



Andreas S. Ziegler

Defektur

Risikobasiertes Stufenmodell und
apothekengerechte Prüfmethode



Deutscher
Apotheker Verlag

Für meine Schwester

Andreas S. Ziegler

Defektur

Risikobasiertes Stufenmodell und
apothekengerechte Prüfungsmethoden

Andreas S. Ziegler, Großhabersdorf

Mit 100 Abbildungen und 36 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Der Autor

Dr. rer. nat. Andreas S. Ziegler

Flurstr. 2

90613 Großhabersdorf

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

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

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

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

1. Auflage 2014

ISBN 978-3-7692-6094-6 (Print)

ISBN 978-3-7692-6311-4 (E-Book, PDF)

© 2014 Deutscher Apotheker Verlag

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.deutscher-apotheker-verlag.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Kösel, Krugzell

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Umschlagabbildung: Sinisa Botas – Fotolia.com

Vorwort

Die Apothekenbetriebsordnungsnovelle von 2012 war noch nicht in Kraft getreten, schon machte die Nachricht vom „Tod der Defektur“ die Runde. Besonders bedauerlich dabei war, dass selbst einige Ständesvertreter – aus Unkenntnis oder wider besseres Wissen – meinten, das Totenglöcklein für die Defektur läuten zu müssen. Einige besonders forsche unter ihnen riefen gar nach dem Ordnungsgeber und verlangten eine Nachbesserung in Sachen Defektur, ohne zu realisieren, welch großen Gestaltungsspielraum die bestehende Formulierung des Verordnungstextes tatsächlich eröffnet. Doch statt die sich hieraus ergebenden Möglichkeiten im Sinne des Berufsstandes zu nutzen und aktiv mit Leben zu erfüllen, verstärkten sie die Verunsicherung vieler Apotheken, von denen sich in der Folge etliche vorschnell und unnötigerweise von der Defektur verabschiedeten. Das Hauptproblem der Defektur besteht demnach nicht etwa in den unüberwindlichen Hürden der Apothekenbetriebsordnung, sondern vor allem in der Verunsicherung, die durch die vage Formulierung des Verordnungstextes und die unreflektierten Meinungsäußerungen einiger Vertreter des Berufsstandes bzw. der Überwachungsbehörden gestiftet wurde.

Vierorts hoffte man, ein klares, einvernehmliches Statement der Pharmazieräte könnte verbliebene Unklarheiten beseitigen und der Defektur in Deutschland wieder ein festes Fundament geben, insbesondere nachdem die Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD) in ihrer Resolution von 2012 ein klares Bekenntnis für den Erhalt der Defektur abgelegt und die Veröffentlichung allgemeiner Standards für die Defekturprüfung angekündigt hatte. Was im Oktober 2013 folgte, war zwar neuerlich ein eindeutiger Fingerzeig in Richtung einer risikoorientierten Defekturprüfung, der Konkretisierungsgrad blieb jedoch hinter den Erwartungen zurück. Letztlich bieten demnach auch die Ausführungen der Pharmazieräte noch immer große Interpretationsspielräume und lassen die von vielen Apotheken erhoffte Klarheit vermissen.

Die nach wie vor bestehende Verunsicherung in puncto Defekturprüfung zu beseitigen, ist daher das Hauptanliegen dieses Buches. Dreh- und Angelpunkt, des hierfür entwickelten Konzepts, ist eine standardisierte Risikobeurteilung, aus der sich konkrete Prüfeempfehlungen ableiten lassen, ohne jedoch Anspruch auf Allgemeinverbindlichkeit erheben zu wollen. Das Konzept versteht sich vielmehr als Handreichung, mit deren Hilfe Apotheken das Risiko der von ihnen hergestellten Defekturarzneimittel jederzeit nach transparenten und nachvollziehbaren Kriterien beurteilen können. Die aus der Risikobeurteilung abgeleiteten Prüfeempfehlungen ermöglichen es den Apotheken, eine greifbare Vorstellung des notwendigen Prüfaufwands zu entwickeln und aus einer Vielzahl potentiell in Frage kommender Prüfmethode in Abhängigkeit von Risikoklasse und Darreichungsform eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode für das jeweilige Defekturarzneimittel auszuwählen. Natürlich sind die Apotheken hierbei nicht auf die in diesem Buch genannten Prüfmethode beschränkt. Andere geeignete Prüfmethode können selbstredend ebenfalls zum Einsatz kommen. Die nachfolgenden Ausführungen sollen es den Apotheken erleichtern, sich in die mögliche „Architektur“ eines risikobasierten Prüfkonzepths für Defekturarzneimittel einzudenken und dieses ihren individuellen Bedürfnissen anzupassen. Aus diesem Grund werden im zweiten Teil des Buches die verschiedenen Prüfmethode mit ihren möglichen Einsatzbereichen sowie ihren Vor- und Nachteilen im Detail erläutert.

Die Auswahl der in diesem Buch empfohlenen Prüfmethode und die Festlegung ihrer Anwendungsbereiche erfolgte in dem Bewusstsein, hierbei die Grenzen des statistisch bzw. wissenschaftlich Vertretbaren auszuloten. Dem geneigten Leser diene diese Tatsache als Indiz dafür, dass dieses Werk beseelt ist von dem Gedanken, den Aufwand der Defekturprüfung so gering wie möglich zu halten.

Wie der Europarat in einer Resolution aus dem Jahr 2011 zurecht feststellte, können industriell hergestellte Arzneimittel nicht alle individuellen Patientenbedürfnisse befriedigen, weshalb in Apotheken hergestellte Zubereitungen ein wichtiges Element der Arzneimittelversorgung in Europa darstellen. Damit die Apotheken diese unverzichtbare Aufgabe auch weiterhin erfüllen können, bedarf es jedoch geeigneter Rahmenbedingungen, die einen adäquaten Ausgleich schaffen zwischen Patienteninteresse einerseits und dem für Apotheken zumutbarem Aufwand andererseits. Ich hoffe mit diesem Buch hierzu einen Beitrag zu leisten und damit die Defektur in möglichst vielen Apotheken am Leben zu halten oder gar wiederzubeleben, auf dass sich das alte Sprichwort einmal mehr bewahrheitet: Totgesagte leben länger!

