

## **18. Symposium**

**Herstellung in der Krankenhausapotheke**

**18. Januar 2019, Berlin**

**Defekturprüfung: Plausibilität abschätzen –  
Prüfungen reduzieren**

**Dr. Michael Hörnig  
DAC/NRF, Eschborn**

# Herstellung von Defekturarzneimitteln in öffentlichen und Krankenhaus-Apotheken

- Änderungen durch die ApBetrO 2012 hinsichtlich der Dokumentation und Freigabe der Defekturarzneimittel.
- Weiterhin heterogene Vorgehensweise der Apothekenüberwachung bei den Anforderungen an Defekturarzneimittel.
- Verunsicherung der Apotheken hinsichtlich der eigenen Umsetzung.
- Viele Apotheken stellen meist keine Defekturen mehr her, sondern ausschließlich Rezepturen.

# Problematik für Apotheken

- Die Regelungen des §8 ApBetrO gibt nicht die „normale“ Apothekenpraxis wieder → Stichwort „verlängerte Rezeptur“ im Vergleich zur Herstellung von bis zu 31.200 Packungen pro Jahr je Defekturarzneimittel (100 Stück x 6 Tage x 52 Wochen)

Stimmen aus der Praxis:

*„Weshalb soll ich bei der Herstellung von fünf bis zehn Einheiten für meinen Wochenbedarf die Defektur prüfen, wenn ich es bei der Rezeptur weglassen kann?“*

*„Weshalb sollte sich das Risiko im Vergleich zur [verlängerten] Rezeptur ändern?“*

*„... auch wenn die Defektur eigentlich organisatorisch und wirtschaftlich sinnvoll wäre!“*

# Unzureichende Laborausstattung in Apotheken

- Ist eine instrumentelle Geräteausstattung (inkl. Personal) in der Apotheke vorhanden, ist eine Endprüfung der Defekturen relativ problemlos möglich.
- Die Laborausstattungen variieren jedoch sehr stark, unabhängig davon, ob es sich um eine öffentliche oder Krankenhausapotheke handelt.
- Die Labore sind meist nach alter ApBetrO ausgestattet.
- Die wenigsten Apotheken haben eine erweiterte instrumentelle Ausstattung (HPLC, IR-Spektrometer, UV/Vis, usw.).
- Schätzung der vorhandenen instrumentellen Ausstattung (Instrumentelle zu normaler Ausstattung):
  - 25 % zu 75 % in der Krankenhaus-Apotheke
  - 10 % zu 90 % in der öffentlichen Apotheke

**Wie können nun weiterhin Defekturzneimittel in der Apotheke hergestellt werden?**

**Lösung: Risikobeurteilung und Optimierung der Herstellungsprozesse**

# Defektur Arzneimittel: Herstellung und Prüfung in der Apotheke



# Ausweitung der bestehenden gesetzlichen Regelungen mit dem Ziel der Minimierung des Prüfaufwands

- Konkrete Maßnahmen:
  - Die Plausibilitätsprüfung wird für das Defekturarzneimittel um eine Risikobewertung ergänzt, d.h. es wird neben der galenischen Kompatibilität auch das toxikologische und herstellungsbedingte Risiko beurteilt.
  - Die Arbeitsplatzvorbereitung und die Defekturherstellung werden optimiert.
  - Es werden in Abhängigkeit vom Risikopotential angemessene Prüfungen an der Zubereitung durchgeführt.

## ApBetrO §8 Defektur (alt)

- (1) Werden Arzneimittel im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im voraus in Chargengrößen bis zu hundert abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge an einem Tag hergestellt, so ist ein **Herstellungsprotokoll** anzufertigen, das mindestens zu enthalten hat
  1. die Bezeichnung und Darreichungsform,
  2. die Art, Menge, Qualität, Chargenbezeichnung oder Prüfnummer der verwendeten Ausgangsstoffe,
  3. die der Herstellung des Arzneimittels zugrundeliegenden Herstellungsvorschriften,
  4. das Herstellungsdatum oder die Chargenbezeichnung,
  5. das Verfalldatum,
  6. das Namenszeichen des für die Herstellung verantwortlichen Apothekers.
- (2) Verfahren, Umfang, Ergebnisse und Datum der Prüfung sind in einem Prüfprotokoll festzuhalten. In dem **Prüfprotokoll** hat der prüfende oder der die Prüfung beaufsichtigende Apotheker mit Datum und eigenhändiger Unterschrift zu bestätigen, daß das Arzneimittel geprüft worden ist und die erforderliche Qualität hat.
- (3) Von der Prüfung des Arzneimittels kann abgesehen werden, soweit die Qualität durch das Herstellungsverfahren gewährleistet ist. Wird von der Prüfung abgesehen, ist dies im Herstellungsprotokoll zu vermerken.

# DAC-Anlage J „Weitergehende Prüfung der Defekturarzneimittel“

## Risikobeurteilung durch den Apotheker

### A. Risikobeurteilung durchführen (mit Literaturangabe)

- Beurteilung der **Arzneimittelsicherheit** hinsichtlich der Dosierung, des toxikologischen Potenzials und der Wirkstärke  
Hilfsstoffe mit niedrigem → BtM oder CMR mit hohem Risiko
- **Applikationsart und Darreichungsform**  
Dermatika mit niedrigem → Injectibilia mit hohem Risiko
- **Sicherheit und Art des Herstellungsprozesses**  
Unsteriles Mischen mit niedrigem --> Aseptische Herstellung mit hohem Risiko
- Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung

# Risikobeurteilung durch den Apotheker (II)

## B. Auswahl der Prüfungen anhand des **risikobasierten Stufenmodells** der DAC-Anlage J

1. Niedriges Risiko → Analytische Merkmale bzw. galenische Parameter
2. Mittleres Risiko → Analytische Merkmale bzw. galenische Parameter + halbquantitative Bestimmung
3. Hohes Risiko → Qualitative und quantitative Bestimmung

## C. **Minimierung des Herstellungsrisikos** durch technische und organisatorische Maßnahmen → **Reduktion des Prüfumfangs**

## Beispiele für das Risiko gängiger Defekturen

- Niedriges Risiko: in der Regel Dermatika.
- Mittleres Risiko: BtM-Zubereitungen, wie Methadon-, Dronabinol- oder Morphin-haltige Lösungen.
- Hohes Risiko: Parenteralia und Zytostatika.  
Diese werden jedoch nicht vom §8 ApBetrO erfasst.
- Problematisch sind sehr starke Betäubungsmittel, wie Fentanyl-Nasensprays oder Inhalationslösungen, wie Carbachol-Lösung → Für diese Zubereitungen sollte eine externe Kontrolle vorgenommen werden oder es existiert eine eigene instrumentelle Analytik (HPLC oder ähnliches).

