

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Rezeptur & Defektur

Dr. Adrin Dadkhah – 14.05.2025



Deutscher
Apotheker Verlag

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 1a Begriffsbestimmungen

(3) Pharmazeutische Tätigkeit im Sinne dieser Verordnung ist:

- **die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln,**
- die Prüfung von Ausgangsstoffen oder Arzneimitteln,
- die Abgabe von Arzneimitteln,
- die Information und Beratung über Arzneimittel,
- die Überprüfung von Arzneimitteln sowie die Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und Medikationsfehlern in Krankenhäusern oder in den Krankenhäusern gemäß § 14 Absatz 8 Apothekengesetz hinsichtlich der Arzneimittelversorgung gleichgestellten Einrichtungen oder in den zu versorgenden Einrichtungen im Sinne des § 12a des Apothekengesetzes,
- das Medikationsmanagement, mit dem die gesamte Medikation des Patienten, einschließlich der Selbstmedikation, wiederholt analysiert wird mit den Zielen, die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Therapietreue zu verbessern, indem arzneimittelbezogene Probleme erkannt und gelöst werden.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 1a Begriffsbestimmungen

(8) **Rezepturarztneimittel** ist ein Arzneimittel, das in der Apotheke im **Einzelfall** auf Grund einer Verschreibung oder auf sonstige Anforderung **einer einzelnen Person** und nicht im Voraus hergestellt wird.

(9) **Defekturarztneimittel** ist ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs **im Voraus an einem Tag in bis zu hundert abgabefertigen Packungen** oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird.

Rechtliche Grundlagen

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

§ 4 Sonstige Begriffsbestimmungen

(14) **Herstellen** ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe.

(15) **Qualität** ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 6 Allgemeine Vorschriften über die Herstellung und Prüfung

- (1) Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der **pharmazeutischen** Wissenschaft erforderliche **Qualität** aufweisen. Sie sind nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen; **enthält das Arzneibuch entsprechende Regeln, sind die Arzneimittel nach diesen Regeln herzustellen** und zu prüfen. Dabei können für die Prüfung auch **andere Methoden** angewandt und andere Geräte benutzt werden, als im Deutschen Arzneibuch beschrieben sind, unter der Voraussetzung, daß die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden. Soweit erforderlich, ist die Prüfung in angemessenen Zeiträumen zu wiederholen.
- *z.B. DAC/NRF, Caelo, apothekengerechte Prüfvorschriften (Losblattsammlung), Arzneibücher anderer Länder*
- (2) Bei der Herstellung von Arzneimitteln ist Vorsorge zu treffen, dass eine gegenseitige nachteilige Beeinflussung der Arzneimittel sowie Verwechslungen der Arzneimittel und der Ausgangsstoffe sowie des Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterials vermieden werden.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 7 Rezepturarztneimittel

(1a) Ein Rezepturarztneimittel ist nach einer vorher erstellten schriftlichen Herstellungsanweisung herzustellen, [...]. Die Herstellungsanweisung muss mindestens Festlegungen treffen

1. zur Herstellung der jeweiligen Darreichungsform einschließlich der Herstellungstechnik und der Ausrüstungsgegenstände,
2. zur Plausibilitätsprüfung nach Absatz 1b,
3. zu primären Verpackungsmaterialien und zur Kennzeichnung,
4. zu Inprozesskontrollen, soweit diese durchführbar sind,
5. zur Vorbereitung des Arbeitsplatzes sowie
6. zur Freigabe und zur Dokumentation.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

Plausibilitätsprüfung	Herstellungsanweisung	Herstellungsprotokoll
1. Dosierung	1. Herstellungs-Technik und Ausrüstungsgegenstände	1. Herstellungsdatum, Chargenbezeichnung, Verfalldatum
2. Applikationsart	2. Plausibilitätsprüfung	2. Art und Menge der Ausgangsstoffe + Charge oder Prüfnummer
3. Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe	3. Verpackung und Kennzeichnung	3. Herstellungsparameter
4. Haltbarkeit	4. Inprozesskontrollen	4. Name der herstellenden Person
5. Freigabe	5. Vorbereitung des Arbeitsplatzes	5. Ergebnis der Inprozesskontrolle
	6. Freigabe	6. Name des Patienten + verschreibenden Arztes + Freigabe

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 8 Defekturzneimittel

→ *Anforderungen an die Herstellung siehe Rezeptur*

(3) Für die Prüfung von Defekturzneimitteln ist eine **Prüfanweisung** anzufertigen, die von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben ist. Die Prüfanweisung muss mindestens Angaben enthalten zur **Probenahme**, zur **Prüfmethode** und zu der **Art der Prüfungen**, einschließlich der zulässigen **Soll- oder Grenzwerte**.

(4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 3 durchzuführen und von der Person zu dokumentieren, die die Prüfung durchgeführt hat (Prüfprotokoll). Das Prüfprotokoll muss die zugrunde liegende Prüfanweisung nennen und insbesondere Angaben enthalten

zum Datum der Prüfung,

zu den Prüfergebnissen und deren Freigabe durch den verantwortlichen Apotheker, der die Prüfung durchgeführt oder beaufsichtigt hat.

→ *Prüfung von Defekturzneimitteln vorgeschrieben; **Umfang** in der ApBetrO **nicht festgelegt***

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

→ Modelle zur Risiko-Beurteilung

- **DAC Anlage J** (3 Risiko Klassen)
 - Klasse 1: niedriges Risiko
 - Klasse 2: mittleres Risiko
 - Klasse 3: hohes und sehr hohes Risiko (sterile Injektionen: Identität, Reinheit, Gehalt)
- **Resolution 2013 der APD**
- **Risikobeurteilung nach Ziegler** (Bewertung mit abgestuften Risikofaktoren)
 - Jährliche Produktionsmenge (>3000 vs <150)
 - Applikationsart und Darreichungsform (Parenteralia vs Topika unsteril)
 - Inhärente Risiken des Wirkstoffes (CMR/BTM/ther. Breite/Stabilität/Umweltrisiko..)
 - Herstellungsprozess (aseptische Herstellung vs Abfüllung unsteriler Zubereitungen)
 - Abgabe (ausserhalb vs innerhalb der Apotheke)

Rechtliche Grundlagen

Papierlose Dokumentation

- Im Zuge der Digitalisierung eine gute Möglichkeit den **Dokumentationsaufwand** zu **verringern**
- ApBetrO ermöglicht die Dokumentation auch auf elektronischen Datenträgern
- Aufzeichnungen, die mit einem Namenszeichen zu versehen sind, müssen **mit qualifizierter digitalen Signatur** versehen werden
- Daten müssen während der **Aufbewahrungsfrist** verfügbar sein
- Es darf nicht möglich sein im Nachhinein Veränderungen vornehmen zu können
- Praktische Umsetzung am Arbeitsplatz?

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 5 Wissenschaftliche und sonstige Hilfsmittel

In der Apotheke müssen vorhanden sein

- **wissenschaftliche Hilfsmittel, die zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln im Rahmen des Apothekenbetriebs notwendig sind, insbesondere das Arzneibuch,**
- wissenschaftliche Hilfsmittel, die zur Information und Beratung des Kunden über Arzneimittel notwendig sind,
- wissenschaftliche Hilfsmittel, die zur Information und Beratung der zur Ausübung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder Tierheilkunde berechtigten Personen über Arzneimittel erforderlich sind,
- Texte der für den Apothekenbetrieb maßgeblichen Rechtsvorschriften.