Großhabersdorf, im Frühjahr 2014

Dr. Andreas S. Ziegler

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V
--------------	---

TEIL A Risikobasiertes Stufenmodell

1	Rechtliche Grundlagen	3
1.1	Übersicht der rechtlichen Rahmenbedingungen	3
1.2	Rechtsbegriff „Defekturarzneimittel“	6
1.3	Zulassungsstatus von Defekturarzneimitteln	6
1.3.1	Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel	7
1.3.2	STADA-Präparate	7
1.3.3	Standardzulassungen	7
1.3.4	Homöopathische Fertigarzneimittel nach der Tausenderregel	8
1.3.5	Homöopathische Standardregistrierungen	8
1.3.6	Bulkware als Zwischen- oder Endprodukt	8
1.4	Arzneimittelrechtliche Verbote bei der Herstellung von Defekturarzneimitteln	9
1.5	Defektur-Dokumentation	9
1.5.1	Herstellungsanweisung	10
1.5.2	Herstellungsprotokoll	11
1.5.3	Prüfanweisung	12
1.5.4	Prüfprotokoll	12
1.5.5	Plausibilitätsprüfung	13
1.5.6	Papierlose Dokumentation	13
1.6	Kennzeichnung	14
1.6.1	Kennzeichnung von Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel	15
1.6.2	Kennzeichnung von STADA-Präparaten	20
1.6.3	Kennzeichnung von Standardzulassungen	21
1.6.4	Kennzeichnung von homöopathischen Defekturarzneimitteln	23
1.6.5	Kennzeichnung von Bulkware	23
1.7	Auslagerung der Defekturherstellung	23
1.7.1	Defekturherstellung und Herstellbetrieb	23
1.7.2	Defektur und Filialverbund	24
1.8	Auslagerung der Defekturprüfung	24
1.9	Abrechnung	25

2	Pharmazeutisch-regulatorisches Umfeld	26
2.1	Überblick	27
2.2	„Good Preparation Practices“-Guideline der PIC/S	29
2.2.1	Qualitätssicherung	30
2.2.2	Gute Zubereitungspraxis (GPP)	31
2.2.3	Qualitätskontrolle	31
2.3	Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats	31
2.4	Europäisches Arzneibuch und andere Pharmakopöen	33
2.5	Leitlinie „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“ der Bundesapothekerkammer (BAK)	35
3	Grundsätze zur Prüfung von Defekturarzneimitteln	42
3.1	Risikobeurteilung von offizinell hergestellten Arzneimitteln	43
3.1.1	Jährliche Produktionsmenge	44
3.1.2	Applikationsart und Darreichungsform	45
3.1.3	Inhärente Risiken des Wirkstoffs	47
3.1.4	Herstellungsprozess	67
3.1.5	Abgabe	68
3.1.6	Dokumentation der Risikobeurteilung	69
3.2	Risikobasiertes Stufenmodell für die analytische Endprüfung	71
3.2.1	Korrelation von Gesamtrisikoscore und analytischem Aufwand	72
3.3	Surrogatparameter-Konzept	77
3.4	Methoden-Auswahl	79
3.4.1	Feste Darreichungsformen	79
3.4.2	Flüssige Darreichungsformen	82
3.4.3	Halbfeste Darreichungsformen	84
3.4.4	Prüfung von Standardzulassungen	86
3.5	Festlegung von Soll- und Grenzwerten	87
3.5.1	Grundlagen für die Festlegung von Soll- bzw. Grenzwerten	87
3.5.2	Individuelle Erarbeitung von Soll- und Grenzwerten in der Apotheke	91
4	Prüfung steriler Defekturarzneimittel	94
4.1	Sterilitätsprüfung nach Arzneibuch	94
4.2	Parametrische Freigabe	95
4.2.1	Sterilisation im Endbehältnis	96
4.2.2	Aseptische Herstellung	97
4.3	Fazit	100

5	Probenahme	101
6	Organoleptische Prüfung	103
6.1	Organoleptische Prüfverfahren	104
6.1.1	Einfache beschreibende Prüfung	105
6.1.2	Paarweise Unterschiedsprüfung	105
6.2	Organoleptische Qualitätsmerkmale	105
6.2.1	Feste Darreichungsformen	108
6.2.2	Halbfeste Darreichungsformen	108
6.2.3	Flüssige Zubereitungen	109

TEIL B Prüfmethoden

7	Densitometrie	113
7.1	Einführung	113
7.2	Aussagekraft und Limitationen	114
7.3	Prüfung der Dichte mittels Pyknometer	115
7.3.1	Geräte	115
7.3.2	Methodenbeschreibung	118
7.3.3	Eignung	119
7.4	Prüfung der Dichte mittels Aräometer	119
7.4.1	Geräte	119
7.4.2	Methodenbeschreibung	122
7.4.3	Eignung	124
8	Dünnschichtchromatographie	125
8.1	Einführung	125
8.2	Aussagekraft und Limitationen	126
8.3	Dünnschichtchromatographie (Ph. Eur. 2.2.27)	129
8.3.1	Geräte	129
8.3.2	Methodenbeschreibung	134
8.3.3	Eignung	140
9	Extensometrie	142
9.1	Einführung	142
9.2	Aussagekraft und Limitationen	142
9.3	Prüfung der Spreitbarkeit mit dem Extensometer	143
9.3.1	Geräte	143
9.3.2	Methodenbeschreibung	146
9.3.3	Eignung	146

10	Fließverhalten	148
10.1	Einführung	148
10.2	Aussagekraft und Limitationen	149
10.2.1	Partikelgröße.....	149
10.2.2	Elektrostatische Aufladung.....	149
10.2.3	Feuchte.....	150
10.2.4	Zusatz von Fließverbesserern.....	150
10.3	Prüfung des Fließverhaltens im Ausflusstrichter (Rieseltrichter) (Ph. Eur. 2.9.16)	150
10.3.1	Geräte.....	150
10.3.2	Methodenbeschreibung.....	151
10.3.3	Eignung.....	153
10.4	Bestimmung des Schüttwinkels (Ph. Eur. 2.9.36)	155
10.4.1	Geräte.....	155
10.4.2	Methodenbeschreibung.....	156
10.4.3	Eignung.....	157
10.5	Bestimmung des Kompressibilitätsindex oder Hausner-Faktors (Ph. Eur. 2.9.36)	159
10.5.1	Methodenbeschreibung.....	159
10.5.2	Eignung.....	159
11	Gehaltsbestimmung	161
11.1	Einführung	161
11.2	Aussagekraft und Limitationen	162
11.3	Gehaltsbestimmung einzelner Wirkstoffe nach Ph. Eur.	163
11.3.1	Geräte.....	163
11.3.2	Methodenbeschreibung.....	164
11.3.3	Eignung.....	165
11.4	Gravimetrische Gehaltsbestimmung von Chloridionen	166
11.4.1	Geräte.....	166
11.4.2	Methodenbeschreibung.....	168
11.4.3	Eignung.....	168
11.5	Gravimetrische Gehaltsbestimmung von Sulfationen	168
11.5.1	Geräte.....	168
11.5.2	Methodenbeschreibung.....	168
11.5.3	Eignung.....	168

12	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	170
12.1	Einführung	170
12.2	Aussagekraft und Limitationen	172
12.3	Gleichförmigkeit der Masse (Ph. Eur. 2.9.5)	173
12.3.1	Geräte	173
12.3.2	Methodenbeschreibung	173
12.3.3	Eignung	174
12.4	Gleichförmigkeit des Gehalts (Ph. Eur. 2.9.6)	174
12.4.1	Geräte	174
12.4.2	Methodenbeschreibung	175
12.4.3	Eignung	175
12.5	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Ph. Eur. 2.9.40) ..	175
12.5.1	Geräte	175
12.5.2	Methodenbeschreibung	176
12.5.3	Eignung	176
12.6	Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehrdosenbehältnissen (Ph. Eur. 2.9.27)	178
12.6.1	Geräte	178
12.6.2	Methodenbeschreibung	178
12.6.3	Eignung	179
13	Grindometrie	180
13.1	Einführung	180
13.2	Geräte	180
13.3	Methodenbeschreibung	181
13.4	Aussagekraft und Limitationen	182
14	Identitätsprüfung von Wirkstoffen	184
14.1	Einführung	184
14.2	Aussagekraft und Limitationen	185
14.3	Identitätsprüfung einzelner Wirkstoffe nach Ph. Eur. bzw. anderen Regelwerken	186
14.3.1	Geräte	186
14.3.2	Methodenbeschreibung	187
14.3.3	Eignung	189

