



Gerd Wolf

Rezepturen

Probleme erkennen, lösen, vermeiden

4. AUFLAGE



Deutscher
Apotheker Verlag

Wolf
Rezepturen

Gerd Wolf

Rezepturen

Probleme erkennen, lösen, vermeiden

Gerd Wolf, Grafschaft-Ringen

4. überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 21 Tabellen, 4 Abbildungen und 6 Cartoons



Deutscher
Apotheker Verlag

Anschrift des Autors

Dr. rer. nat. Gerd Wolf

Fachapotheker für Offizinpharmazie
Robert-Koch-Apotheke
Fauviller Ring 1
53501 Grafschaft-Ringen

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.

4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013
ISBN 978-3-7692-6073-1

© 2013 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: AZ Druck- und Datentechnik, Berlin
Umschlagabbildung: Antagain/istockphoto
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Geleitwort

Lokaltherapeutika zur Behandlung von Hautleiden sind unverzichtbar. Leider haben vor die Herstellung eines wirksamen und stabilen Lokaltherapeutikums die Götter die Galenik gesetzt, kann man in Abwandlung eines bekannten Zitats sagen.

Wir Ärzte haben aber in unserer Ausbildung wenig, oft nichts über Galenik gehört, und verlassen uns auf in der Literatur vorgefundene Rezepte oder auf den Apotheker. Auch Dermatologen sind sich der Schwierigkeiten nicht bewusst, die sich für den Apotheker aus unseren magistralen Rezepturen ergeben können und prüfen nicht genügend, ob der Effekt den Aufwand rechtfertigt. Hinzu kommt, dass neue Grundstoffe und durch sie veränderte Lokaltherapeutika mit überkommenen Namen alte Vorschriften obsolet machen.

Zwar steht uns ein Arsenal von kommerziell erhältlichen Lokaltherapeutika zur Verfügung; ohne magistrale Rezepturen kann der Hautarzt dennoch nicht auskommen. Die Gründe dafür sind vielfältig. Für bestimmte Indikationen fehlen Fertigpräparate, so etwa für Metronidazol, dem Standardtherapeutikum zur Therapie der Rosacea. Erst im Jahr 2001 kam ein Metronidazol-Dermatikum unter dem Namen Metrogel® in den Handel. In anderen Fällen möchte der Arzt seinem Patienten eine für den Einzelfall zugeschnittene Rezeptur zukommen lassen. Bei manchen Patienten liegt eine so hochgradige Allergie vor, dass nur eine eigens für diesen Kranken gefertigte Rezeptur angemessen erscheint. Auch sind die Kosten für vorgefertigte Lokaltherapeutika in ihrer Höhe manchmal schwer nachvollziehbar, bei den knappen Mitteln im Kassensbereich, aber auch bei Selbstzahlern ein Grund zur magistralen Rezeptur.

Wie immer man diese Situation beurteilt, vom Standpunkt des Kranken, des Apothekers oder des verschreibenden Arztes, die individuell zu fertigenden Rezepturen sind nicht aus der Welt zu schaffen, und alle Beteiligten müssen im wahrsten Sinne des Wortes das Beste daraus machen. Hier bietet das Buch von G. Wolf und R. Süverkrüp, man kann es mit Recht auf Grund seiner Gründlichkeit als Werk bezeichnen, eine hervorragende Hilfe. Der Patient wird ein brauchbares und wirksames Therapeutikum erhalten, wenn sich Arzt und Apotheker an die Aufzeichnungen von G. Wolf und R. Süverkrüp halten.

Das Buch wendet sich in erster Linie an den Apotheker und beruht im Wesentlichen auf schlechten Erfahrungen mit Verschreibungen, die in Kursen aufgearbeitet wurden. Es basiert auf Notrufen von Apothekern bei Schwierigkeiten mit ärztlichen Verschreibungen.

G. Wolf war seit Jahrzehnten Ratgeber für Dermatologen bei Rezepturen und hat in Kursen und Veröffentlichungen hier Fortbildung geleistet und Einblick in die Schwierigkeiten gewonnen, die sich für Apotheker und Arzt bei Verschreibungen ergeben.

Für den Dermatologen ist das vorliegende Werk eine Fundgrube für gute Rezepte. Es führt zum Erlernen einer richtigen Rezeptur und zur Überprüfung der bisherigen Praxis bei der Verschreibung, da die Übernahme aus Vorschriften, selbst angesehener Autoren, keineswegs deren Richtigkeit garantiert. Wie viele Tonnen Salicyl-Schüttelmixtur sind verschrieben worden, obwohl sich Salicylsäure und Zinkoxid zu einer unwirksamen Komponente verbinden!

Das erste Kapitel, Therapeutische und wirtschaftliche Aspekte, führt hoffentlich zu Konsequenzen in der Zusammenarbeit zwischen Apothekern und Ärzten. Im Vorwort der Autoren wird als Ziel aufgezeigt, Arzt und Apotheker für die Schwierigkeiten bei der Rezeptur zu sensibilisieren, diese Absicht wird beim Lesen des Buches voll erreicht. Die Autoren wollten kein neues Handbuch, sondern ein Lern- und Arbeitsbuch schreiben, das ist ihnen in hervorragender Weise gelungen.

Ich hoffe, das Buch gelangt in die Hand jedes Apothekers und auch jedes Hautarztes. Es wäre ein Gewinn für alle Beteiligten, Kranke, Ärzte und Apotheker. Ich bin den Autoren dankbar, dass sie uns dieses Buch erarbeitet haben und wünsche ihnen und dem Buch einen vollen Erfolg.

Köln, im Sommer 2002

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Gerd Klaus Steigleder
emerit. Direktor der Universitätshautklinik Köln

Vorwort zur vierten Auflage

Anfang Juni 2012 trat die neue Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) in Kraft. Darin wurden u. a. die Anforderungen an die Qualität der Herstellung von Rezepturen und Defekturen erhöht.

Planung, Herstellung, Prüfung auf Plausibilität müssen nun schriftlich dokumentiert und von einem/r Apotheker/in unterschrieben werden.

Seitdem herrschen große Unruhe und rege Diskussionen in den Apotheken. Angebote zu Workshops und Seminaren zur Plausibilitätsprüfung von Individual – Rezepturen werden in großem Maße wahrgenommen. Überregionale und regionale Rezeptur-Hotlines werden über Gebühr in Anspruch genommen. Mit anderen Worten: es gibt einen immensen Informationsbedarf auf dem Rezeptur – Gebiet.

