universität wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master‘s Thesis

GMP - gerechte Augentropfenherstellung in Österreich: Apotheken und industrielle Betriebe im Vergleich

verfasst von / submitted by

Mag. pharm. Neda Panić

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Master of Science (MSc)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt / Postgraduate programme code as it appears on the student record sheet:	UA 992 580
Universitätslehrgang lt. Studienblatt / Postgraduate programme as it appears on the student record sheet:	Pharmazeutisches Qualitätsmanagement
Betreut von / Supervisor:	Mag. pharm. Dr. Victoria Klang

Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Dr. Victoria Klang für Ihre Bereitschaft, diese Arbeit zu betreuen, insbesondere für ihre Geduld und Verständnis über viele Monate hinweg, während der sie mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Kratzel für die Begutachtung der Arbeit und dafür, dass er gemeinsam mit Frau Dr. Wurzer dafür gesorgt hat, dass alle organisatorischen Herausforderungen bestens bewältigt wurden.

Bei meinen lieben Freund*innen und Kolleg*innen, besonders bei Sanja, Denise und Steffi, möchte ich mich ganz herzlich für ihre moralische Unterstützung bedanken.

Allen Kolleg*innen, die mir einen Einblick in die Arzneimittelherstellung in Krankenhausapotheken ermöglicht haben, möchte ich an dieser Stelle noch einmal für sehr spannende und informative Gespräche und Wissensaustausch danken.

Besonders großer Dank gebührt meiner Familie. Meinem Onkel Dr. Werner Thaller danke ich ganz herzlich dafür, dass er diese Arbeit korrekturgelesen hat und während dieser herausfordernden Zeit immer für mich da war. Auch bei meinen lieben Eltern möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Nista bez vase bezrezerne ljubavi i podrske.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, September 2021
Neda Panic

Abkürzungen

ABG	Arzneibuchgesetz
ABO	Apothekenbetriebsordnung
AGES	Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AMBO	Arzneimittelbetriebsordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung (Deutschland)
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BMGF	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DAZ	Deutsche Apotheker Zeitung
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care
EFQM	European Foundation for Quality Management
EU	Europäische Union
EuAB	Europäisches Arzneibuch
FDA	United States Food and Drug Administration
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good manufacturing practice
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ISO	International Organization for Standardization
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
MC	Methylcellulose
ÖAB	Österreichisches Arzneibuch
ÖAZ	Österreichische Apotheker-Zeitung
PKA	Pharmazeutisch-kaufmännische Assistenz
PVAL	Polyvinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QP	Qualified person
WHO	World Health Organisation

Inhalt

1 Einleitung 1
2 Methoden 2
3 Ophthalmika 4
3.1 Das Auge als Applikationsort 4
3.2 Anforderungen an Augentropfen 9
3.2.1 Tonizität 10
3.2.2 Die Angleichung des pH-Wertes 11
3.2.3 Viskosität 12
3.2.4 Sterilität und Konservierung von Augentropfen 13
3.3 Risiken und Nebenwirkungen 14
4 Gesetzliche Rahmenbedingungen 17
4.1 Qualitätsmanagement 18
4.1.1 Personal 23
4.1.2 Räumlichkeiten und Betriebshygiene 24
4.1.3 Ausrüstung 24
4.1.4 Verarbeitungsverfahren 25
4.1.5 Sterilisation und Filtration 26
4.1.6 Qualitätskontrolle 26
4.2 Österreichisches Recht 27
5 Herstellung von Augentropfen in Österreich 37
5.1 Industrielle Herstellung 39
5.2 Öffentlichen Apotheken 42
5.2.1 Praktische Vorgehensweise 42
5.2.2 Bedeutung des aseptischen Arbeitens: Beispiel Prüfung auf Sterilität 45
5.3 Krankenhausapotheken 47
6 Diskussion und Perspektiven 49
7 Zusammenfassung 54
8 Abstract 55
9 Literatur 56

1 Einleitung

Das Europäische Arzneibuch definiert Augentropfen als sterile wässrige oder ölige Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen eines Wirkstoffs oder mehrerer Wirkstoffe, die zur tropfenweisen Anwendung am Auge bestimmt sind (1). Da das Auge ein sehr empfindliches Sinnesorgan ist, sind die Anforderungen an die Reizlosigkeit und Verträglichkeit der Zubereitungen zur Anwendung am Auge sehr groß (2,3). Die Tränenflüssigkeit stellt das natürliche Kontaktmedium für lokal applizierte Augenarzneimittel dar; daher versucht man Augentropfen in den physikalischen Kennzahlen möglichst der Tränenflüssigkeit anzupassen (2,4).

Auch wenn die Mehrzahl der verordneten Augenpräparate in Österreich von industriell gefertigten Produkten gestellt wird, zählen Augentropfen nach den Dermatika zu den am häufigsten verordneten magistralen Arzneiformen (5). Magistrale Zubereitungen werden laut Apothekenbetriebsordnung direkt in der Apotheke durch einen Apotheker oder eine Apothekerin auf Basis einer ärztlichen Verschreibung hergestellt und sind für den unmittelbaren Gebrauch durch die betreffenden Patient*innen gedacht. Die rechtlichen Vorgaben hierbei sind offen formuliert, die Apothekenbetriebsordnung schreibt eine fachgerechte Herstellung nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft vor (6).

Aus den hohen Anforderungen an Augentropfen geht hervor, dass hierbei das Qualitätsmanagement von enormer Bedeutung für die Patientensicherheit ist. Großes Augenmerk muss auf ein fachgerechtes Arbeitsprotokoll bei der Herstellung gelegt werden, das bei wässrigen Augentropfen zumeist eine aseptische Herstellung inklusive Keimfiltration in einer Reimraumwerkbank oder Dampfsterilisation durch Autoklavierung umfasst. Neben der entsprechenden Ausstattung spielt das korrekte Arbeitsprotokoll bei der Herstellung und die Fachkundigkeit der herstellenden Person eine große Rolle. Wie auch bei industriell gefertigten Produkten muss die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der magistral hergestellten Augentropfen sichergestellt werden (1,7,8).

Ziel dieser Masterarbeit ist es, die aktuelle Situation der Augentropfenproduktion in Österreich zu analysieren und einen Überblick zu erstellen. Hierbei werden Unterschiede zwischen industrieller und magistraler Herstellung beleuchtet, wobei bei letzterem Punkt auch zwischen öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken unterschieden wird. Besonders die gängigen Abläufe in öffentlichen Apotheken wurden in Hinblick auf das Qualitätsmanagement kritisch unter die Lupe genommen, um auf potentielle Mängel oder Risikofaktoren hinzuweisen und Perspektiven für Verbesserungen zu entwerfen.

2 Methoden

Das Ziel dieser Masterarbeit war eine theoretische Auseinandersetzung mit dem Thema Ophthalmica unter besonderer Berücksichtigung der Herstellung arzneilich verwendeter Augentropfen in Österreich. Es sollte durch die gewählte Methodik der Literaturrecherche erarbeitet werden, welche rechtlichen Vorgaben in Bezug auf die Herstellung von Augentropfen bestehen, wie diese in der Praxis des österreichischen Apothekenalltags umgesetzt werden und welche Besonderheiten das heimische System aufweist.

Der Fokus der Recherche lag auf der Analyse der für die Augentropfenherstellung relevanten Gesetze. Auf nationaler Ebene sind nahezu alle für die Herstellung steriler Arzneimittel relevanten Bereiche durch die Apothekenbetriebsordnung (ABO), die Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO), das Arzneibuchgesetz sowie das Österreichische Arzneibuch (ÖAB) geregelt. Im Zuge dieser Arbeit wurden die Bestimmungen und der Geltungsbereich der nationalen Gesetze mit den Empfehlungen des EU-GMP-Leitfadens verglichen. Dieser gibt die Mindestanforderungen vor, die im Produktionsprozess von Arzneimitteln erfüllt werden müssen, und ist im gesamten europäischen Raum maßgeblich. Sämtliche arzneilichen Produkte, die im EU-Raum vertrieben werden, müssen unabhängig vom Produktionsstandort GMP-konform hergestellt werden.

Nach dieser Analyse des aktuellen gesetzlichen Rahmens wird näher auf die praxisbezogenen Vorgänge der Augentropfenherstellung in Österreich eingegangen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Herstellung von Augentropfen im Kleinmaßstab in öffentlichen Apotheken in Österreich, traditionell als magistrale Herstellung von Augentropfen bezeichnet. Der Status quo, Besonderheiten und aktuelle Neuerungen in diesem Arbeitsbereich werden unter anderem anhand von Beispielen erläutert. Weiters wird auf die magistrale Herstellung von Augentropfen in Anstaltsapotheken eingegangen, die aufgrund ihrer Einbettung in größere Krankenanstalten häufig eine andere Art der Infrastruktur und ein größeres Aufkommen spezieller ophthalmologischer Rezepturen aufweisen. Insgesamt werden die spezifischen Besonderheiten der magistralen Augentropfenherstellung und Unterschiede zur industriellen Anfertigung von Augentropfen diskutiert; Möglichkeiten und Grenzen werden aufgezeigt.

Um all diese Aspekte beschreiben und diskutieren zu können, wurden für die Recherche neben nationalen Gesetzen und internationalen Normen auch Fachbücher, der Deutsche Arzneimittel-Codex mit dem Neuen Rezeptur Formularium (DAC/NRF), internationale wissenschaftliche Publikationen sowie deutschsprachige Fachzeitschriften – namentlich die Österreichische und Deutsche Apotheker Zeitung und die Pharmazeutische Zeitung – herangezogen. Auch die Kammerinfos der Österreichischen Apothekerkammer wurden bei der

Recherchetätigkeit mit einbezogen. Für die wissenschaftliche Internetrecherche wurden Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Pubpharm (https://www.pubpharm.de/vufind/) sowie die Suchmaschine der Universitätsbibliothek der Universität Wien (https://usearch.univie.ac.at/primo-explore/search?vid=UWI) benutzt. Die allgemeine Internetrecherche erfolgte mit Google (https://www.google.com/). Es stellte sich als schwierig heraus, an Literatur bzw. evidenzbasierte Informationen bezüglich Augentropfenherstellung in Krankenhausapotheken zu kommen. Deshalb wurde ein Fragenkatalog erarbeitet und mehrere Kolleg*innen aus Krankenhausapotheken wurden konsultiert. Dank deren mündlicher und schriftlicher Kooperation war es möglich, auch Informationen über die Arbeitsweise in Krankenhausapotheken in diese Arbeit miteinzubeziehen.

3 Ophthalmika

Das Europäische Arzneibuch definiert Ophthalmika als sterile, flüssige, halbfeste oder feste Zubereitungen, die zur Verabreichung auf den Augapfel und/oder zur Anwendung an der Bindehaut oder zum Einbringen in den Bindehautsack bestimmt sind.

Zubereitungen zur Anwendung am Auge werden unterteilt in:

- Augentropfen
- Augenbäder
- Pulver für Augentropfen
- halbfeste Zubereitungen zur Anwendung am Auge
- Augeninserte (1).

Gemäß Standard-Terms des EDQM eignen sich nur folgende Zubereitungen für die Herstellung in der Apotheke:

- Augentropfen
- Augengele
- Augensalben
- Augencremen
- Augenbäder
- Augentropfensuspensionen (9,10).

Lösungen zur Injektion ins Auge sind nicht in der Arzneibuchmonographie „Zubereitungen zur Anwendung am Auge“ zu finden, weil sie unter die Monographie „Parenteralia“ fallen (1,9).

3.1 Das Auge als Applikationsort

Um sich mit der Herstellung, Anwendung, Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen der Zubereitungen zur Anwendung am Auge beschäftigen und sie verstehen zu können, muss man zuerst den anatomischen Aufbau und physiologische Abläufe am menschlichen Lichtsinnesorgan kennen und verstehen.

Die Augen sind ein paarartiges Rezeptororgan, dessen Aufgabe die Aufnahme von Seheindrücken ist (2,11). Die Lichtstrahlen treffen auf die Hornhaut und durchdringen anschließend die Vorderkammer, die klare Linse und den Glaskörper. Wenn sie dann im Augenhintergrund das Zentrum der Netzhaut (Makula) erreichen, wird das Licht in Nervenimpulse umgewandelt. Dieses Signal wird über den Sehnerv an den Occipitallappen

(das Sehzentrum im Gehirn) weitergeleitet, wo dann der Eindruck eines räumlichen Bildes entsteht (12–14).

Der nahezu kugelförmige Augapfel (Bulbus oculi) ist im Binde- und Fettgewebe der trichterförmigen, knöchernen Augenhöhle (Orbita) eingebettet. Durch diese Position ist er von potenziellen äußeren Gefahren geschützt. Die Augenlider (Palpabae) dienen dem zusätzlichen Schutz des nach vorne gerichteten Augenteiles. Diese Schutzorgane sind gleichzeitig für die Tränenproduktion und somit für gleichmäßige Befeuchtung und Reinigung der Augen zuständig. Zu den Schutzorganen zählen auch Wimpern und Augenbraunen (11,15). Der Aufbau des menschlichen Auges ist in **Abbildung 1** grafisch dargestellt.

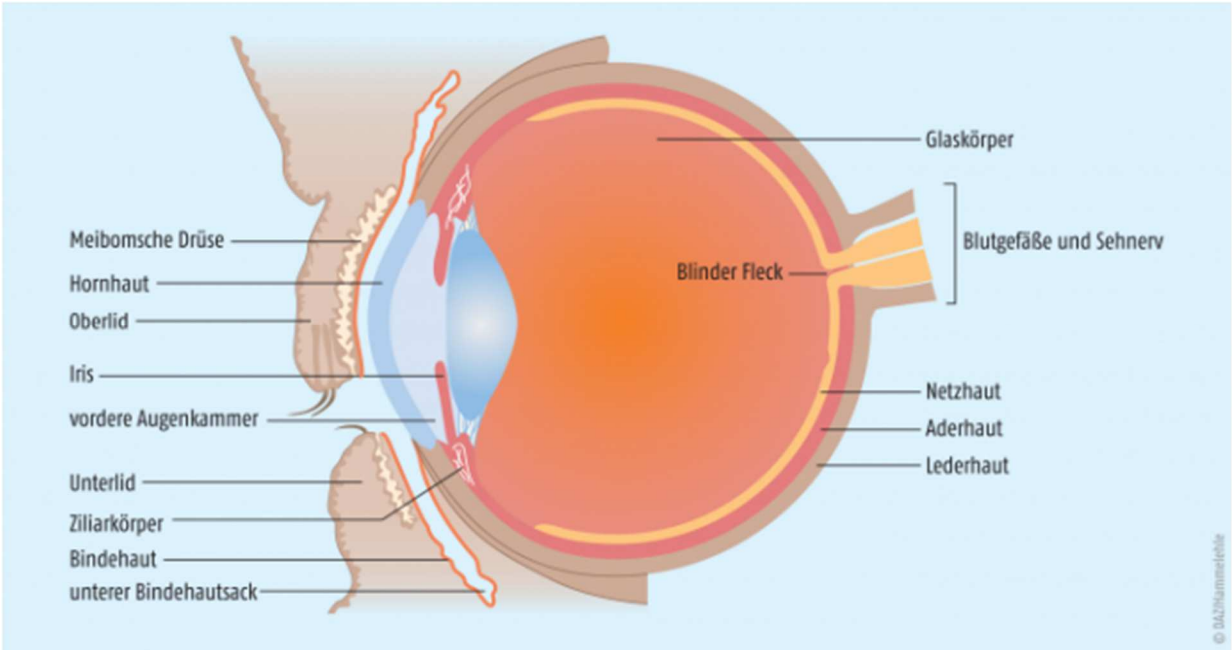


Abbildung 1: Querschnitt des Auges (16)

Die Wand des Augapfels besteht aus drei konzentrischen Schichten:

- der äußeren Augenhaut (Tunica externa)
- der mittleren Augenhaut (Tunica media) und
- der inneren Augenhaut (Tunica interna) (14,17).

Die erste Schicht, die äußere Augenhaut, besteht aus der undurchsichtigen, weißen Lederhaut (Sklera) und der durchsichtigen Hornhaut (Cornea) (13,15). Die Lederhaut ist eine hauptsächlich aus Kollagenfasern bestehende Bindegewebskapsel, die als Schutzhülle den Augapfel umgibt (18). Der in der Lidspalte sichtbare Teil der Lederhaut ist von der Bindehaut (Conjunctiva) überzogen. Die Bindehaut bildet die sogenannte Übergangsfalte und bedeckt die Innenseite der Augenlider. Dem vorderen, von der Bindehaut nicht bedeckten Abschnitt der Lederhaut wird uhrglasartig die Hornhaut eingefügt (11,14). An der Übergangsstelle der Lederhaut zur Hornhaut befindet sich der Schlemm-Kanal. Es handelt sich hier um ein

ringförmig erweitertes Blutgefäß im Bereich des Kammerwinkels, das mit dem Venensystem des Bulbus verbunden ist und am Abfluss des Kammerwassers beteiligt ist (12,19).

Die zweite Schicht, die mittlere Augenhaut, auch Gefäßhaut oder Uvea genannt, besteht aus der Regenbogenhaut (Iris), dem Ziliarkörper (Corpus ciliare) und der Aderhaut (Choroidea). Die Regenbogenhaut ist vorwiegend aus lockerem, zartem Bindegewebe (Irisstroma) gebaut. Die Hinterfläche dieses Bindegewebes ist vom Pigmentepithel und dem pigmentierten Abschnitt der Netzhaut (Retina) bedeckt. Der Melaningehalt des Irisstromas bestimmt die Augenfarbe. In der Mitte der Regenbogenhaut befindet sich das kreisförmige Sehloch, die Pupille. Die Regenbogenhaut kann durch ihre glatten Muskeln die Weite der Pupille ändern und wirkt dadurch als Blende des optischen Systems. Der sich der Regenbogenhaut anschließende Ziliarkörper ist durch Ziliarkörperfortsätze mit der Linse verbunden. Der Akkommodationsvorgang des Auges ist sowohl von der Elastizität der Linse als auch von der Muskulatur des Ziliarkörpers abhängig. Noch eine wichtige Aufgabe des Ziliarkörpers ist die Produktion des Kammerwassers. Der Ziliarkörper geht in die Aderhaut über. Die Aderhaut ist an der Ernährung des Auges und der Regulierung des Augeninnendrucks maßgeblich beteiligt (11,14,17).

Die dritte Schicht der Augapfelwand, die innere Augenhaut, die Netzhaut (Retina), besteht aus dem vorderen, lichtunempfindlichen Abschnitt, der Pars caeca retinae, und dem hinteren, lichtempfindlichen Abschnitt, der Pars optica retinae (17).

Die genannten Strukturen umgrenzen folgende drei Kompartimente: die vordere Augenkammer (auch Vorderkammer bezeichnet), die hintere Augenkammer (Hinterkammer) und den Glaskörper. Diese drei Räume sind miteinander verbunden und sind für einen kontinuierlichen intraokularen Flüssigkeitswechsel zuständig (14).

Bei der Bindehaut handelt es sich um eine dünne, durchsichtige, gut durchblutete Schleimhautschicht. In der Bindehaut findet man zwei Arten von Drüsen: schleimsezernierende Becherzellen und akzessorische Tränendrüsen. Der von der Binde- und der Hornhaut an den Augenlidern gebildete Spalt wird als Bindehautsack bezeichnet (4,14). Der Binderhautsack, auch Konjuktivalsack genannt, ist ein wichtiger Applikationsort für Ophthalmika. Da es sich um einen sehr schmalen Spalt handelt, wird der Überschuss an lokal applizierten Medikamenten beim Lidschlag zum inneren Lidwinkel transportiert und anschließend herausgepresst (2,4,14).

