweise aus Laborstudien für das jeweilige Arzneimittel,
- **Wirksamkeit:** Unterlagen zur präklinischen und klinischen Prüfung des jeweiligen Arzneimittels,
- **Unbedenklichkeit:** Unterlagen aus toxikologischen und klinischen (Human-toxizität) Prüfungen des Arzneimittels.

Standardzugelassene Arzneimittel

Größtenteils
Herstellung von
Standardzulassungen in der
Industrie

Neben den Apotheken haben auch Pharmazeutische Unternehmen Interesse an dieser Art von Arzneimitteln. Deshalb werden auch im großindustriellen Maßstab viele standardzugelassene Arzneimittel produziert und in den Handel gebracht. Für in der Apotheke und Industrie hergestellte Standardzulassungen gelten per Gesetz gleiche Anforderungen.

Allerdings ist nach § 67 Abs. 5 AMG die Nutzung, aber auch die Beendigung der Nutzung von Standardzulassungen für alle öffentlichen Apotheken Deutschlands seit dem 1. Januar 2010 anzeigepflichtig ist. Dem BfArM muss damit (gebührenpflichtig) mitgeteilt werden, welche Standardzulassungen von der jeweiligen Apotheke genutzt werden. Die Standardzulassungen haben damit in den öffentlichen Apotheken enorm an Bedeutung verloren.

- **MERKE** Eine Rezeptur wird einzeln, auf Kundenwunsch oder ärztliche Verordnung, hergestellt. Bei häufiger ärztlicher Verordnung kann eine Defekturen von bis zu 100 abgabefertigen Packungen pro Tag hergestellt werden. Dabei muss ein Herstellungs- und Prüfprotokoll erstellt werden. Standardzulassungen sind in Monographien beschrieben und besitzen eine pauschale Zulassungsnummer. Apotheken und Industriebetriebe, die ein Arzneimittel gemäß einer solchen Monographie herstellen, können das Arzneimittel nach entsprechender Mitteilung an das BfArM in den Verkehr bringen.

1.4.4 STADA-Präparate bzw. STADA-Lizenzpräparate

Gemäß § 21 Abs. 3 AMG besteht die Möglichkeit, Lizenzpräparate zu vertreiben, bei denen ein oder mehrere Herstellungsschritte von der Apotheke übernommen werden. In der Regel wird hier nur der letzte Herstellungsschritt, die Verpackung in Faltschachteln, in der Apotheke durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt bei der zuständigen Behörde für diesen Zweck eine Zulassung.

Lizenzpräparate der Firma STADA

Die STADA AG (Geschäftssitz Bad Vilbel, Taunus) ist der so genannte Inhaber der Zulassung verschiedener Präparate und übernimmt damit auch die arzneimittelrechtliche Haftung. Apotheken können Lizenznehmer werden und die Präparate anschließend in der Apotheke endfertigen (= Verpacken) und in Verkehr bringen. STADA liefert hierfür Umkartons, Packungsbeilagen und die primär verpackten Präparate (Halbfertigware) sowie ein Herstellungs- bzw. Verpackungsprotokoll als Formblatt. Die Apotheke muss die Faltschachtel mit Chargenbezeichnung und Verfalldatum beschriften sowie die Packungsbeilage mit dem Apothekenstempel versehen.

Mittlerweile beziehen die meisten Apotheken diese Produkte als Fertigarzneimittel und verzichten auf den letzten Herstellungsschritt in der Apotheke, da dies für alle Beteiligten unwirtschaftlich geworden ist.

Wirtschaftlichkeit der Herstellung fraglich

1.4.5 Fertigarzneimittel

Der Begriff des Fertigarzneimittels ist in § 4 Abs. 1 AMG definiert. Bei den Fertigarzneimitteln handelt es sich um Arzneimittel, die im Voraus (industriell) hergestellt und in einer für den Verbraucher bestimmten Verpackung in den Verkehr gebracht werden. Sie werden über die Apotheke oder andere Vertriebswege an den Verbraucher bzw. Patienten abgegeben. Die Herstellung eines Fertigarzneimittels erfordert neben einer Zulassung auch eine Herstellerlaubnis.