Die wissenschaftlichen und sonstigen Hilfsmittel sind auf aktuellem Stand zu halten und können auch auf elektronischen Datenträgern **in** der Apotheke vorhanden sein.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 11 Ausgangsstoffe

- (1) Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur **Ausgangsstoffe** verwendet werden, deren ordnungsgemäße **Qualität** festgestellt ist.
- (2) Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein **Prüfzertifikat** nach § 6 Abs. 3 nachgewiesen ist, ist in der Apotheke **mindestens die Identität festzustellen**. Das Prüfzertifikat soll auch Auskunft über die GMP-konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt.

Rechtliche Grundlagen

Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung ApBetrO)

§ 13 Behältnisse

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur primäre Verpackungsmaterialien verwendet werden, die gewährleisten, dass die Arzneimittel **vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt** sind und die daher für die beabsichtigten Zwecke geeignet sind.

Kapseln

Ausgewählte Herstellungstechniken

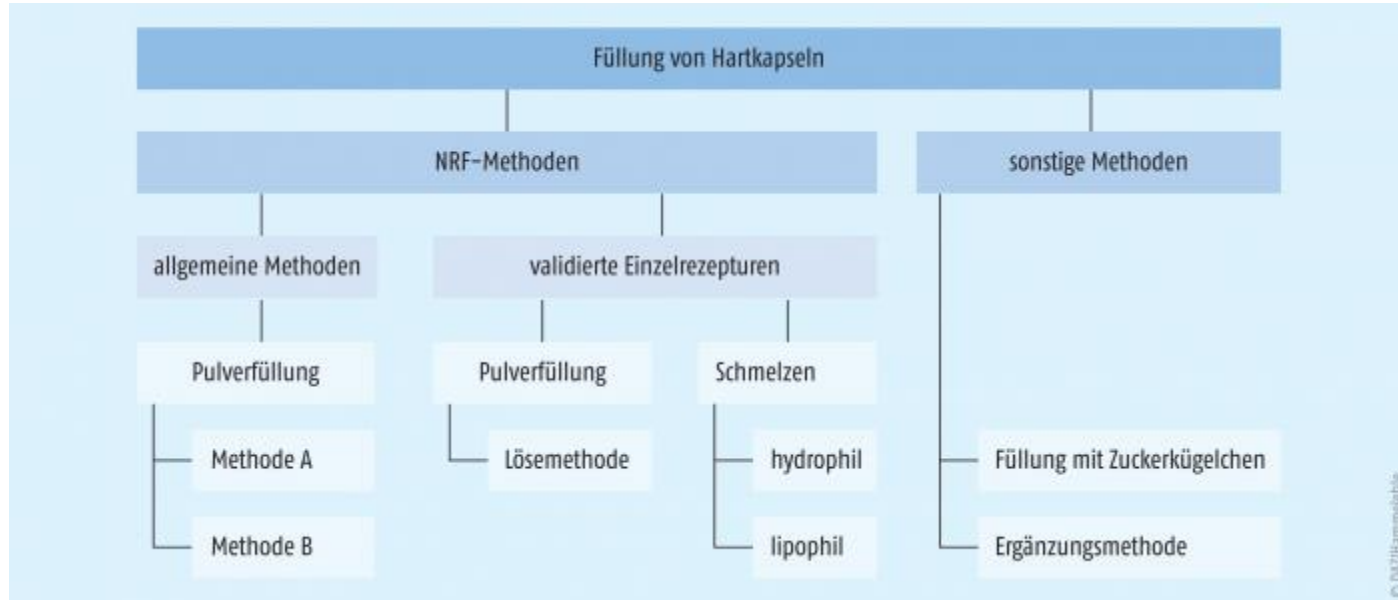
- patientenindividuelle Dosierung von Arzneistoffen in einer oralen Darreichungsform
- vor allem pädiatrische Dosierungen → Kapsel als Primärpackmittel
- Einfache Arzneiform – viele Möglichkeiten der Herstellung

→ Achtung: Stolpersteine!



Kapseln

Methoden zur Kapselfüllung



<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-30-2016/kapseln-herstellen>

Kapseln

Füllung mit Pulvermischungen

Grundprinzip:

- benötigtes Pulvervolumen (Kalibriervolumen) wird mit Füllmittel experimentell ermittelt
- benötigte Wirkstoffmenge wird mit Füllmittel so vermischt, dass das verwendete Volumen dem Kalibriervolumen entspricht.
- Pulvermischung gleichmäßig in die Leerkapseln füllen und verschließen

Füllmittel:

- Ausschließlich Verwendung von Standardfüllmitteln
- 99,5 Teile Mannitol und 0,5 Teile Siliciumdioxid (Aerosil®) – NRF S.38
- Neu: 99,5 Teile mikrokristalline Cellulose und 0,5 Teile Siliciumdioxid (Aerosil®) – NRF S.54

Kapseln

Füllung mit Pulvermischungen

Methode A

Wirkstoffanteil von über 50%
des Kapselfüllvolumens

Zusatz von 0,5% hochdisperssem
Siliciumdioxid als
Fließregulierungsmittel

Wirkstoff wird mit Füllstoff im
Messzylinder auf das
Kalibriervolumen aufgefüllt

Methode B

Wirkstoffanteil von unter 50%
des Kapselfüllvolumens

Auffüllen auf das
Gesamtvolumen in zwei
Schritten

Zunächst nur auf ca. 80% des
Kalibriervolumens auffüllen +
mischen, dann endgültiges
Auffüllen + Mischen