Die vom Tränenfilm bedeckte Hornhaut enthält keine Blutgefäße. Sie fungiert als strukturelle Barriere und schützt das Auge vor Infektionen (20). Die Hornhaut ist aus folgenden fünf Schichten aufgebaut:

- **Epithel**
- **Bowman-Lamelle**
- **Stroma**
- **Descemet-Membran**
- **Endothel** (21)

Die Epitheloberfläche stellt die erste Barriere zur äußeren Umgebung sowie die Grenzfläche zwischen der Hornhaut und dem Tränenfilm dar. Das Epithel besteht aus 5-6 Zellschichten. Drei unterschiedliche Zelltypen, Oberflächenzellen, Flügelzellen und Basalzellen, kommen im Hornhautepithel vor. Mikrovilli der Oberflächenzellen vergrößern die Oberfläche und tight junctions stellen die Verbindung zwischen den Oberflächenzellen her Diese Barriere verhindert, dass sowohl Tränen als auch Toxine und Mikroorganismen in tiefere Hornhautschichten gelangen. Gap junctions kommen in allen Epithelzellen vor und ermöglichen die Diffusion kleiner Moleküle (20).

Die an das Epithel grenzende Bowman-Lamelle besteht aus Kollagen und Proteoglykanen. Wegen der englischen Bezeichnung, Bowman´s membrane, wird die Bowman-Lamelle oft irrtümlicherweise als Membrane bezeichnet, obwohl es sich um keine richtige Membran handelt, sondern um eine dem Stroma anliegende, ca. 12 µm dicke, nicht zelluläre Schicht. Da sie nicht regenerationsfähig ist, führen Verletzungen der Bowman-Lamelle zur Narbenbildung. Sie hat eine unterstützende Funktion bei der Aufrechterhaltung der Hornhautstruktur (20,21).

Das Stroma umfasst ca. 80-85% der Hornhautdicke. Im Gegensatz zu anderen Kollagenstrukturen ist das Stroma durchsichtig (20). Verantwortlich dafür ist die präzise Organisation/Anordnung der Kollagenfasern und der extrazellulären Matrix (22,23). Wird dem Stroma Wasser entzogen oder quillt es über den physiologischen Hydratisierungsgrad hinaus, kann es seine Transparenz verlieren (4). Diese hydrophile Schicht ist die geschwindigkeitsbestimmende Barriere für lipophile Stoffe (3).

Die Descemet-Membran ist eine an das Endothel grenzende, bis zu 10 µm dicke und besonders widerstandsfähige Schicht (24–26).

In den Zellen des einschichtigen Endothels kommen Na^+/K^+-ATPasen vor. Diese Ionenpumpen halten einen konstanten Wassergehalt bzw. Quellungszustand des Stromas

aufrecht, indem sie Wasser aus dem Stroma in die Augenvorderkammmer transportieren (4,20).

Wenn das Licht auf die Hornhaut trifft, ist der Tränenfilm die erste Schicht mit der es in Berührung kommt. Im Aufbau des Tränenfilms lassen sich drei Phasen unterscheiden. Die äußere Lipidphase, die mittlere, wässrige Phase und die innere Phase (siehe **Abbildung 2**). Die innere, den Epithelzellen der Hornhaut aufliegende, Schicht besteht vorwiegend aus Muzin (15,27). Die wichtigsten Aufgaben dieser Schicht sind der Schutz der Epithelzellen und eine ausreichende Benetzung der Augenoberfläche. Die mittlere Schicht enthält zwischen 98 und 99% Wasser und ist mit etwa 7 µm die dickste Schicht des Tränenfilms. Der pH-Wert dieser Schicht wird durch Albumin und Lysozym aufrechterhalten. Außerdem kommen in dieser Phase auch Immunoglobuline, anorganische Salze und geringe Mengen an organischen Salzen vor (3,27,28). Das von Meibomdrüsen produzierte Sekret bildet die äußere Lipidphase. Dieses vorwiegend aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden und Triglyceriden zusammengesetzte Sekret verhindert, dass es zu einem übermäßigen, zu schnellen Verdunsten des Tränenfilms kommt (29,30). Ein beschädigter, nicht mehr intakter Lipidfilm kann die Ursache für das Dry-Eye-Syndrom (Keratoconjunktivitis sicca) sein (31,32).

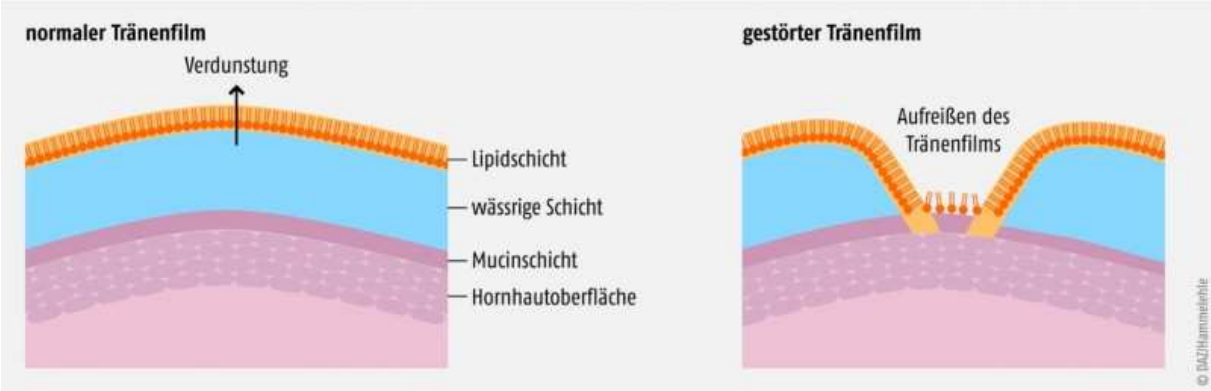


Abbildung 2: Intakter und gestörter Tränenfilm (33)

Die Sekretion der Tränendrüsen beträgt zwischen 1 und 2 µl Tränenflüssigkeit pro Minute. Kommt es zu einer Irritation am äußeren Auge, wird die Tränensekretion deutlich verstärkt und kann bis zu 400 µl betragen. Das hat zur Folge, dass applizierte Medikamente verdünnt und verstärkt aus dem Bindehautsack eliminiert werden. Das gesamte Flüssigkeitsvolumen des Bindehautsacks beträgt ca. 10 µl, was ungefähr 20% des Volumens eines Augentropfens ausmacht (34). Da die nasolakrimale Abflussrate wesentlich höher ist als die korneale Absorption, erreichen nur 1 bis 10% des verabreichten Wirkstoffes die vordere Augenkammer. Dies erklärt auch, warum es bei Augentropfenanwendung zu systemischen Nebenwirkungen kommen kann. Im Schlaf ist die Tränensekretion deutlich reduziert. Der pH-Wert der Tränenflüssigkeit liegt, genauso wie der pH-Wert des Blutes, bei 7,4. Mit steigendem Alter

ändert sich die Tränenzusammensetzung. Die Tränenproduktion und die Kapazität des lakrimalen Systems nehmen im Alter ab (2,4,35).

Bei der lokalen Anwendung können wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden als bei systemischer Therapie. Deswegen werden Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts sowie Binde- und Hornhautentzündungen meistens lokal behandelt (4,36).

Wie bereits erwähnt, stellt das Epithel mit seinen tight junctions eine Lipidbarriere und das größte Hindernis auf dem Weg der wasserlöslichen Wirkstoffe zum Kammerwasser dar. Das bedeutet, dass wasserlösliche Substanzen durch intrazelluläre Lücken diffundieren müssen. Lipophile Substanzen können jedoch das Epithel und das einschichtige Endothel leicht durchdringen. Genau umgekehrt verhält es sich beim Stroma. Während wasserlösliche Substanzen ganz leicht durch das Stroma diffundieren können, wirkt diese Tränenfilmschicht als Barriere für fettlösliche Arzneistoffe. Viele Wirkstoffe, die Basen sind, wie z. B. Atropin, Tetracain und Pilocarpin, können die intakte Hornhaut durchdringen, weil sie zwischen nichtdissoziierter lipophiler und dissoziierter hydrophiler Form wechseln können. Die lipophile Base ist die Transportform durch Epithel und Endothel, die protonierte hydrophile Form kann dagegen durch das Stroma hindurch diffundieren. Bei physiologischem pH-Wert liegen – wenn auch in unterschiedlichem Verhältnis – beide Formen vor. Dies veranschaulicht, warum der pH-Wert der verabreichten Lösung für die Resorption eine große Rolle spielt. Nicht nur die Lipophilie und der pH-Wert sondern auch Wasserlöslichkeit, Molmasse, Ladung und Ionisationsgrad des Wirkstoffes sind von großer Bedeutung bei der Permeation durch die Hornhaut (2–4).

3.2 Anforderungen an Augentropfen

Da das Auge zu den empfindlichsten Organen des menschlichen Körpers gehört, werden an Augentropfen hohe Anforderungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Keimfreiheit und Stabilität gestellt (2,3). Ein vom physiologischen Wert zu stark abweichender osmotischer Druck, ungeeigneter pH-Wert und partikuläre Verunreinigungen können zu Augenreizungen führen (3). Das österreichische Arzneibuch beschreibt zwei Methoden zur Anpassung des osmotischen Drucks wässriger Augentropfen. Die pH-Wert-Anpassung wird durch einen Puffer-Zusatz erreicht (37). Sowohl die Isotonie-Einstellung als auch das Angleichen des pH-Wertes sind nur dann möglich, wenn es die Wirkstoffkonzentration bzw. -stabilität zulässt (2,38,39). Man spricht in diesem Zusammenhang von einem Kompromiss zwischen der physiologischen Verträglichkeit des Arzneistoffes einerseits, und der Löslichkeit, Stabilität und Wirksamkeit andererseits (2,3).

Augentropfen müssen partikelfrei sein (1).

Um die Verweildauer des Arzneistoffes am Auge zu verlängern, kann die Viskosität der Augentropfen erhöht werden (1,40).

In der Arzneibuchmonographie „Zubereitungen zur Anwendung am Auge“ werden Augentropfen als sterile Zubereitungen definiert. Die Keimfreiheit wird durch Sterilisation sowie Zusatz von Konservierungsmitteln erreicht (1).

3.2.1 Tonizität

Osmotischer Druck ist jener Druck, der zwischen zwei durch eine semipermeable Membran getrennte Flüssigkeiten herrscht. Laut österreichischem Arzneibuch sind isotonische Lösungen jene Lösungen, die den gleichen osmotischen Druck und „somit die gleiche Gefrierpunktserniedrigung gegenüber reinem Wasser aufweisen wie das Blutserum, die Gewebsflüssigkeit oder die Tränenflüssigkeit des Menschen“ (37).

Am menschlichen Auge übernimmt die Hornhaut die Aufgabe der semipermeablen Membran. Wenn ein Tropfen in den Bindehautsack eingeträufelt wird, verändert sich der osmotische Druck am Auge. Infolge dessen kommt es zum Lösungsmitteltransport durch die Hornhaut in Richtung höherer Konzentration. Je höher die Konzentration bzw. der Unterschied zwischen zwei Konzentrationen, desto stärker die Reizung. Und desto mehr versucht das Auge, den „Fremdkörper“ zu eliminieren. Es kommt zu einem verstärkten Tränenfluss und somit wird indirekt die Pharmakokinetik beeinflusst (2,4). Deswegen sollten Augentropfen annährend isotonisch sein, d.h. einen physiologischen osmotischen Druck aufweisen. In diesem Zusammenhang werden die Begriffe Isotonie und Isoosmose synonym verwendet, obwohl Isoosmose präziser wäre. Die Tonizität einer 0,9%igen Natriumchloridlösung beträgt 286 mosmol/kg. Bei Augentropfen sind Werte zwischen 250 und 300 mosmol/kg anzustreben (2,3). Besonders wichtig ist die Isotonie-Einstellung, wenn Augentropfen am entzündeten Auge verwendet werden (3).

Hypertone Lösungen werden besser vertragen als hypotone. Wenn hypotone Augentropfen isotonisiert werden sollen, geschieht das meistens durch Zugabe von Natriumchlorid. Eine Ausnahme stellen Silbersalze dar. Da es durch Natriumchlorid-Zugabe zu einer Ausfällung käme, wird zur Isotonie-Einstellung silberhaltiger Augentropfen Kaliumnitrat zugesetzt. Eine 0,9 %ige Natriumchlorid- und eine 1,6%ige Kaliumnitratlösung sind isotonisch und zeigen eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,52 °C gegenüber reinem Wasser (37).

Das Österreichische Arzneibuch beschreibt zwei Methoden zur Isotonie-Einstellung – die Berechnung über die Gefrierpunktserniedrigung sowie die Berechnung über die isotonische Konzentration des Arzneistoffes (37).

3.2.2 Die Angleichung des pH-Wertes

Die Tränenflüssigkeit verfügt über drei Puffersysteme: Kohlensäure-Hydrogenkarbonat, amphotere Plasmaproteine sowie primäres-sekundäres Phosphat. Das wirksamste Puffersystem des Blutes, Hämoglobin-Oxihämoglobin, fehlt in der Tränenflüssigkeit. Dies resultiert in einer geringeren Pufferkapazität der Tränenflüssigkeit im Vergleich zum Blut (2,3).

Die Wirksamkeit und die Stabilität des Arzneistoffes dürfen durch die pH-Wert-Einstellung nicht beeinträchtigt werden. Von Isohydrie spricht man, wenn eine genaue Einstellung auf den physiologischen pH-Wert erfolgt. Meistens wird ein Kompromiss zwischen Verträglichkeit einerseits und Stabilität, Löslichkeit und Wirksamkeit andererseits eingegangen und ein annährend physiologischer pH-Wert eingestellt. In diesem Fall spricht man von Euhydrie (3,37).

Beim physiologischen pH-Wert von 7,4 sind viele Arzneistoffe zur Anwendung am Auge chemisch instabil. Leicht basische Lösungen werden besser vertragen als saure. Der pH-Bereich zwischen 7 und 9 wird als schmerzfrei empfunden. Im Gegensatz dazu führen pH-Werte unterhalb von 6 und oberhalb von 10,5 zur Schmerzempfindung am Auge. Zum Beispiel sind Atropinsulfat-Augentropfen bei pH 4 bis 5,5 chemisch stabil (2,3). Laut NRF sollte bei Dauerbehandlung von Kindern in erster Linie auf die gute Verträglichkeit geachtet werden, auch wenn Iso- oder Euhydrie die Stabilität von Atropinsulfat verkürzen. Ähnlich ist es bei Pilocarpinhydrochlorid-Augentropfen. Sie sind bei saurem pH unter 5 annähernd stabil, aber physiologisch schlecht verträglich. In wässrigen Augentropfen beim physiologischen pH-Wert ist Pilocarpinhydrochlorid nicht stabil. Durch Hydrolyse und Isomerisierung entstehen unwirksame Produkte (2,3). Vertretbar ist der physiologische pH-Wert nur bei magistral hergestellten Produkten, die innerhalb von 4 Wochen verbraucht werden. Im Gegensatz zu Atropinsulfat-Augentropfen haben magistral hergestellte Pilocarpin-Augentropfen an Bedeutung verloren, da industriell produzierte Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen. Im Rezepturfinder des DAC/NRF findet man zwei Rezepturen zur Herstellung von Pilocarpinhydrochlorid-Augentropfen. Sie wurden beide gestrichen. Als Grund werden mangelnde Praxisrelevanz und das Vorhandensein vergleichbarer Fertigarzneimittel in Einzeldosisbehältnissen genannt (41,42). In Österreich stehen auch 1%- und 2%ige Pilocarpin-Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen zur Verfügung (43). Probleme der Stabilität bzw. der Haltbarkeit sowie der Verträglichkeit sind in Fertigprodukten besser gelöst (2,41,42).

Für die pH-Angleichung können Acetat-, Borat-, Acetat-Borat-, Citrat- und Phosphatpuffer verwendet werden (2,3). Im Jahre 2005 kam es zu einem Umdenken, was die Anwendung von Phosphatpuffer betrifft (44). Bei Daueranwendung Phosphat-Puffer-haltiger Augentropfen am entzündeten Auge kann es zu Hydroxylapatit-Ablagerungen kommen (45–47). Es ist wichtig

zu betonen, dass die Anwendung an gesunder Hornhaut unbedenklich ist. Bei vorgeschädigter Hornhaut ist jedoch größte Vorsicht geboten, da es zu irreversiblen Calcifizierungen und somit zur Sehkraftbeeinträchtigung kommen kann (46,48).

3.2.3 Viskosität

Die Viskosität wässriger Augentropfen wird erhöht, um die Verweildauer des Wirkstoffes am Auge zu verlängern. Da Arzneistoffe in Augentropfen in geringen Mengen eingesetzt werden, ist ihr Einfluss auf die Viskosität der Zubereitung vernachlässigbar (2,49).

Zu den Hilfsstoffen, die die Viskosität erhöhen, gehören u.a. HEC (Hydroxyethylcellulose), MC (Methylcellulose), HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose), PVP (Polyvinylpyrrolidon), PVAL (Polyvinylalkohol) sowie Natrium-Hyaluronat (1,49). Die Hilfsstoffe müssen vollständig aufgelöst werden. Die Augentropfenlösung muss nach dem Zusatz solcher Hilfsstoffe partikelfrei und durchsichtig sein. Die Viskosität der Augentropfen soll zwischen 10 und 25 mPa·s sein. Lösungen mit einem Viskositätswert von 30 mPa·s und darüber werden als unangenehm empfunden und können zur Augenreizungen führen. Bei Viskositätswerten zwischen 40 und 50 mPa·s kann es sogar zur Verstopfung des Tränenkanals kommen. Bei der Wahl des richtigen Hilfsstoffes dürfen Inkompatibilitäten einzelner Wirkstoffe nicht außer Acht gelassen werden. Wenn Methylcellulose-haltigen Lösungen Salze mehrwertiger Kationen in einer Konzentration von mehr als 2% zugesetzt werden, kommt es zur Methylcellulose-Ausfällung. HPMC- und HEC-Lösungen sind bei höheren Salzkonzentrationen weniger empfindlich als MC. In älterer Literatur findet man einige Vorteile von PVAL gegenüber MC. Unter anderem ist die Kontaktzeit von PVAL-haltigen Augentropfen länger als von MC-Augentropfen. Die Regenerierung von verletztem Epithel wird durch PVAL nicht verzögert, im Gegensatz zu MC. Auch die Hitzesterilisation ist bei PVAL einfacher. Ein weiterer Vorteil gegenüber Cellulosederivaten ist, dass im Endprodukt keine unlöslichen Teile der Ausgangssubstanz gefunden werden können (2).

Viskositätserhöhende Substanzen werden auch zur Herstellung von Tränenersatzmitteln verwendet. Magistral hergestellte Tränenersatzmittel haben an Bedeutung verloren, da es sehr viele Fertigarzneimittel, aber auch Medizinprodukte gibt. Im NRF wird darauf hingewiesen, dass Medizinprodukte nicht ohne weiteres zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden dürfen (50). Sollte dies in der Praxis dennoch gefordert sein, ist aufgrund der Verdünnung des Produkts gegebenenfalls auf die Ergänzung des vorhandenen Konservierungsmittels zu achten, damit die minimale Hemmkonzentration im Endprodukt nicht unterschritten wird.