Industriell hergestellte Arzneimittel

▣ **Tab. 1.2** Wichtige Anforderungen an STADA-Präparate und Fertigarzneimittel

	STADA-Präparate	Fertigarzneimittel
Definition	§ 21 Abs. 3 AMG	§ 4 Abs. 1 AMG
Stückzahl, je Herstellungsgang	Variabel (typisch sind dutzende Packungen in der Apotheke)	Variabel (typisch sind hunderttausende Packungen je Charge)
Herstellung bzw. Bevorratung aufgrund	Häufige Abgabe an Patienten/ Kunden	Industrielle Produktion (mit Herstellungserlaubnis)
Herstellungsprotokoll	Gefordert	Gefordert
Prüfprotokoll	Gefordert	Gefordert
Kennzeichnung	§ 10 AMG	§ 10 AMG

- **MERKE** STADA-Präparate werden industriell hergestellt und der Verpackungsschritt (= letzter Herstellungsschritt) wird in der Apotheke durchgeführt. Fertigarzneimittel werden im Voraus hergestellt und in einer für den Verbraucher bestimmten Verpackung in den Verkehr gebracht (▣ Tab. 1.2).

1.5 Kennzeichnung von Arzneimitteln

Lesbarkeit der Etiketten muss gegeben sein

Alle Arzneimittel müssen eine Kennzeichnung (Beschriftung) aufweisen. Die Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln muss auf den Behältnissen bzw. äußeren Umhüllungen auf dauerhafte Weise und in gut lesbarer Schrift erfolgen. In der Regel wird die Kennzeichnung auf einem Etikett erfolgen, das gut an der Verpackung anhaftet. Bei ausreichend großem Schriftgrad ist die Lesbarkeit von gedruckten Etiketten gegeben. Sofern eine handschriftliche Kennzeichnung vorgenommen wird, ist auf eine gut leserliche Handschrift zu achten.

Mindestangaben nach ApBetrO, weitere Angaben sinnvoll

Neben den gesetzlich geforderten Pflichtangaben sollten auf dem Etikett auch weitere empfohlene Angaben gemacht werden. Die gesetzlichen Pflichtangaben für Rezepturarzneimittel sind in § 14 ApBetrO definiert, darüber hinaus müssen auch noch einzelne Pflichtangaben gemäß der Verschreibungsverordnung (VerschrV), Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung (AMWarnV) und dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) gemacht werden. Neben den Pflichtangaben existieren verschiedene Empfehlungen gemäß NRF und einem Beschluss der Arbeitsgruppe Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte (AG AAMP). Die Pflichtangaben und freiwilligen Angaben sind in ▣ Tab. 1.3 zusammengefasst. Alle anderen Arzneimittel werden gemäß § 10 AMG gekennzeichnet. Hier werden ähnliche Anforderungen an die Kennzeichnung gestellt und zusätzlich der Aufdruck weiterer Angaben, wie zum Beispiel der Zulassungsnummer (sofern vorhanden).

Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln und Standardzulassungen nach AMG

■ **Tab. 1.3** Kennzeichnung von Rezepturarmitteln auf der äußeren Umhüllung

Angaben auf dem Etikett	ApBetrO	NRF ¹	Weitere ¹
Name und Anschrift der Apotheke	X		
Wirksame Bestandteile nach Art und Menge, sonstige Bestandteile nach der Art	X		
Inhalt nach Gewicht, Nennvolumen oder Stückzahl	X		
Art der Anwendung	X		
Gebrauchsanweisung	X		§ 2 VerschrV
Herstellungsdatum	X		
Verwendbarkeitsfrist	X		
(Warn-)Gefahrenhinweise und -symbole	X		GefStoffV
Name des Patienten	X	X	
Bezeichnung des Arzneimittels		X	
Konservierungsmittel	X	X	Ph. Eur.
Enddatum der Haltbarkeitsfrist	X	X	
Arzneimittelspezifische Hinweise	X	X	
Lagerungs- und Aufbewahrungshinweise	X	X	
Weitere Bestandteile nach Art und Menge			AG AAMP
Ethanolgehalt			AMWarnV