15	Konduktometrie	192
15.1	Einführung	192
15.2	Aussagekraft und Limitationen	193
15.3	Leitfähigkeitsmessung (Ph. Eur 2.2.38)	197
15.3.1	Geräte	197
15.3.2	Methodenbeschreibung	198
15.3.3	Eignung	199
16	Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	200
16.1	Einführung	200
16.2	Aussagekraft und Limitationen	202
16.3	Nahinfrarot-Spektroskopie (Ph. Eur. 2.2.40)	204
16.3.1	Geräte	204
16.3.2	Methodenbeschreibung	207
16.3.3	Eignung	213
17	Osmometrie (Tonizität)	216
17.1	Einführung	216
17.2	Aussagekraft und Limitationen	217
17.3	Osmometer-Methode (Ph. Eur. 2.2.35)	218
17.3.1	Geräte	218
17.3.2	Methodenbeschreibung	218
17.3.3	Eignung	221
17.4	Beckmann-Methode (nach ÖAB)	221
17.4.1	Geräte	221
17.4.2	Methodenbeschreibung	222
17.4.3	Eignung	224
18	Partikelgrößenbestimmung	226
18.1	Einführung	226
18.2	Aussagekraft und Limitationen	228
18.3	Mikroskopische Partikelgrößenbestimmung (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.37)	231
18.3.1	Geräte	231
18.3.2	Methodenbeschreibung	235
18.3.3	Eignung	239

18.4	Siebanalyse (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.12)	240
18.4.1	Geräte	240
18.4.2	Methodenbeschreibung	242
18.4.3	Eignung	243
19	Penetrometrie	245
19.1	Einführung	245
19.2	Geräte	246
19.3	Methodenbeschreibung	247
19.4	Aussagekraft und Limitationen	248
20	Phasenlage und Phasentrennung	250
20.1	Einführung	250
20.2	Aussagekraft und Limitationen	251
20.3	Prüfung der Phasenlage	252
20.3.1	Geräte	252
20.3.2	Methodenbeschreibung	252
20.3.3	Eignung	252
20.4	Phasentrennung im Zentrifugentest	253
20.4.1	Geräte	253
20.4.2	Methodenbeschreibung	253
20.4.3	Eignung	254
21	pH-Messung	256
21.1	Einführung	256
21.2	Aussagekraft und Limitationen	258
21.3	Indikatormethode (Ph. Eur. 2.2.4)	259
21.3.1	Geräte	259
21.3.2	Methodenbeschreibung	259
21.3.3	Eignung	260
21.4	Potentiometrische Methode (Ph. Eur. 2.2.3)	262
21.4.1	Geräte	262
21.4.2	Methodenbeschreibung	268
21.4.3	Eignung	269
22	Polarimetrie	272
22.1	Einführung	272
22.2	Aussagekraft und Limitationen	274

22.3	Optische Drehung (Ph. Eur. 2.2.7).....	275
22.3.1	Geräte und Methodenbeschreibung.....	275
22.3.2	Eignung.....	278
23	Refraktometrie.....	279
23.1	Einführung.....	279
23.2	Aussagekraft und Limitationen.....	281
23.3	Brechungsindex (Ph. Eur. 2.2.6).....	282
23.3.1	Geräte und Methodenbeschreibung.....	282
23.3.2	Eignung.....	284
24	Schütt- und Stampfdichte von Haufwerken.....	287
24.1	Einführung.....	287
24.2	Aussagekraft und Limitationen.....	288
24.3	Schütt- und Stampfdichte von Pulvern (Ph. Eur. 2.9.34).....	289
24.3.1	Geräte.....	289
24.3.2	Methodenbeschreibung.....	289
24.3.3	Eignung.....	291
25	Sedimentationsanalyse.....	293
25.1	Einführung.....	293
25.2	Aussagekraft und Limitationen.....	294
25.3	Sedimentationsanalyse nach Andreasen.....	295
25.3.1	Geräte.....	295
25.3.2	Methodenbeschreibung.....	296
25.3.3	Eignung.....	296
25.4	Sedimentvolumenanalyse im Messzylinder.....	298
25.4.1	Geräte.....	298
25.4.2	Methodenbeschreibung.....	298
25.4.3	Eignung.....	299
26	Verlesen von Teemischungen.....	301
26.1	Einführung.....	301
26.2	Aussagekraft und Limitationen.....	302
26.3	Verlesen von Teemischungen (nach DAC 2013).....	302
26.3.1	Geräte.....	302
26.3.2	Methodenbeschreibung.....	304
26.3.3	Eignung.....	305

27	Viskosimetrie	307
27.1	Einführung	307
27.2	Rheologische Grundbegriffe	308
27.3	Aussagekraft und Limitationen	313
27.3.1	Lösungen	313
27.3.2	Suspensionen	313
27.3.3	Emulsionen	313
27.3.4	Halbfeste Zubereitungen	314
27.3.5	Augensalben/-tropfen	314
27.4	Kapillarviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.9)	315
27.4.1	Geräte	315
27.4.2	Methodenbeschreibung	318
27.4.3	Eignung	319
27.5	Rotationsviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.10)	319
27.5.1	Geräte	319
27.5.2	Eignung	324
27.6	Kugelfallviskosimeter (Ph. Eur. 2.2.49)	324
27.6.1	Geräte	324
27.6.2	Methodenbeschreibung	324
27.6.3	Eignung	327
28	Wasseraufnahmevermögen	328
28.1	Einführung	328
28.2	Aussagekraft und Limitationen	328
28.3	Prüfung des Wasseraufnahmevermögen	330
28.3.1	Geräte	330
28.3.2	Methodenbeschreibung	330
28.3.3	Eignung	331
29	Zerfalls- und Erweichungszeit von Suppositorien	332
29.1	Einführung	332
29.2	Aussagekraft und Limitationen	333
29.3	Zerfallszeit von Suppositorien und Vaginalzäpfchen (Ph. Eur. 2.9.2)	334
29.3.1	Geräte	334
29.3.2	Methodenbeschreibung	334
29.3.3	Eignung	334

29.4	Erweichungszeit von lipophilen Suppositorien (Ph. Eur. 2.9.22) ..	335
29.4.1	Geräte.....	335
29.4.2	Methodenbeschreibung.....	336
29.4.3	Eignung.....	337