3.2.4 Sterilität und Konservierung von Augentropfen

Bei der Augentropfenherstellung gilt Hitzesterilisation im Endbehältnis als Methode der Wahl. Wenn dies nicht möglich ist, wird entweder aseptisch gearbeitet oder die hergestellte Lösung in ein steriles Fläschchen keimfiltriert. Die richtige Vorgehensweise wird im Kapitel 4.1.5. näher beschrieben. Im Kapitel 4.1.2. wird auch an Anforderungen an die Räumlichkeiten eingegangen. Vorab soll aber erwähnt werden, dass der EU-GMP-Leitfaden eine GMP-konforme Augentropfenherstellung fordert. Dies bedeutet unter anderem, dass in Reinräumen gearbeitet werden soll (7). Die österreichische Gesetzgebung unterscheidet in diesem Zusammenhang zwischen öffentlichen und Krankenhausapotheken. Während in Krankenhausapotheken die Herstellung steriler Arzneimittel in separaten Räumen erfolgen muss, ist sie in öffentlichen Apotheken auch im Laboratorium erlaubt. Das Laboratorium muss mit einem Laminar Flow oder Isolator ausgestattet sein (6).

Für die Herstellung wird Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia) verwendet. Laut Europäischem Arzneibuch sind Augentropfen bis zu 4 Wochen haltbar (1). Wenn sie konserviert sind, sind es maximal 4 Wochen nach Anbruch. Unkonservierte Augentropfen sind bis zu 4 Wochen nach Herstellung haltbar. Diese 4 Wochen ab Herstellung bzw. Anbruch sollen als Richtwert dienen. In der Praxis soll bei immunsuppressiven Wirkstoffen und gefährdeten Patienten eine wesentlich kürzere Haltbarkeit angegeben werden (z. B. 1 Woche).

Das Europäische Arzneibuch (Monographie „Zubereitungen zur Anwendung am Auge“) schreibt vor, dass wässrige Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen ein passendes Konservierungsmittel in entsprechender Konzentration enthalten müssen (1). Augentropfen, die nach operativen Eingriffen angewendet werden, dürfen nicht konserviert sein und werden üblicherweise in Einzeldosisbehältnissen an den Patienten ausgehändigt. Das hängt aber auch von gewissen technischen Voraussetzungen ab. Wenn diese nicht gegeben sind, d.h. die notwendige Ausrüstung nicht vorhanden ist, werden sie in Mehrdosenbehältnissen expediert. Grundsätzlich erfolgt die Konservierung nur dann, wenn die Zubereitung selbst nicht ausreichende antimikrobielle Eigenschaften aufweist (1,51).

Wenn mehrere Wirk- und Hilfsstoffe kombiniert werden, kann es zu Inkompatibilitäten kommen. Am häufigsten sind Ausfällungen, die durch Konservierungsmittel verursacht werden. Das Konservierungsmittel Natriumedetat kann die Tonizität der Augentropfen beeinflussen (51).

Tabelle 1: In der folgenden Tabelle werden die am häufigsten eingesetzten Konservierungsmittel und ihre empfohlene Konzentration aufgelistet (51):

Benzalkoniumchlorid (B)	0,01%
Benzalkoniumchlorid in Kombination mit Natriumedetat (B/E)	0,01% + 0,1%
Chlorhexidindiacetat (C)	0,01%
Thiomersal (T)	0,002%

Tabelle 2: Welche Wirkstoffe werden mit welchen Konservierungsmitteln konserviert? Einige Beispiele (51)

Atropinsulfat-Monohydrat (bis 2%)	T oder B/E
Homatropinhydrobromid (bis 1%)	B/E
Naphazolinhydrochlorid (0,05%)	B/E
Neostigminbromid	B/E
Pilocarpinhydrochlorid (bis 2%)	B/E
Tetracainhydrochlorid (bis 1%)	B/E und C
Zinksulfat-Heptahydrat (bis 0,25%)	T

3.3 Risiken und Nebenwirkungen

Daten aus zahlreichen experimentellen und klinischen Studien zeigen, dass eine langfristige Anwendung konservierungsmittelhaltiger Augentropfen zu unterschiedlichen Veränderungen auf der Augenoberfläche führen kann. In weiterer Folge führen diese Veränderungen zu Augenbeschwerden, Tränenfilminstabilität, Bindehautentzündungen, Apoptose der Epithelzellen sowie Beeinträchtigungen der Hornhautoberfläche. Sollte bei solchen Patienten eine Glaukomoperation notwendig sein, ist das Risiko, dass die Operation nicht gelingt, höher als bei Patienten, die keine langfristige Anwendung von Konservierungsmitteln hinter sich haben (52). Das am häufigsten eingesetzte Konservierungsmittel ist Benzalkoniumchlorid (**Abbildung 3**) (53). Diese quartäre Ammoniumverbindung mit oberflächenaktiven Eigenschaften wird meistens in Kombination mit dem Komplexbildner Natriumedetat verwendet (4,54). Der Grund ist die synergistische bakterizide Wirkung des Natriumedetats, welche die Wirksamkeit vor allem gegen Pseudomonas-Stämme erhöht (4). Benzalkoniumchlorid hat einen negativen Einfluss auf den Aufbau des Tränenfilms. Durch das Emulgieren der Lipidkomponenten kommt es zum schnelleren Verdunsten der wässrigen Phase. Seine Oberflächenaktivität führt zum Auflockern der oberen Zellschicht (der Abstand zwischen Epithelzellen wird vergrößert), wodurch dann die Permeation verschiedener

Substanzen begünstigt wird. Bei bestimmten Wirkstoffen kann eine bessere Permeabilität durch die Hornhaut erwünscht sein, aber dadurch, dass sie unselektiv ist, bringt sie auch gewisse Nachteile für das Auge mit sich (4,52,54) .

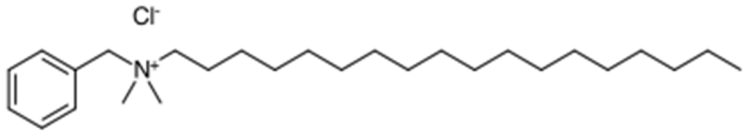


Abbildung 3: Benzalkoniumchlorid, Strukturformel (55)

Konservierungsmittelhaltige Augentropfen werden meistens über einen kurzen Zeitraum an gesunden Probanden untersucht. Jedem, der sich mit diesem Thema auseinandersetzt, wird auffallen, dass dies den Gegebenheiten in der Praxis nicht entspricht. Glaukompatienten erhalten ihre Therapie über Jahre oder sogar Jahrzehnte und haben oft schon, bevor sie mit der Anwendung von Antiglaukomatosa beginnen, Augenbeschwerden wie z. B. trockene Augen (52,53). Keratokonjuktivitis sicca (trockenes Auge) ist ein komplexes Krankheitsbild, bei dem der Tränenfilm in seiner Zusammensetzung gestört oder die Tränenmenge reduziert sein kann. Es gehört zu den häufigsten Diagnosen in der Ophthalmologie. In Österreich und der Schweiz sind je eine Million, in Deutschland ca. 10 Millionen Patient*innen betroffen (31). Die Ursachen können vielfältig sein. An dieser Stelle werden nur einige davon erwähnt: altersbedingter Tränenmangel, Autoimmunerkrankungen, veränderte Hormonproduktion, Bindehautentzündungen, Hornhauterkrankungen, Lidfehlstellungen sowie Anwendung bestimmter Medikamente (32,56,57). Zu den Medikamenten, die Keratokonjuktivitis sicca verursachen können, gehören unter anderem Betablocker, Antihistaminika, Benzodiazepine und Antidepressiva (4). Zu den von Patient*innen am häufigsten angegebenen Beschwerden zählen: Brennen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl sowie Trockenheitsgefühl und Tränen der Augen. Solche Symptome werden durch Anwendung von Konservierungsmitteln verstärkt (4,32,56). Patienten, die mit benzalkoniumchloridhaltigen Augentropfen therapiert werden, klagen oft über Augenbrennen, Rötungen, Fremdkörpergefühl sowie trockene und gereizte Augen. Seltener treten Bindehautentzündungen auf. Sehr viele Studien belegen einen direkten Zusammenhang zwischen der Anwendung konservierter Augentropfen und oben genannten Augenbeschwerden (52).

Aber sind es nur Konservierungsmittel oder können bestimmte Nebenwirkungen auf die Wirkstoffe der Augentropfen zurückgeführt werden? Die meisten in Studien beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen sind tatsächlich auf den Einsatz von Konservierungsmitteln zurückzuführen. Einige Studien zeigten, dass die Anwendung benzalkoniumchloridhaltiger Augentropfen bei ca. 50% der Patient*innen zu Augenbeschwerden führte, während in der

zweiten Patient*innengruppe, die denselben Wirkstoff in einer unkonservierten Formulierung erhielt, nur in ca. 15% der Fälle vergleichbare Nebenwirkungen beobachtet wurden (58).

Kontamination der Mehrdosenbehältnisse ist sowohl in Krankenhäusern als auch in der Apotheke ein wichtiges Thema und wurde auch in mehreren Studien behandelt. Zu einer Kontamination der Augentropfenflasche kommt es meistens durch Anwendungsfehler wie Kontakt mit der Bindehaut, Wimpern, Tränenfilm; durch Berühren des Tropfers mit den Fingern oder wenn zwei Patient*innen dasselbe Augentropfenfläschchen verwenden (35,52). Letzteres soll auf jeden Fall vermieden werden. Sollte die Gefahr eines solchen Vorgehens bestehen, ist es die Aufgabe des Apothekers / der Apothekerin Patient*innen darauf hinzuweisen.

Die Toxizität des Benzalkoniumchlorids hängt von der täglich verabreichten Dosis, der Behandlungsdauer und dessen Konzentration in der verabreichten Lösung ab (54).

Der Wirkmechanismus von Benzalkoniumchlorid beruht auf der Senkung der Oberflächenaktivität. Infolge dessen kommt es zur Zerstörung der äußeren Membran von Mikroorganismen, was schlussendlich für die hohe antibakterielle und antimykotische Wirkung von Benzalkoniumchlorid verantwortlich ist (59).

Zytotoxische Wirkung auf kalziforme Zellen führt dazu, dass die Muzin-Menge abnimmt, was ein zusätzlicher Grund für die Zerstörung des Tränenfilms ist. In Anbetracht der zytotoxischen Wirkung konnte auch gezeigt werden, dass Entzündungsmarker wesentlich höher sind, wenn man Patient*innen konservierte Timolol-Augentropfen verabreicht, als wenn stattdessen unkonservierte Augentropfen eingesetzt werden (54). Die allergische Komponente von Benzalkoniumchlorid ist wesentlich schwächer ausgeprägt als die zytotoxische (4,52).

Auch andere Konservierungsmittel, wie z. B. Thiomersal und Chlorhexidin, können Veränderungen in der Epithelschicht verursachen (60).

Eine Alternative stellt das kationische Makromolekül Polyquad dar. Es handelt sich um ein Benzalkoniumchlorid-Derivat, das keine relevante Oberflächenaktivität aufweist. Das große Molekulargewicht und die fehlende Oberflächenaktivität verhindern das Penetrieren in die Hornhaut (4,61). Andererseits belegen mehrere Studien, dass es sehr wohl zytotoxisch wirkt und die kalziformen Zellen zerstört (62,63).

Im Laufe der Jahre hat man also erkannt, dass es kein ideales Konservierungsmittel gibt und immer die Nutzen-Risiko-Abwägung im Vordergrund steht. Es lässt sich daraus schließen, dass, wenn immer möglich, konservierungsmittelfreie Alternativen eingesetzt werden sollen.

4 Gesetzliche Rahmenbedingungen

Die Arzneimittelherstellung unterliegt besonders strengen Anforderungen und ist zum einen durch die nationalen Gesetze, z.B. Arzneimittelgesetz (AMG), Arzneibuchgesetz sowie Apothekenbetriebsordnung (ABO), und zum anderen durch international geltende Regeln wie etwa die GMP-Regeln der Europäischen Kommission, des Pharmaceutical Inspection Co-Operation Sheme (PIC/S), der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) sowie des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) definiert (64).
Zum besseren Verständnis der gesetzlichen Rahmenbedingungen zur Herstellung von Augenzubereitungen werden an dieser Stelle zuerst die wichtigsten juristischen Begriffe kurz erklärt.

- Eine Verordnung der Europäischen Union (engl. regulation) ist ein verbindlicher Rechtsakt mit allgemeiner Gültigkeit und unmittelbarer Wirksamkeit in allen Mitgliedstaaten (65,66).
- Im Gegensatz zu Verordnungen gelten Richtlinien (Direktiven, engl. directives) nicht unmittelbar, sondern müssen erst von den Mitgliedstaaten in nationales Recht implementiert werden (66).
- Der Begriff Soft Law umfasst EU-Maßnahmen, die für jene Länder, an die sie gerichtet sind, nicht bindend sind (67).
- Der von der Europäischen Kommission herausgegebene EU-GMP-Leitfaden konkretisiert die Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate und bildet die Grundlage zur Etablierung von Qualitätssicherungssystemen. Obwohl dieser Leitfaden zum Soft Law gehört und somit keinen rechtlich bindenden Charakter hat, sind Firmen dazu verpflichtet, Abweichungen davon zu begründen (7,68).

Der EU-GMP-Leitfaden ist in 4 Teile und 19 Anhänge unterteilt. In dieser Arbeit wird besonders auf Teil 1 und Annex 1 eingegangen, weil sie alle wichtigen Aspekte der Augentropfenherstellung genau definieren.

Teil 1 des EU-GMP-Leitfadens gliedert sich in 9 Kapitel:

- Kapitel 1 – Qualitätsmanagement
- Kapitel 2 – Personal
- Kapitel 3 – Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Kapitel 4 - Dokumentation

- Kapitel 5 – Produktion
- Kapitel 6 - Qualitätskontrolle
- Kapitel 7 - Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag
- Kapitel 8 – Beanstandungen und Produktrückruf
- Kapitel 9 – Selbstinspektion (7)

4.1 Qualitätsmanagement

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der GMP ist, dass die Qualität eines Arzneimittels erzeugt werden muss und nicht durch Kontrollen erreicht werden kann. Regelmäßige Kontrollen sollten jedoch durchgeführt werden und als Bestätigung dienen, dass korrekt gearbeitet wurde (64). All die Maßnahmen, die getroffen werden, haben zum Ziel, dass Inhaber*innen einer Herstellungserlaubnis Arzneimittel so herstellen, dass sie den in der Zulassung definierten Anforderungen im Hinblick auf Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit entsprechen und die Patient*innen keiner Gefahr aussetzen. Obwohl klar definiert ist, dass die Verantwortung bei der Geschäftsleitung liegt, muss jeder am Prozess beteiligte Mitarbeiter und jede Mitarbeiterin einen Beitrag dazu leisten, dass der Grundsatz der Qualitätssicherung erfüllt wird (7).

Der EU-GMP-Leitfaden definiert Qualitätssicherung als „Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen, die getroffen werden um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen“.

Ein umfassend geplantes und korrekt implementiertes Qualitätssicherungssystem, das die Gute Herstellungspraxis und somit die Qualitätskontrolle einschließt, ist der Weg zum Ziel (7).

Ein geeignetes Qualitätssicherungssystem sollte gewährleisten, dass

- Arzneimittel so konzipiert und entwickelt werden, dass sie den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (engl. Good Manufaturing Practice, abgekürzt GMP) und der Guten Laborpraxis (engl. Good Laboratory Practice, abgekürzt GLP) entsprechen;
- Produktions- und Prüfverfahren eindeutig spezifiziert sind und dadurch den Regeln der GMP entsprechen;
- Verantwortlichkeiten klar definiert sind;
- Vereinbarungen für die Produktion, die Distribution und den Einsatz der richtigen Ausgangsstoffe und des Verpackungsmaterials existieren;
- Prüfungen der Zwischenprodukte sowie Inprozesskontrollen und Validierungen stattgefunden haben;
- das Endprodukt nach festgelegten Vorschriften hergestellt und kontrolliert wurde;

- Arzneimittel nicht verkauft oder expediert werden, bevor eine Sachkundige Person (engl. Qualified Person, QP) bestätigt hat, dass jede Produktionscharge entsprechend den in der Zulassung definierten Anforderungen und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimittel wichtigen Vorschriften produziert und kontrolliert wurde (7). Um die Funktion der Sachkundigen Person in Österreich ausüben zu dürfen, ist ein erfolgreicher Abschluss der Pharmazie, Human-, Zahn- oder Veterinärmedizin, Chemie, Biologie oder eines als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgangs von mindestens vier Jahren Dauer erforderlich. Die österreichische Gesetzgebung fordert auch den Nachweis über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung auf dem Gebiet der Analytik und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln (69). Ein Vergleich mit den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes zeigt, dass die Vorrausetzungen für Sachkundige Personen fast die gleichen sind wie in Österreich (70);
- alle notwendigen Maßnahmen getroffen wurden, die gewährleisten, dass die Arzneimittel so gelagert, ausgeliefert und in der Logistik-Kette gehandhabt werden, dass die Qualität während der gesamten Haltbarkeitsdauer im Rahmen der Spezifikationen bleibt;
- ein System der Selbstinspektion und/oder Qualitätsüberprüfung etabliert wird, damit in regelmäßigen Abständen die Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems bewertet werden (7,64).

Der erste Meilenstein für die Kontrolle der Produktionsprozesse im Bereich der Arzneimittelherstellung wurde im Jahr 1938 in den USA durch den Food and Cosmetic Act gelegt. Es ist nicht das einzige Beispiel in der Geschichte der Pharmazie, dass ein Skandal die Notwendigkeit zur Änderung oder Anpassung der geltenden Gesetzgebung aufzeigte. Zur damaligen Zeit waren toxikologische Studien von Arzneimitteln nicht verpflichtend. Dadurch konnte es dazu kommen, dass bei der Herstellung des „Erkältungssafts“ *Elixir Sulfanilamide* als Lösungsmittel toxisches Diethylenglykol verwendet wurde. Im Jahr 1937 starben 107 Personen, darunter viele Kinder, nach der Einnahme dieses antibiotischen Saftes. Ein Jahr später sah die US-amerikanische Behörde die Notwendigkeit einer Gesetzesänderung. Zweieinhalb Jahrzehnte später, im Jahr 1962, wurde von der amerikanischen FDA der Begriff Good Manufacturing Practice (GMP) eingeführt. Erst durch den im Jahre 1978 im Federal Register veröffentlichten FDA cGMP Guide wurden die ersten rechtlich bindenden GMP-Regeln geschaffen. Das ermöglichte die Überwachung der Herstellungsprozesse pharmazeutischer Unternehmen durch eine Kontrollbehörde (71).

Heutzutage ist die gute Herstellungspraxis (GMP) ein wesentlicher Teil der Qualitätssicherung und deckt alle wesentlichen Lebenszyklusphasen eines Arzneimittels (chemische und

galenische Entwicklung, Herstellung, Lagerung, Vertrieb, Rückruf) ab. Da es sowohl die Herstellung als auch die Qualitätskontrolle betrifft, sind folgende Anforderungen wesentlich:

- alle Herstellungsvorgänge sind klar beschrieben, werden systematisch kontrolliert und sind nachweislich zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet, die eine gleichbleibende Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen;
- kritische Produktionsschritte und wesentliche Änderungen werden validiert;
- alle erforderlichen Voraussetzungen sind erfüllt, wenn:
  - qualifiziertes und geschultes Personal,
  - geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung (Maschinen) und Versorgungeinrichtungen,
  - entsprechende Materialien, Behältnisse und Etiketten,
  - genehmigte Anweisungen und Verfahrensvorschriften zur Verfügung stehen bzw. vorhanden sind (7,64).

Genauso wichtig ist, dass während der Herstellung händisch und/oder maschinell (Computer) Protokolle erstellt werden, aus denen klar ersichtlich ist, dass alle nach festgelegten Vorschriften notwendigen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und das Endprodukt in Menge und Qualität den Anforderungen entspricht. Alle signifikanten Abweichungen müssen vollständig dokumentiert und untersucht werden. Alle Herstellungsprotokolle einschließlich Aufzeichnungen über die Distribution, die die komplette Rückverfolgung einer Charge ermöglichen, werden zugänglich und in nachvollziehbarer Form archiviert. Beim Vertrieb muss darauf geachtet werden, dass jedes Qualitätsrisiko minimiert wird. Es ist notwendig ein System aufzubauen, das ermöglicht, dass jede Charge vom Markt zurückgerufen werden kann. Sollte es zu Beanstandungen von bereits im Handel befindlichen Produkten kommen, werden die Ursachen der Qualitätsmängel untersucht und geeignete Maßnahmen getroffen, um zu verhindern, dass erkannte Fehler wiederholt auftreten (7).