¹ Die Anforderungen des NRF und der AG AAMP sind freiwillige Angaben, auf die verzichtet werden kann

- **MERKE** Gemäß § 14 ApBetrO muss die Kennzeichnung von Rezepturarmitteln auf dauerhafte Weise, in gut lesbarer Schrift und in deutscher Sprache (mit Ausnahme der wirksamen Bestandteile) erfolgen. Die Pflichtangaben sind der Name und die Anschrift der Apotheke, die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art, der Inhalt nach Gewicht, Nennvolumen oder Stückzahl, die Art der Anwendung, eine Gebrauchsanweisung, das Herstellungsdatum, die Verwendbarkeitsfrist, ggf. Name des Patienten, Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen und eventuelle Gefahrenhinweise und Symbole.

▣ **Tab. 1.4** Klimazonen der Erde

Klimazone	Temperatur (°C)	Relative Luftfeuchte (%)	Beispiele (Länder)
I Gemäßigt	21 (15–25)	45	Nordeuropa, Neuseeland, Kanada, Vereinigtes Königreich, Russland
II Subtropisch, mediterran	25 (15–30)	60	USA, Südeuropa, Australien, Japan
III Warm/trocken	30	35	Irak, Iran, Sudan, Israel, Saudi-Arabien
IV Warm/feucht	30	70	Brasilien, Thailand, Hong Kong, Philippinen

1.6 Verfalldatum

Verfalldatum begrenzt auf die Laufzeit eines Arzneimittels

„90 %-Regel“: Mindestgehalt am Ende der Laufzeit

Identifikation und Begrenzung der Abbauprodukte
Keine toxischen Abbauprodukte

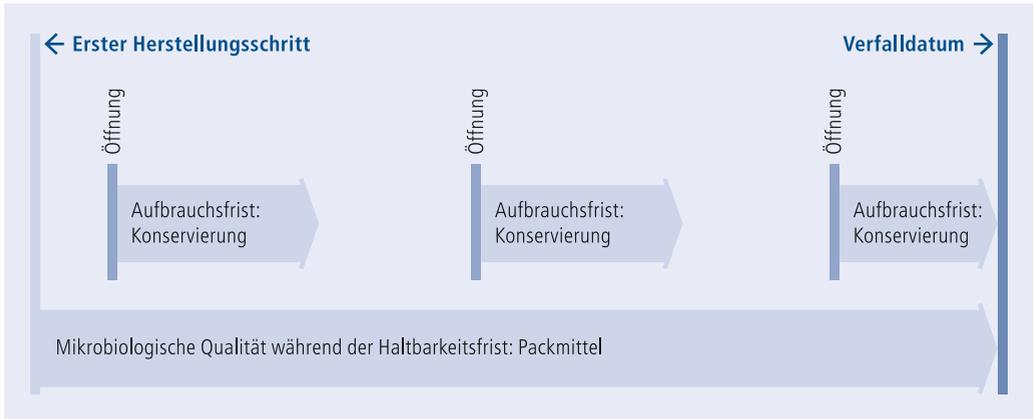
Da die Qualität von Arzneimitteln bei der Lagerung in der Regel leidet, fordern das Arzneimittelgesetz und weitere Regelwerke eine Begrenzung der Laufzeit und Definition der Lagerbedingungen. Die spezifikationsgerechte Qualität eines Arzneimittels muss bis zum Ende der vom Hersteller festgelegten Laufzeit bzw. Haltbarkeitsfrist erhalten bleiben. Hierzu sollte der Wirkstoffgehalt bis zum Ende der Laufzeit in der Regel 90 % des deklarierten Werts nicht unterschreiten. Unter Umständen können andere Vorschriften, wie zum Beispiel das Arzneibuch, sogar einen höheren Wirkstoffgehalt zum Ende der Laufzeit fordern. Das Verfalldatum bezeichnet das Enddatum der Haltbarkeitsfrist bezogen auf bestimmte Klimabedingungen (Klimazonen ▣ Tab. 1.4). Der Gesetzgeber hat die maximale Laufzeit eines Arzneimittels auf fünf Jahre begrenzt. Dies gilt auch für chemisch stabile Wirkstoffe, die keine Abbauprodukte bilden.