Dies überrascht die Experten auf dem Rezepturgebiet insofern, als die Probleme in den Rezepturen nicht wirklich neu sind und eigentlich schon immer existiert haben. Offenbar hat sich aber die Wahrnehmung durch den stärker empfundenen Druck des Gesetzes verändert bzw. zugenommen.

Listen, die zur Einkreisung der Probleme von verschiedenen Verlagen angeboten werden, sind zwar hilfreich, sollten jedoch nicht dazu führen, den pharmazeutischen Sachverstand auszuschalten. Die darin getroffenen Aussagen müssen vom jeweiligen Benutzer auf dem Hintergrund der jeweiligen, vorliegenden Rezeptur erst beurteilt werden.

Kernstück des § 7 „Rezepturarzneimittel“ stellt die Plausibilitätsprüfung dar, welche insbesondere die Prüfung der Kompatibilität und Stabilität aller Bestandteile umfasst.

Diesem Ziel hat sich dieses Buch von Anfang an gewidmet. Denn ohne eine geprüfte Kompatibilität und Stabilität kann keine qualitätsvolle Rezeptur halbfester und flüssiger Zubereitungen hergestellt werden.

Deshalb beschränkt sich dieses Buchs bewusst und gezielt auf diesen wichtigsten Problemkreis. Es soll nicht in erster Linie dazu dienen, die Formulare bequemer und schneller ausfüllen zu können, sondern das Verständnis für Inkompatibilitäten und Instabilitäten in Individual – Rezepturen zu fördern und zu festigen. Dabei legt der Autor besonderen Wert auf das Erklären der verschiedenen Kompatibilitäts- und Stabilitätsprobleme. Dadurch prägen sich diese Probleme auch besser ein.

Darüber darf das Grundwissen über die Vehikel-Systeme, ihre Systematik und ihre rationale Anwendung jedoch nicht vergessen werden. Gerade dieses Wissen erfährt durch die neue ApBetrO eine neue Aktualität, wenn Körperpflegemittel oder Halbfertigprodukte der Industrie in Rezepturen verordnet werden und wegen mangelnder valider, chargenspezifischer Analysenzertifikate und nicht in der Apotheke durchführbarer Identitätsreaktionen gegen offizinelle Grundlagen – Systeme ausgetauscht werden müssen.

Möge in diesem Sinn dieses Buch auch in seiner vierten Auflage allen Lesern, Apothekern, Pharmazieingenieuren, PTA als auch Dermatologen aus der niedergelassenen Praxis und von der Hochschule in gleicher Weise Nutzen bringen, um dem gemeinsamen Ziel näher zu kommen, den Patienten jederzeit eine optimale, externe Therapie auf dem Gebiet der Individual- bzw. Magistral-Rezepturen anbieten zu können.

Vorwort zur ersten Auflage

Das vorliegende Buch orientiert sich an dem im Rahmen der Weiterbildung Offizin-Pharmazie durchgeführten Seminar „Probleme bei der rezepturmäßigen Verarbeitung von (Fertig-)Arzneimitteln, insbesondere Dermatika“. Es ist unser Ziel, den Leser für die in Individual- bzw. Magistralrezepturen verborgenen Probleme zu sensibilisieren und Lösungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Auf eingehende theoretische Erörterungen, wie sie in der pharmazeutisch-technologischen Literatur nachzulesen sind, wurde aus diesem Grunde verzichtet und die Form eines Lern- und Arbeitshandbuches gewählt. Erfahrungen aus der Rezeptur-Fax-Hotline, die seit 1997 im Bereich der Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz und seit 1999 im Bereich der Apothekerkammer Nordrhein vom Autor Dr. Wolf betreut wird, flossen in dieses Buch mit ein. Zahlreiche Tabellen erleichtern die Arbeit im Apothekenalltag. Aufgaben zu Rezepturfragestellungen unterstreichen den Charakter eines Lernbuches und erlauben die Anwendung der neu erworbenen Kenntnisse auf Praxisfälle. Antworten im Anhang ermöglichen eine Lernkontrolle. Der didaktische Aufbau entspricht der in der Praxis bewährten Vorgehensweise und untermauert unseren Leitgedanken: Die Rezeptur beginnt im Kopf.

Wir hoffen, Ihnen mit diesem Handbuch eine wertvolle Unterstützung für die Apothekenpraxis zu bieten und danken gleichzeitig den zahlreichen Seminarteilnehmern, die durch Diskussionsbeiträge und Fragestellungen das vorliegende Werk angestoßen und mitentwickelt haben.

Grafschaft-Ringen, im Sommer 2002

Dr. Gerd Wolf
Prof. Dr. Richard Süverkrüp

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	V
Vorwort zur vierten Auflage	VII
Vorwort zur ersten Auflage	VIII
Abkürzungsverzeichnis	XIV
Wichtige Begriffe	XIV

Teil I Allgemeiner Teil

1	Therapeutische und wirtschaftliche Aspekte der Individualrezeptur	2
1.1	Wirtschaftlichkeit und Perspektiven der Eigenherstellung	2
1.2	Standardisierung	3
1.3	Lücken im Fertigarzneimittelangebot	4
1.4	Kommunikation und Kooperation	5
1.5	Zukunftsaussichten	6
2	Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln	8
2.1	Technologische Fragen	8
2.2	Inhaltsstoffe und Struktur von Fertigarzneimitteln	9
2.3	Vorschriften aus Formularen oder Verarbeitung von Fertigarzneimitteln? ...	9
2.4	Neue Vorschriften der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)	10
3	Stabilität von Ausgangsstoffen und Zubereitungen	13
3.1	Stabilität von Ausgangsstoffen	13
3.2	Stabilitätsbegrenzende Faktoren bei NRF-Zubereitungen	15
3.3	Stabilität ausgewählter Wirk- und Hilfsstoffe	16
4	Arbeitshygiene zur Qualitätssicherung	19
4.1	Hygieneregeln	19
4.2	Kontamination bei der Arzneimittelherstellung	20