Ein sehr wichtiger Teil der Guten Herstellungspraxis ist die Qualitätskontrolle. Sie befasst sich mit Probenahme, Spezifikationen, Prüfungen sowie Organisations-, Dokumentations- und Freigabeverfahren. All diese Verfahren stellen sicher, dass nicht nur die Ausgangsmaterialien sondern auch die Fertigprodukte den notwendigen und vorgeschriebenen Prüfungen entsprechen und erst dann für Distribution und Verkauf freigegeben werden, wenn ihre Qualität positiv beurteilt wurde. Im Folgenden werden die wesentlichen Anforderungen an die Qualitätskontrolle zusammenfassend aufgeführt:

- geschultes Personal, geeignete Räumlichkeiten und genehmigte Verfahrensbeschreibungen, die für die Probenziehung, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Packmaterialien, Zwischenprodukten, Bulkware sowie

Fertigprodukten und, wo erforderlich, für das Umgebungsmonitoring vorhanden sind;

- Proben von Ausgangsstoffen, Packmaterialien, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten werden durch Personen und nach Methoden gemäß Vorgaben der Qualitätskontrolle gezogen;
- Prüfmethoden müssen validiert sein;
- Aufzeichnungen, die belegen, dass alle erforderlichen Verfahren durchgeführt wurden, werden händisch oder mit Aufzeichnungsgeräten erstellt. Jede Abweichung muss protokolliert und untersucht werden;
- Endprodukte enthalten Wirkstoffe, die der Zulassung qualitativ und quantitativ entsprechen, sie weisen die geforderte Reinheit auf und sind richtig verpackt und korrekt gekennzeichnet;
- Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Bulkware sowie Fertigprodukte werden geprüft und entsprechend den Spezifikationen bewertet, Protokolle werden erstellt, Kontrolle der Produktionsdokumentation durchgeführt und eventuelle Abweichungen von genehmigten Verfahren bewertet;
- Chargen gelangen zur Auslieferung und Verkauf erst nachdem sie durch eine Sachkundige Person freigegeben würden;
- Rückstellmuster von Ausgangstoffen und Fertigprodukten müssen aufbewahrt werden, falls Produkte zu einem späteren Zeitpunkt untersucht werden müssen (7,64).

Die höchste Priorität bei der Augentropfenherstellung ist es, Kontaminationen mit Mikroorganismen, Partikeln und Pyrogenen zu vermeiden bzw. sie auf ein Minimum zu reduzieren. Entscheidend dafür, dass dieses Ziel erreicht wird, ist in erster Linie gut qualifiziertes und eingeschultes Personal sowie präzise festgelegte und validierte Methoden und Verfahren (8). Wie für alle anderen Arzneimittel gilt für Zubereitungen zur Anwendung am Auge, dass sich die Qualitätssicherung nicht auf das Endprodukt und dessen Kontrolle beschränken darf, sondern die Qualität vom ersten Schritt an erzeugt werden muss und durch Kontrollen des Fertigproduktes nur noch bestätigt wird (7).

Alle wichtigen Aspekte der Herstellung steriler Arzneimittel und somit auch der Augentropfenherstellung sind im Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens definiert (8).

Bevor auf einzelne Punkte eingegangen wird, ist es wichtig, auf die allgemeinen Anforderungen des Anhangs 1 hinzuweisen.

Erstens, sterile Arzneimittel sollten in reinen Bereichen hergestellt werden. Die Belüftung soll über geeignete Klimaanlagen und Filtersysteme (HEPA) erfolgen, die sicherstellen, dass der geforderte Reinheitsgrad kontinuierlich gewährleistet wird (8).

Zweitens, unterschiedliche Herstellungsschritte, z.B. die Vorbereitung der Bestandteile, die Zubereitung des Produktes und dessen Abfüllung, sollten in getrennten Zonen des Reinraumes stattfinden. Man unterscheidet zwischen Herstellungsvorgängen, die in bestimmten oder allen Phasen aseptisch durchgeführt werden und solchen, bei denen die Sterilisation des Produktes im Endbehältnis erfolgt (8).

Drittens, reine Bereiche werden gemäß den vorgeschriebenen Umgebungsmerkmalen in vier Klassen (A, B, C und D) unterteilt.

In Reinräumen der Klasse A finden Arbeitsschritte mit hohem Risiko (z.B. Abfüllbereich, offene Augentropfenfläschchen, aseptische Herstellung) statt.

In Reinräumen der Klasse B finden aseptische Zubereitung und Abfüllung statt. Es handelt sich um die Hintergrundumgebung der Klasse A.

Klassen C und D sind für die Durchführung weniger kritischer Arbeitsvorgänge vorgesehen (8).

Tabelle 3: Welche Arbeiten werden in welcher Umgebung durchgeführt? Einige Beispiele. Übernommen aus dem Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens (8)

Klasse	**Beispiele von Arbeitsschritten für im Endbehältnis sterilisierte Produkte**
A	Abfüllung von Produkten, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt
C	Zubereitung von Lösungen, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt.
D	Zubereitung von Lösungen und Bestandteilen für anschließende Abfüllung

Klasse	**Beispiele von Arbeitsschritten für aseptische Zubereitungen**
A	Aseptische Zubereitung und Abfüllung
C	Zubereitung von Lösungen, die filtriert werden
D	Handhabung von Bestandteilen nach dem Waschen

Um das Kontaminationsrisiko zu minimieren, muss ein angemessener Reinheitsgrad im Betriebszustand erreicht werden. Der Betriebszustand ist der Zustand, in dem die Produktionsanlage in Anwesenheit des Personals in Betrieb ist. Es wird zwischen Ruhe- und

Betriebszustand unterschieden. Der Zustand, in dem die Produktionsanlage installiert und ohne Personal betrieben wird, ist der Ruhezustand (8).

Laminare Luftströmungssysteme stellen sicher, dass die notwendigen Bedingungen kontinuierlich und überprüfbar eingehalten werden. Auch die Kontinuität der Laminarität muss überprüft und validiert sein. Die Einteilung der Reinräume und Reinlufteinlagen ist in der Norm EN ISO 14644-1 geregelt. Die routinemäßige Überwachung der Reinräume ist eng verbunden mit der Überwachung der Reinluftanlagen (8,72).

4.1.1 Personal

Es wurde bereits betont, dass entsprechend qualifiziertes und eingeschultes Personal für ein funktionierendes Qualitätssicherungssystem unentbehrlich ist. Bei der Augentropfenherstellung sowie bei Herstellung anderer steriler Produkte müssen sehr viele Anforderungen berücksichtigt und strengstens befolgt werden. In den Produktionsräumen sollte nur die unbedingt erforderliche Anzahl an Mitarbeiter*innen anwesend sein. Wann immer möglich, sollten Inspektionen und Überprüfungen von außen durchgeführt werden. Regelmäßige Schulungen sind für alle Mitarbeiter*innen verpflichtend. Auch das Reinigungs- und Wartungspersonal muss adäquat ausgebildet sein und zumindest die Grundlagen der Mikrobiologie kennen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf persönlicher Hygiene und Sauberkeit. Die in der sterilen Herstellung tätigen Mitarbeiter*innen sollen sich regelmäßigen Gesundheitskontrollen unterziehen, um jegliche zusätzliche mikrobiologische Kontamination zu vermeiden. Erkrankte Mitarbeiter*innen sollten auf keinen Fall sterile Räume betreten. Make-up, Schmuck und Armbanduhren sollten in Reinräumen nicht getragen werden. Die Arbeitskleidung muss für die Reinheitsklasse der Umgebung und den Arbeitsvorgang geeignet sein. Sowohl Umkleiden als auch Waschen soll nach festgelegten Vorschriften erfolgen. Straßenkleidung soll außerhalb der zu Bereichen der Reinheitsklasse B und C führenden Umkleideräume gewechselt werden. Besonders wichtig ist es, dass jedem im A/B - Bereich tätigen Mitarbeiter*innen für jede Arbeitsperiode sterilisierte oder desinfizierte Schutzkleidung zur Verfügung steht. Handschuhe sollen regelmäßig desinfiziert oder gewechselt werden. Noch ein wichtiger Punkt: Schutzkleidung soll so wenig wie möglich Fasern und Partikel abgeben (8).

Daraus kann Folgendes geschlossen werden: Je höher die Reinheitsklasse der Umgebung, desto anspruchsvoller und höher die Anforderungen an das Personal.

All diese Maßnahmen haben zum Ziel, dass das Kontaminationsrisiko minimiert wird (8).

4.1.2 Räumlichkeiten und Betriebshygiene

Eine Zonenteilung in Reinräumen ist ohne Schleusen unvorstellbar. Schleusen sind geschlossene Bereiche, die sich zwischen zwei Bereichen unterschiedlicher Reinheitsklassen befinden. Auch Umkleideräume werden als Schleusensysteme konzipiert. Der Sinn und Zweck einer solchen Raumeinteilung ist eine möglichst geringe Kontamination der Schutzkleidung und in weiterer Folge des herzustellenden Produktes. Diese Räumlichkeiten sollten mit geeigneten Filtern ausgestattet sein. Die letzte Zone des Umkleideraumes sollte im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse wie der anschließende Arbeitsbereich aufweisen. Es sollten akustische und/oder visuelle Warnsysteme vorhanden sein, die verhindern, dass mehrere Schleusentüren gleichzeitig geöffnet werden (8).

In den Reinräumen höherer Reinheitsklassen muss gegenüber den angrenzenden Räumen ein Überdruck aufrechterhalten werden. Es gibt unterschiedliche Empfehlungen zu Luftzufuhr und Druckkaskaden in Abhängigkeit davon, mit welchem Material gearbeitet wird. Jede Störung der Luftzufuhr soll durch ein Warnsystem registriert und gemeldet werden. Die Luftführung darf auf keinen Fall das Kontaminationsrisiko in Reinräumen erhöhen. Es muss also ausgeschlossen werden, dass durch Luftströmung Partikel oder Mikroorganismen aus einem Bereich mit niedrigerem Risiko in eine Zone mit höherem Risiko gelangen. Reinraumzonen sind mit Druckmessgeräten ausgestattet. Die gemessenen Druckunterschiede werden aufgezeichnet, dokumentiert und aufbewahrt (8).

Die Beschaffenheit der Oberflächen stellt einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Ausstattung der Räumlichkeiten zur sterilen Herstellung dar. Damit eine Ansammlung und Abgabe von Partikeln und Mikroorganismen soweit wie möglich verhindert wird, sollten Oberflächen glatt und undurchlässig sein, keine Risse aufweisen sowie regelmäßige Anwendung von geeigneten Reinigungs- und Desinfektionsmitteln ermöglichen. Die Reinigung sollte nach einem festgelegten Plan durchgeführt werden. Ein Teil des Qualitätsmanagements bei der Augentropfenherstellung ist auch die Reinigungsvalidierung. Desinfektionsmittel sollten in definierten Abständen mikrobiologisch überprüft werden, um eventuelle Entwicklung resistenter Stämme rechtzeitig zu erkennen. Werden Desinfektionsmittel in Reinräumen der Klasse A/B verwendet, sollten sie vor Gebrauch sterilisiert werden (8).

4.1.3 Ausrüstung

Wie wir bereits wissen, schreibt das Europäische Arzneibuch (sowie andere Regelwerke) zur Augentropfenherstellung die Anwendung von Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia) vor (1,37). Nicht nur die Aufbereitung, sondern auch die Verteilung und Lagerung des Wassers für Injektionszwecke spielen eine entscheidende Rolle, damit die erzeugte

Qualität über den gesamten Herstellungsprozess aufrechterhalten bleibt. Durch eine konstante Zirkulation des Wassers über 70 °C soll mikrobielles Wachstum verhindert werden (8).

Bereits bei der Planung der Einteilung der Reinräume sollte darauf geachtet werde, dass kein Förderband zwischen einer Zone mit niedrigerem Luftreinheitsgrad und einem Arbeitsbereich mit höherem Risiko läuft. Wenn das doch der Fall ist, muss das Förderband kontinuierlich sterilisiert werden (8).

Wartung- und Reparaturvorgänge sollten, wenn immer möglich, von außen erfolgen. Wenn einer dieser Vorgänge doch im Reinraum stattfinden muss, ist eine anschließende Reinigung, Desinfizierung und Sterilisierung erforderlich (8).

Systeme zur Wasserbehandlung, Wasseraufbereitung, Wasserlagerung und Verteilung sowie alle anderen Teile der Ausrüstung müssen nach einem festgelegten Plan validiert und gewartet werden. Jede Wiederinbetriebnahme bedarf einer Genehmigung (8).

4.1.4 Verarbeitungsverfahren

Um festzustellen, ob ein Prozess den Anforderungen an seine Prozessergebnisse erfüllt, wird eine Prozessvalidierung durchgeführt (7). Die Definition der Validierung nach ISO 9000:2015 lautet: „Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind (73).“

Die Validierung aseptischer Verfahren erfordert eine Prozesssimulation mit einem geeigneten Nährmedium. In einer solchen Prozesssimulation sollten routinemäßig ablaufende aseptische Arbeitsvorgänge nachgeahmt werden. Alle kritischen Schritte und Eingriffe, die bei der normalen Herstellung vorkommen, einschließlich worst-case-Szenarien, müssen in einem simulierten Prozess berücksichtigt werden. Prozesssimulationen werden sowohl zur Erstvalidierung wie auch nach definierten Zeitintervallen durchgeführt. Auch nach jeder relevanten Änderung der Ausrüstung, des Herstellungsverfahrens oder der Anzahl der Arbeitsschichten sind Validierungen und somit auch Prozesssimulationen zwingend notwendig. Im EU-GMP-Leitfaden sind sie zweimal im Jahr pro Schicht und Verfahren vorgesehen (8).

Für Augentropfenherstellung verwendetes Ausgangswasser, Wasseraufbereitungsanlagen und Wasser für Injektionszwecke sollten regelmäßig auf mikrobiologische und chemische Kontamination sowie auf Endotoxine kontrolliert werden. All diese Daten müssen dokumentiert und archiviert werden (8).

Die Arbeitsschritte sollen zügig und fließend ablaufen. Durch kontrollierte Bewegungen und Vermeidung aller nicht notwendigen Aktivitäten soll eine zusätzliche Abgabe von Mikroorganismen und Partikeln auf ein Minimum reduziert werden. Grundsätzlich gilt: der Zeitraum zwischen den Arbeitsschritten, z.B. der Herstellung einer Lösung und deren Sterilisation oder Filtration, soll so kurz wie möglich sein (8).

Bei Ausgangsstoffen werden nur minimale mikrobielle Verunreinigungen toleriert. Wenn notwendig, sollten Anforderungen an die mikrobiologische Qualität in Spezifikationen definiert sein (8).

Bestimmungen der mikrobiologischen Grundbelastung sollen sowohl bei aseptisch hergestellten als auch bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten stattfinden (8).

Bestandteile, Behältnisse, Ausrüstung und alle benötigten Gegenstände sollten sterilisiert sein und eingeschleust werden (8).

4.1.5 Sterilisation und Filtration

Der EU-GMP-Leitfaden beschreibt folgende Sterilisationsverfahren: Hitzesterilisation, feuchte Hitze, trockene Hitze, Strahlensterilisation und Ethylenoxid-Sterilisation. Wenn immer möglich, sollte Hitzesterilisation gewählt werden (7). In Apotheken verwendet man Autoklaven zur Sterilisation von Augentropfen und Parenteralia (1,37).

Wenn das Produkt im Endbehältnis sterilisiert werden kann, reicht die alleinige Filtration nicht aus. Sollte eine Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich sein, werden Lösungen in ein zuvor sterilisiertes Behältnis filtriert. Die Filtration erfolgt durch geeignete Filter mit einer Porengröße von kleiner oder gleich 0,22 µm. Während solche Filter zur Abtrennung der meisten Bakterien und Schimmelpilze geeignet sind, können sie nicht alle Viren und Mykoplasmen zurückhalten. Sterile Filter müssen vor und unmittelbar nach jeder Verwendung auf Unversehrtheit geprüft werden. Dafür bieten sich drei unterschiedliche Tests an: der Blasendrucktest („bubble point test“), der Gasdiffusionstest („diffusive flow test“) oder der Druckhaltest („pressure hold test“). Der gleiche Filter sollte maximal einen Arbeitstag lang verwendet werden. Von dieser Regel kann nur dann abgewichen werden, wenn eine längere Verwendung validiert wurde (1,8).

4.1.6 Qualitätskontrolle

Das Europäische Arzneibuch schreibt die Prüfung auf Sterilität vor (1). Bei der Qualitätskontrolle von Augentropfen werden für diese Prüfung Proben entnommen, die für eine gesamte Charge repräsentativ sein sollen. Deswegen sollte bei der Probeziehung darauf geachtet werden, dass Teile der Charge mit größtem Kontaminationsrisiko herangezogen

werden. Bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten bedeutet das, Proben vom kältesten Teil der Charge zu ziehen. Bei aseptisch abgefüllten Produkten sollen Behältnisse entnommen werden, die am Anfang und am Ende sowie nach Arbeitsunterbrechungen abgefüllt wurden (7,8).

4.2 Österreichisches Recht

In diesem Kapitel widmen wir uns den nationalen Rechtsbestimmungen, die Arzneimittel- und somit auch Augentropfenherstellung regeln.

In § 26 Apothekerkammergesetz wird unmissverständlich festgelegt, dass die Verantwortung für die Entwicklung und Umsetzung der Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Österreichischen Apothekerkammer liegt (74).

Wirkstoffe und Arzneimittel müssen den in § 4 AMG festgelegten Qualitätskriterien entsprechen, damit sie hergestellt und an Patienten abgegeben werden dürfen. Damit ihre Qualität als positiv beurteilt wird, müssen sie dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechen. Das heißt, sie erfüllen die Qualitätskriterien des Arzneibuchs oder anderer Arzneibücher, deren Standards dem der europäischen Pharmakopöe gleichgestellt werden können. International definierte Mindestnormen können auch als Referenzwerte herangezogen werden. Wenn das Arzneibuch keine Normen vorschreibt und gleichzeitig keine international definierten Mindestnormen bestehen, muss die Arzneimittelqualität den vom Hersteller selbst festgelegten Normen entsprechen (75). In § 4 Arzneibuchgesetz sind diese Bestimmungen noch präziser definiert, indem festgehalten wird, dass nicht nur Arzneimittel, sondern auch Behältnisse oder Umhüllungen, die mit Arzneimitteln direkt in Berührung kommen, nach Arzneibuch hergestellt, geprüft und in Verkehr gebracht werden müssen. Wenn das Arzneibuch keine Regeln für die Produktion, Kontrolle und Inverkehrbringen von Arzneimittel, Behältnissen oder Umhüllungen vorschreibt, soll nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft gearbeitet werden (76). Der jeweilige Stand der Wissenschaft wird weder im Arzneibuchgesetz noch in einem anderen für Arzneimittel relevanten Gesetz genau definiert und es gibt keine Verweise auf nationale oder internationale Rechtsschriften oder Literatur, die diesen Begriff konkretisieren.