# Beispiel aus der Apothekenpraxis

## Ethanolhaltige Ethacridinlactat-Lösung 0,1 % (NRF 11.8.)

### Zusammensetzung (100 g)

Ethacridinlactat-Monohydrat	0,10 g
Ethanol 90 % (V/V)	20,0 g
Gereinigtes Wasser	79,9 g

## Risikomanagement Rivanol-Lösung 0,1% ethanolisch

Auf die Punktevergabe nach FMEA-Mustervorlagen wurde zunächst verzichtet, um die Freiheitsgrade nicht übermäßig zu beeinflussen.

Die Beurteilung erfolgt nach DAC-Anlage J.

### Bewertung technisches Risiko:

Niedriges Risiko. Auswahl und Prüfung der Ausgangsstoffe, Arbeitsplatzvorbereitung, Einwaage, Herstellungsanweisung und –protokoll einschließlich Inprozesskontrollen sind im QMS der Apotheke beschrieben. Mitarbeiter sind in der Herstellung geschult.

## Bewertung Risiko therapeutischer Einsatz:

### 1) Arzneimittelsicherheit

Ethacridinlactat: Dosierung 1,0 g, Pharmazeutische Qualität nach Ph.Eur. Der Wirkstoff liegt in einer Menge (1000 mg) pro Standardabgabemenge 1000 ml vor, der weit unter der über der LD50 (2300mg/kg) liegt. Für wässrige Ethacridinlactat-Lösung sind nach Fachinformation für Rivanol<sup>®</sup> Lösung 0,1% keine Vergiftungsfälle bekannt. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand besteht ein niedriges Risiko, es sind keine Risikokriterien erfüllt und das Gefährdungspotential für den Patienten ist sehr gering.

→niedriges Risiko

Ethanol 90%: Dosierung 200,0 g, Pharmazeutische Qualität nach Ph.Eur. Der Inhaltsstoff liegt in einer Menge vor, die bei oraler Aufnahme der Standardabgabemenge von 1000 ml bei Kindern zu unerwünschten Wirkungen führen kann. Da die hier vorliegende Rezeptur nur im Klinikbereich angewendet wird, kann eine versehentliche Einnahme durch Kinder ausgeschlossen werden.

→niedriges Risiko

Gereinigtes Wasser: Grundlage, Pharmazeutische Qualität nach DAC/NRF. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand besteht ein niedriges Risiko, es sind keine Risikokriterien erfüllt und das Gefährdungspotential für den Patienten ist sehr gering.

→niedriges Risiko

## 2) Applikationsart und Darreichungsform

Zubereitung zur lokalen Anwendung auf der Haut, unsteril.

→niedriges Risiko

## 3) Herstellungsprozess:

Mischen, unsterile Abfüllung.

→niedriges Risiko

## 4) Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung:

Chargengröße 2 Stück, jeden Monat.

→niedriges Risiko

### Beurteilung und Festlegung der Prüfmethode:

Nach Durchsicht der Beurteilung liegt ein niedriges Risiko vor. Es sind Risikofaktoren in geringem Ausmaß vorhanden. Das Gefährdungspotential für den Patientin ist gering.

Als Prüfungen werden analytische Merkmale empfohlen.

### Literaturstellen:

DAC-Anlage J

NRF 11.8.

Fachinformation Rivanol® 0,1% Lösung

Sicherheitsdatenblätter aller Inhaltsstoffe

### Durchgeführte Prüfungen

#### 1. Identität auf Ethacridinlactat

- Fluoreszenz

- Farbreaktion

#### 2. Dichtebestimmung

# Dokumentation des Defekturarzneimittels nach ApBetrO / nach DAC/NRF

## 1a. Herstellungsanweisung

- Beschreibung der Ausgangsmaterialien
- Beschreibung der Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen und der Vorbereitung des Arbeitsplatzes
- Festlegung der Arbeitsschritte, Inprozesskontrollen, der Kennzeichnung und des Verfalldatums

## 1b. Herstellungsprotokoll

- Rückverfolgbarkeit zu den Angaben der Herstellungsanweisung
- Dokumentation der Ergebnisse

## 2a. Prüfanweisung **und Risikobewertung**

- Angaben zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte **in Abhängigkeit zum risikobasierten Stufenmodell**

## 2b. Prüfprotokoll

- Dokumentation der Prüfergebnisse

## 3. Jeweils Freigabe durch Apotheker/in

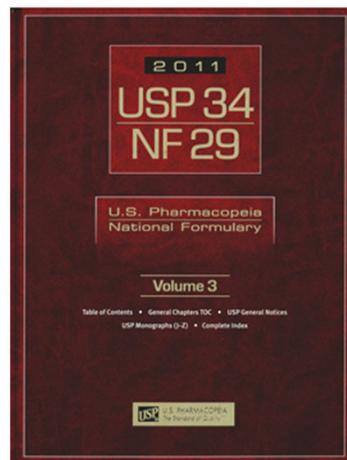
# Informationsquellen für die Risikobeurteilung

- ABDATA-Datenbank über Kassensystem
- DAC/NRF-Homepage
- Arzneibuch-Kommentar
- Fachinformationen der Fertigarzneimittel  
([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) --> DocCheck --> Beantragen, falls nötig)
- Sicherheitsdatenblätter der Inhaltsstoffe  
([www.merckchemicals.de](http://www.merckchemicals.de) und ähnliche Seiten)
- Arzneistoffprofile / Wirkstoffprofile
- Allgemeine Fachliteratur und –publikationen
- Elektronische Systeme zur Unterstützung



# Entwicklung von Prüfungen und Grenzwerte - Informationsquellen

- USP, BP, Ph. Helv.
- Standardzulassungen
- Aktuelle und alte Arzneibücher, DAC/NRF
- Fachpublikationen (KH-Pharmazie; DAZ; Ziegler)