Teil II Systematik und Herstellung

5	Systematik dermatologischer Grundlagen	24
5.1	Hydrophobe Salben	25
5.1.1	Kohlenwasserstoffgele	25
5.1.2	Lipophile Gele bzw. Oleogele	25
5.1.3	Lipogele	26
5.2	Wasser aufnehmende Salben	27
5.2.1	Wasser aufnehmende Salben vom W/O-Typ bzw. W/O-Absorptionssalben	27
5.2.2	Wasser aufnehmende Salben vom O/W-Typ bzw. O/W-Absorptionssalben	29
5.3	Lipophile bzw. hydrophobe Cremes	30
5.4	W/O-Lotionen	33
5.5	Quasi-W/O-Cremes	35
5.6	Ambiphile Cremes	36
5.7	Hydrophile Cremes	38
5.8	O/W-Lotionen	44
5.9	Hydrophile Gele	47
5.9.1	Cellulosegele	48
5.9.2	Carbomer- bzw. Polyacrylatgele	50
5.9.3	Anorganische Hydrogele	51
5.9.4	Poloxamergele	51
5.9.5	Thermogele	52
5.10	Schüttelmixturen	53
5.11	Pasten	55
5.11.1	Harte Pasten	56
5.11.2	Weiche Pasten	57
5.11.3	Flüssige Pasten	58
5.11.4	Neue Systematik der Pasten	59
5.12	Dermatika und ihre Anwendung	61
6	Herstellung von Rezepturen mit neuen Systemen	65
6.1	Rührsysteme	65
6.2	Rolliersystem	68

Teil III Halbfeste und flüssige Rezepturen

7	Leitfaden für dermatologische Rezepturen	72
7.1	Rezeptur mit einem Wirkstoff	72
7.1.1	Wirkstoff	72
7.1.2	Vehikelauswahl	72
7.1.3	Art der Verarbeitung	73
7.2	Rezeptur mit zwei oder mehreren Wirkstoffen	74
7.3	Verdünnungsrezepturen	74
8	Kompatibilitätsprobleme in Individualrezepturen	75
8.1	Einleitung	75
8.2	Definition	76
8.3	Manifeste Inkompatibilitäten	76
8.4	Larvierte Inkompatibilitäten	76
8.5	Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoffen	76
8.5.1	Chemische Reaktionen	76
8.6	Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen	79
8.6.1	Chemische Reaktionen	79
8.6.2	Physikalisch-chemische Reaktionen	81
8.6.3	Solubilisation und Mischmizell-Bildung	81
8.6.4	Praktisches Beispiel	85
8.7	Inkompatibilitäten zwischen Hilfsstoffen	86
8.7.1	Physikalisch-chemische Reaktionen beim Mischen von W/O- mit O/W-Systemen.	86
8.8	Vermeidung von Inkompatibilitäten	93
9	Stabilitätsprobleme in Individualrezepturen	96
9.1	Einleitung	96
9.2	Chemische Instabilität	98
9.2.1	Hydrolyse	98
9.2.2	Zersetzung	101
9.3	Photoinstabilität	102
9.4	Physikalische Instabilität	102
9.5	Mikrobiologische Instabilität	105

9.6	Maßnahmen zur Optimierung der Stabilität	106
9.7	Verarbeitung instabiler Wirkstoffe in Individualrezepturen	112
9.7.1	Betamethason-17-valerat	112
9.7.2	Chloramphenicol	113
9.7.3	Clioquinol	114
9.7.4	Clobetasol-17-propionat	115
9.7.5	Clotrimazol	115
9.7.6	Dithranol	116
9.7.7	Erythromycin	117
9.7.8	Harnstoff	120
9.7.9	Metronidazol	122
9.7.10	Nystatin	124
9.7.11	Prednisolon	125
9.7.12	Salicylsäure	125
9.7.13	Tretinoin	127
9.7.14	Triamcinolonacetonid	129
9.7.15	Zinkoxid	129
10	Konservierung von Individualrezepturen	136
10.1	Einleitung	136
10.2	Maßnahmen zur Verhinderung einer Kontamination	137
10.2.1	Während der Herstellung	137
10.2.2	Nach der Herstellung bzw. bei der Verwendung	138
10.3	Sinn der Konservierung	139
10.4	Anforderungen an Konservierungsmittel	139
10.5	Antimikrobieller Effekt	140
10.6	Einteilung der Konservierungsmittel in chemische Klassen	140
10.7	Gesetzliche Anforderungen	140
10.8	Einflussfaktoren für die Wirksamkeit von Konservierungsmitteln	142
10.8.1	Chemische Stabilität	142
10.8.2	Chemische Inkompatibilitäten	143
10.8.3	pH-Wert	143
10.8.4	Bindung an Tenside	143
10.8.5	Wechselwirkung mit Phenolen	143
10.8.6	Bindung an Makromoleküle	144
10.8.7	Adsorption an Feststoffe	144
10.8.8	Verteilung in lipophilen Phasen	145
10.8.9	Bindung an Behältermaterial	145
10.9	Konservierungsstoffe aus ärztlicher Sicht	145

10.10	Konsequenzen für die Rezepturanfertigung in der Apotheke	147
10.11	Empfehlungen zur Konservierung von Individualrezepturen	148
10.11.1	Verzicht auf Konservierungsmittel	148
11	Rezepturbeispiele aus der Fax-Hotline.....	152
11.1	Aluminiumchlorid.....	152
11.2	Amphetaminsulfat	153
11.3	Betamethason-17-valerat	154
11.4	Chloramphenicol.....	161
11.5	Clotrimazol	162
11.6	Dithranol.....	168
11.7	Erythromycin	169
11.8	17- α -Estradiol	179
11.9	17- β -Estradiol	181
11.10	Harnstoff.....	182
11.10.1	Allgemeine Rezepturrichtlinien für Harnstoff.....	182
11.10.2	Spezielle Rezepturen.....	183
11.11	Hydrochinon	187
11.12	8-Methoxypsoralen	188
11.13	Metronidazol	189
11.14	Minoxidil.....	190
11.15	Nystatin	191
11.16	Salicylsäure.....	193
11.17	Thesit®	197
11.18	Tretinoin	198
12	Problematische, obsolete, bedenkliche Wirkstoffe.....	203