Wie der EU-GMP-Leitfaden legt auch die österreichische Gesetzgebung besonderen Wert auf Anforderungen an das Personal. In § 3 ABO ist festgelegt, dass in Apothekenbetrieben ausreichend pharmazeutisches Personal beschäftigt sein muss, und pharmazeutische Tätigkeiten nur von Pharmazeuten ausgeübt werden dürfen. Zu den pharmazeutischen Tätigkeiten gehören die Entwicklung, Herstellung, Prüfung und Abgabe von Arzneimitteln, die Beratung und Informationstätigkeiten über Arzneimittel sowie die Überprüfung von

Arzneimittelvorräten in Krankenanstalten. Neben Apothekerinnen und Apothekern sind auch pharmazeutisch-kaufmännische Assistentinnen und Assistenten, Apothekenhelfer, Hygienepersonal oder anderes Apothekenpersonal in öffentlichen und Krankenhausapotheken beschäftigt. Die Anforderungen an das Personal in Krankenhausapotheken wird in § 43 Abs 1 ABO näher definiert. („*Es sind die für einen ordnungsgemäßen Betrieb der Krankenhausapotheke nach Zahl und Qualifikation notwendigen Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen (pharmazeutische Fachkräfte, sonstige Apothekenmitarbeiter/Apothekenmitarbeiterinnen, Verwaltungs- und Reinigungspersonal) zu beschäftigen. Der jeweilige Personalbedarf ergibt sich aus Art und Umfang einer medizinisch zweckmäßigen und ausreichenden Versorgung des Krankenhauses mit Arzneimitteln und sonstigen medizinischen Produkten sowie der pharmazeutischen Betreuung unter Berücksichtigung von Größe, Art und Leistungsangebot der Krankenanstalt*“.) Die Verantwortung für den Einsatz des gesamten Apothekenpersonals liegt bei der Apothekenleitung (6). Nach § 27 Apothekerkammergesetz ist die Delegiertenversammlung für das Erlassen aller für die Weiterbildung pharmazeutischer Fachkräfte relevanten Bestimmungen zuständig (74). Derzeit gibt es seitens der Apothekerkammer keine verpflichtenden Weiterbildungen. Dies bedeutet, es ist allen Pharmazeut*innen selbst überlassen, ob und auf welchem Gebiet sie sich weiterbilden. Eine Ausnahme stellt die Ausbildung zum Krankenhauspharmazeuten bzw. zur Krankenhauspharmazeutin dar (77). Das wirft die Frage auf, ob man dann vor allem in öffentlichen Apotheken von der gleichen Qualität, sei es in der Herstellung oder Beratung, sprechen kann. Seit dem Beginn der Corona-Pandemie sind pharmazeutische Fachkräfte, aber auch andere Apothekenmitarbeiter*innen, mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Während in Apotheken immer mehr Antigen- und PCR-Tests durchgeführt werden, bereiten sich Apothekerinnen und Apotheker auf die nächste Aufgabe vor, die auf sie zukommen soll – das Impfen in der Apotheke. Flächendeckend wird diese Initiative der ÖAK von Pharmazeut*innen begrüßt und immer mehr Kolleg*innen lassen sich im In- und Ausland ausbilden (78). Als Apotheker*in weiß man, dass unsere Berufsgruppe in diesen Krisenzeiten sehr viel geleistet hat. Es ist aber Tatsache, dass neue Aufgaben sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und zum Teil auch unsere Kernaufgaben in den Hintergrund rücken. Ohne die Bedeutung neuer Apothekendienstleistungen zu unterschätzen, wäre aus meiner Sicht sinnvoll, nach der Pandemie über neue Weiterbildungsmaßnahmen nachzudenken.

Eine sehr wichtige Anforderung an die Lagerung von Arzneimitteln, Reagenzien und Waren ist in § 5 Abs 1 ABO festgelegt. Durch die Lagerung darf die Qualität nicht nachteilig beeinflusst werden und es darf nicht zu Verwechslungen kommen. In § 23 ABO wird noch einmal betont, dass notwendige organisatorische Vorkehrungen zu treffen sind, damit Verwechslungen vermieden werden. § 5 Abs 5 ABO besagt, dass die Lagerung der Arzneimittel, Waren und

Reagenzien entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu erfolgen hat, falls sie im Arzneibuch oder durch andere arzneimittelrechtliche Vorschriften nicht definiert ist (6). Einer für die Apothekenpraxis äußerst relevanter Aspekt wird in § 5 Abs 8 ABO konkretisiert. Es handelt sich um Arzneimittel, die auf Vorrat hergestellt werden. *„Zubereitungen von Arzneimitteln, die in Apotheken auf Grund eines vorhersehbar wiederkehrenden Bedarfes auf Vorrat hergestellt werden, dürfen unter der Voraussetzung ihrer Haltbarkeit und einwandfreien Beschaffenheit auch in abgabefertiger Form zur unmittelbaren Abgabe an Anwender/Anwenderinnen oder Verbraucher/Verbraucherinnen bereitgehalten werden“*. Laut § 23 und 52 ABO ist für jede Chargengröße der auf Vorrat hergestellten Arzneimittel eine Herstellungsvorschrift festzulegen und für jede Charge müssen Elaborationsaufzeichnungen vorhanden sein. (*Es ist eines der Beispiele wie die Empfehlungen des GMP-Leitfadens in ein nationales Gesetz implementiert wurden. – Es wird alles aufgezeichnet und archiviert.)* Im Gegensatz dazu sieht die geltende Gesetzgebung keine schriftlichen Herstellungsprotokolle oder Elaborationskarteien vor, wenn es sich um Einzelverschreibungen für einen bestimmten Patienten handelt (6). Ganz anders ist die Situation in Deutschland, wo seit dem Jahre 2012 Plausibilitätsprüfungen in der Apothekenbetriebsordnung definiert und somit verpflichtend sind. Die Plausibilitätsprüfung nach § 7 Abs. 1 b ApBetrO fordert die Überprüfung der Dosierung, der Applikationsart, der Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander (…) sowie die Haltbarkeit des herzustellenden Arzneimittels (79). Laut § 21 österreichischer Apothekenbetriebsordnung hingegen darf eine Verschreibung, die einen erkennbaren Fehler enthält, unleserlich ist oder sonstige Bedenken verursacht, nicht hergestellt werden. In der Apothekenpraxis wird bei Unklarheiten der verschreibende Arzt bzw. die Ärztin kontaktiert und erst nach Beseitigung aller Fehler oder Unklarheiten wird die Rezeptur hergestellt (6).

Wie praxisrelevant § 5 ABO ist, wie leicht es zu Verwechslungen kommen kann und wie weitreichend die Folgen sein können, zeigte uns der Rückruf des Wirkstoffes Noscapin und aller in Apotheken magistral hergestellten Noscapinzäpfchen und –hustensäfte. Der Vorfall ergab sich im Februar 2020, nachdem zwei Fälle von Vergiftungserscheinungen bei Kleinkindern gemeldet wurden. Diese zwei voneinander unabhängigen Fälle kamen in zwei unterschiedlichen Apotheken vor und nährten den Verdacht, dass das Noscapin verunreinigt war und somit viele Patienten österreichweit betroffen sein könnten (80). Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) gab die Warnung aus, magistral hergestellte Noscapin-hältige Arzneimittel nicht anzuwenden. Ermittlungen zeigten, dass der Wirkstoff nicht kontaminiert war, sondern Verunreinigungen oder Verwechslungen in den jeweiligen Apotheken die Ursache für Vergiftungen der Kinder waren (81,82).

Noscapin-Zäpfchen sind auch ein Beispiel für auf Vorrat hergestellte Arzneimittel. Im Jahre 2013 veranlasste die Österreichische Apothekerkammer eine Analyse auf Mischbarkeit und Dosiergenauigkeit der in Apotheken hergestellten Noscapin-Zäpfchen. Die durchgeführte Analyse bestätigte die Mischbarkeit, riet aber von einer Kleinproduktion à 10 Stück ab. Stattdessen wurde eine Herstellung von 30 bis 50 Stück empfohlen (83). Da Kinderärzte meistens 10 Stück pro Rezept verschreiben, werden diese Zäpfchen in fast allen österreichischen Apotheken auf Vorrat hergestellt. Dies führte dazu, dass sehr viele Apotheken nach den Vergiftungsvorfällen im Jahre 2020, bevor die Entwarnung des BASG kam, ihre auf Vorrat hergestellten Noscapin-haltigen Arzneimittel entsorgten (82,84).

Die österreichische Apothekenbetriebsordnung definiert magistrale Zubereitungen als „… Arzneimittel, die in einer Apotheke durch einen Apotheker/eine Apothekerin nach ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten/eine bestimmte Patientin bzw. nach tierärztlicher Verschreibung für ein bestimmtes Tier zubereitet werden“ (6). Im Gegensatz dazu werden offizinale Zubereitungen nach einer Arzneimittelmonographie hergestellt und in der herstellenden Apotheke unmittelbar an Verbraucher*innen expediert (6). In österreichischen Apotheken haben magistrale Zubereitungen immer noch einen hohen Stellenwert. Sie ermöglichen individualisierte Arzneimitteltherapien, was bei bestimmten Patientengruppen von besonderer Bedeutung ist. Zu dieser Gruppe zählen neben älteren Personen, die vergleichsweise oft (wegen z.B. eingeschränkter Nierenfunktion) eine individuell angepasste Arzneimitteltherapie brauchen, auch Säuglinge, Kinder und Jugendliche. Obwohl in öffentlichen Apotheken dermatologische Rezepturen den Großteil der magistral angefertigten Zubereitungen ausmachen, gehören Augentropfen zu den Arzneiformen, deren Relevanz in öffentlichen und Krankenhausapotheken sehr hoch ist (5).

Am folgenden Beispiel aus der Praxis wird die Bedeutung magistral hergestellter Augentropfen veranschaulicht. In den westlichen Ländern leiden immer mehr Kinder an Kurzsichtigkeit (85). Durch veränderte Lebensumstände verbringen Kinder deutlich weniger Zeit im Freien, was in einem Mangel an Tageslicht resultiert. Um einer Myopie bei Kindern vorzubeugen, verordnen Ärzte 0,01%ige Atropinsulfat-Augentropfen (86,87). Da es kein Fertigarzneimittel mit dieser Zusammensetzung gibt, müssen diese Augentropfen in Apotheken angefertigt werden. In Deutschland wurden bis vor kurzem Atropinsulfat-hältige Fertigarzneimittel verdünnt (88). In den meisten österreichischen Apotheken werden diese Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen hergestellt und, falls erforderlich, mit einer Benzalkoniumchlorid-Stammlösung konserviert. Manche Kolleg*innen haben die Möglichkeit unkonservierte 0,01%ige Atropinsulfat-Einmalaugentropfen herzustellen. In diesem Fall wird mit Wasser für Injektionszwecke eine 0,01%ige Atropinsulfat-Lösung hergestellt und in eine Spritze aufgezogen. Je 1 ml der Lösung wird unter Laminar Air Flow in Kunststoffphiolen steril filtriert.

Anschließend werden die abgefüllten Phiolen in eine Maschine (siehe **Abbildung 4**) gestellt und verschweißt. Die Haltbarkeit wird mit 4 Wochen ab Herstellung angegeben (mündliche Auskunft Mag. Späth, 21.04.2021).

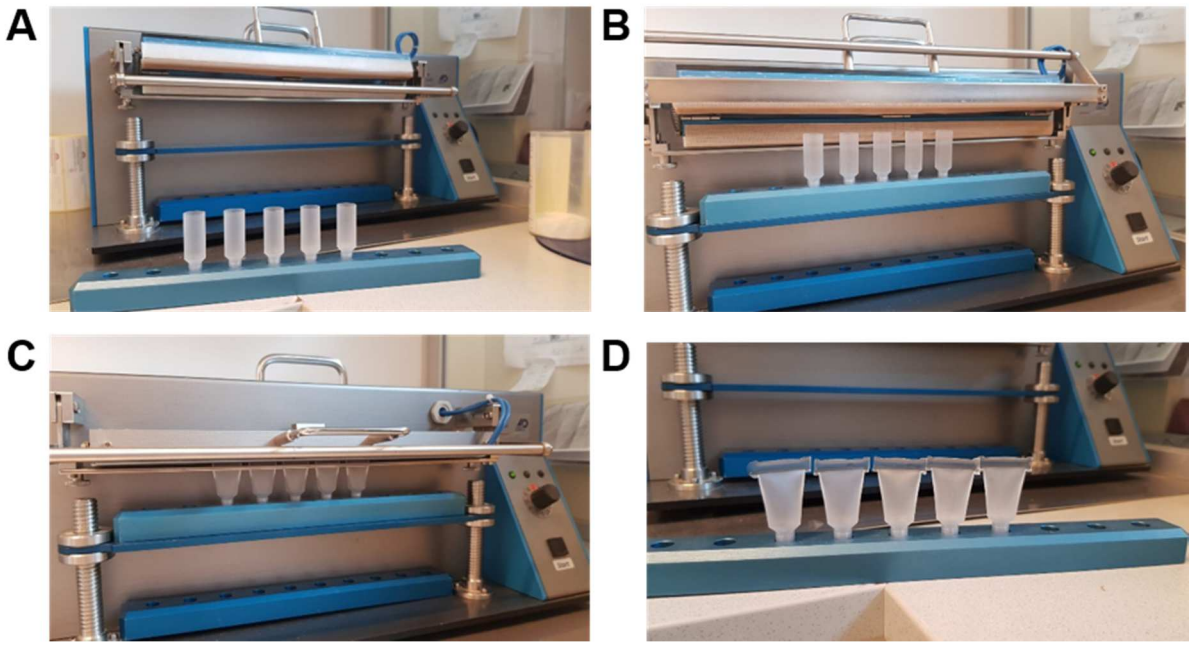


Abbildung 4: Herstellung von Atropin 0,01% Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen

Da es bisher keine standardisierte Vorschrift für die Herstellung dieser Augentropfen gab, ist einer der aktuellen Themenschwerpunkte der pharmazeutischen Abteilung der Österreichischen Apothekerkammer die magistrale Rezeptur „*Atropin 0,01% Augentropfen sine conservatione"*. Die ÖAK hat im Rahmen ihrer Arbeit in der ÖAB-Expertengruppe um Aufnahme dieser Rezeptur in das ÖAB ersucht (mündliche Auskunft Dr. Hoppel, 22. April 2021).

Wie aus persönlichen Gesprächen mit der Apothekerkammer (Dr. Hoppel, 22. April 2021) in Erfahrung gebracht werden konnte, wird im Laufe des Jahres diese Rezeptur in diversen Packmitteln magistral hergestellt und danach bei der AGES Graz und dem Apothekerlabor analysiert. Sofern die erhobenen Daten zufriedenstellend sind und sowohl die ÖAB-Expertengruppe als auch die Arzneibuchkommission dem Antrag zustimmen, kann diese praxisrelevante Monographie bereits im nächsten ÖAB erscheinen und dadurch einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelversorgung leisten.

Im deutschen NRF gibt es seit Januar erstmals eine standardisierte Vorschrift zur Herstellung von 0,01%igen Atropinsulfat-Augentropfen.

Atropinsulfat-Augentropfen (NRF 15.34.), Angaben in Gramm

Atropinsulfat (Monohydrat)	0,01
Natriumchlorid	0,85
EDTA-haltige Benzalkoniumchlorid - Stammlösung 0,1%	5,0
Wasser für Injektionszwecke	ad 100,0

Die beiden Feststoffe werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die EDTA-haltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung wird dazu gegeben und verrührt. Anschließend erfolgt die Filtration der Lösung durch einen hydrophilen Filter (0,22 µm Porenweite) in eine sterile Augentropfenflasche. Falls dem Patienten mehrere 10 ml Fläschchen auf einmal verordnet werden, sollen sie laut NRF im Kühlschrank oder noch besser tiefgekühlt gelagert werden. Vor Gebrauch sollten sie aufgetaut und durch Schütteln homogenisiert werden (88).

Die Kennzeichnung bzw. Beschriftung der Behältnisse magistraler und offizinaler Zubereitungen, ein weiterer wichtiger Punkt der Arzneimittelherstellung in Apotheken, ist in § 22 ABO gesetzlich verankert. Die Aufschrift der Behältnisse entspricht den Anforderungen, wenn sie zumindest:

1. „die Bezeichnung der Apotheke,
2. die Art der Anwendung in einer für den Verbraucher/die Verbraucherin allgemein verständlichen Form,
3. die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, sofern dies nach der Größe des Gebindes möglich ist,
4. das Herstellungsdatum,
5. das Kennzeichen der pharmazeutischen Fachkraft, welche die Anfertigung hergestellt hat,
6. einen Hinweis auf eine begrenzte Haltbarkeit,
7. falls erforderlich, einen Hinweis auf besondere Lagerungsbedingungen“,

enthält (6). Wie man sieht, muss logischerweise auch die Haltbarkeit der Rezeptur auf dem Etikett ersichtlich sein. Konservierte Augentropfen sind 4 Wochen nach dem Öffnen haltbar (1,49), während die Haltbarkeit unkonservierter Augentropfen mit 4 Wochen ab Herstellung angegeben wird. In einigen Gesprächen, die ich mit Kolleg*innen aus Krankenhausapotheken führte, stellte sich heraus, dass diese Daten in Krankenanstalten als nicht mehr zeitgemäß

betrachtet werden. Unkonservierte Augentropfen werden im Allgemeinen Krankenhaus Wien oft zu 5 ml hergestellt und die angegebene Haltbarkeit beträgt 24 Stunden (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien, 15.09.2020 und 11.05.2021). Es macht natürlich einen Unterschied, um welche Augentropfen es sich handelt. Augentropfen, die nach Augenoperationen eingesetzt werden, werden am verletzten Auge verwendet. Daher ist es äußerst wichtig, einerseits Reizungen, allergische Reaktionen und andere Nebenwirkungen, die durch den Einsatz von Konservierungsmitteln auftreten können, zu vermeiden. Andererseits muss das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich gehalten werden (1,49). In solchen Fällen kann das nur mit einer kurzen Haltbarkeit garantiert werden. Betrachten wir wieder ein Beispiel aus der Praxis. Im NRF findet man folgende Rezeptur zur lokalen Immunsuppression am Auge:

Ölige Ciclosporin-Augentropfen 1%/2% (NRF 15.21.), Angaben in Gramm

	1%	2%
Ciclosporin	1,0	2,0
Raffiniertes Rizinusöl	9,9	9,8
Mittelkettige Triglyceride	zu 100,0	zu 100,0

Laut NRF sollen diese Augentropfen als Mehrdosiszubereitung in Augentropfenfläschchen zu jeweils höchstens 5 g oder 5 ml abgepackt werden. Die angegebene Aufbrauchfrist beträgt eine Woche (89). Obwohl das NRF eine wesentlich längere Haltbarkeit angibt, ist eine auf 24 Stunden begrenzte Haltbarkeit vertretbar und kann als Vorsichtsmaßnahme betrachtet werden. Die oberste Priorität bleibt, jedem Risiko mikrobieller Verunreinigung vorzubeugen und dem Patienten eine sichere Therapie anzubieten (7).

Eine vom Arzt angeordnete Gebrauchsanweisung muss auch auf dem Behältnis ersichtlich sein (6). Im ersten Kapitel dieser Arbeit wurde das Auge als Applikationsort und die richtige Anwendung von Augentropfen ausführlich besprochen. An dieser Stelle soll trotzdem noch einmal die Bedeutung der pharmazeutischen Beratung betont werden. In der Praxis merkt man sehr oft, dass auch Glaukompatient*innen und andere, die jahrelang Augentropfen anwenden, unterschiedliche Anwendungsfehler machen. Wenn in der Gebrauchsanweisung des verschreibenden Arztes z.B. „3 x tgl.“ steht, soll der Patient trotzdem darauf hingewiesen werden, dass pro Anwendung nur ein Tropfen eingeträufelt werden soll. Das Auge soll nach der Applikation für einige Minuten geschlossen bleiben, der Tränenkanal sollte abgedrückt und das Blinken soweit möglich vermieden werden (4,35).