TEIL C Anhang

Literaturverzeichnis	341
Sachregister	347
Der Autor	355

Teil A

Risikobasiertes Stufenmodell

1	Rechtliche Grundlagen	3
2	Pharmazeutisch-regulatorisches Umfeld	26
3	Grundsätze zur Prüfung von Defekturarzneimitteln	42
4	Prüfung steriler Defekturarzneimittel	94
5	Probenahme	101
6	Organoleptische Prüfung	103



1 Rechtliche Grundlagen

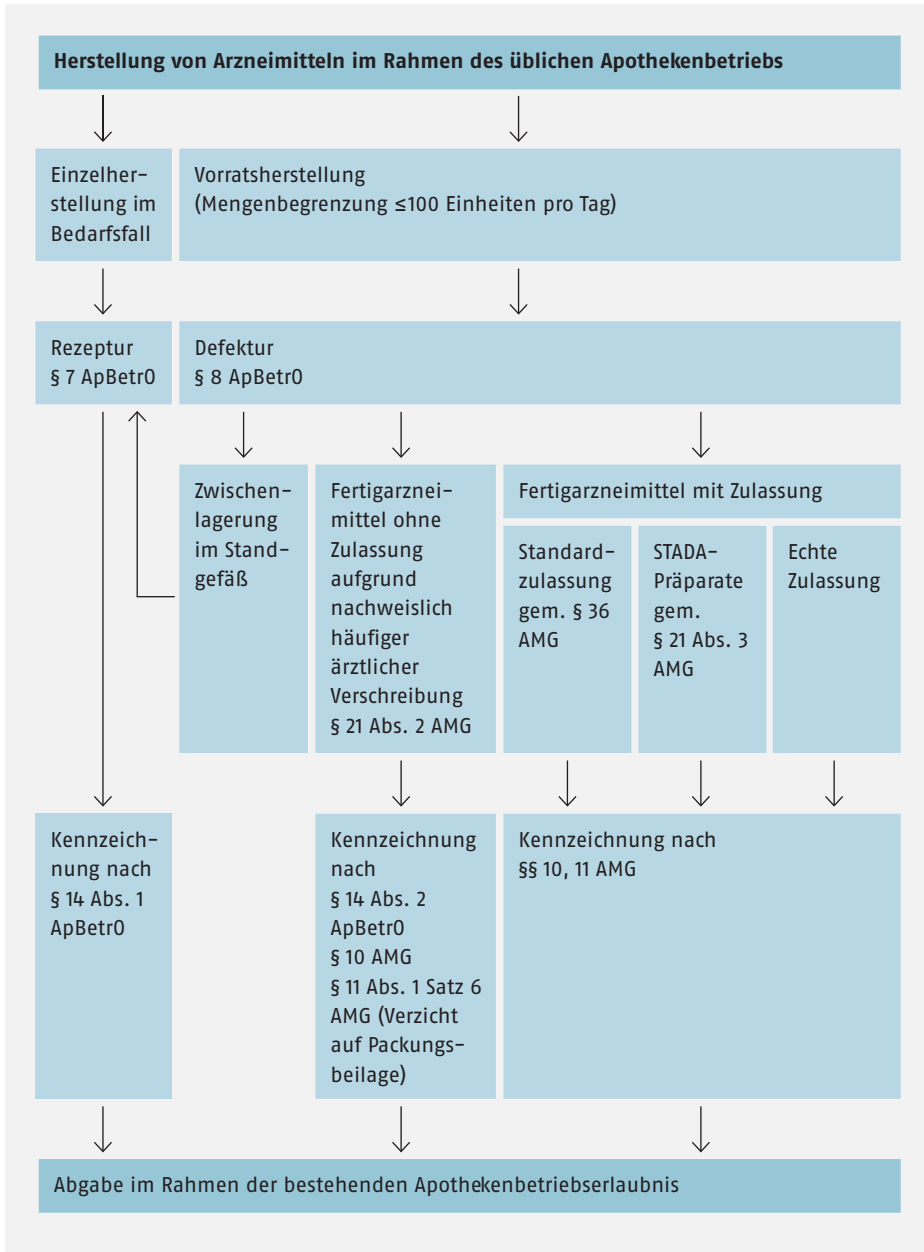
1.1 Übersicht der rechtlichen Rahmenbedingungen

1

Von entscheidender Bedeutung für die sinnvolle, praktikable sowie im Rahmen der Möglichkeiten auch wirtschaftliche Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke ist die kombinierte Ausschöpfung aller rechtlich zulässigen Herstellungsoptionen von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln. ◉ Abb. 1.1 liefert einen Überblick über entsprechende Möglichkeiten und einschlägige Rechtsgrundlagen.

Wie ◉ Abb. 1.1 so fokussieren auch die nachfolgenden Ausführungen, der Zielsetzung dieses Werkes entsprechend, auf die rechtlichen Rahmenbedingen der Defekturherstellung bzw., wo dies geboten erscheint, auf die Unterscheidung von Rezeptur und Defektur. Die Arzneimittelherstellung in Apotheken mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG wird aufgrund der geringen Anzahl von Apotheken, die eine solche Erlaubnis besitzen, nicht näher thematisiert.

Um die angemessene Qualität von defekturemäßig hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, sind die herstellende Apotheke sowie der für die Herstellung verantwortliche Apotheker einer Reihe von gesetzlichen Bestimmungen unterworfen. Vom Apotheken- und Arzneimittelrecht, über das Betäubungsmittel- und Gefahrstoffrecht bis hin zum Eichrecht und der Branntweinsteuerverordnung bildet eine Vielzahl rechtlicher Vorschriften den gesetzlichen Rahmen für die Defekturherstellung (Thoma 2013). Sie alle in Gänze vorzustellen, würde den Umfang dieses Werkes zwangsläufig sprengen. Im Folgenden soll daher lediglich auf die Vorschriften der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO 2012) und des Arzneimittelgesetzes (AMG 2013) eingegangen werden, die die Defekturherstellung in der Apotheke im engeren Sinne regeln und auf vielfältige Weise ineinandergreifen. Einen Überblick über die relevanten Paragraphen dieser beiden Rechtsvorschriften liefert ◻ Tab. 1.1. Die darin genannten Rechtsbegriffe werden nachfolgend im Sinne der jeweiligen Norm verwendet und können dort im Originalwortlaut nachgelesen werden.