Teil IV Anhang

Literatur	210
Sachregister.....	213
Der Autor	225

Abkürzungsverzeichnis

āā, ana	ana partes aequales (zu gleichen Teilen)
āā ad	ana partes aequales ad (zu gleichen Teilen bis ... Gramm)
AB-DDR	Arzneibuch der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR)
AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apotheken-Betriebsordnung
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BHT	Butylhydroxytoluol (Antioxidans)
BP	British Pharmacopoeia
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DRF	Deutsche Rezept Formeln
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (Komplexierungsmittel)
Euxyl K 100	Gemisch aus 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazolidin-3-on und 2-Methyl-4 isothiazolidin-3-on mit Magnesiumsalzen und Wasser (Konservierungsmittel)
FH	Formularium Helveticum
FNA	Formulae der Nederlandse Apotheekers (Niederlande)
GMP	Good manufacturing practice (fachgerechte Herstellung pharmazeutischer Produkte)
HLB	hydrophilic lipophilic balance (Maßzahl für Emulgatoren)
Kathon CG	siehe Euxyl K 100
M. f.	misce fiat (mische, es werde)
NFA	Neues Formularium Austriacum (Österreich)
NRF	Neues Rezeptur Formularium (Deutschland)
O/W	oil in water; Öl-in-Wasser (Emulsion)
pH	potentia hydrogenii (negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea; Europäisches Arzneibuch
PTA	pharmazeutisch-technische/r Assistent/in
q. s.	quantum satis (genügend viel)
solv.	solve (löse!)
SR	Standardrezepturen für den Arzt und Apotheker (ehem. DDR)
W/O	water in oil; Wasser-in-Öl (Emulsion)
ZL	Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

Wichtige Begriffe

Rezeptur	Einzel-Anfertigung von Individual-Rezepturen auf Grund vorliegender ärztlicher Verordnung oder von Kundenwünschen; keine Dokumentation erforderlich.
Defektur	Anfertigung von Individual-Rezepturen auf Vorrat auf Grund der Initiative des Apothekers auf der Basis von Standardzulassungen oder von regelmäßig häufig vorkommenden Verordnungen von Ärzten („verlängerte Rezeptur“), wenn zur Deckung eines absehbaren Bedarfs nicht mehr als 100 abgabefertige Einheiten gefertigt werden. Verpflichtung zur Dokumentation.
Organoleptische Prüfung	Prüfung eines Arzneistoffs oder einer Zubereitung mit den Sinnesorganen: Aussehen, Gefühl, Geruch, Geschmack.

Teil I

Allgemeiner Teil

1 Therapeutische und wirtschaftliche Aspekte der Individualrezeptur	2
2 Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln	8
3 Stabilität von Ausgangsstoffen und Zubereitungen	13
4 Arbeitshygiene zur Qualitätssicherung	19



1 Therapeutische und wirtschaftliche Aspekte der Individualrezeptur

1.1 Wirtschaftlichkeit und Perspektiven der Eigenherstellung

Der hohe Entwicklungsstand der industriellen Produktion von Arzneimitteln und die geringe Bedeutung der Eigenherstellung legen die Frage nahe, ob es denn unter dem Gesichtspunkt einer qualitativ und quantitativ optimalen Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln noch zeitgemäß ist, personelle und materielle Ressourcen für die dezentrale Herstellung in Apotheken vorzusehen und bereitzustellen, oder ob nicht der gesamte Bedarf durch Fertigarzneimittel gedeckt werden kann.

In einer Übersicht untersuchte Birrenbach [41] die Häufigkeit und die wirtschaftliche Bedeutung von Magistralrezepturen in 12 europäischen Ländern unter besonderer Berücksichtigung der dermatologischen Zubereitungen. Der Anteil am Gesamtumsatz der Apotheken lag zwischen 1,85% in Österreich und 0,025% in Großbritannien. Dabei liegt Deutschland mit 0,4% vor den Niederlanden an drittletzter Stelle. Er schätzt den Umsatz in diesem Segment für 1997 auf € 110 Mio. und geht davon aus, dass der Abgabepreis von dermatologischen Magistralrezepturen im Durchschnitt 35% unter dem von vergleichbaren Fertigarzneimitteln liegt. Damit ergibt sich eine volkswirtschaftliche fiktive Einsparung von € 35 Mio. Umgerechnet auf die einzelne Apotheke ergibt das im Mittel einen Minderumsatz von € 1650,- pro Jahr. Die Spirig AG, in der Birrenbach als Direktor die Bereiche Technik und Qualitätssicherung leitete, betreibt ein Apothekenlabor, in dem Rezepturen als Serviceleistung hergestellt und nach der schweizerischen „Arzneimittelliste mit Tarif“ abgerechnet werden. Selbst bei dieser zentralisierten Form der rezepturmäßigen Herstellung sind, wie er feststellt, kaum kostendeckende Erträge zu erzielen.

Wie weit die Eigenherstellung erforderlich und wirtschaftlich sinnvoll ist, hängt vom Standpunkt des Betrachters ab. Angesichts des hohen technischen, personellen und finanziellen Aufwands, den die Zulassungs- und Aufsichtsbehörden der pharmazeutischen Industrie bei der Entwicklung, Prüfung und Qualitätssicherung von neuen Arzneistoffen und Zubereitungen abverlangen, ist es verständlich, dass aus Sicht von pharmazeutischen Unternehmern die rezepturmäßige Herstellung von Arzneimitteln häufig anachronistisch erscheint. Das gilt vor allem, wenn sie über die Anpassung der Dosis an individuelle Bedürfnisse hinausgeht, bei der industriell hergestellte Basiszubereitungen eingesetzt werden können.

Andererseits stellte Allen [42] 1996 fest, dass die rezepturmäßige Herstellung von sterilen und unsterilen Zubereitungen in den USA in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, weil pharmazeutische Unternehmen aus wirtschaftlichen Gründen bestimmte Darreichungsformen aus ihren Sortimenten entfernt haben, und dass viele Zubereitungen, insbesondere für die Pädiatrie und Geriatrie, immer nur als Rezeptur Arzneimittel verfügbar gewesen seien.

Die industrielle Produktion von Fertigarzneimitteln, die Anfertigung von Individualrezepturen und die Herstellung lokal häufig verordneter Arzneimittel im Defekturnmaßstab sind hinsichtlich der Arbeitsbedingungen, der Qualifikation des Personals, der Standardisierung der Verfahren und des Umfangs der Dokumentation kaum miteinander vergleichbar. Hinsichtlich der Qualität der Produkte werden aber die gleichen Anforderungen gestellt.