# Rezepturhinweise von DAC/NRF

## Beispiel Amphotericin B

### DAC/NRF-REZEPTURHINWEIS

#### Amphotericin B

Stand: 21.05.2026

##### Inhaltsverzeichnis:

- 1 AUSGANGSSTOFF
  - Bezugsquelle
  - Rezepturkonzentrate
  - Stabilität
  - Verschreibungspflicht
- 2 PRÜFUNG
  - Einwaagekorrektur
  - Alternative Identifizierung nach DAC
  - Defekturnprüfung
- 3 ANWENDUNG
  - 3.1 NRF-Rezepturvorschriften und -Stammzubereitungen
  - 3.2 ANWENDUNG AM AUGE
    - Wirkung und Anwendung
    - Dosierung
    - Nutzen-Risiko-Beurteilung
    - Fertigarzneimittel und Bedarf für Rezepturarzneimittel
    - Flüssige Zubereitungen
      - Kolloidale Lösung auf Basis eines Fertigarzneimittel-Solubilisates
        - Inkompatibilitäten
        - Isotonisierung
        - Unkonservierte Augentropfen

#### Defekturnprüfung

Für Amphotericin B als Bestandteil eines Defekturnarzneimittels liegt noch keine vollständige Prüfanweisung vor. Vergleiche hierzu die Angaben in der [DAC-Anlage J](#)

Für die Einzelsubstanz kann jedoch nachfolgende Prüfvorschrift verwendet werden, die je nach Zusammensetzung der Zubereitung noch hinsichtlich der Konzentrationen der Untersuchungs- und Referenzlösungen sowie der Herstellung der Untersuchungslösung angepasst werden muss.

#### Einfache quantitative Bestimmung (im DAC/NRF-Laboratorium entwickelt)

##### Bestimmung mittels Dünnschichtchromatographie – Amphotericin B

Genauigkeit der Methode: ± 50 Prozent.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie ([DAC-Probe 11](#)).

*Untersuchungslösung:* 10 mg Substanz (bzw. die entsprechende Menge der Zubereitung) werden in 1,0 mL Dimethylsulfoxid R gelöst und mit Ethanol 96% R zu 10,0 mL ergänzt. ((Konzentration 1,0 mg/mL))

*Stammlösung für die Herstellung der Referenzlösungen I bis III:* 40 mg Amphotericin B werden in 5,0 mL Dimethylsulfoxid R gelöst. 4,0 mL dieser Lösung werden mit Methanol R zu 20,0 mL ergänzt. ((Konzentration 2,0 mg/mL = 200% der Untersuchungslösung))

*Referenzlösung I (150%):* 7,5 mL Stammlösung werden mit Methanol R zu 10,0 mL ergänzt. ((Konzentration 1,5 mg/mL))

*Referenzlösung II (100%):* 5,0 mL Stammlösung werden mit Methanol R zu 10,0 mL ergänzt. ((Konzentration 1,0 mg/mL))

*Referenzlösung I (50%):* 2,5 mL Stammlösung werden mit Methanol R zu 10,0 mL ergänzt. ((Konzentration 0,5 mg/mL))

##### Untersuchungsbedingungen

*Stationäre Phase:* DC-Platte mit Kieselgel F<sub>254</sub> R.

*Auftragevolumen:* je 5 µL Untersuchungslösung bzw. der Referenzlösungen I, II und III, punktförmig.

*Entwicklung:* 2-mal mit Zwischentrocknung.

1. *Fließmittel:* Methanol R. ((Laufzeit etwa 11 min))

2. *Fließmittel:* Mischung aus 60 Volumteilen 1-Butanol R, 25 Volumteilen Wasser R und 15 Volumteilen Essigsäure 99% R. ((Laufzeit etwa 50 min))

*Laufstrecke:* je 6 cm.

##### Detektion

Die Platte mit Anisaldehyd-Reagenz R besprüht und im Tageslicht ausgewertet.

Der Fleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in seiner Intensität und Ausdehnung dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung II und darf nicht stärker bzw. schwächer sein als der Fleck im Chromatogramm der Referenzlösungen I (150%) bzw. III (50%).

# Rezepturenfinder von DAC/NRF

## ADKA-Eintragungen, inklusive Analytik

**REZEPTURENFINDER**

**Benzydamin-Mundspülgel 0,15%**

Gel zur Anwendung in der Mundhöhle

**Zusammensetzung:**

Benzydaminhydrochlorid	0,3 g
Natriumhydrogencarbonat 	0,08 g
Saccharin-Natrium	0,2 g
Polysorbat 20 	1,0 g
Povidon 	20,0 g
Glycerol 85 % 	30,0 g
Hydroxyethylcelluloseschleim 5,2% 	60,0 g
Pfefferminzöl 	6 Tropfen
Lebensmittelfarbstoff grün 	4 Tropfen
Wasser für Injektionszwecke 	zu 200,0 g

Hinweise zu den Stoffen:  
Povidon : Handelsname: Povidon K 25

Aufbrauchfrist: 1 Woche

Hinweis: Hydrogel mit Konservierungsmittel  
Aufbrauchfrist: 1 Woche

Hinweis: Hydrogel mit Konservierungsmittel  
dennoch kurze Aufbrauchsfrist, da Anwendung bei immunsupprimierten Patienten

Quelle: ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

Klassifizierung:  Standardisierte bzw. geprüfte Rezepturformel

**Kommentare:**

Qualitätsprüfungen: Gehalt, Brechungsindex, Dichte und Viskosität

Gehaltsbestimmung:  
UV-VIS Spektrometrie bei 307 nm  
HPLC: bei 320 nm

Vorgehensweise bei der Gehaltsbestimmung richtet sich nach der Gelzusammensetzung: werden das ätherische Öl (Pfefferminzöl) und der Lebensmittelfarbstoff (E102) weggelassen, wie es in einigen Kliniken gehandhabt wird, ist die UV-VIS-Analytik mittels Standardkurvenverfahren (5 Konzentrationen: 0; 0,05; 0,10; 0,15; 0,20 mg/ml Benzydamin) beim Endprodukt möglich.  
Bei Herstellung des gefärbten und aromatisierten Gels empfiehlt sich die Analytik vor Zusatz beider Komponenten, da für die Standardkurve alle Wirk- und Hilfsstoffe enthalten sind (außer das Öl und der Farbstoff). 1 g Gel wird in 100 ml Wasser verdünnt (Leerwert: Wasser).