Ein Teil der richtigen Kennzeichnung, der in der Praxis leider vergleichsweise oft zu Verwirrung der Patient*innen führt, ist das sogenannte Giftpickerl. Wenn man mit klassischen Venena laut ABO arbeitet, ist es üblich ein „Giftpickerl“ auf das Behältnis anzubringen. Am häufigsten kommt das gerade bei magistral hergestellten Augentropfen vor. Es ist verständlich, dass viele Eltern besorgt sind, wenn sie feststellen, dass ihr Kind „gifthaltige“ und potentiell gesundheitsschädliche Augentropfen bekommt. Dies erfordert eine genaue Aufklärung und Beratung an der Tara, um Patient*innen zu beruhigen und ihnen zu erklären, dass man als Apotheker*in zu einer solchen Kennzeichnung verpflichtet ist. Laut § 22 Abs 4 ABO ist es aus Sicherheitsgründen erforderlich, Hinweise auf besondere Gefahren auf das Abgabegefäß anzubringen (6). Da das Gesetz nicht ausdrücklich das „Giftpickerl“ verlangt, stellt sich die Frage, ob es zumindest bei der jüngsten Patientengruppe nicht sinnvoll wäre, eine andere Alternative zu suchen. Modernere Varianten der Gefahrenstoffkennzeichnung bieten sich hierfür an. Nichtsdestotrotz kommt der Aufklärung der Anwender*innen hier eine besondere Bedeutung zu und ein Nicht-Erfüllen dieser Aufklärungspflicht kann gravierende rechtliche Konsequenzen haben.

Während in Krankenhausapotheken jede Zubereitung entsprechend dokumentiert sein muss (§ 51 Abs 7 ABO), ist eine solche Dokumentationspflicht für öffentliche Apotheken in Österreich nicht vorgesehen (6).

Im Gegensatz dazu muss jede Apotheke in Deutschland seit dem 1. Juni 2014 ein Qualitätsmanagementsystem betreiben. Die deutsche Bundesapothekerkammer (BAK) gibt Leitlinien heraus, die die wichtigsten Aspekte für die Herstellung von standardisierten und individuell komponierten Arzneimitteln definieren. Wie beim GMP-Leitfaden handelt es sich auch bei den Leitlinien der BAK um Empfehlungen, die alle Tätigkeitsbereiche in Apotheken abdecken. Die ordnungsgemäße Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln ist und bleibt die oberste Priorität. Diese Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert, damit die Qualität der pharmazeutischen Leistungen kontinuierlich verbessert wird (90).
Die Vorgaben für die Herstellung und Prüfung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln sind klar definiert. Die Arzneimittelherstellung erfolgt nach einer schriftlichen Herstellungsvorschrift. Für jede magistrale Anfertigung müssen ein Herstellungs- und Prüfprotokoll angefertigt werden. Die BAK empfiehlt die Teilnahme an den sogenannten Ringversuchen mindestens einmal im Jahr. Bei den Ringversuchen handelt es sich um externe Überprüfungen der Rezepturqualität (91). Auch in Österreich werden Ringversuche durchgeführt. Das Präsidium der Österreichischen Apothekerkammer beschloss, ab 2020 jährliche Ringversuche anzubieten. Die Teilnahme an den Ringversuchen wird seitens der ÖAK empfohlen, ist aber nicht verpflichtend (92–94). Frühere Ringversuche, die in den Jahren 2010 und 2011 vom Laboratorium der Österreichischen Apothekerkammer durchgeführt wurden, waren auch

freiwillig und kostenpflichtig (95–98). Für das Jahr 2020 waren drei Ringversuche geplant. Die Kosten pro Ringversuch betrugen 150 € (excl. MwSt.) (92,93). In den nächsten Jahren wird sich zeigen, wie viele österreichische Apotheken bereit sind, an den Ringversuchen teilzunehmen, und ob sich freiwillige Ringversuche als Kontrollmaßnahme zur Erhöhung der Qualitätssicherung etablieren können.

Sowohl in Deutschland als auch in Österreich wird die Bedeutung der internen Qualitätskontrolle betont (90,94). Jede Apotheke sollte wirksame Maßnahmen definieren und regelmäßig interne Audits durchführen.

Im NRF-Rezepturfinder sind derzeit 2703 Rezepturen aufgelistet (99). Es wird zwischen standardisierten und nicht standardisierten Rezepturen unterschieden. Wie bereits erwähnt sind die Vorgaben für die Herstellung klar definiert und jeder Herstellungsschritt muss dokumentiert werden (91). Zur Herstellungsdokumentation gehören die Herstellungsanweisung, die Inprozess- und Freigabeprüfung sowie ergänzende Teile der Herstellungs- und Prüfanweisung. Alle diese Dokumente müssen mit einem Vermerk des / der verantwortlichen Apothekers / Apothekerin versehen sein und als ein einziges Dokument angelegt werden (91,100).

Andere Aspekte der Arzneimittelherstellung, wie Arbeitsschutz, Hygiene oder Gerätemanagement, sollten den Anforderungen der Qualitätssicherung entsprechen und so gut strukturiert sein, dass bei der Herstellungsplanung auf sie jederzeit Bezug genommen werden kann (100).

Obwohl die Vorgaben bei standardisierten Rezepturen wesentlich konkreter als bei Individualrezepturen sind, sind auch dort Unterschiede im Grad der Standardisierung erkennbar. Letzteres ist notwendig, weil es manchmal mehrere Herstellungsmöglichkeiten und Arbeitsweisen gibt. Auch unterschiedliche Konzentrationen und Packmittel sind keine Seltenheit. Aus diesem Grund ist auch bei standardisierten Rezepturen eine schriftliche Vorbereitung notwendig. Vorbereitungs- und Dokumentationsvorlagen sind für jede NRF-Rezeptur vorhanden und erleichtern bedeutend die Erstellung einer vollständigen Herstellungsdokumentation (101).

Da bei der Herstellung nicht standardisierter Rezepturen keine Herstellungsanweisung vorhanden ist, muss die Rezeptur zuerst auf therapeutische und galenische Plausibilität geprüft werden. Deshalb erfordern solche Rezepturen meist einen größeren zeitlichen Aufwand als die standardisierten. Falls geeignete NRF-Vorlagen zu finden sind und für eine individuelle Rezeptur angepasst werden können, ist deren Verwendung zulässig (102).

Unabhängig davon, ob es sich um standardisierte oder nicht standardisierte, individuell komponierte Rezepturen handelt, wird das Arbeiten nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ empfohlen. Dies ist besonders relevant, falls mit stark wirksamen Substanzen gearbeitet oder kritische Schritte durchgeführt oder dokumentiert werden. Nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ zu

arbeiten, bedeutete früher einem anderen Mitarbeiter „über die Schulter zu schauen“. Heutzutage können für solche Arbeitsschritte auch computerunterstützte Systeme benutzt werden (103).

Bei der Anfertigung von Arzneimitteln stellen sich verschiedene Fragen. Wo werden die Arzneimittel hergestellt? Wie sollen Betriebsräume beschaffen und eingerichtet sein? Welche Ausrüstung ist erforderlich? Die Antworten auf all diese Fragen findet man in der Apothekenbetriebsordnung. Die Apotheke als Betriebsanlage (§ 25 ABO) muss von außen immer als solche erkennbar sein. Laut § 26 ABO müssen Betriebsräume so eingerichtet sein, dass eine einwandfreie Entwicklung, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Verpackung von Arzneimitteln sichergestellt werden. Die Art, Größe, Zahl und Lage der Betriebsräume sollen eine ordnungsgemäße Durchführung aller Aufgaben eines Apothekenbetriebes gewährleisten. Das Laboratorium einer öffentlichen Apotheke muss mindestens 15 m^2 groß sein (§ 27 Abs 2 ABO). Laut § 31 ABO muss Herstellung von sterilen Arzneimitteln, in erster Linie Augentropfen und Parenteralia, möglich sein. Während in öffentlichen Apotheken nur für die Herstellung von Zytostatikalösungen ein separater Raum gefordert wird (§ 27 ABO), sind in Krankenhausapotheken auch für die Herstellung von Augentropfen und anderen sterilen Zubereitungen abgetrennte Räume erforderlich. Gesonderte Räume sowohl für Zytostatikaherstellung als auch für die Herstellung steriler Arzneimittel haben im Hinblick auf Ausstattung, Zugang, Beleuchtung und Belüftung dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu entsprechen (§ 27 und § 44 ABO). Wenn aber in einer Krankenanstalt nur im Bedarfsfall für einen bestimmten Patienten oder eine Patientin sterile Arzneimittel als magistrale Rezepturen angefertigt werden, ist kein gesonderter Raum verpflichtend (6).

Augentropfen müssen im Labor unter Verwendung einer sterilen Werkbank (Laminar-Flow) oder eines Isolators hergestellt werden (§ 30 und 44 ABO). Davon darf abgewichen werden, falls ein Sterilraum oder ein gleichwertig ausgestatteter Rezepturraum zur Verfügung stehen (§ 30 ABO) (6).

Es ist eine Tatsache, dass Laminar-Flows die magistrale Augentropfenherstellung revolutioniert haben (2,6). Gerade in öffentlichen Apotheken, wo in einem Raum Augentropfen, Kapseln und andere Darreichungsformen nebeneinander angefertigt werden, ist die mikrobielle Belastung und Partikelbelastung sehr groß.

5 Herstellung von Augentropfen in Österreich

Die lange Geschichte der Augenarzneimittel beginnt schon im ägyptischen Altertum. Die ersten schriftlichen Belege über die Anwendung von Augenarzneimitteln stammen aus dem Papyrus Ebers (um 1550 v. Christus), der Hauptquelle über alte ägyptische Medizin und einem der ältesten bekannten Texte über medizinische und pharmazeutische Themen (104,105). Im Papyrus Ebers bezeichnet das Wort *mesdement* in erster Linie das Antimonit bzw. dem Grauspießglanz. Im übertragenen Sinne steht diese Bezeichnung auch für schwarze Augenschminke, die Augen größer und glänzender erscheinen ließ. Diese Antimonitschminke wurde nicht nur als Kosmetikum, sondern auch als Heilmittel zur Verbesserung der Sehkraft verwendet (106). Das fein gepulverte Antimonit wurde auf einer Palette mit Fett zu einer einheitlichen Masse verarbeitet. Dies erinnert an die Augensalbenherstellung, die heutzutage auf kleinen Glasplatten erfolgt. Die Ägypter waren die Ersten, die der dunklen Schminke auch Arzneistoffe beigemischt haben (104). Solche Heilmittel verwendeten sie gegen unterschiedliche Augenerkrankungen, besonders gegen Trachom, auch Conjunctivitis trachomatosa, früher „ägyptische Augenkrankheit“ genannt (104,107).

Auch in der Bibel wird schwarze Augenschminke unter der Bezeichnung *Puk* erwähnt (104). Im arabischen Kulturkreis findet sich der Ausdruck *al-kuhl*. Dieser Begriff steht für Augenschminke als Kosmetikum. Erst im erweiterten Sinne werden auch Augenheilmittel darunter verstanden, aber ausschließlich in fester Form. Die eigentliche Bedeutung des Begriffs *al-kuhl* ist „fein zerriebenes Pulver“. Wesentlich später, im 16. Jahrhundert, wurde das Wort *Alkohol* daraus abgeleitet (104).

Der Begriff *Collyrium* ist griechischen Ursprungs. Zur damaligen Zeit hatte es eine andere Bedeutung als heutzutage. Es bezeichnete eine teigartige, zäpfchenförmige Salbenmasse (106).

Im 16. Jahrhundert bezeichnet der italienische Apotheker und Autor Manilus Augenheilmittel als „*sief*“. In der arabischen Sprache hat dieser Begriff zwei Bedeutungen – *collyrium* und *suppositorium,* also Augenheilmittel und Zäpfchen. Dieses Heilmittel hatte die Form eines Dattelkerns und wurde vor der Anwendung mit einer Flüssigkeit (Öl oder Wasser) angerieben. Diese Anreibungen gelten heute als Vorstufe für Augentropfen und Augenbäder (104).

Durch Fortschritte auf dem Gebiet der Chemie und Medizin kam es im 19. Jahrhundert zu einer Wende in der Herstellung von Augenarzneimitteln. Die Herstellungsvorschriften aus damaligen Arzneibüchern zeigen eine wesentliche Ähnlichkeit mit den modernen Rezepturen. Zur damaligen Zeit wurden Wirkstoffe in Aqua destillata gelöst und die fertige Lösung anschließend filtriert. Da es damals noch keine Augentropfenpipetten gab, wurden

Augentropfen mit einem feinen Pinsel appliziert. Eine der wesentlichsten Neuerungen war der Einsatz von Alkaloidsalzen in der Augenheilkunde. In *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis* sind *Collyria* nicht mehr als zäpfchenförmige Arzneizubereitungen definiert. Der Begriff bezeichnet Augentropfen und Augenwässer, die als wässrige oder ölige Zubereitungen zur Anwendung am Auge bestimmt sind (104).

Im 20. Jahrhundert kam es schließlich zu wesentlichen Änderungen auf dem Gebiet der Ophthalmika. Neue Wirkstoffklassen, unter anderem Antibiotika, Glukokortikoide und Glaukommittel, haben die Augenheilkunde revolutioniert. Es wurde auch die Bedeutung einzelner Formulierungsgesichtspunkte erkannt. Arzneibücher beschrieben Methoden zur Isotonie- und pH-Wert-Einstellung und es wurden neue Erkenntnisse über Viskosität und Konservierung von Augenzubereitungen gewonnen (2). Aber nicht nur neue medizinische und pharmazeutische Erkenntnisse, sondern auch die enormen Fortschritte der Technik haben die Voraussetzungen für eine moderne Augentropfenherstellung geschaffen. Die Verwendung von sterilen Werkbänken, Reinraumkonzepte und die Implementierung GMP-konformer Herstellungskonzepte sind nur einige der zahlreichen Anforderungen, denen Apotheken und pharmazeutische Industrie heute entsprechen müssen, um Augentropfen herstellen zu dürfen (1,7,8). Für herstellende Betriebe stellten die stets steigenden Anforderungen auch eine finanzielle Herausforderung dar. Dies führte dazu, dass immer mehr Augentropfenpräparate industriell hergestellt wurden und werden. Trotz alledem bleibt die Bedeutung der Apotheken bei der magistralen Augentropfenherstellung unumstritten (5).

5.1 Industrielle Herstellung

Eines der spannendsten Kapitel der modernen industriellen Augentropfenherstellung begann in Deutschland in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts. Nachdem schon Jahre zuvor über unerwünschte Nebenwirkungen von Konservierungsmitteln berichtet worden war, kamen im Jahr 1994 die ersten konservierungsmittelfreien Augentropfen auf den Markt. Das erste zugelassene Arzneimittel hieß Timo-COMOD. Hinter der Bezeichnung COMOD (Continuous Monodose System) versteckt sich eine innovative Idee. Durch eine intelligente technische Lösung wird verhindert, dass bei Augentropfenapplikation die Außenluft in das Augentropfenfläschchen gelangt (44,108,109).

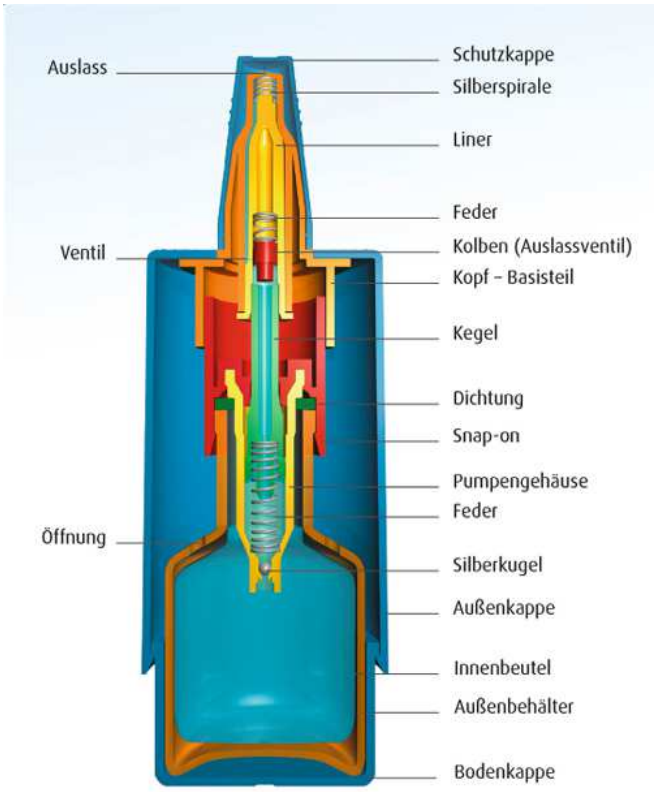


Abbildung 5: Aufbau des COMOD-Systems (108)

Das COMOD-System besteht aus einem äußeren Behälter aus Polypropylen und einem Hochdruckpolyethylenbeutel (HDPE-Beutel) in seinem Inneren. Bei der Augentropfenapplikation wird auf den Flaschenboden gedrückt. Danach faltet sich der arzneimittelenthaltende Beutel seitlich zusammen. Das Zusammenfalten bzw. Komprimieren des Innenbeutels ist der Grund dafür, dass kein Druckausgleich im Primärbehältnis erforderlich ist. Aufgrund der technischen Konstruktion verbleibt eine Restmenge der Augentropfenlösung in dem Polyethylenbeutel. Dies wird bei der Produktion berücksichtigt. In der Tropferspitze befindet sich eine Silberspirale, die das mikrobielle Wachstum im Flascheninneren verhindert. Dafür verantwortlich ist der oligodynamische Effekt des Silbers. Ob es zu einem

bakteriostatischen oder einem bakteriziden Effekt kommt, hängt von der vorhandenen Silberkonzentration ab (4,108,110). **Abbildung 5** zeigt den schematischen Aufbau des COMOD-Systems.

Im Gegensatz zum COMOD-System, bei dem keine Zufuhr von Außenluft erfolgt, gibt es eine Reihe von Verpackungssystemen mit Zufuhr von Außenluft. Dazu gehören ABAK, 3K-Tropfsystem sowie Ophthalmic Squeeze Dispenser (OSD) (4,111,112).

Beim ABAK-System handelt es sich um ein Quetschfläschchen mit einem eingebauten hydrophoben Filterkörper. Zwischen dem Filter und dem Tropfer befindet sich eine Nylonmembran. Bei der Augentropfenapplikation wird auf die Seitenwände des Fläschchens Kraft ausgeübt. Dadurch gelangt die Augentropfenlösung durch den Filter und die Nylonmembran in die Tropfspitze. Sobald der durch den Patienten ausgeübte Druck nachlässt, fließt die Außenluft in die Augentropfenflasche ein. Die zum Druckausgleich einströmende Außenluft und die zurückströmende Augentropfenlösung passieren nach der Augentropfenapplikation einen in der Tropferspitze eingebauten Filter. Diese Keimfiltration vermindert das Kontaminationsrisiko (4,111,113).

Das 3K-Tropfsystem ist ein Pumpsystem mit drei Keimbarrieren. Wie beim ABAK-System kommt es auch hier zur Keimfiltration der einströmenden Luft. Im Filter befinden sich Aktivkohle und metallisches Silber. In der Applikationsspitze sind ein Ventil und eine Spiralfeder eingebaut. Es handelt sich um eine silberhaltige Spiralfeder, die, ähnlich wie beim COMOD-Pumpsystem, durch den oligodynamischen Effekt das Kontaminationsrisiko der Augentropfenlösung reduziert (4,114).

