

# Tabellen für die Rezeptur

Plausibilitätsprüfung  
in der Apotheke

12., überarbeitete Auflage 2022

Hrsg. Pharmazeutisches Laboratorium  
des DAC/NRF



12., überarbeitete Auflage 2022  
 ISBN 978-3-7741-1605-4  
 ISBN 978-3-7741-1606-1 (e-Book)  
 Copyright © 2001 Govi (Imprint)  
 in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH,  
 Apothekerhaus Eschborn, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn  
 avoxa.de, govi.de

Stand: September 2021

Alle Rechte vorbehalten.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotografie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld  
 Printed in Germany

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.

**Wichtiger Hinweis:** Die Tabellen für die Rezeptur sollen Anhaltspunkte für die rezepturmäßige Arzneimittelherstellung geben. Sie können keinesfalls die für Apotheken relevante Fachliteratur zu spezifischen Fragen ersetzen, insbesondere geben Tabellen keine umfassende Information. Die Daten orientieren sich zum Teil an Literatur, Erfahrungswerten und Experimentaldaten. Bei der Erarbeitung wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen, trotzdem können Fehler nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Gewährleistung gegenüber jedem Benutzer ist daher insoweit ausgeschlossen. Die Redaktion und der Verlag können für fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen. Auch vor dem Hintergrund des sich verändernden Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird auf die jeweilige Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe beim Umgang mit den Tabellen besonders hingewiesen.

Für Hinweise auf Fehler und Verbesserungsvorschläge ist die Redaktion dankbar (E-Mail: [redaktion@dac-nrf.de](mailto:redaktion@dac-nrf.de)).

Die Tabellen für die Rezeptur wurden in Abstimmung mit den Kommissionen Deutscher Arzneimittel-Codex und Neues Rezeptur-Formularium zusammengestellt und erarbeitet von der DAC/NRF-Redaktion.

## Inhalt

Plausibilitätsprüfung nach ApBetrO und BAK-Leitlinien zur Qualitätssicherung ...	2
Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe .....	4
Checkliste für Prüfzertifikate .....	4
Feststellung der Identität .....	4
Referenz- und Vergleichssubstanzen .....	5
Vorgehen bei der Eingangsprüfung .....	5
Bedenkliche Stoffe und Arzneimittel .....	9
Dosierung der Wirkstoffe zur Lokalanwendung: Normkonzentrationen, pädiatrische Konzentrationen und Obere Richtkonzentrationen der Dermatikawirkstoffe .....	14
Wirkstoffprofile .....	24
Galenisches Profil standardisierter Dermatikagrundlagen .....	34
Ethanol-Wasser-Gemische DAB (und analoge) .....	50
2-Propanol-Wasser-Gemische DAC .....	52
Lipide in wässrig-alkoholischer Lösung .....	54
Hydrogelbildner .....	56
Tenside – Emulgatoren und Solubilisatoren .....	64
pH-Korrigenzien .....	74
Konservierung der Rezeptur Arzneimittel .....	80
Verwendbarkeitsfristen der Dermatikagrundlagen .....	88
Empfehlungen zur Festlegung der Aufbrauchsfrist .....	91
Fallunterscheidung .....	91
Darreichungsformspezifische Richtwerte .....	92