Die in Apotheken verfügbare technische Ausstattung für die Herstellung von Arzneimitteln ist sehr einfach, wenn man von der Zytostatika-Zubereitung absieht, für die besondere Anforderungen gelten. Sie macht je nach Standort nur maximal 1 % bis 2,9%. Ergänzende statistische Übersicht, in Schwabe, U., Paffrath, D., Arzneiverordnungsreport 2001, Berlin und Heidelberg] vom Umsatz in den Apotheken aus. Andererseits hat eine von der ABDA in Auftrag gegebene Statistik des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts (DAPI) gezeigt, dass im Jahr 2008 immerhin 16 Millionen Rezepturen zu Lasten der GKV verordnet wurden, davon allein 5 Millionen von Dermatologen und 900000 von Kinderärzten. Während Fertigarzneimittel in großen Mengen in technisch hochentwickelten Einrichtungen nach standardisierten Verfahren von Spezialisten produziert werden, sind für die Herstellung in der Apotheke der kleine Maßstab, die Flexibilität und die breite Sachkenntnis des Personals charakteristisch. Dabei sind die theoretische Basisqualifikation von Apothekern und die praktische von PTA hoch, sie erstreckt sich auf viele Darreichungsformen und Wirkstoffe. Allerdings nimmt sie rasch ab, wenn sie in der Praxis nicht gefordert und weiterentwickelt wird.

1.2 Standardisierung

Cox et al. [43] unterscheiden in diesem Zusammenhang bei der Eigenherstellung drei Stufen der Standardisierung: die nicht standardisierte Herstellung, die lokal standardisierte Herstellung und die landesweit standardisierte Herstellung.

Bei der nicht standardisierten Herstellung, die vor allem die Individualrezeptur betrifft, kommt der Apotheke eine besondere Verantwortung hinsichtlich der Beurteilung und Herstellung von Arzneimitteln zu, die vom Arzt „frei komponiert“ werden. Dabei werden hohe Anforderungen an das pharmazeutische Urteilsvermögen hinsichtlich potentieller chemischer, physikalisch-chemischer und mikrobiologischer Probleme gestellt. Insbesondere sind hier § 7 (1) Satz 4 ApBetrO („Enthält eine Verschreibung einen erkennbaren Irrtum, ist sie unleserlich oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht hergestellt werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist“) und § 5 AMG (Verbot bedenklicher Arzneimittel) zu berücksichtigen. Ob die Therapie auch aus pharmazeutischer Sicht erfolgreich war, kann bei der nicht standardisierten Herstellung nur nachträglich beurteilt werden, und auch das nur, wenn entsprechende Aufzeichnungen gemacht werden. Noch wichtiger ist die Dokumentation, wenn Arzt oder Patient aus Gründen, die die Apotheke zu vertreten hat, nicht mit dem Arzneimittel zufrieden waren.

Die lokal standardisierte Herstellung entspricht weitgehend der Defekturen nach § 8 ApBetrO, für die zwar ein Herstellungsprotokoll vorgeschrieben ist, bei der aber wie bei der Individualrezeptur eine systematische Entwicklung entfällt.

Bei landesweit standardisierten Vorschriften, wie sie in Deutschland im NRF gesammelt sind, handelt es sich um validierte Verfahren und Produkte, deren Entwicklung und Qualität im Wesentlichen der von Fertigarzneimitteln entsprechen. Das gilt auch für die Qualität der Durchführung, wenn in der Apotheke die GMP-Regeln befolgt werden, soweit sie dort anwendbar sind.

Aus Ärztesicht ist die Individualrezeptur eine – häufig kostengünstigere – Alternative zu Fertigarzneimitteln, die sein Budget entlastet. Gleichzeitig ist sie eine Möglichkeit, bei der Dosierung und Kombination von Arzneistoffen sowie bei der Auswahl der Hilfsstoffe individuelle Gegebenheiten zu berücksichtigen, insbesondere immunologische Idiosynkrasien. Ärzte sind sich häufig aber nicht der Probleme hinsichtlich der Stabilität und möglicher Unverträglichkeiten in Rezepturarzneimitteln bewusst, vor allem wenn die Rezepturen spontan zusammengestellt sind. Der Hinweis auf solche Probleme und ihre Korrektur sind eine Herausforderung an die Kommunikationsfähigkeit von Pharmazeuten [43].

Für den Patienten ist die Rezeptur einerseits eine der seltenen persönlichen Dienstleistungen, die in der modernen Gesellschaft mit ihren standardisierten Serviceangeboten immer mehr verschwinden, andererseits verursacht sie unerwünschte Wartezeiten.

Auch für wirtschaftlich denkende Apotheker hat die Eigenherstellung mehrere Gesichter, einerseits ist sie angesichts der in der Taxe festgelegten Arbeitspreise in aller Regel ein Verlustgeschäft, andererseits bindet sie bei professioneller Ausführung Patienten als Kunden an den eigenen Betrieb und kann damit als Marketinginstrument eingesetzt werden. Außerdem kann sie als Anknüpfungspunkt genutzt werden, um den Kontakt zu Ärzten zu pflegen und mit ihnen Möglichkeiten zur Optimierung der Arzneimitteltherapie zu besprechen.

1.3 Lücken im Fertigarzneimittelangebot

In einer Industriegesellschaft kann der Arzneimittelbedarf fast vollständig durch Fertigarzneimittel gedeckt werden. Für die dezentrale Herstellung im kleinen Maßstab durch Apotheken bleibt die Aufgabe, Lücken im Angebot zu füllen, die die pharmazeutische Industrie aus wirtschaftlichen oder technischen Gründen nicht befriedigen kann. Das gilt z. B. für selten benötigte Dosierungsstufen oder für „orphan drugs“, d. h. Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, die so selten auftreten, dass das Marktvolumen eine industrielle Fertigung nicht rechtfertigt (Beispiel: NRF 34.1. Prednisolon-Saft für Kinder). Es gilt aber auch für Arzneimittel, die Ärzte im Rahmen von Therapieversuchen benötigen, sowie für Zubereitungen, die in applikationsfertiger Form nur so kurz haltbar sind, dass sie über die normalen Vertriebswege nicht auf den Markt gebracht werden können.