HPLC- Bestimmung:  
Zusätze (Farbstoff, ätherisches Öl) stören nicht  
Quelle: ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

Kennzahlen:  
Gehalt (UV-VIS; Standardkurvenverfahren bei 307 nm, lineare Regression): 1 g in 100 ml Wasser, Leerwert: Wasser  
Brechungsindex bei 20°C: 1,372  
Relative Dichte (g/cm<sup>3</sup>) bei 20°C: 1,058  
Viskosität (mPa \*s) bei 20°C: 408,8

Alle beschriebenen Qualitätsparameter lassen sich einfach und präzise bestimmen. Die UV-VIS- Analytik ist der Bestimmung mittels HPLC gleichwertig.  
Eine defekturemäßige Herstellung alkoholfreier Benzydamin-Zubereitungen ist empfehlenswert, da die Qualitätskontrolle mit einfachen analytischen Methoden möglich ist.  
Quelle: ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

Quelle- Zusatz:  
Zentralapotheke des Zentralklinikums Suhl GmbH  
Albert-Schweitzer-Str. 2  
98527 Suhl

Literatur:  
Keiner D, Krüger L. Analytik Benzydamin-haltiger Zubereitungen. Krankenhauspharmazie 2013; 34: 21  
und Krankenhauspharmazie 2008; 29: 93-94  
Quelle: ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

# pharma4u - Labor+



**DAC NRF** **Risikobeurteilung Defektor** **pharma4u**  
modifiziert nach DAC/NRF und Europarat-Resolution CM/Res (2016)1  
Lizenziert für die ausschließliche Nutzung durch, DAC/NRF, 65760 Eschborn

---

**1. Defektor**

Defektorname: NRF 11.8. Ethanolhaltige Ethacridinlactat-Monohydrat-Lösung 0,1 %  
Defektor-Art: Abgabefertige Arzneimittel  
Defektor-Nr.: 20181011

Bezeichnung der Risikobeurteilung (optional):  Nummer (optional):

Bestandteile	Menge	Konzentration
Ethacridinlactat-Monohydrat	0,20 g	0,1000%
Ethanol 90% (V/V)	40,00 g	20,0000%
Gereinigtes Wasser	159,80 g	79,9000%
Gesamtmenge:	200,00 g	

Applikationsart: Dermal  
Darreichungsform: Lösung  
Anzahl (Einheiten des Defektor-AM): 2 Einheiten

---

**2. Ergebnis Risikobeurteilung**

Risiko-Punkte: 13 (Spanne: 10 - 30)

1 Klasse-1-Defektor "(Sehr) niedriges Risiko" ⓘ  
2 Klasse-2-Defektor "Mittleres Risiko" ⓘ  
3 Klasse-3-Defektor "Hohes Risiko" ⓘ

**Nächster Schritt**

---

**3. Ergebnis / Anpassung Risikobeurteilung** ⓘ

**4. Empfohlene Prüfmethoden (Art)** ⓘ

**5. Weitere Prüfmethoden** (optional)

**6. Freigabe und Dokumentation**

Labor+ 1.3.1

# Angemessene Qualitätskontrolle von Defekturarzneimitteln

# Geräte- und Reagenziensatz des DAC/NRF für die Eingangsprüfung (Prüfung auf Identität) zur Nutzung in der Defekturanalytik

Beschrieben ist eine Basisausstattung an Laborgeräten und ein Reagenziensatz für die Durchführung der Alternativen Identifizierung nach DAC/NRF

Für Defekturanalytik IST beispielsweise nutzbar:

- Büretten
- DC-Ausrüstung
- Dichte-Bestimmung
- Normaltropfenzähler
- Feinwaage
- Refraktometer
- Wasserbad

**Bei der Entwicklung von Defektur-  
Prüfanweisungen im DAC/NRF orientieren  
wir uns an dieser Grundausstattung**

# Instrumentelle Analytik

## HPLC und UV/Vis als Alternative

### HPLC



[www.knauer.de](http://www.knauer.de)

### UV/Vis-Spektroskopie



[www.vwr.de](http://www.vwr.de)

### Quantitative IR-Spektroskopie



[www.bruker.de](http://www.bruker.de)

Preise von 4.000,-  
bis 18.500,- Euro

# Beispiele für Prüfungen von unterschiedlichen Darreichungsformen

Darreichungsform	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko (+ Prüfungen für niedriges Risiko)
Dermatika	Aussehen, DC, Emulgatortyp, Homogenität, pH-Wert, Spreitbarkeit, Trocknungsverlust	Halbquantitative DC, Titration, (UV/Vis)
Kapseln	DC, Gleichförmigkeit der Masse (nach NRF), pH-Wert einer Prüflösung	Halbquantitative DC, (UV/Vis)
Lösungen	Aussehen, pH-Wert, Brechungsindex, Nasschemische und/oder Fällungs- Reaktionen, Tropfenmasse, DC	Halbquantitative DC, Titration, (UV/Vis)
Pulver-Mischungen	Aussehen, Schüttdichte, pH-Wert, nasschemische und Fällungsreaktionen, DC	Halbquantitative DC, (UV/Vis)
Teemischungen	Vereinfachtes Herstellungsprotokoll	Einwaagenkontrolle
Zäpfchen	Aussehen, Gleichförmigkeit, DC	Halbquantitative DC, (UV/Vis)

# Galenische Parameter

Parameter	Messung	Bemerkungen
Homogenität	Organoleptisch / Mikroskop	Aussage über die galenische Stabilität möglich Bei Kristallwachstum ist die Zubereitung auf Plausibilität zu prüfen. Die Lagerbedingungen oder das Packmittel (Verdunstung) könnten mangelhaft sein.
Phasentrennung	Organoleptisch	Aussage über die galenische Stabilität möglich
Spreitbarkeit	Zwei Glasscheiben + Gewicht	Teilweise Aussage über die galenische Stabilität möglich
Spezifische Tropfenmasse	Normaltropfenzähler	Kontrolle der richtigen Einwaage Unspezifischer, jedoch wertvoller Qualitätsparameter
Farbe	Organoleptisch	Das Aussehen ist ein charakteristisches Merkmal
Geruch	Organoleptisch	Der Geruch bzw. die Geruchlosigkeit ist ein charakteristisches Merkmal
Gleichförmigkeit der Masse	Waage	Aussage über die Massenverteilung möglich. Bei ordnungsgemäßer Herstellung ist ein gleichmäßiger Gehalt garantiert