• **Abb. 1.1** Rechtsgrundlagen für die Arzneimittelherstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs (nach Gebler, Kindl 2013)

▣ **Tab. 1.1** Für die Herstellung von Defekturarzneimitteln einschlägige Rechtsvorschriften in ApBetrO und AMG

	ApBetrO	AMG
Arzneimittelbegriff		§ 2
Definitionen		
Fertigarzneimittel		§ 4 Abs. 1
Herstellen		§ 4 Abs. 14
Qualität		§ 4 Abs. 15
Charge		§ 4 Abs. 16
Inverkehrbringen		§ 4 Abs. 17
Pharmazeutischer Unternehmer		§ 4 Abs. 18
Defekturarzneimittel	§ 1a Abs. 9	
Anforderungen an das Arzneimittel		
Verbot bedenklicher Arzneimittel		§ 5
Verbote zum Schutz der Täuschung		§ 8
Kennzeichnung der Behältnisse und äußere Umhüllungen	§ 14 Abs. 2 § 16 Abs. 2	§ 10 Abs. 1
Packungsbeilage	§ 14 Abs. 2	§ 11 Abs. 1 und 2
Zulassung der Arzneimittel		
Zulassungspflicht		§ 21
Ausnahmen von der Zulassungspflicht: Hunderterregel Standardzulassungen		§ 21 Abs. 2 Nr. 1 § 36
Lizenzherstellung (z. B. STADA-Präparate)		§ 21 Abs. 3
Herstellung von Arzneimitteln		
Ausgangsstoffe	§ 11	
Grundsätzliche Herstellungsvorschriften		§§ 13–19
Herstellungserlaubnis		§ 13
Rezepturherstellung	§ 7	
Defekturherstellung	§ 8	
Herstellung von Parenteralia	§ 35	

▣ **Tab. 1.1** Für die Herstellung von Defekturarzneimitteln einschlägige Rechtsvorschriften in ApBetrO und AMG (Fortsetzung)


	ApBetrO	AMG
Herstellung im Auftrag	§ 11a	
Ausnahme von der Herstellungserlaubnis für die Herstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs	§§ 6–10	§ 13 Abs. 2 Nr. 1
Aufbewahrung der Herstellungs- und Prüfdokumentation in Apotheken	§ 22 Abs. 1	
Papierlose Dokumentation	§ 22 Abs. 2	

1.2 Rechtsbegriff „Defekturarzneimittel“

Ein Defekturarzneimittel ist gemäß § 1a Abs. 9 ApBetrO ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes im Voraus und an einem Tag in bis zu 100 abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird (ApBetrO 2012). Da die Regelungen zur Herstellung von Defekturarzneimitteln in § 8 ApBetrO aber nur Anwendung finden, wenn auch tatsächlich Defekturarzneimittel hergestellt werden, ist es wichtig, zwischen der Herstellung von Defekturarzneimitteln und der Herstellung von mehreren patientenindividuell bestimmten Rezepturarzneimitteln zu unterscheiden. Während im ersten Fall die Herstellung im Voraus, d. h. vor der tatsächlichen Anforderung des Arzneimittels für einen noch nicht näher bestimmten Patienten erfolgt, ist im zweiten Fall der Empfänger des Arzneimittels zum Zeitpunkt der Herstellung bereits bekannt, da eine entsprechende Herstellungsanforderung (Rezept oder Kundenwunsch) vorliegt. Werden mehrere Rezepturarzneimittel, die im o. g. Sinne patientenindividuell bestimmt sind, in einem Vorgang hergestellt, gilt § 8 ApBetrO nicht. Stattdessen richtet sich die Herstellung nach § 7 ApBetrO, der für Rezepturarzneimittel einschlägig ist (Cyran, Rotta 2012).

Die defekturmäßige Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung ist grundsätzlich möglich. In diesem Fall sind neben den Anforderungen von § 8 ApBetrO die speziellen Vorgaben des § 35 ApBetrO zu beachten. Aufgrund der hohen Anforderungen dürfte eine solche Defekturherstellung aber die Ausnahme darstellen.

1.3 Zulassungsstatus von Defekturarzneimitteln

Wie aus  Abb. 1.1 hervorgeht, handelt es sich bei Defekturarzneimitteln entweder um Fertigarzneimittel oder um Nicht-Fertigarzneimittel, die im Voraus in einer vergleichbaren Menge als Zwischen- oder Endprodukt für eine spätere Weiterverarbeitung bzw. zum Abfüllen/Abpacken hergestellt werden. Der rechtliche Status von Defekturarzneimitteln kann also unterschiedlich sein. Während sich die Herstellung stets nach § 8 ApBetrO richtet, sind für die Frage des Zulassungsstatus bzw. des Inverkehrbringens ausschließlich die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) relevant.

1.3.1 Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel

Fertigarzneimittel sind nach § 21 AMG grundsätzlich zulassungspflichtig. Unter bestimmten Voraussetzungen können sie jedoch nach § 21 Abs. 2 AMG von der Zulassungspflicht ausgenommen sein. Bei Defekturarzneimitteln ist insbesondere § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG relevant. Demnach bedürfen 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 Apothekenbetriebs-erlaubnis bestimmt sind, keiner Zulassung. Diese Ausnahmeregelung ist exakt auf die in § 1a Abs. 9 ApBetrO definierte Defekturerstellung in der Apotheke zugeschnitten, sodass Defekturarzneimittel grundsätzlich von der Zulassungspflicht ausgenommen sind. Der geforderte Nachweis einer häufigen ärztlichen oder zahnärztlichen Verschreibung lässt sich durch die Sammlung von Rezeptkopien führen.

1.3.2 STADA-Präparate

Die Defekturerstellung kommt auch bei Fertigarzneimitteln in Betracht, für die ein pharmazeutischer Unternehmer nach § 21 Abs. 3 Satz 2 AMG eine Zulassung beantragt hat und die in Apotheken aufgrund einheitlicher Vorschriften hergestellt und unter einer einheitlichen Bezeichnung an Verbraucher abgegeben werden (z. B. sog. STADA-Präparate). Nach Abschluss eines Lizenzvertrags werden den Apotheken die Herstellungs- und Kennzeichnungsvorschriften sowie das Arzneimittel und das benötigte Verpackungsmaterial als Komplettpaket zur Verfügung gestellt. Eine eigene Zulassung durch die Apotheke ist nicht erforderlich. Die offizinelle Herstellung von STADA-Präparaten hat eine über 100-jährige, bis heute fortbestehende Tradition, allerdings ist die Anzahl der auf Basis einer STADA-Zulassung hergestellten Arzneimittel in den letzten Jahren stark rückläufig. Auch beschränken sich die in den Apotheken durchzuführenden Herstellungsschritte heute im Allgemeinen auf reine Abpack- und Kennzeichnungsvorgänge.

1.3.3 Standardzulassungen

Von der Zulassung freigestellt sind auch so genannte Standardzulassungen gem. § 36 AMG. Für die Defekturerstellung sind diese Standardzulassungen insbesondere deshalb interessant, weil hierfür kein Nachweis häufiger ärztlicher Verschreibungen gefordert wird, der ansonsten die Voraussetzung für eine Befreiung von der Zulassungspflicht darstellt (vgl. ► Kap. 1.3.1). In den Leitsätzen des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 36 AMG heißt es: „Mit der Festlegung offizieller Standards wird die ursprüngliche Idee der Arzneibücher wieder aufgenommen, durch die Veröffentlichung von Monographien für häufig gebrauchte Fertigarzneimittel den Verbrauchern und Patienten sowie den Angehörigen der Heilberufe einen Qualitätsstandard zu gewährleisten.“ Für jede einzelne Standardzulassung wurde eine Monographie erarbeitet, die den gleichen Kriterien entspricht, wie sie für die Zulassung aller Fertigarzneimittel gelten. Heute stehen etwa 280 Standardzulassungen zur Verfügung (Braun 2011). Ein großer Anteil davon sind Infusionslösungen und andere, insbesondere für die Herstellung in Krankenhausapotheken wichtige Arzneimittel. Erwähnenswert sind die variablen Mischungsverhältnisse der standardzulassenen Teerezepturen, da sie den Apotheken bei aller Standardisierung auch einen gewissen Gestaltungsspielraum zur Individualisierung bieten. Die Sammlung der Standardzulassungen wird laufend überarbeitet und erweitert. Eine Liste der aktuell gültigen

Monographien für Standardzulassungen ist auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu finden (www.bfarm.de).