# Plausibilitätsprüfung nach ApBetrO und BAK-Leitlinien zur Qualitätssicherung

Ärztliche Verschreibungen und sonstige Rezepturanforderungen sind bei fehlender Rezepturstandardisierung auf Plausibilität zu prüfen. Die Dokumentation dieser Plausibilitätsprüfung kann handschriftlich oder elektronisch erfolgen, z. B. mit einem Dokumentationsformular oder einem System zur Labordokumentation, wie der Plausibilitätsprüfung von Labor+. Dieser Beitrag zur Arzneimittelsicherheit geht über die übliche Sorgfalt bei der Arzneimittelabgabe hinaus. Praktikabilität, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität einschließlich Stabilität und galenischer Voraussetzung für die arzneiliche Wirkung lassen sich strukturiert anhand bewährter Kriterien beurteilen. Das ist mit einer selbsterklärenden Vorlage sowie den übersichtlichen Diagrammen und Tabellen in dieser Broschüre leicht möglich. Hier finden sich die Kriterien für valide Prüfzertifikate ebenso wie die AMK-Liste der bedenklichen Stoffe oder Listen zur Risikominimierung durch falsche Wirkstoffkonzentrationen der Externa für Erwachsene und Kinder. Neben den für Kompatibilität und Wirkung wichtigen galenischen und biopharmazeutischen Stoffeigenschaften sind komplementäre Angaben für Arzneiträger und funktionelle Hilfsstoffe tabelliert. Bei den flüssigen Trägern sind die wichtigen Ethanol-Wasser-Gemische unter 45 % (V/V) ergänzt. Zu den offizinellen Externagrundlagen (Ausgangsstoffe) werden »Verwendbarkeitsfristen« (Verwendung in der Apotheke) vorgeschlagen. Nach dem DAC/NRF-Konzept sind die »Aufbrauchsfristen« der Rezepturarzneimittel (Anwendung beim Patienten) festzulegen.

Jedes »Nein« in der Abfrage erfordert Maßnahmen. Einige setzt der Apotheker eigenverantwortlich um (z. B. Konservierungsmittel und andere Hilfsstoffe), andere nur mit Einverständnis des Arztes (z. B. Grundlagenaustausch, wirksames Externsteroid anstelle der verschriebenen Muttersubstanz). Häufigste Arztrücksprache wird die Frage nach der Gebrauchsanweisung als Pflichtkennzeichnung sein (idealerweise mit Angaben, wo genau und wie, wie viel, wann/wie oft und wie lange das Rezepturarzneimittel anzuwenden ist). Für solche Arztrückfragen bietet DAC/NRF eine Blankovorlage für die Gebrauchsanweisung sowie Schreibvorlagen nach DAC/NRF-Abschnitt I.5.2.3. (siehe [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de), Rubrik »Tools«). Falls eine entsprechende NRF-Vorschrift vorhanden ist, sollte jede Rücksprache unbedingt genutzt werden, dem Arzt die standardisierte Vorschrift vorzuschlagen – ggf. auch eine NRF-Modifikation (z. B. Externsteroid-Zusatz zu Hydrophiler Polidocanol-Creme NRF). Denn die Vorteile liegen nicht nur bei der Apotheke und beim Patienten, sondern auch beim Arzt. Er kann sich auf die Praktikabilität verlassen und hat weniger Rückfragen aus der Apotheke zu erwarten. Ziel muss deshalb aus Sicht der Apotheke die ärztliche Verordnung nach NRF sein, nicht die Perfektionierung der Plausibilitätsprüfung.

Abbildung:  
Beispiel für ein Dokumentationsformular  
zur Plausibilitätsprüfung, erhältlich beim Govi-Onlineshop unter [govi.de](http://govi.de).

**Plausibilitätsprüfung für Rezepturarzneimittel** (§ 7 (1b) ApBetrO) Lfd. Nr. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Anlage(n)

Rezeptur: \_\_\_\_\_

Rücksprache mit dem Arzt war erforderlich (siehe Rückseite)

Prüfparameter	ja	nein	Maßnahmen
Ist die Verordnung lesbar und sind alle (ggf. lateinischen) Angaben verständlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ist die Rezepturformel vollständig angegeben und die Verordnung ohne erkennbare Irrtümer ausgestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Dosierung, Applikationsart</b>			
Dosierung: Sind Wirkstoffdosis/-konzentration eindeutig und therapeutisch üblich? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Applikationsart: Sind Anwendungsart und Gebrauchsanweisung bekannt und für den Wirkstoff und die Darreichungsform plausibel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Art, Menge der Ausgangsstoffe und Kompatibilität untereinander</b>			
Sind alle Ausgangsstoffe mit validem Prüfzertifikat erhältlich? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sind nur unbedenkliche bzw. nicht umstrittene Stoffe enthalten? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sind alle Bestandteile untereinander kompatibel und ausreichend stabil? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Gleichbleibende Qualität des Rezepturarzneimittels über den Haltbarkeitszeitraum, Haltbarkeit</b>			
Sind mikrobiologische Qualität und Stabilität ausreichend? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sind Laufzeit (Tag, Monat, Jahr) und Aufbrauchsfrist bekannt? <small>Literatur*</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Weitere Prüfungen</b>			