# Chemisch-physikalische Parameter

Parameter	Messung	Bemerkung
Farbe	Organoleptisch	Änderungen sind ein Indiz auf chemische Veränderungen
Geruch	Organoleptisch	Änderungen sind ein Indiz auf chemische / mikrobiologische Veränderungen
Dichte	Volumetrische Messung / Waage	Kontrolle der richtigen Einwaage Rückschlüsse auf Gehalt möglich
Brechungsindex	Refraktometer	Bei Abweichungen ein Indiz auf chemische Instabilität oder falsche Einwaage
Dünnschichtchromatographie	DC-Ausstattung	Identifizierung / halbquantitative Aussage möglich. Bei Abweichungen ein Indiz auf chemische Instabilität oder falsche Einwaage
Nasschemische Reaktionen	Reagenzglas; organoleptisch	Meist nur Prüfung auf Identität. Änderungen sind ein Indiz auf chemische Veränderungen
Gehalt	Titration mit Bürette	Quantitative Aussage möglich. Bei Abweichungen ein Indiz auf chemische Instabilität oder falsche Einwaage
Trocknungsverlust	Trockenschrank	Unspezifischer, jedoch wertvoller Qualitätsparameter

# Inprozeßprüfung als Defekturprüfung

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent 1

## Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

### 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

### 2 Darreichungsform

Augentropfen

### 3 Zusammensetzung

Atropinsulfat 1 H <sub>2</sub> O	2,00 g
Borsäure	1,36 g
2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)	2 mg
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

### 4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Atropinsulfat, Borsäure und Thiomersal werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird unter aseptischen Bedingungen durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen sterilen Behältnisse filtriert.

### 5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,001 bis 1,020 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,336 bis 1,340 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.): 4,0 bis 5,5.

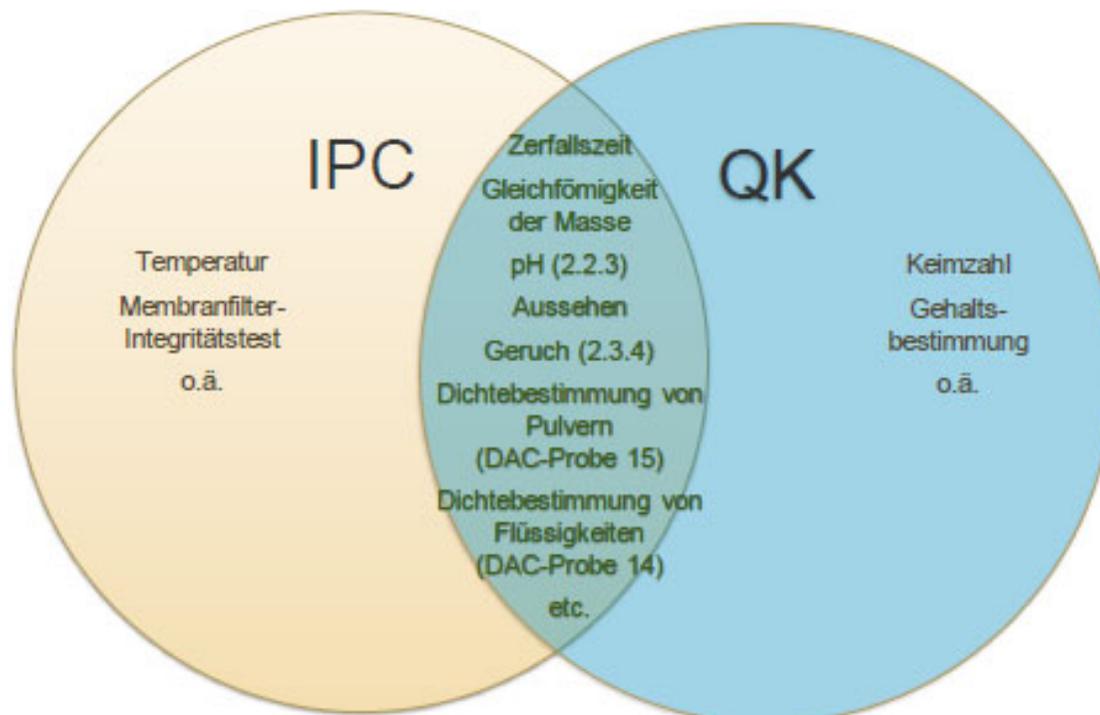
### 6 Eigenschaften und Prüfungen

#### 6.1 Ausgangsstoffe

##### 6.1.1 2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)

C9H9HgNaO2S M, 404,8

Die Substanz enthält mindestens 97,0 und höchstens 101,0 Prozent C9H9HgNaO2S (404,8), entsprechend mindestens 48,07 und höchstens 50,05 Prozent Hg (200,6), berechnet auf die getrocknete Substanz.



## Dronabinol-Kapseln (NRF 22.7.)

Nach Erstarrung der Fettschmelze in den Kapselunterteilen werden die Kapseln fest verschlossen. Eventuelle Fettmassenreste an der Kapseloberfläche werden mit einem Zellstofftuch entfernt.

*Inprozessprüfung: Die verschlossenen Kapseln müssen gleichmäßig aussehen. Auf der Kapseloberfläche dürfen keine Fettmassenreste zu erkennen sein. Die Gleichförmigkeit der Masse kann nach den Angaben unter „Herstellungstechnik und Abfüllung“ in den Pharmazeutischen Erläuterungen geprüft werden. Stufe 1: Die durchschnittliche Kapselfüllung darf nicht um mehr als 5% vom Wert  $m_K = 430 \text{ mg}$  abweichen. Auch die Einzelabweichungen müssen begrenzt sein, sind sie zu groß, wird nach Stufe 2 an einem größeren Muster geprüft.*

Gleichförmigkeit der Masse. Hier als Inprozessprüfung. Die Methode eignet sich jedoch auch als Endprüfung. Weitere Information in der Vorschrift

---

## Coffeincitrat-Lösung (NRF 3.1.)

Coffeincitrat-Lösung 20mg/ml hat etwa pH 4,5 und etwa die Dichte  $\rho = 1,0 \text{ g/ml}$ . Deshalb besteht zwischen der Wirkstoffdosierung in Masse- und Volumenteilen kein relevanter Unterschied.

Diese Informationen finden sich meist bei den ergänzenden Informationen der Vorschrift

# Anpassung von Identitätsprüfungen für die Endprüfung der Defekturen

Minoxidil (Alt. Ident.) --> Minoxidil-Haarspiritus 2 % / 5 % (NRF 11.121.)