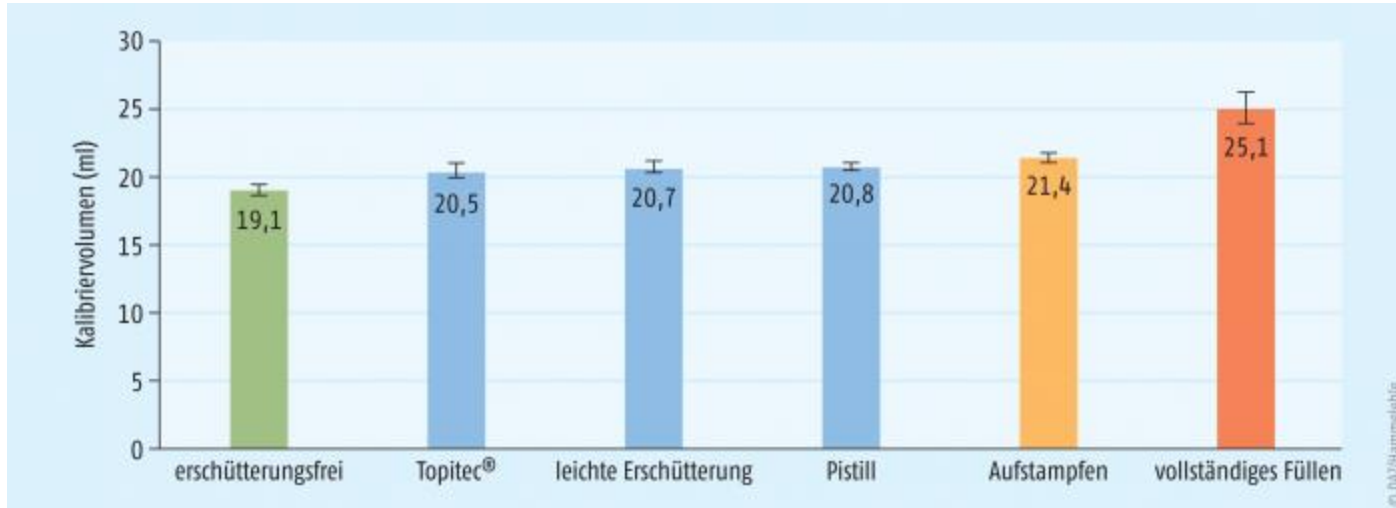
Kapseln

Stolpersteine beim Herstellen



Kapseln

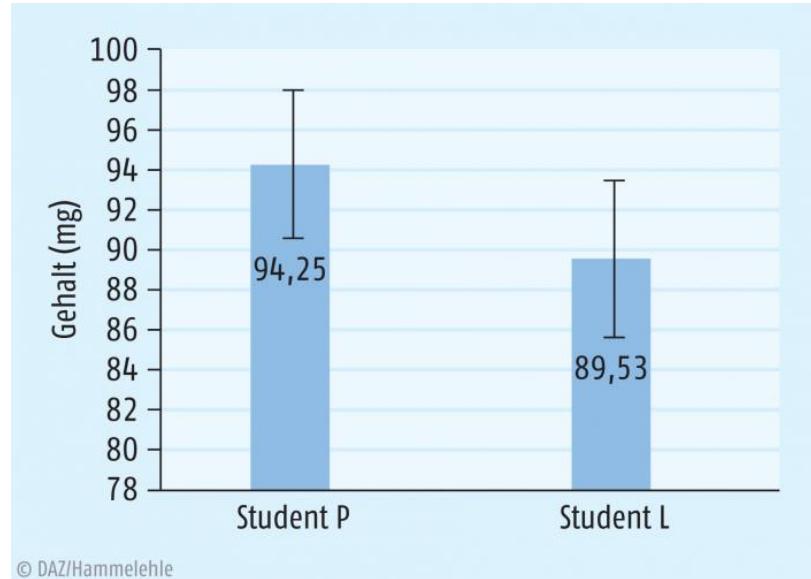
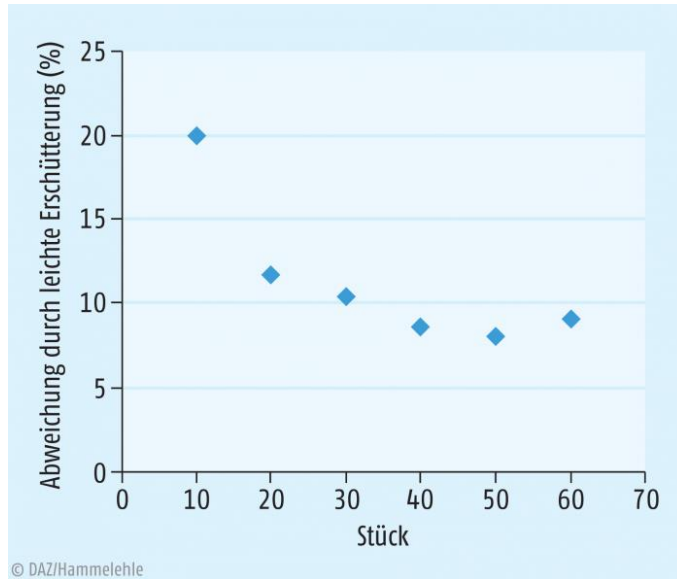
Stolpersteine beim Herstellen



<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-30-2016/die-kapsel-eine-einfache-arzneiform>

Kapseln

Stolpersteine beim Herstellen



<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-30-2016/die-kapsel-eine-einfache-arzneiform>

Kapseln

Massenbasierte Herstellung

Grundprinzip:

- Benötigte Pulvermenge bestehend aus Wirkstoff und Füllmittel wird errechnet
- Wirkstoff wird in einer glatten Schale aus Edelstahl mit dem Füllmittel ohne Verreibung vermischt
- Pulvermischung gleichmäßig in die Leerkapseln füllen und verschließen

Berechnung der Wirkstoffmenge:

Masse_{Wirkstoff} = Wirkstoffdosis x f_E x f_p x Anzahl der Kapseln

Wirkstoffdosis: Masse an Wirkstoff pro Kapsel; f_E: Einwaagekorrekturfaktor; f_p: Wirkstoffzuschlag

Berechnung der Füllmittelmenge:

Masse_{Füllmittel} = m_{KI} x Anzahl der Kapseln – Masse_{Wirkstoff}

m_{KI}: Masse Kapselinhalt (entspricht der Nennfüllmasse des Standardfüllmittels, Kapseln der Größe 1 = 0,275 g)

Kapseln

Massenbasierte Herstellung

Berechnen Sie die nötigen Mengen an Wirkstoff und Kapselfüllstoff um 60 Kapseln (Größe 1) mit je 1 mg Hydrocortison herzustellen (10 % WS-Zuschlag):

Berechnung der Wirkstoffmenge:

Masse_{Wirkstoff} = Wirkstoffdosis x f_E x f_p x Anzahl der Kapseln

Wirkstoffdosis: Masse an Wirkstoff pro Kapsel

f_E (Hydrocortison): Einwaagekorrekturfaktor = 1,031

f_p: Wirkstoffzuschlag = 10 % = 1,1

Berechnung der Füllmittelmenge:

Masse_{Füllmittel} = m_{KI} x Anzahl der Kapseln – Masse_{Wirkstoff}

m_{KI}: Masse Kapselinhalt (entspricht der Nennfüllmasse des Standardfüllmittels, Kapseln der Größe 1 = 0,275 g)



Kapseln

Massenbasierte Herstellung

Nachteile

Vorteile

Nur für
niedrigdosierte
Kapseln

Keine Verarbeitung
von Tabletten
möglich

Bessere
Reproduzierbarkeit

Höhere
Dosisgenauigkeit

Weniger
Fehleranfällig
(z.B. Erschütterung)

Suspensionen und Lösungen

Vorteile und Herausforderungen

Vorteile

Direkte Applikation

Verschiedene
Dosierungen
(Dosisfindung)

Wird stationären
Anforderungen gerecht

Oftmals bessere
Adhärenz bei Kindern

Herausforderungen

Chemische Stabilität

Physikalische Stabilität
bei Suspensionen

Mikrobielle Stabilität

Geschmack bei Kindern

Suspensionen und Lösungen

Unterschiede

Lösungen

- einphasig, klar
- Homogenes Verhalten
- Lösungsmittel im Überschuss
- Echte/kolloidale Lösungen

Suspensionen

- grobdispers/mehrphasig
- Praktisch unlösliche Stoffe in Flüssigkeit dispergiert
- Feststoffanteil 0,5 – 40 %
- Einheitliche Partikelgröße notwendig

Suspensionen und Lösungen

Chemische Stabilität der Wirkstoffe

Einflussfaktoren:

- pH-Wert: pH-Wert des Wirkstoffs gibt den pH-Bereich der Rezeptur vor
- Ionische Wechselwirkungen: kationische Substanzen nicht mit anionischen Substanzen kombinieren
- Phenolische oder grenzflächenaktive Substanzen nicht in Kombination mit Macrogolen
- Phenolische Stoffe nicht in Kombination mit nichtionischen Cellulosegelbildnern (z.B. Hydroxyethylcellulose)

→ **Stabilitätsdaten für den vorgesehenen Verwendungszeitraum unverzichtbar**

Suspensionen und Lösungen

Physikalische Stabilität

Wichtige Parameter:

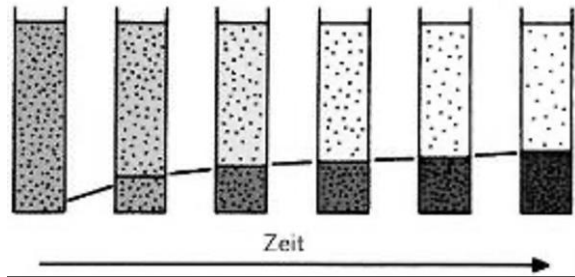
- Sedimentation/Aufrahmen: Partikegrößenverteilung, Benetzbarkeit, Dichte
- Aufschüttelbarkeit/Dosiergenauigkeit: homogener Zustand nach dem Aufschütteln
- Sedimentationsverhalten (behindert/unbehindert): Kuchenbildung
- Aus-/Umkristallisierung bei teilweiser Löslichkeit

Suspensionen und Lösungen

Sedimentation

Aufsteigende Sedimentation:

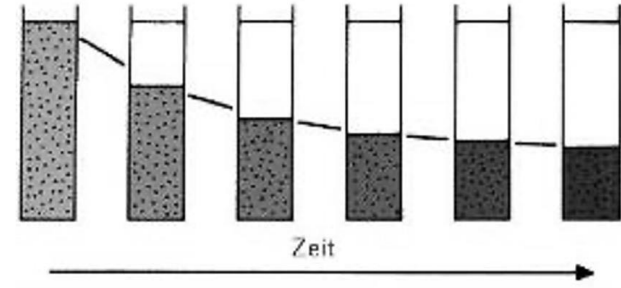
- Sedimentbildung am Boden
- Partikelgröße nimmt nach oben ab
- Überstand klärt sich langsam
- Caking (schlecht aufschüttelbar)



Quelle: Dr. Andreas S. Ziegler

Absteigende Sedimentation:

- schnell klarer Überstand gebildet
- Grenze verlagert sich nach unten
- Voluminöses, lockeres, aufschüttelbares Sediment entsteht



Suspensionen und Lösungen

Geeignete Bestandteile in der Pädiatrie

Funktion	Beispiele
Konservierung	Kaliumsorbat+Citronensäure, Methyl-4-hydroxybenzoat
Geschmackskorrigenz	Glucose-Monohydrat, Saccharose, Saccharin-Na
Verdickungsmittel	Hydroxyethylcellulose
Weitere Hilfsstoffe	Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Glycerol, Antioxidantien

Suspensionen und Lösungen

Konservierungsmittel

Konservierungsmittel	Konzentration [%]	pH-Bereich	Cave!
Kaliumsorbat	0,14	3,5 - 5,5	
Natriumbenzoat	0,1 - 0,2	<5	kann Bilirubin aus der Albuminbindung verdrängen und zu einem Ikterus führen → Kinder > 2 Jahre
Methyl- /Propylhydroxybenzoat	0,05 - 0,2	1 – 8,5	allergische Reaktionen; Propylparaben bindet an Östrogenrezeptoren
Propylenglycol	15 - 30	/	bei Früh- und Neugeborenen Kumulationsgefahr aufgrund unzureichender Verstoffwechslung → hyperosmotische Serumwerte, Lactatacidose, Krämpfe

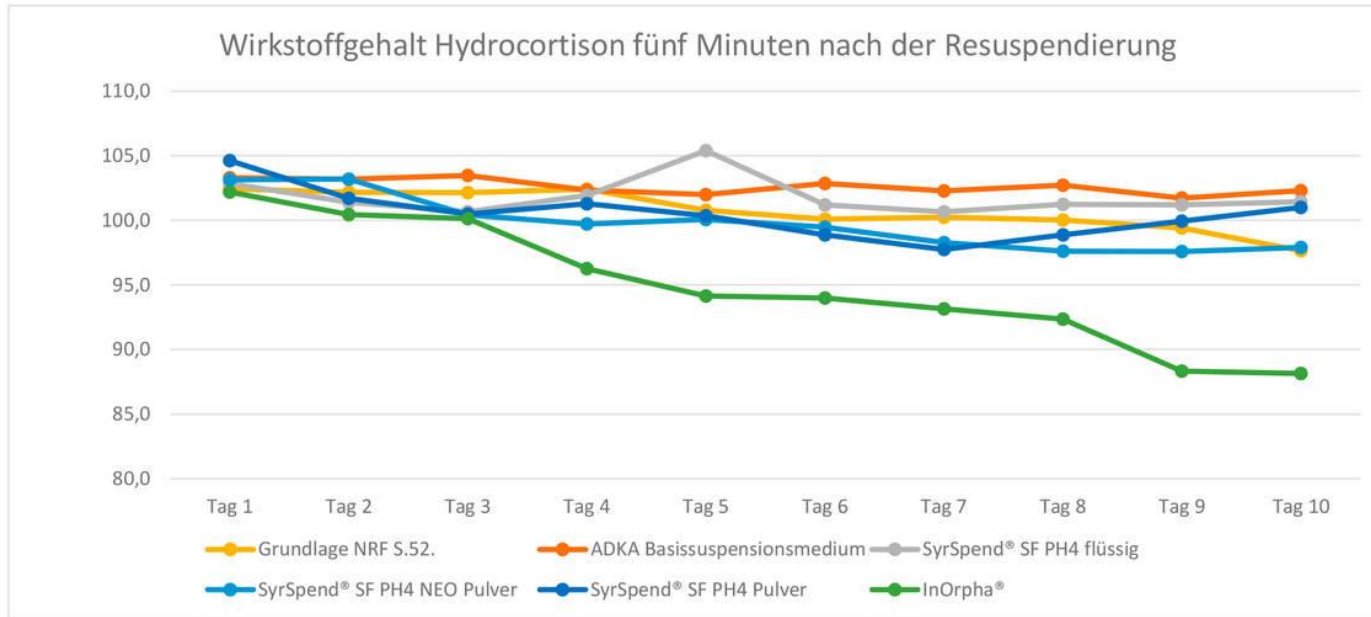
Suspensionen und Lösungen

(kommerzielle) Suspensionsgrundlagen

	SyrSpend® SF flüssig	SyrSpend® SF PH 4 (Pulver)	SyrSpend® SF PH 4 NEO (Pulver)	InOrpha®	NRF S.52. (Caelo)
Erste Sedimentbildung	keine	ab Tag 2: circa 0,3 cm	ab Tag 2: circa 0,3 bis 0,4 cm	ab Tag 7: circa 0,1 cm	ab Tag 7: circa 0,1 cm
Sedimenthöhe über 14 Tage	keine	konstant	konstant	konstant	konstant
Sediment Lagerprobe	keine	circa 0,5 cm	0,4 bis 0,5 cm	0,1 cm	0,1 bis 0,2 cm
Sedimenteigenschaften	-	fein, locker ringförmige Konzentrierung am äußeren Rand	fein, locker ringförmige Konzentrierung am äußeren Rand	einzelne Partikel/Agglomerate sichtbar, flächendeckend	einzelne Partikel/Agglomerate sichtbar, flächendeckend
Redispergierbarkeit	sehr gut	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar

Suspensionen und Lösungen

(kommerzielle) Suspensionsgrundlagen



Suspensionen und Lösungen

Einsatz von Fertigprodukten

- Nahrungsergänzungsmittel entsprechen nicht der geforderten Qualität nach §4 Abs. 15 AMG / §11 ApBetrO
 - Ausnahme wenn die Substanz nicht in entsprechender Qualität zur Verfügung steht
 - Rücksprache mit Arzt: Abwiegen von Nutzen und Risiko + genaue Dokumentation
- Fertigarzneimittel (z.B. Tabletten) haben per Definition die geforderte Qualität
- FAM nur dann einzusetzen, falls die Rezeptursubstanz nicht zur Verfügung steht



Suspensionen und Lösungen

Applikationshilfen

Einsatz:

- Ermöglichen einer hohen Genauigkeit der Einzeldosis
- Einfache Handhabung
- Geringe mikrobielle Anfälligkeit
- Verschluss mit Schutz vor Kindern

→ Kolbenpipette Mittel der Wahl



Foto: DAC/NRF, ZL

Augentropfen

Ausgewählte Herstellungstechniken

Anforderungen:

- **Sterilität:** Packmittel für die Sterilisation im Endbehältnis nicht geeignet
→ Herstellung in der Apotheke unter aseptischen Bedingungen
- **Tonizität:** Einstellung erfolgt in der Regel mit Natriumchlorid
- **Isohydrie/Euhydrie:** Einstellung möglichst nah am physiologischen Bereich $\text{pH}=7,4$
- **Partikelfreiheit:** Augentropfen müssen frei von Partikeln sein
- **(Konservierung)**

Augentropfen

Einzel- und Mehrdosenbehältnisse

Einzel Dosenbehältnisse (EDO):

- Bei wasserhaltigen Zubereitungen ohne Konservierung (maximal 24h beim selben Patienten)
- Bei Augenbädern (dürfen nicht konserviert werden)

Mehrdosenbehältnisse:

- Nur für ölige oder konservierte wässrige Zubereitungen
- Nach Anbruch maximal 4 Wochen verwendbar
- Dürfen maximal 10 ml enthalten

Augentropfen

Hygiene

- Sicherstellung der Sterilität am besten durch Hitzesterilisation im Endbehältnis
 - mit verfügbaren Packmitteln nicht umsetzbar
 - bei öligen Augentropfen ggf. vorher Hitzesterilisation der öligen Grundlage
- Idealerweise Herstellung unter LAF unter aseptischen Bedingungen
- Ggf. Herstellung auch durch Sterilfiltration in unsteriler Umgebung möglich
- Bei wässrigen Augentropfen Verwendung von Wasser für Injektionszwecke

Augentropfen

Konservierung

Konservierungsmittel	Konzentration [%]	Kommentar
Benzalkoniumchlorid (+ NaEDTA 0,1 % = NRF S.18)	0,01	Gute Verträglichkeit; Cave weiche Kontaktlinsen
Thiomersal	0,002	Starke Sorptionsneigung an Gummi
Chlorhexidinacetat	0,01	Einsatz bei Zubereitungen mit nicht-ionischen Substanzen
Polihexanid	0,01	Geringe Menge an Daten/Erfahrungen zum Einsatz

Augentropfen

Isotonie

- Einstellung auf den gleichen osmotischen Druck wie die Tränenflüssigkeit
 - Bildung von Tränenflüssigkeit bei Reizung
 - Wirkstoff wird vermehrt aus dem Auge ausgeschwemmt → Wirkminderung
- Osmotischer Druck entspricht dem physiologischen osmotischen Druck des Blutserums
 - $286 \text{ mosmol/L} \cong 0,9 \% \text{ NaCl-Lösung}$
- Hypertone Lösungen werden besser vertragen als hypotone Lösungen

Augentropfen

Euhydrie/Isohydrie

- pH-Wert erheblich für die Verträglichkeit verantwortlich
- **Isohydrie:** Lösung ist exakt auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt
 - entspricht dem physiologischen pH-Wert des Blutserums bzw. der Tränenflüssigkeit
 - können ohne Bedenken gepuffert werden
- **Euhydrie:** bestmögliche Annäherung an den physiologischen pH-Wert der Tränenflüssigkeit
 - Kompromiss aus Verträglichkeit, Arzneistoffstabilität und –wirksamkeit
 - Lösungen von pH 7,3 bis 9,7 werden weitestgehend reizlos vertragen
 - Dürfen aufgrund geringe Pufferkapazität der Tränenflüssigkeit nicht gepuffert werden!

Augentropfen

Lösungsmittel

Wässrige Augentropfen:

- Wasser für Injektionszwecke

Ölige Augentropfen:

- lange Wirkdauer
- fette Öle können bei 160°C heißluftsterilisiert werden
- Konservierung nicht notwendig; keine Beachtung von pH und osmotischem Druck
- Sterilfiltration möglich, jedoch meist schwer aufgrund hoher Viskosität

→ Mischung aus 90 Teilen mittelkettigen Triglyceriden und 10 Teilen raffiniertem Rizinusöl

Augentropfen

Herstellung von Augentropfen

Arbeit unter aseptischen Bedingungen:

- Bester Schutz von Partikeln und mikrobieller Belastung

Alternativ: angemessene hygienische Bedingungen

- Einbringen der Zubereitung durch Kanüle nach vorheriger Filtration in noch verschweißtes Packmittel + Verschluss noch im zugeschweißten Zustand
- Nutzen von sterilen und partikelarmen Hilfsmitteln

Mehransatz:

- Aufschlag von mindestens 10-20 % zum Ausgleich für Inprozesskontrollen/Filtrationsverluste

Augentropfen

Bubble-Point-Test (Membran-Integritätstest)

- Filtrationseinheit und Kanüle von Spritze abnehmen
- 10 ml Luft in die Spritze aufziehen
- Filtrationseinheit und Kanüle wieder aufsetzen
- Kanüle in Wasser tauchen
- die Luft in der Spritze komprimieren, bis gleichmäßige Luftblasen im Wasser aufsteigen
- Wässrige Augentropfen: aufsteigende Blasen erst ab 2 ml
- Ölige Augentropfen: aufsteigende Blasen erst ab 3-4 ml

Zäpfchen

Ausgewählte Herstellungstechniken

Zubereitungen zur rektalen und vaginalen Anwendung

Unterscheidung, je nachdem wie der Wirkstoff in der Zubereitung vorliegt

- Lösungszäpfchen bzw. Lösungsvaginalzäpfchen
- Suspensionszäpfchen bzw. Suspensionsvaginalzäpfchen
- Emulsionszäpfchen bzw. Emulsionsvaginalzäpfchen



In den meisten Fällen Wirkstoff suspendiert in Hartfett – hergestellt im Cremeschmelzverfahren

Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

- Für Wirkstoffe, die in der Grundlage suspendiert werden
- Beachtung der von Wirkstoff und Grundlage abhängigen spezifischen Verdrängungsfaktoren f
 - DAC Anlage F
- Berechnen der benötigten Menge an Grundmasse, um mit dem suspendierten Wirkstoff das gesamte Volumen der Zäpfchengießform auszufüllen
- Füllvolumen der Gießform (Kalibrierwert \bar{E}) muss bekannt sein oder bestimmt werden

Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

Berechnung der Zäpfchengrundmasse:

$$M_n = n \times (\bar{E} - f \times A)$$

M_n = Einwaage der Zäpfchengrundmasse für n Zäpfchen

n = Anzahl der anzufertigen Zäpfchen

\bar{E} = Durchschnittsmasse/Kalibrierwert eines Zäpfchens

A = Arzneistoffmenge pro Zäpfchen in gramm

f = arzneistoffspezifischer Verdrängungsfaktor

Bei mehreren Wirkstoffen: $M_n = n \times (\bar{E} - f_1 \times A_1 - f_2 \times A_2 \dots)$

Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

Bestimmung des Kalibrierwertes \bar{E} :

1. Grundlage allein klar schmelzen und alle Bohrungen befüllen
2. Masse erkalten lassen – Gießschwarten abkratzen und Zäpfchen wiegen

$$\text{Kalibrierwert } \bar{E} \text{ [g]} = \frac{\text{Gesamtmasse aller Zäpfchen [g]}}{\text{Anzahl aller Zäpfchen}}$$

Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

- Standardisierte Suppositorien-Gieß- und -Verpackungsformen aus Kunststoff
- Festgelegte Kalibrierwerte für Hartfett und eine Macrogolgrundlage (Macrogol 400 und Macrogol 6000 in den Anteilen 60+40)
- „Torpedo-Form 1 g“ zu 1,15 ml mit $\bar{E}_{(\text{Hartfett})} = 1,11 \text{ g}$ und $\bar{E}_{(\text{Macrogol})} = 1,34 \text{ g}$
- „Torpedo-Form 2 g“ zu 2,3 ml mit $\bar{E}_{(\text{Hartfett})} = 2,12 \text{ g}$ und $\bar{E}_{(\text{Macrogol})} = 2,57 \text{ g}$
- „Torpedo-Form 3 g“ zu 2,8 ml mit $\bar{E}_{(\text{Hartfett})} = 2,67 \text{ g}$ und $\bar{E}_{(\text{Macrogol})} = 3,22 \text{ g}$
- „Ovula-Form 3 g“ zu 3,0 ml mit $\bar{E}_{(\text{Hartfett})} = 2,81 \text{ g}$ und $\bar{E}_{(\text{Macrogol})} = 3,42 \text{ g}$

Zäpfchen und Vaginalzäpfchen: Ansatzberechnung (Verdrängungsfaktor-Verfahren)



Stand: 2021/1

Eingabe: bekannte Größen Anmerkungen [hier klicken](#)

Anzahl abzugebender Zäpfchen	$x =$	<input type="text"/>	Stück	laut Verordnung
Kalibrierwert (Gießform und Grundlage)	$\hat{E} =$	<input type="text"/>		siehe Allg. Hinw. I.12.3.1. und Tabellenblatt "Kalibrierwerte"
Wirkstoff 1: Wirkstoff-Masse je Zäpfchen	$m_{A1} =$	<input type="text"/>	g	laut Verordnung
Einwaagekorrekturf. Rezeptursubstanz	$f_{E1} =$	<input type="text"/>		gemäß Allg. Hinw. I.2.1.1. und Tools
Verdrängungsfaktor Rezeptursubstanz	$f_{V1} =$	<input type="text"/>		siehe DAC-Anlage F und Tabellenblatt "Verdrängungsfaktoren"
Wirkstoff 2: Wirkstoff-Masse je Zäpfchen	$m_{A2} =$	<input type="text"/>	g	
Einwaagekorrekturf. Rezeptursubstanz	$f_{E2} =$	<input type="text"/>		
Verdrängungsfaktor Rezeptursubstanz	$f_{V2} =$	<input type="text"/>		
Wirkstoff 3: Wirkstoff-Masse je Zäpfchen	$m_{A3} =$	<input type="text"/>	g	
Einwaagekorrekturf. Rezeptursubstanz	$f_{E3} =$	<input type="text"/>		
Verdrängungsfaktor Rezeptursubstanz	$f_{V3} =$	<input type="text"/>		
Wirkstoff 4: Wirkstoff-Masse je Zäpfchen	$m_{A4} =$	<input type="text"/>	g	
Einwaagekorrekturf. Rezeptursubstanz	$f_{E4} =$	<input type="text"/>		
Verdrängungsfaktor Rezeptursubstanz	$f_{V4} =$	<input type="text"/>		
Überschuss: Festlegung als Stückzahl	$\hat{U}_{St} =$	<input type="text"/>	Stück	Empfehlungen siehe Tabellenblatt "Vorgehen"
Alternativ prozentualer Überschuss festgelegt:				
Festlegung in Prozent	$\hat{U}_{\%} =$	<input type="text"/>	%	
entsprechend Stückzahl	$\hat{U}_{St\%} =$	<input type="text"/>	Stück	

Berechnung: Soll-Einwaagen Anmerkungen

Ansatzmenge	$N =$	<input type="text"/>	Stück	einschließlich Überschuss
Masse Wirkstoff 1	$m_{A1+\hat{U}} =$	<input type="text"/>	g	für N Zäpfchen, einschließlich Überschuss
Masse Wirkstoff 2	$m_{A2+\hat{U}} =$	<input type="text"/>	g	für N Zäpfchen, einschließlich Überschuss
Masse Wirkstoff 3	$m_{A3+\hat{U}} =$	<input type="text"/>	g	für N Zäpfchen, einschließlich Überschuss
Masse Wirkstoff 4	$m_{A4+\hat{U}} =$	<input type="text"/>	g	für N Zäpfchen, einschließlich Überschuss
Masse Grundlage	$m_{G+\hat{U}} =$	<input type="text"/>	g	für N Zäpfchen, einschließlich Überschuss
Sollmasse eines Zäpfchens	$m_{Z-soll} =$	<input type="text"/>	g	

Relevant Links

Vorgehen

Ansatzberechnung

Prüfung Einmalgießform

Prüfung Metallform

Bsp. Ansatzberechnung

Bsp. Prüfung Einmalgießform

Bsp. Prüfung Metallform

Kalibrierwerte

Verdrängungsfaktoren



Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

Und wenn kein Verdrängungsfaktor zu finden ist?

- Bei Dosierungen unter 5 % Wirkstoffanteil $\rightarrow f = 1,0$
- Bei Hartfettmassen mit 5 – 20 % Wirkstoffanteil $\rightarrow f = 0,7$
- Bei Glycerol-Gelantine/Macrogolmassen mit 5 – 20 % Wirkstoffanteil $\rightarrow f = 1,0$

Zäpfchen

Herstellung - Verdrängungsfaktorverfahren

- Festlegen der Ansatzgröße: Wie viel Mehransatz wird benötigt?
 - Unvermeidliche Verluste durch den Überstand über den Öffnungen (Gießschwarte) und an den Herstellungsgeräten auf
 - Für x einwandfreie abzugebende Zäpfchen üblicherweise ein überschüssiger Ansatz von N Zäpfchen

 - Ansatzgröße $N = x+4$ für $x \leq 6$ Zäpfchen
 - $N = x+5$ für $x = 7$ bis 10 Zäpfchen
 - $N = x+6$ für $x = 11$ bis 20 Zäpfchen
 - $N = x+10$ für $x = 21$ bis 30 Zäpfchen
 - $N = x+9$ für $x = 31$ bis 40 Zäpfchen
- Bei gelösten Bestandteilen:
- $N = x+2$ für $x \leq 20$ Zäpfchen
 - $N = x+3$ für $x = 21$ bis 30 Zäpfchen
 - $N = x+4$ für $x = 31$ bis 40 Zäpfchen

Zäpfchen

Herstellung- Verdrängungsverfahren

Gießverfahren mit Suppositorienschale und Pistill:

- (fein gepulverten!) Wirkstoff mit etwas geschmolzener Grundlage anreiben
- Mit restlicher (Creme-)Schmelze aufstocken
- Schmelze in die Gießform geben
- Bei Suspensionszäpfchen wiederholt rühren um Sedimentation/Inhomogenität zu vermeiden
- Bohrungen leicht überfüllen
- Überstand nach dem Erkalten abschaben

Zäpfchen

Herstellung – Dosierungsmethode nach Münzel

Zur Herstellung von Zäpfchen mit sich in der Grundlage lösendem Wirkstoff

- gesamte Menge an Ausgangsstoff (inkl. Überschüsse) für die Ansatzmenge N mit nur soviel geschmolzener Grundlage gemischt oder angerieben, dass eine gut gießfähige Schmelze entsteht
- Möglichst verlustfreies ausgießen ohne die Bohrungen vollständig zu befüllen
- Bohrungen anschließend mit reiner Grundlage auffüllen; erkalten lassen und Überstand abschaben
- Die entstandenen inhomogenen Zäpfchen erneut aufschmelzen und ausgießen