Datum, Unterschrift verantw. Apotheker(in) / zur Vertretung berechnigte Person \_\_\_\_\_

© Govi-Verlag · 6/16 · Art.-Nr. 0003.0007-R

\* Angabe der herangezogenen Literatur/Quelle. Empfehlungen auf der Rückseite, Ergänzungen möglich.

## Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe

### Checkliste für Prüfzertifikate

Hilfs- oder Wirkstoffe (Ausgangsstoffe) für die Rezepturherstellung werden vom Hersteller oder Lieferanten in der Regel mit einem Prüfzertifikat geliefert. Dabei ist zu beachten, dass ein Pharmagroßhändler als Zwischenhändler auftritt und nicht das Prüfzertifikat erstellt. Das Prüfzertifikat muss in der Apotheke auf Gültigkeit, Plausibilität und Vollständigkeit geprüft werden. Es muss bestimmte Mindestangaben enthalten:

1. Das Prüfzertifikat muss den Vorgaben einer gültigen Monographie (Ph. Eur., DAB, DAC, u. a.) entsprechen. Ist keine Monographie vorhanden, kann in Ausnahmefällen auch das Prüfverfahren eines pharmazeutischen Herstellers verwendet werden, wenn es den Vorgaben im Kapitel »Allgemeine Vorschriften« des Europäischen Arzneibuchs entspricht.
2. Alle Vorgaben der Monographie müssen auf dem Prüfzertifikat aufgelistet und mit einem eindeutigen Untersuchungsergebnis versehen sein.
3. Die Chargenbezeichnung auf dem Behältnis muss mit der Chargenbezeichnung des Prüfzertifikats übereinstimmen.
4. Das Prüf- und Verfallsdatum sowie die Lagerbedingungen müssen angegeben sein.
5. Das Prüfzertifikat muss von einer Sachkundigen Person (Qualified Person) unterzeichnet sein. In einigen Fällen ist der Kontroll- oder Qualitätsleiter als Unterzeichner genannt. In diesen Fällen muss sichergestellt sein, dass es sich um ein pharmazeutisches Unternehmen handelt.

Die Angabe der GMP-gerechten Herstellung, der Restkonzentration von Lösungsmitteln und der mikrobiologischen Qualität sowie die Einstufung nach GHS/CLP sind wichtig und hilfreich.

Nur wenn diese Kriterien erfüllt sind, kann auf die Komplettprüfung des Ausgangsstoffes in der Apotheke verzichtet werden: Der Apotheker braucht bei der Eingangsprüfung nur die Identität des vorliegenden Ausgangsstoffes festzustellen. Dabei kann gegebenenfalls auf die zweite Identifikationsreihe der Monographie oder auf die Prüfverfahren der Alternativen Identifizierung des DAC zurückgegriffen werden.

Ist jedoch eine Angabe auf dem Prüfzertifikat fehlerhaft oder nicht vorhanden, so ist entsprechend der BAK-Leitlinie »Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe« unter »Qualitätsmängel bei der Prüfung« der Ausgangsstoff zu separieren und zu sperren.

Aus diesem Grund ist die vollständige Kontrolle der Prüfzertifikate zwingend notwendig und sollte auf dem Prüfprotokoll dokumentiert werden.

### Feststellung der Identität

Die Monographien der Arzneibücher und des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formulariums (DAC/NRF) enthalten zur Prüfung auf Identität in der Regel

zwei Identifikationsreihen. Die erste Reihe richtet sich an Hersteller und Lieferanten. Die zweite Reihe ist für die Offizin- und Krankenhausapotheken gedacht. Immer mehr moderne Arzneibuchmonographien verzichten jedoch auf die zweite Reihe und enthalten beispielsweise nur eine Prüfung mittels IR-Spektroskopie. In einigen Fällen ist die zweite Reihe zwar beschrieben, jedoch mit nicht apothekengebräuchlichen Verfahren.