## Minoxidil

**Aussehen:** weißes bis fast weißes, kristallines Pulver.

### Dünnschichtchromatographie (DAC-Probe 11)

**Untersuchungslösung:** 5 mg Substanz werden in 5 mL Methanol R gelöst.

**Referenzlösung:** 5 mg Minoxidil, dessen Identität bekannt ist, werden in 5 mL Methanol R gelöst.

### Untersuchungsbedingungen

**Stationäre Phase:** DC-Platte mit Kieselgel F<sub>254</sub> R.

**Auftragevolumen:** je 2 µL, punktförmig.

**Fließmittel:** Mischung aus 99 Volumteilen Methanol R und einem Volumteil konzentrierter Ammoniak-Lösung R.

**Laufstrecke:** 6 cm.

### Detektion und Auswertung

Die Platte wird an der Luft getrocknet und im UV 254 ausgewertet. In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung tritt im

mittleren Drittel jeweils ein Fleck mit dem gleichen R<sub>f</sub>-Wert und der gleichen Intensität auf.

**Farbreaktion:** Die Lösung von 10 mg Substanz in 1 mL Methanol R wird mit 0,1 mL Kupfer(II)-sulfat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine grüne Färbung, die nach Zusatz von 0,1 mL verdünnter Salzsäure R in Hellgrün übergeht.

### 2-prozentige Zubereitung:

**UL:** 250 mg Zubereitung werden in 5 mL Methanol R suspendiert,

**RL:** Bleibt gleich

**RL (50 %):** 2,5 mg Minoxidil werden in 5 mL Methanol gelöst.

**RL (150%):** 7,5 mg Minoxidil werden in 5 mL Methanol gelöst.

### 5-prozentige Zubereitung:

**UL:** 100 mg Zubereitung werden in 5 mL Methanol R suspendiert,

**RL:** Bleibt gleich

**RL (50 %):** 2,5 mg Minoxidil werden in 5 mL Methanol gelöst.

**RL (150%):** 7,5 mg Minoxidil werden in 5 mL Methanol gelöst.

Der nasschemische Nachweis des Minoxidils kann in der Zubereitung funktionieren, muss es aber nicht --> Testen

# Festlegung von Grenzwerten - Beispiele

Parameter	Grenzwert/Beurteilung	Parameter	Grenzwert
Brechungsindex	$\pm 0,01$ Einheiten	Homogenität	Verteilung gleichmäßig: Ja/Nein
DC	Identität: Ja/Nein; Halbquantitativ: $\pm 10-50\%$	Phasentrennung	Phasentrennung vorhanden: Zusammensetzung/ Herstellung prüfen
Dichte	$\pm 0,1$ Einheiten	Spreitbarkeit	$\pm 10\%$ Abweichung vom Mittelwert
Farbe	Farbe beschreiben. Farbwechsel vorhanden: Instabilität	Titration	$\pm 5-10\%$
Geruch	Geruch beschreiben. Änderung: Instabilität	Trocknungsverlust	Min.-/Max.-Werte
Gleichförmigkeit der Masse	$\pm 10\%$	Spezifische Tropfenmasse	$\pm 10\%$ Abweichung vom Mittelwert

# Ergebnisse der Prüfungen für einige DAC/NRF-Defekturazneimittel

	7.2 0,1/0,2%	7.14.	11.1. 15%	11.1. 20%	11.24. 15%	11.24. 20%	11.132. 15%	11.132. 20%	29.1. 5 mg/mL	29.1 10 mg/mL
<b>pH-Wert</b>	5,5 – 6,5	6,0 – 7,0	0,9 – 1,5	0,5 – 1,0	1,8 – 2,2	1,5 – 1,9	2,0 – 2,3	1,7 – 2,0	4,5 – 5,0	4,5 – 5,0
<b>Dichte</b>	1,09 – 1,10	1,02 – 1,06	0,90 – 0,94	0,93 – 0,97	1,07 – 1,13	1,10 – 1,16	1,07 – 1,13	1,11 – 1,13	1,08 – 1,12	1,08 – 1,12
<b>Brechungsindex</b>	1,371 – 1,375	1,390 – 1,394	1,392 – 1,396	1,399 – 1,403	1,364 – 1,368	1,372 – 1,376	1,359 – 1,363	1,367 – 1,371	1,378 – 1,380	1,378 – 1,380
<b>ST</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	23,5 – 29,0	31 – 37
<b>NC</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>DC</b>	✓	✓	-	-	-	-	-	-	✓	✓
<b>Titration</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>HPLC</b>	✓	✓	-	-	-	-	-	-	✓	✓

7.2.: Chlorhexidindigluconat-Mundspüllösung 0,1 % / 0,2 %

7.14.: Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5 % mit Lidocain und Dexpanthenol

11.1.: 2-Propanolhaltige Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Lösung 15 % / 20 %

11.24.: Hydrophiles Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel 15 % / 20 %

11.132.: Viskose Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Lösung 15 % / 20 %