→ Nicht geeignet für thermolabile Wirkstoffe

3D Druck

Ausgewählte Herstellungstechniken

Individuelle
Dosierung

Freisetzung

Flexibilität

Lange
Druckdauer

Polypills

Hohe
Präzision

Form &
Farbe

Geringe
Stückzahlen



3D Druck

Ausgewählte Herstellungstechniken

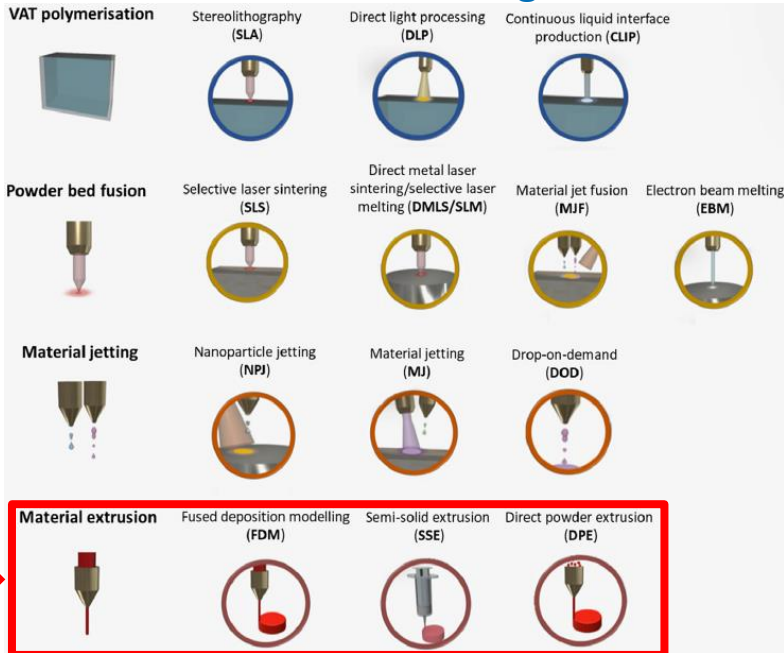


Abb. aus Seoane-Viaño, Iria, et al. "Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications." *Advanced Drug Delivery Reviews* 174 (2021): 553-575.

DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools

Angemeldet: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg

Pharmazeutische Zeitung PTA-Forum PZ-Akademie Pharmastellen.jobs PZ-Markt AVOXA

Suchbegriff eingeben... Optionen

Schnelleinstieg Kontakt Mein Bereich

DAC/NRF-Werk DAC/NRF-Wissen Prüfen Herstellen ZL-Info Für Ärzte Infostelle und mehr



AKTUELLER REZEPTURTIPP

DAC/NRF sagt: Hallo expopharm!

Die größte pharmazeutische Fachmesse Europas findet endlich wieder live in München statt, und natürlich darf DAC/NRF nicht fehlen. Wir sind an jedem Messtetag in der Halle B1 am Avoxa-Messestand C14 anzutreffen, kommen Sie vorbei und informieren Sie sich über DAC/NRF.



AKTUELLER REZEPTURTIPP

Atropinsulfat-Augentropfen mit Stammzubereitung herstellen

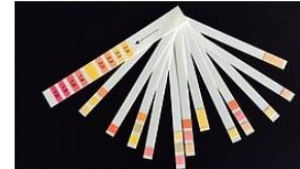
Atropinsulfat-Augentropfen 0,01 % zur Myopie-Prophylaxe bei Kindern sind seit der Ergänzung 2020/2 in DAC/NRF standardisiert. Da sich die Rezeptursubstanz bei Kleinansätzen nicht ausreichend genau wägen lässt, wird nun auch die Herstellung aus Atropinsulfat-Stammlösung 0,2 % (Vorschrift S.53.) berücksichtigt.



PZ-MELDUNG

Paxlovid auch gut wirksam bei Omikron-Infektionen

Die Gabe des Covid-19-Medikaments Paxlovid® verhindert bei älteren Menschen, die sich mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 infiziert haben, Hospitalisierungen und Todesfälle. Das zeigen Real-World-Daten aus Israel.



REZEPTURTIPP

Gepufferte Harnstoff-Cremes überarbeitet

Harnstoff zersetzt sich in wässriger Lösung. Das führt im Laufe der Zeit zur pH-Erhöhung und es können unphysiologische Werte von über pH 9 erreicht werden. Enthalten Harnstoff-Cremes weitere Bestandteile, die bei höherem pH-Wert instabil oder unwirksam sind, kann der pH-Anstieg nicht toleriert werden. So auch bei einigen Harnstoff-Cremes im DAC/NRF, sie enthalten zur Konservierung Sorbinsäure, die nur bis etwa pH 5,5 antimikrobiell wirksam ist.

DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools

Angemeldet: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg

Pharmazeutische Zeitung PTA-Forum P:

Hydrocortison Optionen

DAC/NRF-Werk DAC/NRF-Wissen Prüfen Herstellen ZL-Info Für Ärzte Infostelle und

Startseite > Suche

Trefferliste

Sortierung: Beste Ergebnisse ▾

Ihre Suche nach: **Hydrocortison**

Rezepturhinweise
45 Treffer

DAC/NRF-Werk
37 Treffer

Rezepturenfinder
131 Treffer

Weitere Seiten
21 Treffer

Hydrocortison und seine Ester

... in Einzeldosisbehältnissen enthalten pro Milliliter 3,35 mg Dinatrium(**hydrocortison** -21-phosphat) (**Hydrocortison** -21-dihydrogenphosphat-Dinatrium; **Hydrocortison**dihydrogenphosphat -Dinatrium) (10).
Verarbeitung **Hydrocortison** , **Hydrocortison**acetat und **Hydrocortison**butyrat sind schlecht wasserlöslich und auch in Lipiden...

Glucocorticoide


... sind Prodrugs (z. B. **Hydrocortison**acetat für **Hydrocortison**) mit geringer Rezeptoraffinität, die C-17-Ester (z. B. **Hydrocortison**butyrat) haben meist höhere Rezeptoraffinität (10).Hinsichtlich der Lokalwirkung kann es Unterschiede zwischen den Derivaten und ihren Muttersubstanzen geben, diese sind oft weniger...


DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools

Startseite > Suche

Angemeldet: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg

Pharmazeutische Zeitung PTA-Forum PZ-Akademie Pharmastellen.jobs PZ-Markt AVOXA 

Hydrocortison Optionen 

Schnelleinstieg Kontakt Mein Bereich

DAC/NRF-Werk DAC/NRF-Wissen Prüfen Herstellen ZL-Info Für Ärzte Infostelle und mehr

Rezepturhinweise 45 Treffer

DAC/NRF-Werk 37 Treffer

Rezepturenfinder 131 Treffer

Weitere Seiten 21 Treffer

Hydrocortisonbutyrat 0,1% - Hydrophiles Zinkoxid-Liniment 25% (aus Zinkoxid-Liniment)

Hydrocortisonbutyrat 0,1% - Hydrophiles Zinkoxid-Liniment 25% (aus Einzelbestandteilen)

Erythromycin 1% - Hydrocortison 1% - Linola[®] H Fett N

Tübinger Nasensalbe

Prednisolon 0,02% - Lidocainhydrochlorid - Panthenol - Mundspüllösung

Alle

NRF-Formeln (8)

NRF-Formeln + weitere standardisierte/geprüfte (8)

Herstellung nur eingeschränkt möglich (120)

Treffer aus folgenden Applikationsorten:

Alle

Auge (1)

Dermal/Transdermal (113)

Einnahme (4)

Mundschleimhaut (10)

Nase (1)

Ohr (1)

Rektal (1)

Filtern

[Startseite](#) > [DAC/NRF-Wissen](#) > [Tabellen für die Rezeptur](#)

Tabellen für die Rezeptur

Die "Tabellen für die Rezeptur - Plausibilitätsprüfung in der Apotheke" enthalten Checklisten und Informationen zu Wirkstoffen und Grundlagen. Die wesentlichen Daten sind auf einen Blick ablesbar. Rezepturformeln können so zügig auf Kompatibilität und Plausibilität geprüft werden.