Um den Apotheken praxisorientierte Lösungen für diese Probleme zu bieten, veröffentlicht DAC/NRF seit 2006 für etwa 1000 Ausgangsstoffe Prüfverfahren für die Eingangsprüfung. Mithilfe dieser Prüfverfahren kann die Identität durch einfache instrumentelle Verfahren schnell und sicher ermittelt werden, beispielsweise mit dem Schmelzpunkt oder Brechungsindex. Zur Identifikation werden mindestens zwei voneinander unabhängige Verfahren eingesetzt, welche das DAC/NRF-Laboratorium praktisch durchgeführt und die DAC/NRF-Kommission geprüft und freigegeben hat. Bei der Entwicklung wird stets darauf geachtet, dass der Prüfer Verwechslungen bezüglich namens- und/oder strukturähnlichen Substanzen ausschließen kann. Die angegebenen Prüfverfahren zur eindeutigen Stoffidentifizierung sind, soweit nicht anders beschrieben, vollständig durchzuführen.

### Referenz- und Vergleichssubstanzen

In den Prüfverfahren zur Feststellung der Identität werden häufig Referenz- und Vergleichssubstanzen gefordert.

Referenzsubstanzen des Europäischen Arzneibuchs werden als CRS (*Chemical Reference Substance*) bezeichnet. Diese Substanzen sind bei spezialisierten Firmen oder direkt beim Herausgeber der Ph. Eur., dem EDQM, zu beziehen. Sie bilden die Grundlage für die primäre Identifizierung eines Stoffes. Einige Firmen bieten Sekundärstandards auf Basis der CRS an. Diese sind meist günstiger als die Primärstandards. Über ihre Verwendung muss im Einzelfall entschieden werden.