29.1.: Methadonhydrochlorid-Lösung 5 und 10 mg/mL

ST: Spezifische Tropfenmasse

NC: Nasschemie

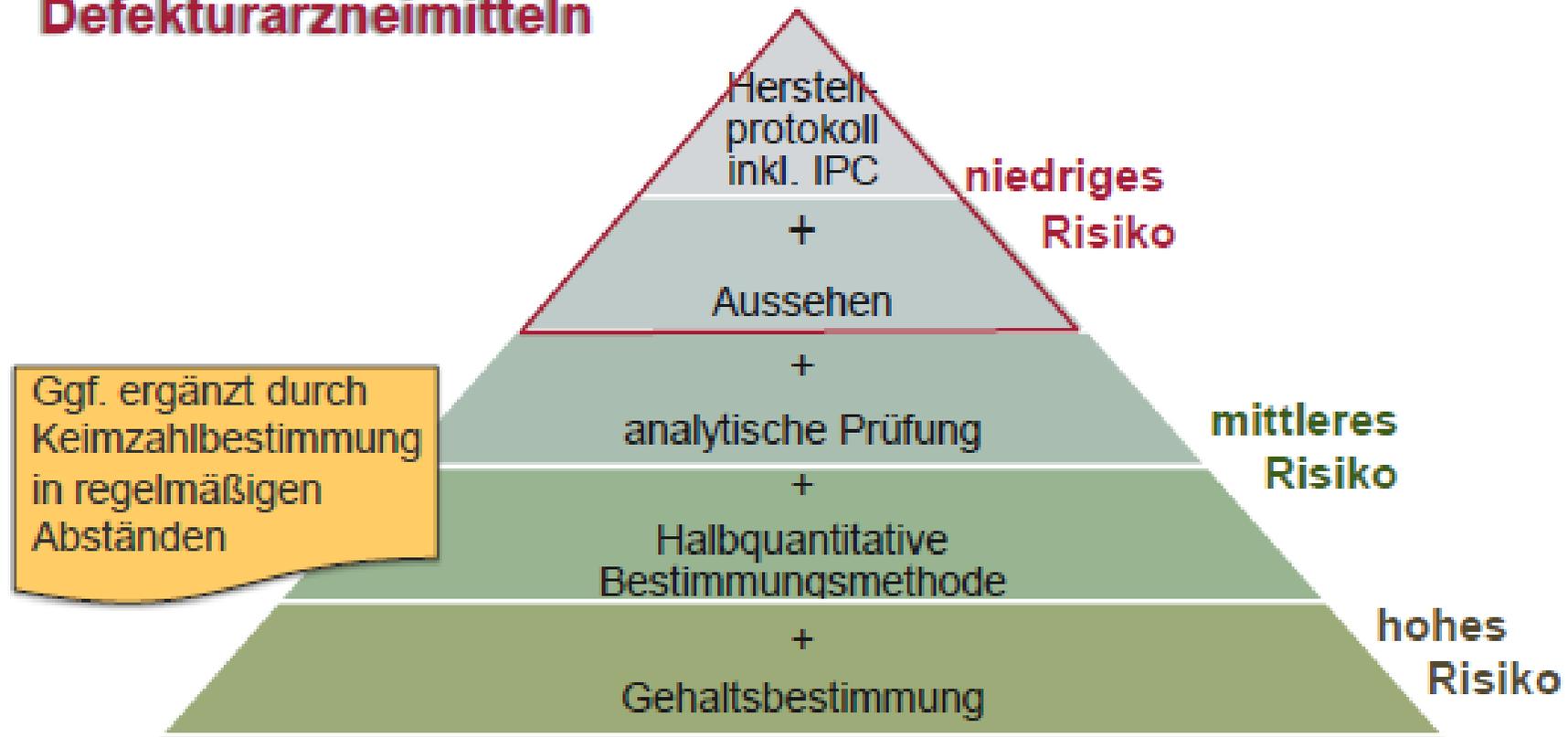
## Bisher keine UV/Vis- und qIR-Methoden im DAC/NRF

# Die Reduzierung der Prüfungen ist das Ziel, nicht eine ausufernde Analytik!

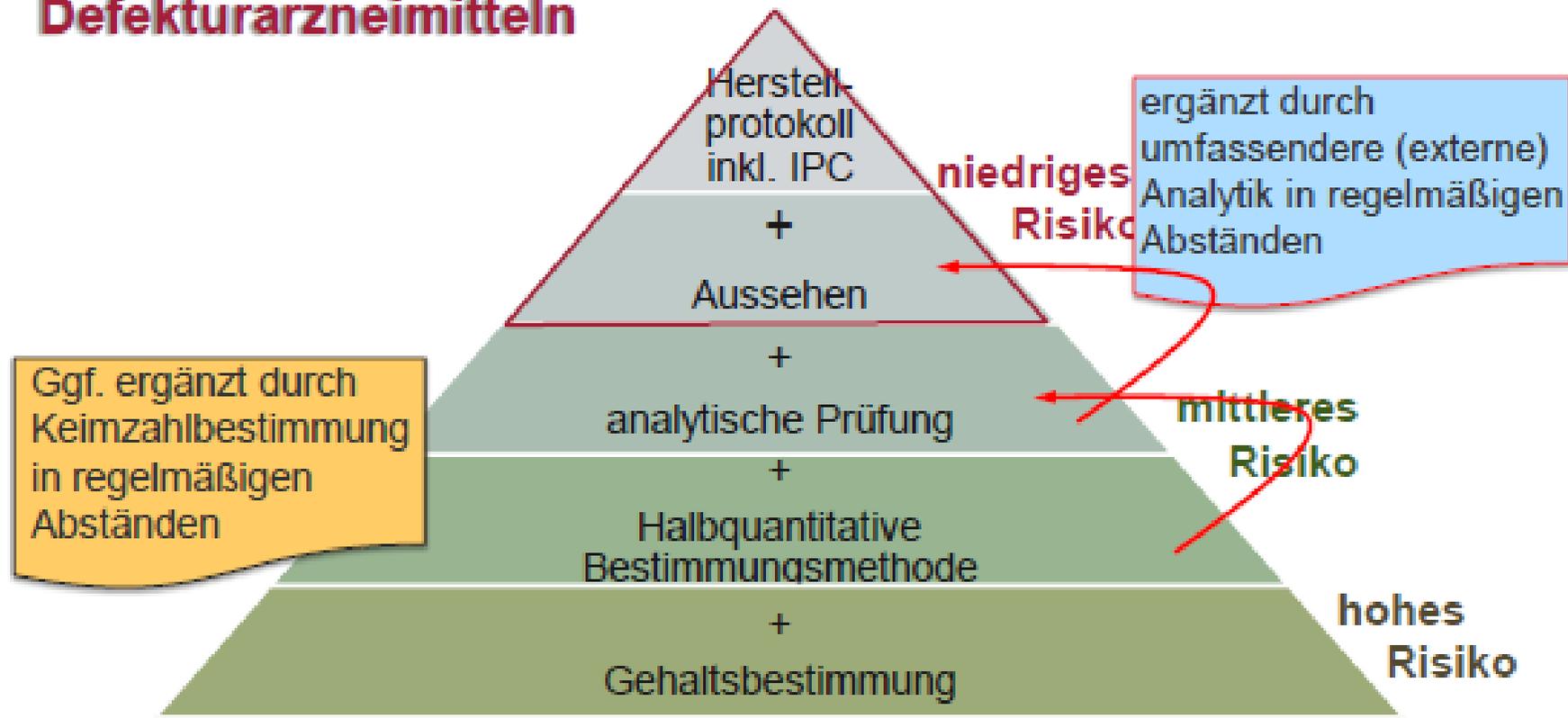
Voraussetzung für eine Minimierung des Prüfaufwands ist:

1. Das Risiko für den Patienten muss erkannt und bestimmt werden → Risikobeurteilung der Zubereitung.
2. Die Herstellungsprozesse müssen nachweisbar verbessert werden.
3. Kontinuierliche Überarbeitung der Verfahrensanweisung des QMS und Dokumentation der durchgeführten Verbesserungen in den Verfahrensanweisungen.