Als Fertigarzneimittel ist Indometacin für die Ophthalmologie aus Stabilitätsgründen nur in Form von Trockensubstanz und Lösungsmittel im Handel (z. B. Indoclar[®]), während die Augentropflösung NRF 15.15. Neutrale Indometacin-Augentropfen 0,1% oder Neutrale Indometacin-Augentropfen 0,1% chemisch und physikalisch ohne Konservierung im Tiefkühlschrank sechs Monate und bei Raumtemperatur drei Wochen stabil sind. Bei rezepturmäßig hergestellten Arzneimitteln, die sofort verbraucht werden, sind die Anforderungen an die chemische Stabilität relativ niedrig. So muss z. B. bei der Einstellung des

pH-Werts von Augentropfen häufig ein Kompromiss zwischen Verträglichkeit und Stabilität gefunden werden. In der Rezeptur kann dabei der Verträglichkeit mehr Gewicht zugemessen werden als bei industriell hergestellten Präparaten, deren Wirkstoffgehalt für mehrere Jahre garantiert werden muss.

In der Presse findet man auch Hinweise, dass immer mehr Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf häufig verwendete Konservierungsmittel zeigen. Bei rezepturmäßiger Herstellung können hier in enger Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell besser verträgliche Alternativen gesucht und gefunden werden.

1.4 Kommunikation und Kooperation

In vielen Apotheken spielt die Eigenherstellung eine Aschenputtel-Rolle. Sie ist wirtschaftlich unattraktiv und gibt gelegentlich Anlass zu Auseinandersetzungen mit Ärzten. Hinsichtlich der Qualität des Konzepts und der Ausführung sind Rezeptur- und Defekturarzneimittel nicht immer über jeden Zweifel erhaben, vor allem wo sie nur selten hergestellt werden. Andererseits sind nach einer Redensart, die besonders Fachleute im Qualitätswesen schätzen, Probleme häufig Chancen in Verkleidung. Hinsichtlich der Eigenherstellung von Arzneimitteln bedeutet das, dass es sich hier um ein spezifisch pharmazeutisches Tätigkeitsfeld handelt, für das der persönliche Kontakt mit Ärzten und Patienten wichtig ist, und das auch durch die Globalisierung und neue Vertriebswege für Fertigarzneimittel und Medizinprodukte nicht gefährdet wird. Die praktische Kompetenz in Rezeptur und Defektur gehört zum Kernbestand der Pharmazie. Was bisher fehlt, ist die systematische Entwicklung dieses Bereichs.

Dazu gehören, wie schon erwähnt, vor allem das Erkennen von Lücken bzw. Nischen im Fertigarzneimittelangebot und die gegenseitige Information von Ärzten und Apothekern über therapeutische Möglichkeiten, die bisher nur selten genutzt werden. Das wichtigste Medium ist dabei nicht die elektronische Informationsverarbeitung und Telekommunikation, so hilfreich sie für die Lösung bestimmter Fragen ist, sondern das persönliche Gespräch. Dieses ist einerseits zu führen mit den Patienten, um etwas über deren Probleme bei der Anwendung von Fertigarzneimitteln zu hören, die durch Rezeptur- und Defekturarzneimittel behoben werden können. Andererseits muss aber auch das Gespräch mit Ärzten und anderen Fachleuten im Gesundheitswesen stattfinden, die in unterschiedlichen Rollen dem gleichen Ziel verpflichtet sind: Arzneimittel für Kranke auszuwählen und sie bei deren Anwendung zu unterstützen.

Das bei Ärzten beliebte Argument, Rezepturen seien billiger als vergleichbare Fertigarzneimittel ist natürlich aus pharmazeutischer Sicht problematisch. In der Arzneitaxe wurde eine niedrige Vergütung für die Herstellung vertraglich vereinbart, der selbst bei nur tarifgemäßer Vergütung relativ hohe Personalkosten gegenüberstehen. Deshalb erleidet die Apotheke vor allem in der Einzelanfertigung einen finanziellen Schaden, der in der Regel größer ist als die Differenz zwischen dem Betrag, den sie für die Rezeptur abrechnen kann und dem Preis des Fertigarzneimittels. Durch rationelle Arbeitsmethoden auf der Grundlage von Zwischenprodukten, die vorrätig gehalten werden, und durch Übergang zum Defekturmaßstab, wo immer das sinnvoll ist, kann allerdings auch jetzt schon ein positiver Deckungsbeitrag erwirtschaftet werden. Dazu müssen allerdings manche ärztlichen Partner zunächst davon überzeugt werden, dass Individualrezeptur nicht gleichbedeutend ist mit Willkür bei der Kombination von Wirkstoffen und Grundlagen und der Wahl von

Dosierungsstufen, sondern dass jedes therapeutische Konzept eine gewisse Standardisierung voraussetzt, die dann auch für eine wirtschaftliche Herstellung genutzt werden kann.

Rezeptierkurse sind nicht mehr Teil des Medizinstudiums, deshalb besteht auf ärztlicher Seite in der Regel ein Informationsdefizit über Möglichkeiten und Grenzen der Eigenherstellung und über die Form entsprechender Verschreibungen. Diese Wissenslücke wird Ärzten in der Regel gar nicht bewusst. Der Hinweis von Apothekern, Therapeuten und Patienten würden Rezeptur- und Defekturarzneimittel einfach nicht nachfragen, deshalb könne ihre Herstellung aus dem Spektrum pharmazeutischer Dienstleistungen gestrichen werden, ist ein Zeichen naiver Passivität.

Zu einem professionellen Marketing gehört auch in diesem Bereich, dass durch qualifizierte Information Nachfrage geschaffen wird. Von Pharmareferenten, deren Aufgabe es ist Ärzte über Fertigarzneimittel, die ihre Arbeitgeber anbieten, zu informieren, kann schlechterdings nicht erwartet werden, dass sie Ärzte über die besonderen Vorzüge z.B. von NRF-Rezepturen aufklären. Diese Aufgabe nimmt den Apothekern niemand ab.

Bei dieser an sich unproblematischen Weitergabe von Informationen über Arzneimittel gibt es aber in der Praxis nicht selten Schwierigkeiten. Sie ergeben sich aus dem traditionell hierarchisch geprägten Rollenverständnis einiger Ärzte. Sie empfinden entsprechende Hinweise von Apothekern als Insubordination, die sie angesichts ihrer Verantwortung für die Therapie nicht hinnehmen können. In der Vergangenheit haben manche Apotheker diese Einstellung stillschweigend akzeptiert, weil sie fälschlich glaubten, dadurch einen Teil ihrer beruflichen Verantwortung an den Arzt abgeben zu können. Diese Auffassung entspricht nicht der Rechtslage, denn die entsprechenden Strafbestimmungen des Arzneimittelgesetzes beziehen sich auf die Abgabe von bedenklichen Arzneimitteln, nicht auf deren Verschreibung. Diese überkommene Auffassung widerspricht auch einem zeitgemäßen Berufsverständnis, bei dem man angesichts der Komplexität der modernen Arzneimitteltherapie davon ausgeht, dass nur ein Team von Fachleuten alle Aspekte ausreichend überblicken kann. Interessante Hinweise, wie Pharmazeuten zur Lösung dieser Kommunikationsprobleme beitragen können, gab z.B. Lambert [44–46].