Des Weiteren fordern die Arzneimittelbehörden, dass die entstehenden Abbauprodukte identifiziert und deren Gehalte begrenzt werden (Festsetzung geeigneter Limits). Die Unbedenklichkeit eines Abbauprodukts in einer Konzentration des festgelegten Grenzwerts muss belegt werden, oder das Abbauprodukt muss generell auf einen Anteil kleiner als 0,1 % begrenzt werden.

1.7 Verwendbarkeitsfrist

Beginn der Verwendbarkeitsfrist mit Öffnung des Packmittels

Da die Qualität eines Arzneimittels nach der Öffnung des Packmittels noch stärker beeinträchtigt wird, als bei einem verschlossenen Packmittel, ist es häufig notwendig, eine so genannte Verwendbarkeitsfrist festzusetzen. Die Verwendbarkeitsfrist ist als derjenige Zeitraum definiert, in dem ein gerade angebrochenes oder in eine anwendungsgerechte Form überführtes Arzneimittel haltbar ist.



• **Abb. 1.2** Darstellung der Laufzeit für wässrige Nasentropfen: Die mikrobiologische Qualität über die Laufzeit wird durch das verschlossene, geeignete Packmittel sichergestellt. Nach der Öffnung beginnt die Verwendbarkeitsfrist, hier wird die mikrobiologische Qualität durch das Konservierungsmittel sichergestellt.

Wie in • Abb. 1.2 dargestellt, beginnt die Laufzeit mit dem ersten Herstellungsschritt, welcher in der Regel die Einwaage der Rohstoffe ist. In dem Beispiel der wässrigen Nasentropfen wird die mikrobiologische Qualität über die gesamte Laufzeit durch ein bei der Lagerung dichtes Packmittel sichergestellt. Erst nach der Öffnung der wässrigen Nasentropfen durch den Patienten beginnt die Verwendbarkeitsfrist. Hier besteht die Gefahr, dass es zu einem Keimwachstum innerhalb der wässrigen Arzneiform kommt. Durch den Zusatz eines geeigneten Konservierungsmittels, in ausreichender Konzentration, kann das Keimwachstum verhindert werden. Praktischerweise sollte es für den Patienten möglich sein, das Datum des Anbruchs und/oder das Enddatum der Verwendbarkeitsfrist auf dem Packmittel zu vermerken. Ein Arzneimittel darf in keinem Fall nach Ablauf des Verfalldatums verwendet werden, auch wenn das Enddatum der Verwendbarkeitsfrist über das Verfalldatum hinausgehen würde.

Beginn der Laufzeit mit dem ersten Herstellungsschritt

Patienten sollten das Anbruchsdatum auf die Packung übertragen

Das Erreichen des Verfalldatums kann die Verwendbarkeitsfrist verkürzen

1.8 Good Manufacturing Practice (GMP)

Unter GMP (Good Manufacturing Practice, gute Herstellungspraktiken) versteht man Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und Produktionsumgebung bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Als Merkhilfe wird auch gerne der Ausdruck „Gute Manieren beim Produzieren“ verwendet. Manchmal wird der Begriff GMP auch verunglimpft und als „Give More Paper“ bezeichnet, da bei der Einhaltung und Umsetzung der Vorschriften viele (Papier-)Dokumente zu erstellen sind.

Die guten Herstellungspraktiken werden in verschiedenen nationalen Rechtsverordnungen und international gültigen Richtlinien und technischen Standards definiert. Eine zentrale Rolle spielt die Qualitätssicherung. Abweichungen in der Qualität können unter Umständen direkte Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten haben. Ein GMP-gerechtes Qualitätsmanage-

Gute Herstellungspraktiken

mentsystem (QMS) dient der Gewährleistung der Produktqualität und der Erfüllung der für die Vermarktung verbindlichen Anforderungen der Gesundheitsbehörden. Pharmazeutische Unternehmer bzw. Hersteller sind schon seit Jahrzehnten verpflichtet, ein funktionierendes QMS zu betreiben. Seit der Novellierung der ApBetrO wird nach § 2a auch für Apotheken ein QMS gefordert.