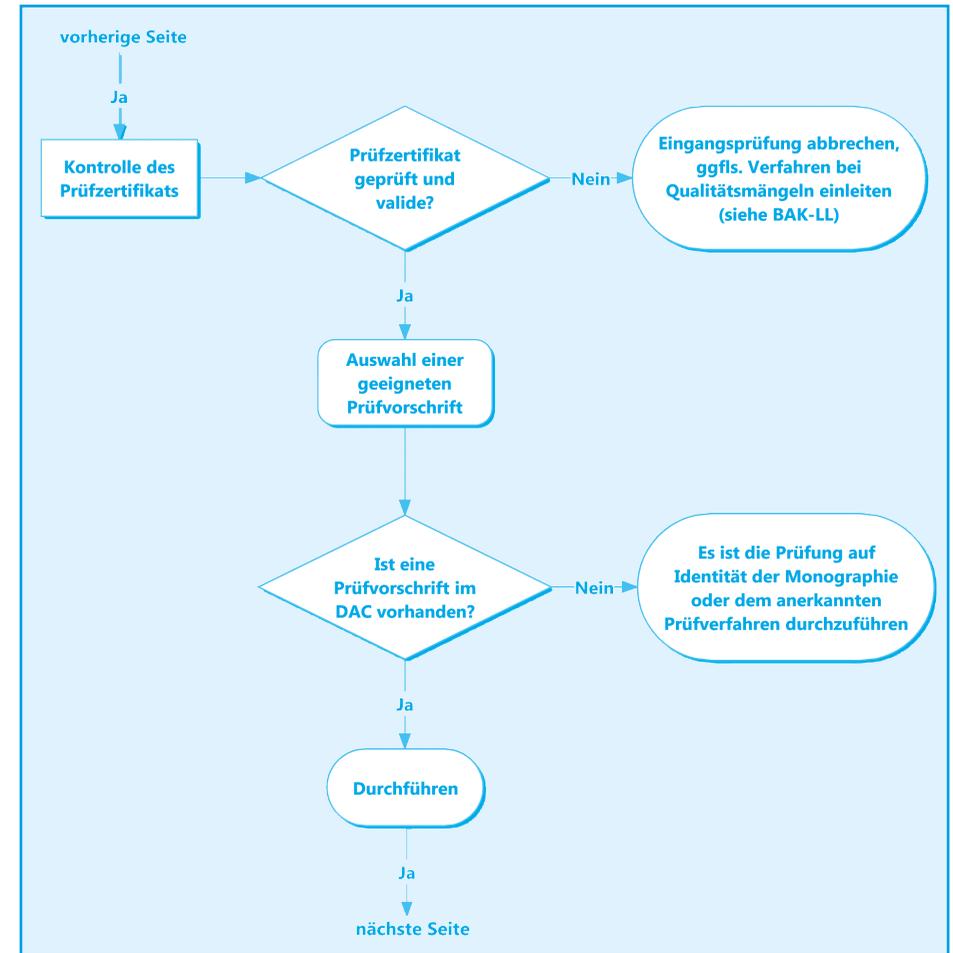
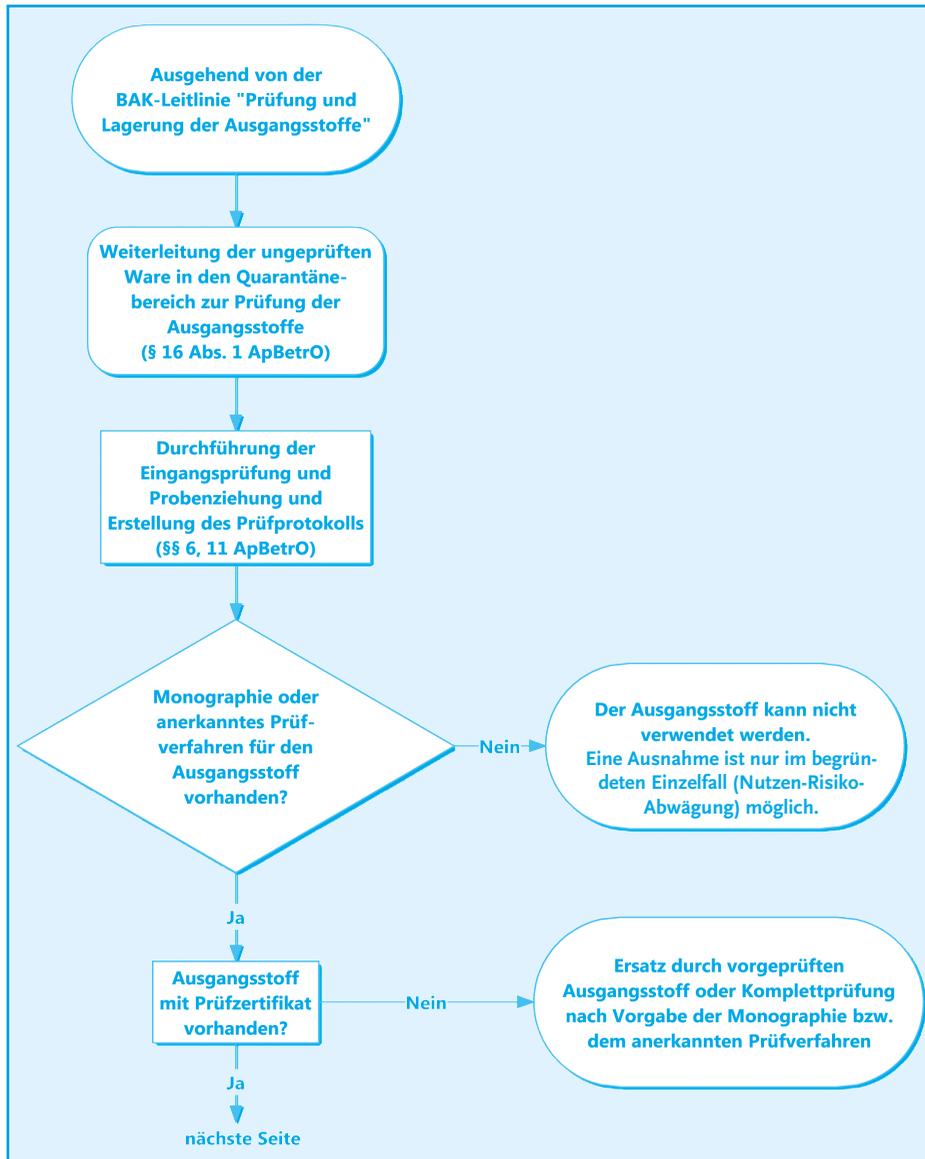
Vergleichssubstanzen sind für die Eingangsprüfung in der Apotheke, der sekundären Identifizierung, bestimmt. Sie dürfen nicht von Herstellern für die primäre Identifizierung bei Erstellung des Prüfzertifikats verwendet werden.