1.5 Zukunftsaussichten

Bei kritischer Betrachtung der Grundlagensysteme in Dermatika muss man feststellen, dass sie von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen den Stand von vor 30–40 Jahren wieder spiegeln. Echte Innovationen gibt es seitdem so gut wie keine, schon gar nicht auf dem Rezeptur-Sektor. Dabei hätten Dermatologen wie ihre Patienten einen moralischen Anspruch darauf, am Fortschritt auf dem Gebiet der Vehikel-Systeme, wie er z.B. auf dem Gebiet der Körperpflegemittel schon längst stattgefunden hat, teilzuhaben.

Hier seien nur die neuen O/W-Emulgatoren auf der Basis von Polyglycerinen und Glucose („Zuckertenside“) genannt, die wesentlich milder als die gängigen PEG-Emulgatoren sind. Zu solchen Neuentwicklungen gehören auch die in letzter Zeit stärker in den Vordergrund getretenen DMS[®]-Systeme. In der Apotheken-Rezeptur lassen sich diese derzeit noch nicht einsetzen, da die formalen Voraussetzungen wie z.B. die Nachweise der pharmazeutischen Qualität im Sinne des AMG fehlen. Es wäre daher zu wünschen, dass diese neuartigen Systeme alsbald im DAC oder besser noch in der Ph. Eur. monographiert, von apothekenspezifischen Lieferanten wie z.B. die Firmen Caelo, Hilden und Fagron, Barsbüttel ins Programm aufgenommen und schließlich mit einem Analysenzertifikat versehen über den pharmazeutischen Großhandel von jeder Apotheke bezogen werden

können. Auf Initiative des Autors hin wurde der Zuckertensid-Emulgator Polyglyceryl-3-Methylglucose Distearat als Monographie in den DAC aufgenommen. Er kann über die Fa. Caelo, Hilden, bezogen werden.

Nach Ansicht einiger Fachleute zeichnet sich gerade im Bereich biotechnologisch hergestellter Arzneimittel ab, dass sie kurzfristig und vor Ort hergestellt werden sollten, weil ihre Stabilität häufig problematisch ist und sie individuell dosiert werden müssen [47]. Auch die patientenkontrollierte Analgesie mit Schmerzpumpen bietet Chancen für eine lokale Versorgung, die auch die Herstellung von Lösungen einschließen kann. Das wird, wie die Herstellung von Zytostatika, nicht in jeder Apotheke zur Routine gehören. Es ist aber ein Zeichen dafür, dass die Eigenherstellung kein fossiles Relikt aus vorindustrieller Zeit ist, sondern dass es sich lohnt, die Entwicklung aufmerksam zu verfolgen und die Technik der dezentralen Arzneimittelherstellung weiter zu entwickeln und zu pflegen.

2 Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln

Die industrielle Entwicklung und Herstellung von Fertigarzneimitteln erfordert einen hohen materiellen, personellen und finanziellen Aufwand. Unter Berücksichtigung der chemischen und physikalischen Stabilität sowie der Bioverfügbarkeit wird jeweils die am besten geeignete, chemische Form des Wirkstoffs (Base, Säure, Salz, Ester usw.) verwendet und weitere für die Qualität der Zubereitung und die Verarbeitung wichtige Eigenschaften, bei Feststoffen z.B. die Verteilung der Partikelgrößen und gegebenenfalls die Kristallmodifikation, festgelegt.

Die erforderlichen Hilfsstoffe werden nach Art, Qualität und Menge optimiert, Packmittel werden geprüft und ausgewählt, die für die Produktion verwendeten Anlagen werden qualifiziert und die Herstellungsschritte validiert. Für die Zulassung werden wesentliche, pharmazeutische Qualitätsmerkmale, Wirksamkeit und Sicherheit in langwierigen und teuren Untersuchungen nachgewiesen.

2.1 Technologische Fragen

Eine Veränderung der Zusammensetzung ist deshalb in aller Regel mit einem Qualitätsverlust verbunden, z.B. durch die Verringerung der chemischen oder physikalischen Stabilität, die Erhöhung der mikrobiologischen Empfindlichkeit bei Lösungen oder Cremes oder einer Verschlechterung der Gleichförmigkeit des Gehalts bei einzeldosierten Zubereitungen. Diese Abnahme einiger Qualitätsmerkmale kann und muss hingenommen werden, wenn sie durch einen Gewinn bei anderen Eigenschaften mindestens ausgeglichen wird, die für die Therapie entscheidend sind, z.B. durch Anpassung der Dosis an den individuellen Bedarf oder durch patientengerechtere Handhabung.

Eine Weiterverarbeitung hochoptimierter Fertigarzneimittel mit den in der Apotheke verfügbaren relativ einfachen Mitteln ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll und sollte jeweils begründet werden. Es gibt aber eine Reihe von Gründen, die auch bei restriktiver Handhabung eine Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln nahe legen. Dabei werden therapeutisch wesentliche Eigenschaften den individuellen Bedürfnissen einzelner Patienten angepasst. Bei einzeldosierten Arzneiformen ist das meist die Dosis, bei Lösungen und Dermatika die Wirkstoffkonzentration, bei Cremes gelegentlich auch der Wasser- bzw. Lipidgehalt. In Einzelfällen wird auch eine als Fertigarzneimittel nicht verfügbare Kombination von Wirkstoffen verordnet. In diesem Fall ist wegen des Interaktionsrisikos beson-

dere Aufmerksamkeit geboten. Denn durch die „Verdünnung“ eines wirkstoffhaltigen Fertig-Dermatikums mit anderen Grundlagen-Systemen wird in der Regel die Freisetzung des Wirkstoffs in negativer Weise verändert. Genauer gesagt: die Pharmakokinetik entspricht nicht mehr dem Original des unveränderten Dermatikums.