Inhaltsverzeichnis

- [Plausibilitätsprüfung nach ApBetrO und BAK-Leitlinien zur Qualitätssicherung](#)
- [Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe - Checkliste Prüfzertifikate, Feststellung Identität, Referenz- u. Vergleichssubstanzen, Vorgehen bei Eingangsprüfung](#)
- [Bedenkliche Stoffe und Arzneimittel](#)
- [Dosierung der Wirkstoffe zur Lokalanwendung: Normkonzentrationen, pädiatrische Konzentrationen und Obere Richtkonzentrationen der Dermatikarzneimittel](#)
- [Wirkstoffprofile](#)
- [Galenisches Profil standardisierter Dermatikagrundlagen](#)
- [Ethanol-Wasser-Gemische DAB \(und analoge\)](#)
- [2-Propanol-Wasser-Gemische DAC](#)
- [Lipide in wässrig-alkoholischer Lösung](#)
- [Hydrogelbildner](#)
- [Tenside – Emulgatoren und Solubilisatoren](#)
- [pH-Korrigenzien](#)
- [Konservierung der Rezepturarzneimittel](#)
- [Verwendbarkeitsfristen der Dermatikagrundlagen](#)
- [Empfehlungen zur Festlegung der Aufbrauchsfrist: Fallunterscheidung, darreichungsformspezifische Richtwerte](#)

Information

Die "Tabellen für die Rezeptur" sind auch gedruckt oder als eBook erhältlich im

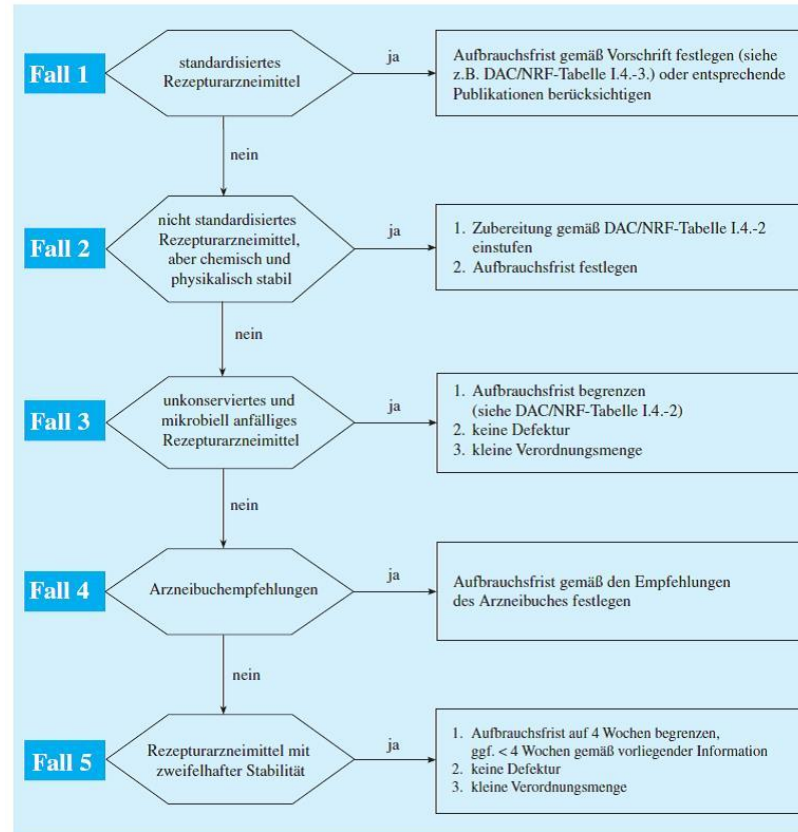
→ [Govi-Online-Shop](#)

ANZEIGE



DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools



DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools

Darreichungsform	Aufbrauchsfrist	Hinweis
Feste Zubereitungen		
Granulate	1 Jahr	–
Kapseln	1 Jahr	–
Pulver	1 Jahr	–
Zäpfchen		
Hartfettbasis	1 Jahr	Fettreif wird in der Regel nicht als Qualitätsmangel angesehen.
Macrogol-, Kakaobutterbasis	1 Jahr	–
Glycerol-Gelatine-Basis, unkonservert	4 Wochen	–
Teemischungen		
geschnitten, ohne flüchtige Bestandteile	1 Jahr	Zerkleinerungsgrad ≥ 2800
geschnitten, mit flüchtigen Bestandteilen (ätherischen Ölen)	variabel, gemäß <u>DAC-Anlage I</u>	Zerkleinerungsgrad ≥ 2800
gepulvert, ohne flüchtige Bestandteile	6 Monate	
gepulvert oder angestoßen, mit flüchtigen Bestandteilen (ätherische Ölen)	2 Wochen	

DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools

Flüssige Zubereitungen (Emulsionen, Suspensionen, Lösungen)

Kutane, rektale, vaginale Anwendung, Anwendung in der Mundhöhle

konserviert	6 Monate	–
nicht konserviert	1 Woche	starke Abhängigkeit von pH-Wert, Inhaltsstoffen und Aufbewahrungstemperatur
wasserfrei	6 Monate	–

Oralia

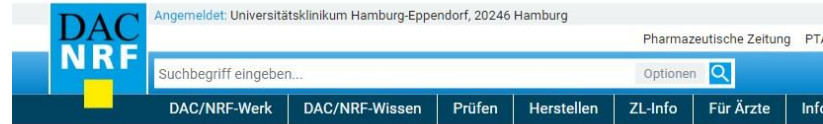
konserviert	6 Monate	–
nicht konserviert	2 Wochen	nur Kühlschranklagerung
wasserfrei	6 Monate	–

Anwendung am Auge

wässrig, konserviert	4 Wochen	Empfehlung laut Ph. Eur.
wässrig, nicht konserviert	keine	unzulässig; nur Einzeldosisbehältnisse
ölig (Augentropfen)	4 Wochen	Ausnahme bei unkonservierten immunsuppressiv wirkenden Wirkstoffen: 1 Woche

DAC/NRF-Online

Nützliche Tabellen und Tools



[Startseite](#) > [Herstellen](#) > [Rechenhilfen](#)

Rechenhilfen

Für DAC/NRF-Abonnenten gibt es folgende Rechenhilfen:

Einwaagekorrekturfaktoren

→ [Berechnung der Einwaagekorrekturfaktoren](#)

Waagen

→ [Bestimmung der Mindesteinwaage bei Rezepturwaagen](#)

Pulver zum Einnehmen

→ [Volumeneinstellung nicht abgeteilter Pulver zum Einnehmen](#)

→ [Volumeneinstellung nicht abgeteilter Pulver, einfache und zusammengesetzte](#)

Kapseln

→ [Pulvergefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung/Inprozessprüfung](#)

Zäpfchen und Vaginalzäpfchen

→ [Zäpfchen und Vaginalzäpfchen: Ansatzberechnung/Inprozessprüfung](#)