Gute Herstellungspraktiken in der Apothekenrezeptur

GMP spielt auch im Bereich der Apotheke eine wichtige Rolle. Gemäß § 6 ApBetrO müssen Arzneimittel nach anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt werden und die erforderliche Qualität aufweisen. Im folgenden Abschnitt werden einige wichtige Punkte zur einwandfreien Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke beschrieben.

1.8.1 Qualitätsmanagementsystem (QMS)

Korrekte Herstellung, Prüfung und Lagerung sowie ausreichende Beratung

Das QMS für Apotheken muss Art und Umfang der pharmazeutischen Tätigkeiten beschreiben. Das QMS stellt somit sicher, dass Arzneimittel nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt, geprüft und gelagert werden sowie Verwechslungen vermieden werden. Außerdem soll durch das QMS sichergestellt werden, dass eine ausreichende Beratungsleistung in der Apotheke erfolgt.

Selbstinspektion als wichtiges Element

Ein weiterer wichtiger Punkt sind die regelmäßigen Selbstinspektionen durch das pharmazeutische Personal. Diese dienen der Überprüfung der betrieblichen Abläufe und ermöglichen Korrekturen bei Schwachstellen in den Abläufen. Des Weiteren sollten Apotheken auch an regelmäßigen Maßnahmen zu externen Qualitätsüberprüfungen teilnehmen, wie beispielsweise den Ringversuchen zur Rezeptur des Zentrallaboratoriums (ZL) der Deutschen Apotheken. Alle Maßnahmen sind zu dokumentieren.

1.8.2 Arbeitsanweisungen

Schriftliche Fixierung von Arbeitsabläufen

Arbeitsanweisungen (engl. Standard Operating Procedure, SOP) sind ein wichtiger Bestandteil eines QMS. Mit einer Arbeitsanweisung werden Prozesse, Abläufe oder das detaillierte Vorgehen in einem Pharmazeutischen Betrieb bzw. einer Apotheke geregelt. Arbeitsanweisungen werden in der Regel schriftlich formuliert und mündlich geschult. In periodischen Abständen sind Nachschulungen und gegebenenfalls Überarbeitungen erforderlich. Im Sinne eines guten QMS sollten Apotheken alle wichtigen Prozesse in Arbeitsanweisungen festschreiben; beispielsweise wie bei der Abgabe und Beratung von Arzneimitteln und Medizinprodukten vorzugehen ist oder wie in Labor oder Rezepturverfahren wird.

1.8.3 Hygienemaßnahmen

Gemäß § 4 ApBetrO müssen Apotheken einen schriftlichen Hygieneplan für Personal und Betriebsräume erstellen und entsprechend umsetzen. Der Hygieneplan stellt auch eine Arbeitsanweisung (► Kap. 1.8.2) dar und stellt als zentrales Instrument die mikrobiologische Qualität der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel sicher. Im Hygieneplan sind Hygienemaßnahmen festzulegen und deren Durchführung regelmäßig zu dokumentieren. Für die Hygienemaßnahmen ist nach § 4 ApBetrO insbesondere Folgendes festzulegen:



◉ **Abb. 1.3** NIR-Spektroskop zur Prüfung von Ausgangsstoffen

- Die Häufigkeit und Art der Reinigung der Herstellungsbereiche bzw. Herstellungsräume,
- soweit erforderlich, die Häufigkeit einer Desinfektion der Herstellungsbereiche und Herstellungsräume sowie
- die einzusetzenden Mittel und Geräte.

Darüber hinaus muss das hygienische Verhalten am Arbeitsplatz und die entsprechende Schutzkleidung festgelegt werden.

1.8.4 Prüfung von Arzneimitteln

Eine Grundregel bei der Herstellung von Arzneimitteln ist, dass die Qualität bei der Herstellung und nicht bei der Prüfung entsteht. Trotzdem ist es unabdingbar, die Qualität von Ausgangsstoffen und Produkten zu prüfen und dokumentieren.