Das Inverkehrbringen von standardzugelassenen Arzneimitteln muss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einmalig angezeigt werden (§ 67 Abs. 5 AMG). Seit 2012 existiert unter www.PharmNet.Bund.de die Online-Anwendung „Elektronische Standardzulassung“. Über das Internetportal erhalten die Nutzer von Standardzulassungen u. a. die Möglichkeit

- die Nutzung von Standardzulassungen,
- Änderungsmeldungen sowie
- die Beendigung des Inverkehrbringens

papierlos beim BfArM anzuzeigen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, den Stand der eigenen Standardzulassungen und die über das Portal angezeigten Änderungen darzustellen. Die Nutzung des Portals ist kostenfrei (BfArM 2013).

1.3.4 Homöopathische Fertigarzneimittel nach der Tausenderregel

Auch registrierungspflichtige homöopathische Arzneimittel nach § 38 Abs. 1 Satz 1 AMG können grundsätzlich defekturmäßig hergestellt und unter bestimmten Voraussetzungen ohne Registrierung in den Verkehr gebracht werden. Eine Zulassung ist nicht notwendig. Besondere Relevanz für die Defekturherstellung in der Apotheke hat § 38 Abs. 1 Satz 3 AMG. Danach bedarf es einer Registrierung nicht für homöopathische Arzneimittel, die von einem pharmazeutischen Unternehmer in Mengen bis zu 1 000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden, sofern nicht bestimmte Ausschlussstatbestände, die ebenfalls in § 38 Abs. 1 Satz 3 AMG genannt sind, vorliegen. Die Herstellung im Rahmen dieser Tausenderregelung bietet sich daher für Apotheken an. Allerdings sind hierbei die mengenmäßigen Defekturgrenzen zu beachten. Auch bei Inanspruchnahme der Tausenderregelung dürfen nicht mehr als 100 Stück in einem Herstellungsvorgang bzw. an einem Tag hergestellt werden (Cyran, Rotta 2012). Um die Tausenderregel bei der defekturmäßigen Herstellung von Homöopathika komplett auszuschöpfen sind demnach mindestens zehn Herstellungsvorgänge notwendig.

1.3.5 Homöopathische Standardregistrierungen

Auch homöopathische Arzneimittel, die über Standardregistrierungen nach § 39 Abs. 3 AMG von der Registrierung freigestellt sind (StandRegV 2007), dürfen defekturmäßig hergestellt und in den Verkehr gebracht werden. Die mengenmäßige Beschränkung (max. 100 am Tag) ist auch in diesem Fall einzuhalten. Würde diese überschritten, kann die Herstellung nicht mehr nach den Vorgaben des § 8 ApBetrO erfolgen, stattdessen wäre eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG notwendig.

1.3.6 Bulkware als Zwischen- oder Endprodukt

Als Defekturen gelten auch Nicht-Fertigarzneimittel, die in einer vergleichbaren Menge als Zwischen- oder Endprodukt für eine spätere Weiterverarbeitung oder zum Abfüllen/Abpacken im Voraus hergestellt werden (Rich, Kriessler 2012). Sie können als Ausgangsstoffe nach § 11 ApBetrO zur Herstellung von Rezeptur- oder anderen Defekturarzneimitteln verwendet werden. Auch in diesem Fall gilt grundsätzlich eine mengenmäßige Beschränkung, wobei es nicht immer ganz einfach ist, das Äquivalent zu 100 abgabefertigen Packungen festzulegen. Wird ein als Bulkware vorrätig gehaltenes Defekturarzneimittel

tel beispielsweise je nach Verordnung in 50-, 100- und 200-Gramm-Kruken abgefüllt und abgegeben, so stellt sich die Frage, welche Gebindegröße bei der Berechnung der Chargenobergrenze zu Grunde zu legen ist. Auch wenn der Bulk zu einem späteren Zeitpunkt weiterverarbeitet oder als Rezeptur abgefüllt wird, ist das zwischengelagerte Produkt als fertige Defektur anzusehen und unterliegt damit nach Auffassung der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD) der Prüfpflicht gem. § 8 ApBetrO (APD 2013).

1.4 Arzneimittelrechtliche Verbote bei der Herstellung von Defektur Arzneimitteln

Für defekturnmäßig hergestellte Arzneimittel gelten, wie für alle anderen Arzneimittel auch, die arzneimittelrechtlichen Verbote der §§ 5 und 8 AMG. Nach § 5 Abs. 1 AMG ist es untersagt, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen. Bedenklich sind nach § 5 Abs. 2 AMG Arzneimittel, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinaus gehen. Maßgebend für die Beurteilung eines Arzneimittels ist demnach der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Da diese laufend fortentwickelt werden, haben sich die für die unbedenkliche Beschaffenheit der Arzneimittel Verantwortlichen stets über den aktuellen Stand dieser Erkenntnisse zu unterrichten.

§ 8 AMG enthält Verbote zum Schutz vor Täuschung, darunter auch das Verbot, Arzneimittel herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind. Eine Minderung der Qualität ist insbesondere dann nicht unerheblich, wenn die Wirksamkeit des Arzneimittels so herabgesetzt ist, dass der Behandlungserfolg bei Beachtung der vorgeschriebenen Art der Anwendung nicht erwartet werden kann. Dies kann vor allem durch einen gegenüber der Norm verminderten oder erhöhten Gehalt an bestimmten Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, durch Verunreinigungen, durch Veränderungen in der Zusammensetzung oder durch Verderb (Überlagerung) verursacht worden sein. Insbesondere ist auch das Inverkehrbringen nach Ablauf des Verfallsdatums verboten (Cyran, Rotta 2012).