Der Ophthalmic Squeeze Dispenser (OSD) erinnert in seinem Aussehen an gewöhnliche Augentropfenfläschchen. Im Unterschied zu Pumpsystemen erfolgen beim Einträufeln keine Bewegungen in Richtung des Auges. Dies vermindert die Verletzungsgefahr und sorgt für bessere Complinace bzw. Akzeptanz der Patient*innen (111,112,115).

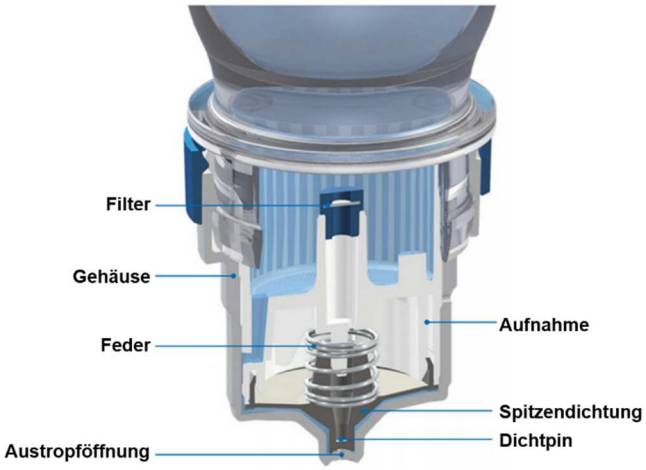


Abbildung 6: Ophthalmic Squeeze Dispenser (112,115)

In **Abbildung 6** sieht man die wichtigsten Bauteile des OSD. Im Gehäuse des Tropfers sind ein Dichtpin, eine Rückstellfeder und ein Filter eingebaut. Im Unterschied zu COMOD- und 3K-Pumpsystemen ist die Feder außerhalb des Fließkanals positioniert und es kommt zu keinem Kontakt zwischen der Feder und der Augentropfenlösung. Wenn die Seitenwände des OSD durch Patient*innen komprimiert werden, steigt der Druck im Fläschchen und die Zubereitung fließt durch den Fließkanal zum Dichtpin. Es bildet sich ein ca. 35 µl großer Tropfen an der Auslassöffnung. Die einströmende Luft fließt durch den Filter und es kommt zum Druckausgleich innerhalb des Systems (112,115).

Für die Verpackung konservierungsmittelfreier Augentropfen stehen neben den Mehrdosisbehältnissen mit und ohne Luftzufuhr auch Einzeldosisbehältnisse zur Verfügung. Sie werden nach dem sogenannten Blas-/Füll-/Verschlussverfahren (engl. blow/fill/seal technology, BFS (8)) hergestellt (8,111).

Die Anwendung der in Einzeldosisbehältnisse verpackten Augenarzneimittel hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen. Obwohl Mehrdosisbehältnisse eine wesentlich günstigere Option darstellen und dadurch für Krankenkassen ein Einsparungspotential bieten, wird zur Vermeidung von Nebenwirkungen und bei bekannten Konservierungsmittelunverträglichkeiten für viele Glaukom- und Sicca-Syndrom-Patienten die konservierungsmittelfreie Form gewählt (4,52). BFS-Anlagen sind Maschinen, die in einem kontinuierlichen Arbeitsgang Einzeldosisbehältnisse (Plastikphiolen) aus einem thermoplastischen Granulat ausformen, befüllen und verschließen. Wenn solche Anlagen zur aseptischen Herstellung verwendet werden, müssen sie über eine Luftdusche der Luftqualität Klasse A verfügen und in einer Umgebung der Klasse B oder C installiert werden. Falls sie sich in Reinräumen der Klasse C befinden, muss das Personal Schutzkleidung der Klasse A/B tragen. Falls mit BFS-Anlagen Produkte hergestellt werden, die im verschlossenen Endbehältnis sterilisiert werden, sind die Vorgaben weniger streng und die Maschinen dürfen in einer Umgebung von Klasse D oder höher installiert werden (8).

Wie bereits erwähnt, sind Augentropfen, die in diesem Verfahren hergestellt werden, unkonserviert und somit maximal 24 Stunden nach dem Öffnen haltbar. Einzeldosisbehältnisse, auch Phiolen, Einzeldosisophtiolen (EDO), Pipetten, Sine Einzeldosen (SE) oder Unit Doses (DU) genannt, werden mit 0,25 bis 0,8 ml Augentropfenlösung befüllt. Zur Phiolenherstellung wird meistens Polyethylen niedriger Dichte (seltener Polypropylen) verwendet (43,111). Bei höheren Temperaturen ist Polyethylen wasserdampfdurchlässig. Das kann Verdunstungsverluste zwischen 5 und 10 % pro Jahr zur Folge haben. Die Einzeldosisbehältnisse einiger Präparate sind zusätzlich in einen Aluminiumfolienbeutel verpackt. Diese Sekundärpackmittel verhindern das Verdunsten von Wasser und schützen oxidationsempfindliche Wirkstoffe von eventuellen Lufteinflüssen. Bei

Entnahme aus dem Sekundärpackmittel wird für solche Augenzubereitungen eine verkürzte Haltbarkeit angegeben (4).
Ältere Patienten haben oft Schwierigkeiten bei der Anwendung einzeldosierter Augentropfen. Das Öffnen – und Wiederverschließen, sofern beim Einzeldosisbehältnissen möglich – erfordert eine gewisse Kraft. Beim Einträufeln tauchen die gleichen Probleme auf wie bei der Anwendung von Mehrdosisbehältnissen (111). Der Gebrauch der Augentropfenfläschchen kann mittels Anwendungshilfen (z.B. Autodrop) erleichtert werden (116). Solche Applikationshilfen stehen für Einzeldosisbehältnisse nicht zur Verfügung. Manche Autoren empfehlen stattdessen die Anwendung von Wimpernzangen. Da deren Anwendung auch eine gewisse Fingerfertigkeit erfordert, die bei dieser großen und wichtigen Patientengruppe sehr oft nicht mehr gegeben ist, konnte sich diese Alternative in der Praxis nicht durchsetzen. Ein weiterer Nachteil der Phiolen ist die teilweise ziemlich variable Größe des abgegebenen Tropfens. Als Apotheker*in sollte man Patient*innen darauf hinweisen, dass in den Phiolen eine gewisse Restmenge verbleibt, die nicht ausgedrückt werden kann und dass die Augentropfen auf keinen Fall länger als 24 Stunden nach dem Öffnen aufbewahrt und angewendet werden sollen (4).

5.2 Öffentliche Apotheken

5.2.1 Praktische Vorgehensweise

Laut ABO muss Augentropfenherstellung in einer öffentlichen Apotheke unter Laminar Flow oder in einem Isolator stattfinden (6). Falls der Wirkstoff als Feststoff vorliegt, wird er zuerst in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Wenn die Zubereitung nicht ausreichend selbstkonservierend ist und eine Konservierung erforderlich ist, wird ihr ein Konservierungsmittel zugesetzt. Anschließend findet die Sterilisation der Zubereitung statt (1).

Das Europäische Arzneibuch beschreibt drei Sterilisationsmethoden. Diese sind:

- Sterilisation im Endbehältnis
- Keimfiltration bzw. Sterilfiltration
- Herstellung unter aseptischen Bedingungen (1).

In den meisten öffentlichen Apotheken erfolgt die Sterilisation durch Keimfiltration. Viel seltener werden Augentropfen hergestellt, die durch Erhitzen im Autoklaven sterilisiert werden (117).

Laut Europäischem Arzneibuch sollte insbesondere bei wässrigen Augentropfen die Dampfsterilisation, also das Erhitzen im Autoklaven, vorzugsweise angewendet werden. Ob

diese Sterilisationsmethode geeignet und durchführbar ist, hängt in erster Linie davon ab, ob die Zubereitung und Verpackung hitzestabil sind. Wässrige Zubereitungen werden unter Standardbedingungen im Endbehältnis sterilisiert, wenn sie mindestens 15 Minuten lang auf mindestens 121 °C erhitzt werden (1).

Zubereitungen, die für Hitzesterilisation nicht geeignet sind und somit nicht autoklaviert werden können, werden durch einen Filter (Porengröße 0,22 µm oder kleiner) in ein steriles Fläschchen filtriert (1,7). Laut EU-GMP-Leitfaden darf ein Filter maximal 24 Stunden lang benutzt werden (7). Die Europäische Pharmakopöe definiert diese Zeit noch genauer. „*Der Filter darf nicht länger als jene Zeit eingesetzt werden, die nach dem Validierungsverfahren mit der Kombination aus Filter und Zubereitung erlaubt ist“* (1). Im Gegensatz zu den Bedingungen bei der industriellen Herstellung ist letzteres in öffentlichen Apotheken schwer umsetzbar. Um die Kontaminationsgefahr zu minimieren, wird ein Filter meistens nach der Filtration einer einzigen Zubereitung entsorgt. Wenn er für mehrere Filtrationen der gleichen Zubereitung verwendet wird, wird er nach spätestens 24 Stunden verworfen (7). Wie bereits erwähnt, werden maximal 10 ml Zubereitung pro Fläschchen abgefüllt und an Patient*innen expediert. Konservierte Augentropfen sind bis zu 4 Wochen nach Anbruch haltbar (1). Unkonservierte Augentropfen sind maximal 4 Wochen ab Herstellung zu verwenden. Eine jahrzehntealte Besonderheit der österreichischen Gesetzgebung sieht diese Ausnahmeregelung vor, die allerdings in der Praxis zu hinterfragen ist. Augentropfen, die zur Anwendung am operierten Auge bestimmt sind, dürfen nicht konserviert werden (1). Auch deswegen muss das Kontaminationsrisiko während der Herstellung in der Apotheke auf ein Minimum reduziert werden.

Es ist üblich, dass Kolleg*innen, die das Aspirantenjahr absolvieren oder wenig Erfahrung in der magistralen Arzneimittelherstellung haben, unter Aufsicht erfahrener vertretungsberechtigter Apotheker*innen arbeiten (118). Die häufigsten Fehler, die bei der Augentropfenherstellung vorkommen, können dadurch vermieden werden. Dazu gehören das Aufziehen der Lösung durch den Filter und Filtrieren zu viskoser Lösungen, was in weiterer Folge zur Verstopfung des Filters führt, sowie generelle Fehler beim aseptischen Arbeiten, die zu einer Kontamination des sterilen Produktes führen. Falls der Laminar Air Flow nicht rechtzeitig eingeschaltet und unter ungeeigneten Umgebungsbedingungen gearbeitet wird, kann die erforderliche Qualität der Zubereitung nicht gewährleistet werden. Es ist daher unbedingt darauf zu achten, dass diese Abläufe einem strikten Arbeitsprotokoll entsprechen, das schriftlich dokumentiert ist (8,91).

Nach erfolgter Filtration soll die Dichtigkeit des Filters überprüft werden. Obwohl das Arzneibuch auch andere Tests zulässt, wird in Apotheken meisten der Membranfilter-Integrationstest (Bubble-Point-Test) als Inprozesskontrolle gemacht (1,119).

Für die Durchführung des Bubble-Point-Tests benötigt man den für die Filtration benutzten Filter, eine Spritze, eine Nadel und ein mit Wasser gefülltes Becherglas. Nach erfolgter Filtration wird der Filter abgenommen. Man nimmt einen Spritzenkolben und zieht ihn auf 10 ml zurück. Der Filter und die Nadel werden aufgesetzt. Die Nadel wird ins Wasser eingetaucht. Der Spritzenkolben wird heruntergedrückt. Die Luft darf erst bei einem Restvolumen von 2 ml herausperlen. Fall dies früher geschieht bzw. bereits bei einem größeren Luftvolumen zu sehen ist, ist der Filter als undicht zu betrachten. Das Produkt muss verworfen werden bzw. muss die Filtration mit einem intakten Filter wiederholt werden (1,117). Diese Vorgehensweise stellt eine vereinfachte Variante für den Apothekenalltag dar, während Bubble-Point-Tests in der Industrie häufig mittels Manometer und genauen Kennzahlen für zulässigen Druck und entsprechende Porenweite durchgeführt werden.

Obwohl die österreichische Gesetzgebung die Herstellung steriler Arzneimittel ausschließlich unter Laminar Air Flow oder in einem Isolator zulässt (6), wird an dieser Stelle auch die Entkeimungsfiltration am Rezepturarbeitsplatz beschrieben. Die Relevanz dieser Methode für die Apothekenpraxis sollte nicht unterschätzt werden.

Augentropfenfläschchen sind einzeln in Sterilschutzfolien – meist aus Polyethylen - eingeschweißt. Wenn kein Laminar Air Flow zur Verfügung steht, können Augentropfen direkt, ohne Entfernen der Sterilschutzfolie, in das Abgabegefäß filtriert werden (120).

Dabei wird folgendermaßen vorgegangen. Zuerst wird die Sterilschutzfolie an der Durchstichstelle mit 70%igem Isopropylalkohol oder einer anderen zur Desinfektion geeigneten Alkohol-Wasser-Mischung desinfiziert (121). Das Augentropfenfläschchen wird im sterilen Beutel so positioniert, dass seine Öffnung leicht zugänglich ist. Die unsterile Lösung wird in eine Einmalspritze aufgezogen. Ein Filter und eine sterile Nadel werden aufgesetzt. Die Sterilschutzfolie wird an zuvor desinfizierter Stelle durchstochen und die Lösung direkt ins Augentropfenfläschchen filtriert (120,121). Entgegen früheren Empfehlungen mancher Autor*innen, die ersten paar Tropfen neben das Abgabegefäß zu platzieren und somit zu verwerfen, haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass dies nicht zwingend notwendig ist. Die Nadel durchsticht den Beutel und dabei entsteht ein schmaler Schlitz. Mikroskopische Untersuchungen zeigten scharfe Kanten an der Durchstichstelle. Im Filtrat wurden keine Stanzpartikel gefunden (120,122). Es ist jedoch im Allgemeinen in Hinblick auf die erhaltene Produktmenge sicherlich vertretbar, die ersten zwei Tropfen der filtrierten Lösung vorsichtshalber zu verwerfen.

Bei der Beschriftung muss darauf geachtet werden, dass neben den Wirkstoffen auch der Name jedes verwendeten Konservierungsmittels angegeben wird. In Hinblick auf eine vollständige Patienteninformation ist es sinnvoll, am Etikett des Produkts sämtliche

Inhaltsstoffe zu deklarieren, damit gegebenenfalls das spätere Nachvollziehen der Plausibilität durch Fachpersonal möglich ist (1,6).

In Apotheken hergestellte Augentropfen werden in sterilen, dicht verschlossenen Glasfläschchen mit sterilem Originalverschluss zwischengelagert und an Patient*innen abgegeben. Seltener kommen auch Einzeldosisbehältnisse aus Kunststoff vor (1,49).

5.2.2 Bedeutung des aseptischen Arbeitens: Beispiel Prüfung auf Sterilität

Die Bedeutung eines strengen Arbeitsprotokolls im Bereich des aseptischen Arbeitens und der Sterilfiltration kann nicht genug betont werden. Zur Veranschaulichung der Problematik und der Folgen, die unsteriles Arbeiten bei der Augentropfenherstellung zur Folge haben kann, wird an der Universität Wien im Rahmen der Ausbildung im Bereich Magistrale Arzneimittelherstellung am Department für Pharmazeutische Wissenschaften eine Sterilitätsprüfung an einem nach verschiedenen Vorgaben hergestellten Augentropfenbeispiel durchgeführt. Die folgende Rezeptur wird unter Einhaltung bzw. Missachtung verschiedener Qualitätsstandards hergestellt:

Rp./
Naphazolini hydrochlor. 0,01
Aqua ad inject. ad 10
M. f. collyr. ohne Konservierung
D. S. Augentropfen 1-2 x tgl.

Das Europäische Arzneibuch sieht zwei Methoden zur Durchführung der Prüfung auf Sterilität vor: die Membranfiltermethode und die Direktbeschickung eines Nährmediums mit dem zu prüfenden Produkt (1). Bei diesem Beispiel wird die Sterilitätsprüfung mittels Direktbeschickungsmethode vorgenommen. Die wässrige Lösung des Wirkstoffs wird am Arbeitsplatz hergestellt, wobei bereits unterschiedliche Qualitäten von Wasser zum Einsatz kommen (Aqua ad injectabilia, Aqua destillata, Aqua fontis). In weiterer Folge wird je nach Vorgabe eine korrekte Sterilfiltration durchgeführt oder ausgelassen, sowie ein steriles oder unsteriles Abgabegefäß verwendet. Ein weiterer Parameter, der variiert wurde, war die Durchführung des aseptischen Arbeitens im Laminar Air Flow, oder eine Filtration unter normalen Raumbedingungen am Rezepturarbeitsplatz. Nach Fertigstellung des Produkts wurde ein Aliquot der wässrigen Lösung entnommen und auf ein Nährmedium übertragen (1 ml + 9 ml Nährmedium, entsprechend maximal 10% des Gesamtvolumens).

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde eine erste Analyse nach einer Woche Bebrütungszeit sowie eine Endauswertung nach zwei Wochen Bebrütungszeit bei 37 °C durchgeführt. Es

wurde geprüft, ob makroskopisch sichtbares Wachstum von Mikroorganismen zu erkennen war. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 7** und **8** dargestellt. Wie **Abbildung 7** zeigt, war an den Proben, die auf korrekte Weise im Laminar Air Flow keimfiltriert wurden, nach zwei Wochen kein mikrobielles Wachstum mit freiem Auge erkennbar.



Abbildung 7: Prüfung auf Sterilität mittels Direktbeschickungsmethode: unter dem Laminar Air Flow hergestellte keimfiltrierte Augentropfen nach zwei Wochen Bebrütungszeit.

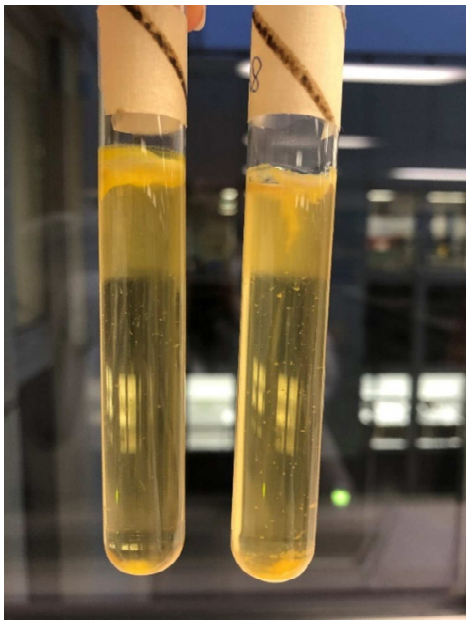


Abbildung 8: Prüfung auf Sterilität mittel Direktbeschickungsmethode: nicht keimfiltrierte Augentropfen nach zwei Wochen Bebrütungszeit.

Im Gegensatz dazu ließen die Proben, die nicht mittels korrekter aseptischer Arbeitsweise hergestellt wurden, häufig bereits nach einer Woche deutliches Keimwachstum mit freiem

Auge erkennen (**Abbildung 8**, linke Seite). Zwar konnte durch sehr gewissenhafte Arbeitsweise gelegentlich das Auftreten von Keimwachstum trotz absichtlicher Fehler (unsteriles Abgabegefäß etc.) vermieden werden, im Allgemeinen jedoch ist unsteriles Arbeiten ein Garant für eine rasche Kontamination und daher eine Gefahrenquelle für Patient*innen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der Mensch die größte Kontaminationsgefahr bei der Herstellung von Augentropfen darstellt. An dieser Stelle sollen die Forderungen des Europäischen Arzneibuchs und des EU-GMP-Leitfadens bezüglich Einsatz von qualifiziertem Personal in Erinnerung gerufen werden. Nur das entsprechend ausgebildete und geschulte Personal sollte für die Herstellung steriler Arzneimittel eingesetzt werden (1,8). Der erwähnte Versuch zeigt die Bedeutung einer gewissenhaft durchgeführten Keimfiltration unter aseptischen Bedingungen.