## Risikobasiertes Stufenmodell zur Freigabe von Defekturarzneimitteln



## Flexibles risikobasiertes Stufenmodell zur Freigabe von Defekturarzneimitteln



# Wie kann das technische Risiko bei der Herstellung minimiert werden?

1. Dokumentation der Arbeitsplatzvorbereitung, d.h. die Bereitstellung der Ausgangsstoffe und Packmittel (Vier-Augen-Prinzip, Foto aufnehmen?)
2. Verhinderung von Kreuzkontaminationen (einzelne Spatel, Löffel, ausreichend Platz)
3. 2-Waagen-Technik bei der Einwaage mit automatischer Protokollierung

Waage 1: Rückwägung der Wägeunterlage nach Feineinwaage

Waage 2: Kontrolle der aufsummierten Mengen im Endbehältnis

4. Aussagekräftige Inprozesskontrollen
5. Hinreichende, analytische Prüfung(en) zur Freigabe

## Wiederholung: Konkrete Vorgehensweise in der Apotheke

1. Planung der Herstellung und Prüfung  
(auf [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de) und in Fachpublikationen informieren)
2. Risikobeurteilung der Zubereitung  
(Fachinformationen, ABDA-Datenbank, DAC/NRF, Fachpublikationen, digitale Helfer)
3. Planung der Inprozeß- und Endprüfungen  
(Beispiele aus Monographien, DAC/NRF, Fachliteratur (bspw. Standardzulassungen))
4. Herstellung des Defekturarzneimittels mit Inprozeßkontrollen
5. Abfüllung der Zubereitung
6. Durchführung der Endprüfung(en)
7. Protokollierung & Freigabe
8. Abgabe

→ Weiterentwicklung der Prozesse und Verfahrensanweisungen

# **Wirtschaftliche und organisatorische Vorteile durch die Herstellung von Defekturzneimitteln**

# Hydrophile Betamethasonvalerat-Creme 0,1% (NRF 11.37.)

Kalkulation der Herstellung  
(2-Wochen-Bedarf; 20 Einheiten zu 50 g)

## Kosten für die Planung und für die Inhaltsstoffe

**1. Einmalige Erstellung der Risikobeurteilung und Herstellungsanweisung:** 15 Minuten x 60ct/min = **9 €**

**2. Einmalige Erstellung der Prüfanweisung:** 10 Minuten x 60 ct/min = **6 €**

## **3. Kosten der Inhaltsstoffe für 20 Einheiten: 66,39 €**

- 1 g Betamethasonvalerat, mikrofein = 28 € (Preis ausgehend vom 1 g-Gebinde)
- 5 g Mittelkettige Triglyceride = 0,18 € (Preis ausgehend vom 250 mL-Gebinde)
- 50 g Citronensäure-0,5 %-Natriumcitrat-0,5%-Lösung = 10 € (Schätzwert)
- 844 g Basiscreme DAC = 9,11 € (ausgehend vom 5 kg-Gebinde)
- 20 Kruken 50 g = 19,10 €

*Hinweis:* Bei einer „eigenen“ Prüfanweisung muss mehr Recherche- und Entwicklungszeit kalkuliert werden. Grobe Kalkulation: 120 min Apotheker x 60 ct = 72 €; 300 min PTA x 30 ct = 90 € = 162,- Euro Mehrkosten.

# Kosten der Herstellung II

## 4. Kosten der Herstellung:

- 15 min Vorbereitung x 30 ct/min = 4,50 €
- 60 min Herstellung x 30 ct/min = 18 €
- 30 min Abfüllen und etikettieren x 30 ct/min = 9 €
- 5 min 4-AP x 60 ct/min = 3 €

Kosten Herstellung: **34,50 €**

## 5. Kosten der Prüfung:

- Dünnschichtchromatographie; 90 min x 30 ct/min = 27 € + 5 € Reagenzien
- pH-Wert; 15 min x 30 ct/min = 4,50 €

Kosten der Prüfung: **31,50 €**

## 6. Dokumentation (Herstellung und Prüfung):

- 20 min x 30 ct = 6 €
- 5 min x 60 ct = 3 €

Kosten der Dokumentation: **9 €**

# Ergebnis der Herstellung eines Defekturarzneimittels

## Gesamt-Kalkulation

**Kosten der Herstellung:** 156,39 € für 1 kg

**Zeitbedarf:** 265 Minuten

**Kosten pro Einheiten:** 7,82 €

**Abrechenbarer Preis bei GKV-Erstattung pro Einheit:** 25,31 € (Gesamt: 506,20 €)

**Differenz pro Einheit:** 17,49 €

„**Gewinn**“ pro Defekturherstellung für die Abgabe von 20 Einheiten: **349,80 €**

Neue AMPreisV

# Kosten der Herstellung des Rezepturarzneimittels

- Kosten der Inhaltsstoffe: 66,39 €

1. Vorbereitung des Herstellungsprotokolls/Etiketten: 10 Minuten x 30ct/min = **3 € x 20 Einheiten = 60 €**

2. Kosten der Herstellung und Dokumentation:

- 5 min Vorbereitung der Herstellung x 30 ct/min = 1,50 € (100 min)

- 15 min Herstellung x 30 ct/min = 4,50 € (300 min)

- 2 min 4-AP/Freigabe x 60 ct/min = 1,50 € (40 min)

Kosten Herstellung: **7,50 € x 20 Einheiten = 150 €**

**Gesamtkosten Rezeptur: 210 €**

**Zeitbedarf für 20 Einheiten: 640 Minuten**

# Vergleich Aufwand und Ertrag bei der Herstellung einer Defektur anstatt 20 identischer Rezepturen

- Abrechenbarer Preis über GKV: etwa 506,- Euro
- Rezepturarzneimittel:

Kosten: 210 € bei etwa 640 Minuten Zeitbedarf

„Gewinn“: etwa 300,- Euro

- Defekturarzneimittel:

Kosten: Etwa 156 € bei etwa 265 Minuten Zeitbedarf

„Gewinn“: etwa 350 Euro

Zeitbedarf für die Herstellung des Defekturarzneimittels ist für dieses Beispiel etwa **375 Minuten** geringer!

## Zusammenfassung

1. Das risikobasierte Stufenmodell für die Auswahl der notwendigen Prüfmethode ist bei der Apothekenüberwachung anerkannt.
2. Die weitergehende Analytik kann minimiert werden, wenn dies begründet werden kann.
3. Die Herstellung von Defekturarzneimitteln ist nach wie vor möglich und sie ist wirtschaftlich, wie organisatorisch sinnvoll!
4. Mit der Herstellung von Defekturarzneimitteln kann ein positiver Betrag zum Betriebsergebnis beigesteuert werden.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