Bei der Zulassung eines Dermatikums durch das BfArM gehören der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe und die Hilfsstoffe in der Grundlage zusammen, bilden eine Einheit im Zulassungsverfahren. Nur in dieser Gesamtheit sind Aussagen zur Wirkung und Wirksamkeit relevant.

Alle Fertigarzneimittel enthalten Hilfsstoffe, die zwar der Art nach deklariert werden, deren Mengen aber nicht bekannt sind. In aller Regel wird der technologisch geschulte Apotheker aus den ihm vorliegenden Angaben Schlüsse auf die Funktion der Exzipientien und auf besondere Eigenschaften der Zubereitung ziehen können. Die für die Deklaration benutzte Nomenklatur der Hilfsstoffe ist aber häufig ungenau. So werden nicht selten statt der verwendeten Stoffe nur Stoffklassen angegeben (z.B. Macrogolether).

Daher verbietet sich eigentlich jegliche Imitation oder Nachahmung eines Dermatikums in Form einer Individual-Rezeptur, auch wenn der jeweilige Verordner einen finanziellen Vorteil für sein Budget darin sieht. Dabei darf auch nicht verschwiegen werden, dass eine solche Rezeptur, wie schon erwähnt, nicht kostendeckend in der Apotheke hergestellt werden kann und im Grunde der Arzt zu Lasten der Apotheke spart. Man könnte dies als unfair ansehen.

2.2 Inhaltsstoffe und Struktur von Fertigarzneimitteln

Selbst wenn die Bezeichnung eindeutig ist, gibt es aber Fälle, in denen solche Schlüsse nicht mit Sicherheit möglich sind. So hängt bei zusammengesetzten Emulgator-Systemen, wie sie in Cremes häufig verwendet werden, der HLB-Wert der Emulgator-Mischung, der die Phasenverteilung wesentlich mitbestimmt, vom Mengenverhältnis der Komponenten ab. Wenn nicht weitere Indizien vorliegen, wie z.B. der Zusatz von Magnesiumsulfat bei lipophilen Cremes bzw. W/O-Cremes oder der Zusatz von Hydrogelbildnern zur Konsistenzhöhung von O/W-Systemen, muss die Phasenverteilung gegebenenfalls durch einen Test ermittelt werden.

2.3 Vorschriften aus Formularen oder Verarbeitung von Fertigarzneimitteln?

In der Regel sind für die Eigenherstellung Zubereitungen aus modernen Formularen vorzuziehen. Nur bei ihnen sind alle Inhaltsstoffe nach Art und Menge bekannt. Qualifizierte Pharmazeuten können deshalb den Einfluss von Risikofaktoren, durch die z.B. die Wirksamkeit von Konservierungsmitteln oder Antioxidanzien beeinträchtigt oder die chemische Stabilität von Inhaltsstoffen verringert wird, zuverlässiger abschätzen als bei der Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln, deren Bestandteile nur der Art nach deklariert sind, während die Mengenverhältnisse meist im Dunkeln bleiben. Selbst wenn individuelle Anpassungen der Dosis oder der Austausch von bestimmten Hilfsstoffen erforderlich sein sollten, sind deshalb die Folgen für qualitätsbestimmende Eigenschaften leichter abzuschätzen als bei Fertigarzneimitteln.

Von dieser Regel gibt es zwei Ausnahmen:

- Fertigarzneimittel, die vom Hersteller für die Weiterverarbeitung konzipiert sind, und für die z.B. wirkstofffreie Basiszubereitungen zur Verdünnung angeboten werden, sowie
- Fertigarzneimittel mit Wirkstoffen, die von der Apotheke gar nicht, nicht in der erforderlichen Qualität oder nicht in rezepturgerechten Mengen bezogen werden können.

Bei handelsüblichen Dermatika bereitet die Weiterverarbeitung besondere Probleme, wegen ihrer meist komplexen kolloidchemischen Struktur, die besonders bei Cremes häufig zu Unverträglichkeiten und Stabilitätsproblemen führt. Wegen der großen praktischen Bedeutung und des Umfangs wird dieses Gebiet deshalb ausführlich in den

► Kapiteln 8, 9 und 10 behandelt.

2.4 Neue Vorschriften der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

Anfang Juni 2012 trat die novellierte ApBetrO in Kraft. Darin wurden u. a. die Anforderungen an die Herstellung von Rezepturen und Defekturen erhöht.

Im §7 werden nun verschiedene schriftlich zu dokumentierende Verfahrensschritte verlangt.

Vor der Anfertigung einer Rezeptur muss eine sogenannte Herstellungsanweisung erstellt werden, die von einem Apotheker oder seinem Stellvertreter unterschrieben werden muss.

In dieser Herstellungsanweisung sind Festlegungen zu treffen:

- a) zur Herstellung der jeweiligen Darreichungsform einschließlich der Herstellungstechnik und der Ausrüstungsgegenstände.
Hier muss bereits entschieden werden, ob die jeweilige Rezeptur mit einer Rührmaschine wie z. B. Topitec oder Unguator oder von Hand mit Pistill und Fanta-Schale hergestellt werden sollte. Desweiteren sollte darüber entschieden werden, ob ein Magnetrührer oder andere Rührgeräte, ein Wasserbad oder eine Kühlmanschette oder eine Salbenmühle (Dreiwalzenstuhl) für die Herstellung erforderlich sind.
- b) zur Plausibilitätsprüfung nach Absatz 1.b,
- c) zu primären Verpackungsmaterialien und zur Kennzeichnung
Bei der Auswahl des jeweiligen Packmittels wie Aluminium-Tube oder Spenderdose sollten sowohl Überlegungen zur Photoinstabilität oder Oxydationsempfindlichkeit der eingesetzten Wirkstoffe aber auch der Handhabung evtl. durch einen älteren Patienten angestellt werden.
- d) zu Inprozesskontrollen, soweit diese durchführbar sind
Mit Inprozesskontrollen können z. B. pH-Messungen mit entsprechend genauen pH-Stäbchen mit Halbschritt-pH-Angaben oder ein Ausstrich einer halbfesten Zubereitung auf einem Objektträger oder auf einem Grindometer gemeint sein.
- e) zur Vorbereitung des Arbeitsplatzes
Hierzu gehören sicher die hygienische Vorbereitung mittels Desinfektion der Arbeitsflächen und die Bereitstellung aller zur Herstellung benötigter Gerätschaften und Hilfsmittel.
- f) zur Freigabe und zur Dokumentation.