Prüfung der Ausgangsstoffe zur Herstellung

§11 der ApBetrO schreibt vor, dass die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe (Ausgangsstoffe) zur Herstellung von (Rezeptur- bzw. Defekture-)Arzneimitteln zu prüfen sind und deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt werden muss. Da eine vollständige Prüfung im Apothekenbetrieb zu aufwändig ist, beziehen Apotheken in der Regel Wirk- und Hilfsstoffe von zertifizierten Herstellern, welche die Substanzen mit einem Prüfzertifikat liefern. Somit entfällt die vollständige Prüfung der Ausgangsstoffe und die Apotheke muss lediglich die Identität der entsprechenden Substanzen feststellen. Moderne Apotheken bedienen sich häufig wenig aufwändiger Verfahren, wie beispielsweise einer Prüfung mittels Nah-Infrarot (NIR)-Spektroskop (◉ Abb. 1.3) mit validierten, hinterlegten Spektren für die Ausgangsstoffe. Um den Anforderungen der Arz-

neibuch-Monographien zu genügen, müssen teilweise noch zusätzlich oder ersatzweise nass-chemische oder auch dünnschichtchromatographische Nachweise durchgeführt werden, um die Identität eindeutig zu belegen.

Die geprüften Substanzen werden anschließend mit einer Apotheken-internen Chargenbezeichnung versehen und vom verantwortlichen Apotheker für die Herstellung von Arzneimitteln freigegeben.

Inprozesskontrollen (IPK)

Inprozesskontrollen (IPK) sind Kontrollen im Rahmen eines laufenden Produktionsprozesses. Sie dienen der Überwachung und Steuerung des Produktionsprozesses und gewährleisten, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht. Im Falle der Rezepturarztmittel stellen die Inprozesskontrollen die Qualität des Endprodukts sicher, da in der Regel keine Prüfung am Endprodukt stattfindet bzw. stattfinden kann. Im Rahmen der Freigabe sind diese deshalb dringend vom freigebenden Apotheker zu berücksichtigen.

Inprozess-Monitoring: Messung von Umgebungsparametern

Von den IPK ist das sogenannte Inprozess-Monitoring zu unterscheiden, bei dem Maschinen- oder Umgebungsparameter (Temperatur, Luftfeuchte etc.) gemessen und dokumentiert werden.

Endkontrollen

Im Gegensatz zu den IPK sind Endkontrollen Prüfungen am finalen Produkt, bei denen die Konformität des Produkts mit der entsprechenden Spezifikation nachgewiesen wird. Auf Basis der Endkontrollen kann, sofern alle Prüfpunkte entsprechen, eine Freigabe erfolgen.

Parametrische Prüfungen: Messwert muss Spezifikationsintervall entsprechen

Die Endkontrollen können in parametrische und attributive Prüfungen unterschieden werden. Bei parametrischen oder messenden Prüfungen werden mittels analytischer Verfahren Werte gemessen. Diese müssen einem Spezifikationsintervall entsprechen, wie beispielsweise ein Wirkstoffgehalt einer Kapsel von $100 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$. D. h. das Ergebnis einer parametrischen Prüfung ist in der Regel ein Messwert.

Attributive Prüfungen: Ergebnis entspricht Prüfplan oder nicht

Attributive Prüfungen folgen einem vorgegebenen Prüfplan. Nach abgeschlossener Prüfung wird festgestellt, ob der geprüfte Gegenstand dem Prüfplan entspricht oder nicht entspricht. Typische Beispiele sind die Prüfpläne des Arzneibuchs, wie die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse oder des Gehalts (►Kap. 2.6).

Freigabe

Freigabe für den Markt durch einen Apotheker

Die Freigabe eines Arzneimittels ist ein formal juristischer Akt für das sogenannte Inverkehrbringen, der im AMG beschrieben ist. Der juristische Begriff der Freigabe ist zu unterscheiden vom technologischen Begriff Freisetzung (von Wirkstoffen aus Arzneiformen). Während in der Pharmazeutischen Industrie die Freigabe der hergestellten Arzneimittelchargen durch die Sachkundige Person (engl. Qualified Person, QP) erfolgt, wird diese in der Apotheke vom Apothekenleiter oder einem zur Vertretung berechtigten Apotheker erteilt.