1.5 Defektur-Dokumentation

Grundsätzlich dienen die Dokumentationsvorschriften der Apothekenbetriebsordnung dem Nachweis aller für die Arzneimittelsicherheit wichtigen Prozesse. Dadurch wird die zuständige Behörde in die Lage versetzt, alle sicherheitsrelevanten Vorgänge innerhalb der Apotheke, ggf. auch retrospektiv, lückenlos zu überprüfen. Diesem Leitgedanken entsprechend ist auch die Herstellung und Prüfung von Defektur Arzneimitteln umfassend zu dokumentieren. Im Einzelnen schreibt § 8 ApBetrO die folgenden vier Dokumente vor:

- Herstellungsanweisung
- Herstellungsprotokoll
- Prüfanweisung
- Prüfprotokoll

Welchen konkreten Anforderungen die einzelnen Dokumente genügen müssen, wird in ►Kap. 1.5.1–1.5.4 näher ausgeführt. Grundsätzlich gilt: Die Angaben der Herstell- und Prüfdokumentation müssen klar und unmissverständlich sein. Der ursprüngliche Inhalt einer Eintragung darf daher nicht a posteriori unkenntlich gemacht werden. Nachträgliche Veränderungen oder Ergänzungen der Aufzeichnungen sind nicht grundsätzlich verboten. Sie müssen allerdings erkennen lassen, zu welchem Zeitpunkt sie der ursprünglichen Eintragung zugefügt wurden. In jedem Fall muss der genuine Eintrag lesbar bleiben, gleichgültig, ob er noch Bestand hat oder nicht. Dabei empfiehlt es sich, die vorgenommene Veränderung, Ergänzung oder Streichung mit dem Namenszeichen des hierfür Verantwortlichen zu bestätigen. Diese in § 22 Abs. 1 ApBetrO genannten Voraussetzungen müssen auch bei elektronischer („papierloser“) Aufzeichnung gewährleistet sein. Außerdem muss sichergestellt sein, dass die Daten während der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können. Bei einer Aufzeichnung und Aufbewahrung ausschließlich auf Datenträgern ist gem. § 22 Abs. 2 ApBetrO ein nach der Apothekenbetriebsordnung gefordertes Namenszeichen durch eine elektronische Signatur nach dem Signaturgesetz und eine eigenhändige Unterschrift durch eine qualifizierte elektronische Signatur nach dem Signaturgesetz zu ersetzen.

Laut § 22 Abs. 1 ApBetrO sind alle Aufzeichnungen über die Herstellung und Prüfung von Defekturarzneimitteln vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang, aufzubewahren. Soweit andere Vorschriften außerhalb der Apothekenbetriebsordnung längere Aufbewahrungsfristen für Aufzeichnungen vorschreiben, gehen diese den Regelungen in § 22 ApBetrO vor.

1.5.1 Herstellungsanweisung

Für die Herstellung von Defekturarzneimitteln bedarf es laut § 8 Abs. 1 ApBetrO einer schriftlichen Herstellungsanweisung, die allerdings nicht zwangsläufig in ausgedruckter Form vorliegen muss. Vielmehr ist auch eine elektronische Herstellungsanweisung möglich (vgl. ►Kap. 1.5.6). In diesem Fall muss die von § 8 Abs. 1 Satz ApBetrO geforderte (eigenhändige) Unterschrift eines Apothekers der Apotheke durch eine qualifizierte elektronische Signatur nach dem Signaturgesetz ersetzt werden. Eine „einfache“ oder eine „fortgeschrittene“ elektronische Signatur reichen nicht aus. Notwendig ist ferner die Erstellung der Herstellungsanweisung im Vorfeld. Sie darf also nicht während des Herstellungsvorgangs und erst recht nicht im Anschluss gefertigt werden.

Die Bezugnahme auf bekannte und allgemein anerkannte Vorschriften ist zulässig. Es muss aber sichergestellt sein, dass die Herstellungsanweisung insoweit aus sich verständlich ist und die Werke, auf die Bezug genommen wird, in der Apotheke auch entsprechend vorgehalten werden. Generell ist es jedoch zu vorzuziehen, auf entsprechende allgemein anerkannte pharmazeutische Regeln nicht nur Bezug zu nehmen, sondern diese – soweit von Bedeutung – zumindest auszugswise zu übernehmen, um auf diese Weise ein einheitliches Dokument zu generieren, das alle relevanten Daten enthält.

§ 8 Abs. 1 Satz 2 regelt die Mindestanforderungen an die Herstellungsanweisung. Demnach muss sie insbesondere Festlegungen treffen (weitere Angaben sind zulässig, ggf. sogar notwendig):

- zu den einzusetzenden Ausgangsstoffen, den primären Verpackungsmaterialien und den Ausrüstungsgegenständen,
- zu den technischen und organisatorischen Maßnahmen, um Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden, einschließlich der Vorbereitung des Arbeitsplatzes,
- zur Festlegung der einzelnen Arbeitsschritte, einschließlich der Sollwerte, und soweit durchführbar, von Inprozesskontrollen,
- zur Kennzeichnung, einschließlich des Herstellungsdatums und des Verfalldatums oder der Nachprüfung, und, soweit erforderlich, zu Lagerungsbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen sowie
- zur Freigabe zum Inverkehrbringen im Sinne von § 4 Abs. 17 des Arzneimittelgesetzes.

1.5.2 Herstellungsprotokoll

Für die Herstellung von Defekturarzneimitteln ist ein Herstellungsprotokoll anzufertigen. Im Herstellungsprotokoll ist die Herstellung gemäß der Herstellungsanweisung zum Zeitpunkt der Herstellung von der herstellenden Person zu dokumentieren. Das Herstellungsprotokoll muss die zugrunde liegende Herstellungsanweisung nennen. Aus ihm müssen sich alle wichtigen, die Herstellung betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen. Wie bei der Herstellung von Rezepturarzneimitteln müssen auch bei Defekturarzneimitteln die einzelnen Schritte der Herstellung protokolliert werden.

Laut § 8 Abs. 2 ApBetrO muss das Herstellungsprotokoll insbesondere folgende Angaben enthalten:

- das Herstellungsdatum und die Chargenbezeichnung,
- die eingesetzten Ausgangsstoffe sowie deren Einwaagen oder Abmessungen und deren Chargenbezeichnungen oder Prüfnummern,
- die Ergebnisse der Inprozesskontrollen,
- die Herstellungsparameter,
- die Gesamtausbeute und, soweit zutreffend, die Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen,
- das Verfalldatum oder das Nachtestdatum sowie
- die Unterschrift der Person, die das Arzneimittel hergestellt hat.

Im Anschluss muss ein Apotheker die Freigabe erteilen. Das Herstellungsprotokoll ist hierzu mit der Bestätigung eines Apothekers zu ergänzen, dass die angefertigten Arzneimittel der Herstellungsanweisung entsprechen (Freigabe). Da für die Bestätigung nicht ausdrücklich eine Unterschrift verlangt wird, ist wie bisher (vgl. BAK 2012) davon auszugehen, dass für die Freigabe ein Namenszeichen des verantwortlichen Apothekers ausreicht. Folglich genügt für die im Falle einer elektronischen Herstellung des Herstellungsprotokolls erforderliche Signatur die „einfache“ elektronische Signatur. Fraglich ist, was hinsichtlich der nach § 8 Abs. 2 Nr. 7 erforderlichen Unterschrift der herstellenden Person gilt, die nicht notwendigerweise mit dem die Freigabe erklärenden Apotheker identisch sein muss. Es wird die Auffassung vertreten, dass es für den Anwendungsbereich von § 22 Abs. 2 Satz 3 ApBetrO allein darauf ankommt, ob vom verantwortlichen Apotheker die eigenhändige Unterschrift verlangt wird oder ein Namenszeichen ausreicht. Bei der Freigabe hat der Apotheker die Ergebnisse der analytischen Prüfung, die im Prüfprotokoll dokumentiert sind, zu berücksichtigen.