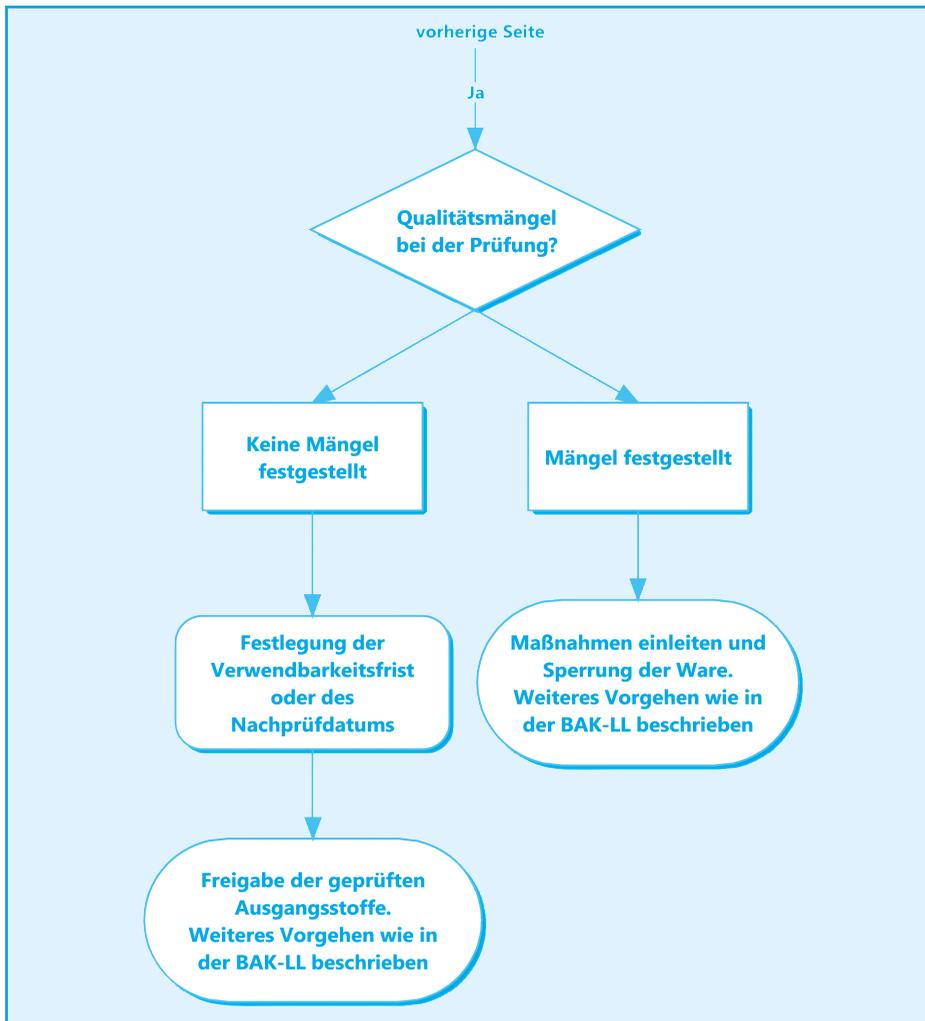
Als Vergleichssubstanz in der Apotheke dienen beispielsweise:

- der bereits geprüfte Standgefäßrest der vorherigen Charge
- Ausgangssubstanz von demselben Hersteller mit unterschiedlicher Chargenbezeichnung oder die gleiche Ausgangssubstanz von einem anderen Hersteller
- eine geprüfte Charge einer anderen Apotheke

### Vorgehen bei der Eingangsprüfung

Die Kontrolle des Prüfzertifikats und die Auswahl einer geeigneten Prüfverfahren für die Eingangsprüfung in der Apotheke werden durch das nachfolgende Fließdiagramm beschrieben. Es stellt eine Erweiterung zur BAK-Leitlinie »Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe« dar. Der vollständige Prozess der Eingangsprüfung ist im Zusammenhang mit dieser BAK-Leitlinie zu sehen.





## Bedenkliche Stoffe und Arzneimittel

Apotheker sind nach § 5 AMG verpflichtet, die Herstellung bedenklicher Arzneimittel abzulehnen, obwohl sie nach § 17 Abs. 4 ApBetrO ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen haben. Die höherrangige Norm hat hier Vorrang vor dem Verordnungsrecht. Die folgenden Stoffe in der von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) geführten Liste gelten zurzeit in Rezepturarzneimitteln unter den genannten Bedingungen als bedenklich und solche Arzneimittel dürfen nicht hergestellt werden. Die Liste kann isoliert zu Missverständnissen führen und sollte deshalb unbedingt im Kontext mit der ursprünglichen Publikation gesehen werden: AMK-Nachrichten, Bedenkliche Rezepturarzneimittel, Pharm. Ztg. 163/Heft 23 (2018) 93–97. Siehe auch Abschnitt 1.5.2.1. des DAC/NRF.

### AMK-Empfehlungen zur Beurteilung von Rezepturarzneimitteln (AMK-Liste, Stand 5/2018)

- Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe und des Endprodukts. Kann diese nicht sichergestellt werden, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden. Ist weder eine Prüfanweisung noch ein Prüfzertifikat verfügbar oder kann die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend § 11 ApBetrO nicht nachgewiesen werden, müssen Apotheker und verschreibender Arzt Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung der pharmazeutischen Qualität und der vorgesehenen Indikation gegeneinander abwägen (Ph. Eur. 7.5/2034). Ist die Nutzen-Risiko-Abwägung negativ, darf die Rezeptur nicht hergestellt werden, denn § 8 Absatz 1 AMG verbietet es „Arzneimittel ... herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind ...“.
- Liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezepturarzneimittel als bedenklich einstuft, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
- Die Zulassungen von Fertigarzneimitteln mit einem bestimmten Wirkstoff wurden widerrufen oder ruhen auf Grund ungeklärter Risiken, sind also nicht verkehrsfähig: Das Arzneimittel darf weder als Rezeptur- noch als Defekturarzneimittel angefertigt oder abgegeben werden.
- Vorbehalte wegen Daten zu Risiken in der Literatur oder wegen unzureichender Daten (Stoff, Stoffkombination, Dosierung, Konzentration, vorgesehene Indikation):
  - Rezepturen dieser Art können nur Mittel der ferneren Wahl sein. Die AMK rät von der Abgabe ohne ärztliche Verschreibung und der defekturmäßigen Herstellung dringend ab.

Literatur: Arbeitsgruppe Arzneimittel, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB), Stellungnahme vom 27. Februar 2014 zur Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApBetrO vorgenommenen Änderungen, Fragen und Antworten, 36. Frage zu § 11 Absatz 1 ApBetrO, [www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pdf/FAQ-ApBetrO-allgemein.pdf](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pdf/FAQ-ApBetrO-allgemein.pdf). Lesedatum: 25.09.2019 • Diedrich, R., Prüfzertifikat-Inspektion – worauf beim Beurteilen von Zertifikaten zu achten ist, PZ Prisma 22 (2015) 129–136