1.5.3 Prüfanweisung

Die bei Rezepturen erlaubte organoleptische Prüfung ist bei Defekturen nicht ausreichend, da laut Bundesgesundheitsministerium nach heutigen Kriterien bei einer Arzneimittelherstellung, die über den Einzelfall hinausgeht, unter Sicherheitsaspekten nicht auf jegliche analytische Prüfung zur Feststellung der Qualität des hergestellten Endprodukts verzichtet werden kann (BMG 2012). Wie bei anderen Arzneimittelherstellern ist auch bei der Defekturherstellung in der Apotheke für jede Prüfung eine schriftliche Anweisung zu erstellen (Ziegler 2012). Für die Prüfung von Defekturarzneimitteln ist demnach eine Prüfvorschrift anzufertigen, die von einem Apotheker zu unterschreiben ist. Liegt die Prüfanweisung in rein elektronischer, nicht gedruckter Form vor, bedarf es einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz (Cyran, Rotta 2012). Die Prüfanweisung dient der Arzneimittelsicherheit und muss mindestens Angaben enthalten

- zur Probenentnahme,
- zur Prüfmethode,
- zur Art der Prüfung, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte.

Laut Amtlicher Begründung des Bundesgesundheitsministeriums zur Novellierung der Apothekenbetriebsordnung 2012 kann bei der Prüfanweisung auf bekannte, allgemein anerkannte Vorschriften Bezug genommen werden (BMG 2012).

1.5.4 Prüfprotokoll

Wie bei der Herstellung, so ist auch bei der Prüfung durch ein Protokoll nachzuweisen, dass die Vorgaben der Anweisung eingehalten bzw. umgesetzt wurden. Das Prüfprotokoll ist gem. § 8 Abs. 4 ApBetrO von der Person zu erstellen, die die Prüfung durchgeführt hat. Es muss folgende Mindestangaben erhalten:

- Bezeichnung des geprüften Defekturarzneimittels sowie dessen Chargenbezeichnung und/oder Herstellungsdatum
- Nennung der zugrunde liegenden Prüfanweisung
- Datum der Prüfung
- Prüfergebnis sowie ggf. dessen Bewertung
- Freigabe des Prüfergebnisses durch den verantwortlichen Apotheker, der die Prüfung durchgeführt oder beaufsichtigt hat

Grundsätzlich gilt: die Prüfung muss anhand des Prüfprotokolls vollständig nachvollziehbar sein. Eine pauschale Protokollierung, dass eine Prüfung erfolgt ist und keine Mängel festgestellt worden sind, genügt nicht. Hieraus ergibt sich möglicherweise die Notwendigkeit weitere Daten auf dem Prüfprotokoll festzuhalten. Ein Verzicht auf die analytische Prüfung ist im Gegensatz zu Rezepturarzneimitteln nicht möglich. Damit die Sicherheit gewährleistet wird, muss die Prüfung am Endprodukt erfolgen. Dessen Qualität muss festgestellt werden. Die Prüfung ist vom Apotheker jedenfalls zu beaufsichtigen. Nur der Apotheker ist dann zur Freigabe berechtigt. Eine Personenverschiedenheit zwischen herstellendem und prüfendem Apotheker oder zwischen dem Apotheker, der die Prüfungsanweisung unterschreibt, und dem Apotheker, der die Prüfungsanweisung unterschreibt, ist nicht notwendig. Das Prüfprotokoll ist wie auch sonst bei Prüfprotokollen vorgesehen (vgl. § 11 Abs. 2 Satz 4 und § 12 Abs. 2 Nr. 5 ApBetrO) von dem die Prüfung durchführenden oder beaufsichtigenden Apotheker mit einem Namenszeichen zu versehen.

1.5.5 Plausibilitätsprüfung

Während bei Rezepturarzneimitteln gem. § 7 Abs. 1b ApBetrO vor der Anfertigung zwingend eine Plausibilitätsprüfung durchzuführen ist, wird dies bei Defekturarzneimitteln in der Apothekenbetriebsordnung nicht explizit gefordert. Das bedeutet aber nicht, dass der Apotheker Defekturarzneimittel nicht unter galenischen Gesichtspunkten beurteilen muss (Kiefer 2012). Auf die Forderung einer Plausibilitätsprüfung für Defekturarzneimittel wurde verzichtet, weil die Herstellung entweder aufgrund validierter Rezepturformeln erfolgt (z. B. Standardzulassungen), für die die Plausibilität vorausgesetzt werden kann, oder aufgrund häufiger ärztlicher Verordnung und damit ursprünglich auf einer ärztlichen Rezepturanforderung basiert haben muss. Daraus ergibt sich, dass zumindest vor dem Erreichen der Defekturgrenze eine Plausibilitätsprüfung der Rezeptur stattgefunden haben muss (Preuschhof, Tisch 2012). Dies heißt jedoch nicht, dass ein Arzneimittel, das die Defekturgrenze einmal überschritten hat, keiner weiteren pharmazeutischen Bewertung mehr zu unterziehen ist. Vielmehr ergibt sich aus der Forderung des § 2a Abs. 1 ApBetrO, dass Arzneimittel nach Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt, geprüft und gelagert werden müssen, implizit die Notwendigkeit, die Plausibilität auch bei Defekturarzneimitteln in regelmäßigen Abständen erneut zu prüfen. Da der Erkenntnisstand von Wissenschaft und Forschung kontinuierlich voranschreitet (vgl. [Tab. 1.2](#)), ist es nicht statthaft, sich auch nach Jahren noch immer auf eine Plausibilitätsprüfung zu verlassen, die irgendwann vor dem Erreichen der Defekturgrenze für ein bestimmtes Arzneimittel erstellt wurde. Es kann daher sinnvoll sein, auch Defekturarzneimittel von Zeit zu Zeit einer Plausibilitätsprüfung zu unterziehen, um so zu gewährleisten, dass die Formulierung dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht.

■ **Tab. 1.2** Vergleich des plausibilitätsrelevanten, wissenschaftlichen Erkenntnisstands für die Jahre 2012 bzw. 2013 am Beispiel ausgewählter Wirkstoffprofile (Ziegler 2012a, 2013a)

	Rezeptierbarer pH-Bereich		Therapeutische Konzentration [%]	
	2012	2013	2012	2013
Clindamycinhydrochlorid	3–5	3–5	1–3	1–2
Hydrochinon	< 4	< 4	2–5	2–3
Milchsäure	3–4	1–8	5–10	5–10
Prednicarbat	4–10	3,5–5,5	0,25	0,25
Progesteron	Nicht bekannt	≤ 7	1–3	1–3
Trichloressigsäure	< 1	< 1	10–80	10–65

1.5.6 Papierlose Dokumentation

Die papierlose elektronische Dokumentation kann bei der Bewältigung des mit der Defekturherstellung einhergehenden Dokumentationsaufwandes und bei der Archivierung eine erhebliche Erleichterung darstellen. Die Apothekenbetriebsordnung sieht daher ausdrücklich vor, dass Aufzeichnungen auch auf Bild- oder Datenträgern vorgenommen und aufbewahrt werden können. Dies ist allerdings an gewisse Voraussetzungen