Mikrobielle Verunreinigungen von Augentropfen können natürlich nicht nur bei der Herstellung im Labor auftreten, sondern auch später bei der Anwendung durch die Patient*innen (4,52). Die richtige Beratung an der Tara kann wesentlich dazu beitragen, dass Fehler und potenzielle Kontaminationsgefahren bei der Anwendung vermieden werden.

5.3 Krankenhausapotheken

Das Staatsgebiet von Österreich verfügt über insgesamt 38 Krankenhausapotheken. Das bedeutet, dass nur etwa 14% aller Krankenanstalten in Österreich durch eine eigene Apotheke versorgt werden (123,124). Von diesen Anstaltsapotheken wurden nahezu 50% nach GMP zertifiziert. In diesem Zusammenhang wird zwischen Teil- und Vollzertifizierungen unterschieden. Beispielsweise ist in manchen Anstaltsapotheken nur der Zytostatikabereich nach GMP zertifiziert (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien, 15.09.2020 und 11.05.2021).

Augentropfen werden in Anstaltsapotheken immer auf Grundlage einer bereits geprüften und freigegebenen Rezeptur hergestellt. Auch „Ad-hoc“-Zubereitungen werden immer vorab auf ihre Plausibilität hin geprüft (125). Die Herstellung erfolgt auf Anforderung („ad hoc“) oder auf Vorrat (124). Die Augentropfen werden, entsprechend Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs und Empfehlungen des EU-GMP-Leitfadens, unter aseptischen Bedingungen hergestellt und dann vorzugsweise im Endbehältnis sterilisiert. Wenn das Autoklavieren nicht möglich ist, z.B. bei thermolabilen Wirkstoffen oder rasch geforderten Ad-hoc-Zubereitungen, wird die Zubereitung sterilfiltriert (1,7).

Die Arzneimittelherstellung erfolgt nach unterschiedlichen Vorschriften. Obwohl es in Österreich nicht gesetzlich bindend ist, gehört das DAC/NRF zu den am häufigsten

herangezogenen Vorschriften nicht nur im Bereich der Augentropfenherstellung. Andere Quellen, die verwendet werden, sind Fachzeitschriften, Österreichisches Arzneibuch, unterschiedliche Rezeptursammlungen (z. B. Neues Formularium Austriacum, NFA) sowie Standardwerke (z. B. Dolder/Skinner). Teilweise werden Arzneimittel, die außer Handel sind, „nachgebaut“ (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien, 15.09.2020 und 11.05.2021).

„Hausinterne“ Zubereitungen sind meist „historisch gewachsen“ oder ergeben sich aus speziellen Anforderungen (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien und Kepler Universitätsklinikums Linz, 15.09.2020, 11.05.2021 und 19.06.2021).

Wenn die physikalisch-chemische Stabilität keine kürzere Haltbarkeit bedingt und nur die mikrobiologische Haltbarkeit ein Thema darstellt, hält man sich an die Empfehlungen des DAC/NRF bzw. des Europäischen Arzneibuchs. Der größte Unterschied zu den in öffentlichen Apotheken hergestellten Augentropfen ist die angegebene Haltbarkeit für unkonservierte Augentropfen. In Anstaltsapotheken sind unkonservierte, wässrige Augentropfen nur 24 Stunden ab Anbruch haltbar. Die in den öffentlichen Apotheken geltende Regelung, unkonservierte Augentropfen seien vier Wochen ab Herstellung haltbar, halten Kolleg*innen aus Krankenanstalten für nicht nachvollziehbar. Wenn davon ausgegangen wird, dass Patient*innen unkonservierte Augentropfen aus der Apotheke sofort nach der Abgabe öffnen, scheinen vier Wochen ohne Verkeimung ein unrealistisches Ziel zu sein. Vertretbar wäre eine Haltbarkeit von bis zu vier Wochen nur dann, wenn Augentropfen in einem speziellen Augentropfengebinde, das das Kontaminationsrisiko reduziert, expediert würden. Da solche „Multi“-Gebinde nur bei industriell produzierten befeuchtenden Augentropfen zu sehen und in öffentlichen und Anstaltsapotheken nicht vorhanden sind, kann dies nicht als Alternative benutzt werden. Somit ist die längere Haltbarkeit auch nicht vertretbar.

Während im Uniklinikum Linz fast alle Augentropfen aus Eigenproduktion unkonserviert und als Einzeldosisbehältnisse (sogenannte „Minims“) zur Verfügung gestellt werden, werden in der Anstaltsapotheke des Wiener AKHs meistens Mehrdosisbehältnisse verwendet. In solchen Fällen werden aber höchstens 5 ml der Zubereitung an den Patienten abgegeben (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien, 15.09.2020 und 11.05.2021)

Meistens wird keine pH-Wert-Einstellung oder Isotonisierung vorgenommen. Der Hintergrund für solches Vorgehen ist, dass bevor Augentropfen hergestellt werden, die Rezeptur geprüft wird. Es wird festgelegt, ob eine pH-Wert- und/oder Isotonie-Einstellung nötig ist. In der Praxis ist das Einstellen des pH-Werts bzw. der Isotonie nur manchmal relevant (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des AKH Wien, 15.09.2020 und 11.05.2021).

6 Diskussion und Perspektiven

Nationale und internationale Gesetzgebung stellen hohe Anforderungen an Augentropfenhersteller. All diese Gesetze haben schlussendlich zum Ziel, die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des hergestellten Produktes zu gewährleisten. Während industrielle Betriebe den strengen Anforderungen der AMBO unterliegen, ist das bei den meisten öffentlichen Apotheken nicht der Fall (7,64,69). Nur wenn eine Apotheke in größerem Ausmaß Arzneimittel herstellt und sie an andere öffentliche Apotheken, Krankenhausapotheken oder Krankenanstalten abgibt, benötigt sie eine Bewilligung gemäß § 63 Abs.1 AMG (75). Um das Herstellungsvolumen einer Apotheke qualitativ erfassen zu können, wurde vom BASG ein Bewertungsraster entwickelt (126). Wegen des großen Herstellungsvolumens sind sehr viele Krankenhausapotheken von den Bestimmungen der AMBO betroffen. Ganz anders ist die Situation in öffentlichen Apotheken (69). Laut BASG-Register der Arzneimittelbetriebe erhielten nur fünf Apotheken österreichweit eine solche Genehmigung (127). In der Praxis bedeutet das einen wesentlichen Unterschied in den Qualitätsanforderungen bezüglich Arzneimittelherstellung.

Ein weiterer Punkt, bei dem sich öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken unterscheiden, ist die Dokumentation. Jede in einer Krankenhausapotheke hergestellte Zubereitung muss nach ABO entsprechend dokumentiert werden. Für öffentliche Apotheken sieht das Gesetz eine solche Dokumentationspflicht nicht spezifisch vor (6). Es stellt sich die Frage, ob solche Protokolle zumindest für sterile Produkte und somit auch für Augentropfen sowie für Zubereitungen aus stark wirksamen Substanzen auch in öffentlichen Apotheken verpflichtend werden sollen. Seit dem 1. Juni 2014 müssen alle Apotheken in Deutschland ein QM-System betreiben. Auch Selbstinspektionen werden gefordert. Die Arzneimittelherstellung erfolgt nach schriftlicher Herstellungsanweisung. Zur Dokumentation muss ein Herstellungs- und Prüfprotokoll geschrieben werden. Die Bundesapothekerkammer empfiehlt auch regelmäßige Teilnahme (mind. 1 x jährlich) an Ringversuchen (90,100,103). Seit 2020 bietet auch die Österreichische Apothekerkammer jährliche Ringversuche an. Die Teilnahme an den Ringversuchen wird empfohlen, ist aber nicht verpflichtend (94). In den nächsten Jahren wird sich zeigen, ob sich freiwillige, kostenpflichtige Ringversuche als Kontrollmaßnahme zur Erhöhung der Qualitätssicherung durchsetzen können.

Ein Rezepturbeispiel, an dem die Sinnhaftigkeit einer Dokumentationspflicht auch in öffentlichen Apotheken sichtbar ist, sind die in dieser Arbeit mehrmals erwähnten Atropin-Augentropfen. Im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen mehrere Studien, dass 0,01%ige Atropin-Augentropfen die beste Wahl für pädiatrische Anwendung sind (86,87). Gerade bei der Verarbeitung stark wirksamer Substanzen, wie beim klassischen Venenum

Atropinsulfat, kommt dem Vier-Augen-Prinzip eine enorme Bedeutung zu, um die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten (103). Für die Herstellung ist eine Analysenwaage notwendig; zur Erhöhung der Einwaage kann zusätzlich auf eine Stammlösung zurückgegriffen werden (128). Nach ABO 2005 sind Analysenwaagen in öffentlichen Apotheken nicht zwingend vorgeschrieben (6).

Während in einer nach GMP-zertifizierten Krankenhausapotheke nach Rezepturvorschriften gearbeitet wird, wobei jeder Prozess computerunterstützt abläuft, ist das in öffentlichen Apotheken nicht der Fall (101,125). Die computerunterstütze Herstellung in Krankenhausapotheken läuft nach klaren Regeln ab: Grundsätzlich wird in Reinräumen gearbeitet. Schwarz bezeichnet die Zone mit der größten Keimbelastung, Klasse A Reinräume sind jene mit dem höchstmöglichen Reinheitsgrad. Material- und Personalschleuse sind immer voneinander getrennt (8). Bei der Augentropfenherstellung wird nach einer dokumentierten Rezepturvorschrift vorgegangen. Das Gebinde mit dem Wirkstoff wird eingescannt und nur, wenn es dem Wirkstoff aus der Vorschrift entspricht, kann der Herstellungsvorgang fortgesetzt werden. Bei diesem Schritt wird auch der Ablauf des Wirkstoffes ermittelt. Wenn es sich bei der herzustellenden Zubereitung zum Beispiel um Zäpfchen handelt, die ein Jahr haltbar wären, der Wirkstoff aber nur noch sieben Monate haltbar ist, wird die Haltbarkeit der Zubereitung automatisch nach unten gekürzt (persönliche Gespräche, Mitarbeiter*innen des Kepler Universitätsklinikums, 15.09.2020 und 11.05.2021).

Solche computerunterstützten Kontrollmaßnahmen gibt es in öffentlichen Apotheken nicht. Es ist nicht bekannt, wie oft in der alltäglichen Praxis nach dem Vier-Augen-Prinzip gearbeitet wird. Dies sowie eine genaue Dokumentation ist unbedingt notwendig, um bei aufgetretenen Problemen wie mangelnder Wirksamkeit oder aber unerwünschten Nebenwirkungen des Produktes klären zu können, wo Fehler aufgetreten sind. Das Führen von Herstellungsprotokollen ist daher unbedingt zu empfehlen. Nur so kann geklärt werden, ob beispielsweise eine Wirkstoffcharge fehlerhaft war oder menschliches Versagen bei der Ausführung ausschlaggebend war. Dass dies nicht nur theoretische Überlegungen sind, ist exemplarisch am Vorfall mit Noscapin-Zäpfchen in zwei österreichischen Apotheken im Februar 2020 dokumentiert. In Ermangelung genau dokumentierter Herstellungsprotokolle wurde zunächst auf eine fehlerhafte Charge geschlossen, was durch erneute Identitätsprüfungen ausgeschlossen wurde (welche bei Erhalt des Rohstoffes verpflichtend durchzuführen sind). Erst durch genaueres Aufarbeiten zeigte sich, dass tatsächlich zwei unabhängige Fälle von menschlichem Versagen vorlagen (6,80–82,84). Dieser Vorfall zeigt die Wichtigkeit der Identitätsprüfung einerseits und der Arbeitsdokumentation andererseits, um bei Problemen eine rasche Aufklärung zu ermöglichen.

In der Wahrnehmung der meisten Pharmazeut*innen ist die Arzneimittelherstellung immer noch jener Aspekt, der Apotheker*innen als Berufsgruppe ausmacht. Dennoch ist es in der Praxis häufig schwierig, bei den Anforderungen des heutigen Berufsbildes in öffentlichen Apotheken eine hohe Qualität mit Sicherheit zu gewährleisten. Hier sollte größeres Augenmerk auf die Bedeutung von Qualität in der magistralen Arzneimittelherstellung gelegt werden. Ein möglicher Ansatz, um diesen Bereich aufzuwerten, wäre eine Anhebung der Pauschalbeträge der magistralen Arzneitaxe. Derzeit entspricht die Verrechnung selten dem tatsächlichen Arbeitsaufwand. Auf diese Weise wäre es möglich, auch kleinen Apotheken ein Heben ihres Arbeitsstandards zu ermöglichen. Ein Angleichen der Arbeitsweise zwischen Krankenhausapotheken und öffentlichen Apotheken im magistralen Bereich wäre wünschenswert. Eine mögliche Zukunftsvision ist natürlich auch die Variante spezieller, auf magistrale Herstellung spezialisierter Apotheken, welche andere Apotheken beliefern. Dieses Konzept der „Compounding pharmacies“ hat sich beispielsweise im angloamerikanischen Sprachraum bereits durchgesetzt (129).

Ein weiterer wichtiger Ansatz wäre die Einführung von verpflichtenden fachlichen Fortbildungen, beispielsweise auch im Bereich der magistralen Arzneimittelherstellung. Derzeit ist es Pharmazeut*innen selbst überlassen, ob und auf welchen Gebieten sie sich weiterbilden, mit einziger Ausnahme des Bereichs der Krankenhausapotheker*innen (74,77). Es wäre in meinen Augen zur Hebung der Qualität in Arzneimittelherstellung und Beratung sinnvoll und wünschenswert, regelmäßige verpflichtende Fortbildungen auch im öffentlichen Apothekenwesen zu etablieren.

Seit dem Beginn der Corona-Pandemie sind pharmazeutische Fachkräfte, aber auch andere Apothekenmitarbeiter*innen mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Während in Apotheken immer mehr Antigen- und PCR-Tests durchgeführt werden, Impfnachweise ausgestellt und Gratis-Wohnzimmertests verteilt werden, bereiten sich Apotheker*innen auf die nächste Aufgabe vor, bei der es noch ungewiss ist, ob sie auf die Apothekerschaft zukommt – das Impfen in der Apotheke. Flächendeckend wird diese Initiative der ÖAK von Pharmazeut*innen begrüßt und immer mehr Kolleg*innen lassen sich dazu ausbilden. Im Gegensatz zur ÖAK hat sich die Österreichische Ärztekammer entschieden dagegen ausgesprochen (130). Umfragen zeigen, dass fast 60% der Bevölkerung das Impfen in der Apotheke begrüßen würden (78).

Die Impfmöglichkeit in der Apotheke würde einen niederschwelligen Zugang zu Impfungen ermöglichen. Als Apotheker*in weiß man, dass unsere Berufsgruppe in dieser Krisenzeit sehr viel geleistet hat. Es ist aber Tatsache, dass neue Aufgaben sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und zum Teil auch unsere Kernaufgaben in den Hintergrund rücken. Ohne die Bedeutung neuer Apothekendienstleistungen zu unterschätzen, wäre aus meiner Sicht sinnvoll, nach der

Pandemie über neue Weiterbildungsmaßnahmen und Etablierung der Qualitätssicherung in öffentlichen Apotheken nachzudenken. Schwerpunkte hierbei sollten in meinen Augen sein: ein Fokus auf die Etablierung geeigneter Räumlichkeiten für klassische und neue Tätigkeiten in öffentlichen Apotheken (Testbereiche, Wartebereiche, Impfbereiche), ein Fokus auf hygienisch korrekte und räumlich getrennte Bereiche für magistrale Arzneimittelherstellung sowie ein Fokus auf geeignete persönliche Schutzkleidung für Mitarbeiter*innen.

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt, um die Qualität bei der Herstellung magistraler Augentropfen auf ein flächendeckend konstantes hohes Niveau zu bringen, wäre das Zurverfügungstellen aktueller wissenschaftlicher Literatur auf koordinierte Weise durch die Berufsvertretung. Ein Beispiel für ein sehr praxisrelevantes Nachschlagewerk ist der DAC/NRF, dessen Online-Zugang in jeder Apotheke großes Verbesserungs- und Fortbildungspotential bedeuten würde.

Ein weiteres Thema, das in dieser Arbeit mehrmals aufgegriffen wurde, sind die Haltbarkeiten magistral oder auf Vorrat hergestellter Augentropfen. Die in öffentlichen Apotheken geltende Vorschrift, nicht konservierte Augentropfen seien höchstens vier Wochen nach der Herstellung haltbar, scheint mir nicht mehr zeitgemäß zu sein. Um in Richtung einheitlicher und reproduzierbarer Qualität zu gehen, wäre es aus meiner Sicht sinnvoll, auch in öffentlichen Apotheken die Anforderungen aus Krankenhausapotheken zu übernehmen und die Haltbarkeit unkonservierter Augentropfen mit 24 Stunden ab Anbruch zu definieren – auch wenn es die theoretische gesetzliche Möglichkeit für die Ausnahmeregelung noch gibt.

Ein weiterer wünschenswerter Aspekt ist das Erstellen von Rezeptursammlungen durch Kooperationen zwischen Berufsvertretung und verschiedenen wissenschaftlichen Einrichtungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Umsetzung von GMP-Empfehlungen in Deutschland spezifischer definiert und dementsprechend konkreter umgesetzt wird als in Österreich. Dies zeigt auch ein Abgleich der nationalen Bestimmungen mit dem entsprechenden Pendant in Deutschland, der deutschen Apothekenbetriebsordnung. Bei korrekter Auslegung der nationalen Vorgaben ist eine GMP-gerechte Arbeitsweise in der Augentropfenherstellung sowohl in öffentlichen als auch Krankenhausapotheken möglich. Die magistrale Herstellung von Augentropfen bietet nach wie vor vielfältige interessante therapeutische Ansätze. Als zukünftige Perspektive wäre eine großangelegte Kooperation mit ophthalmologischen Fachverbänden sinnvoll, um besonders relevante Rezepturen in der Praxis bekannt zu machen und deren GMP-gerechte Herstellung nach einem standardisierten Arbeitsprotokoll zu fördern.

In Hinblick auf eine GMP-gerechte Arbeitsweise ist zu sagen, dass vor allem im sensiblen Bereich der Augentropfenherstellung die Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sehr viele Vorteile mit sich bringen würde. Ein Teil dieses Systems sollte ein Hygienegesamtkonzept sein. Ein solches Hygienekonzept sollte einerseits Anforderungen an Personalhygiene und – bekleidung, andererseits an Reinigung und Desinfektion von Räumen sowie Arbeitsflächen genau definieren. Dieses Qualitätssicherungssystem würde auch den Umgang mit Material, aseptisches Arbeiten, Qualifizierung der Anlagen und Validierung kritischer Prozesse sowie Dokumentation definieren. Viele dieser Aspekte sind schon durch aktuelle Gesetzgebung abgedeckt. Das Einführen der Leitlinien für Qualitätssicherung auf nationaler Ebene würde meines Erachtens die Umsetzung um Vielfaches erleichtern. Solche Leitlinien sollten auch laufend aktualisiert und an internationale Anforderungen angepasst werden.

7 Zusammenfassung

Augentropfen sind Arzneiformen, die für den sensiblen Anwendungsbereich am Augapfel bzw. im Bindehautsack gedacht sind (1). Da das Auge ein sehr empfindliches Sinnesorgan ist, sind die Anforderungen an die Reizlosigkeit und Verträglichkeit der Zubereitungen zur Anwendung am Auge sehr groß. Auch wenn der Arzneimittelmarkt in erster Linie durch fertige Arzneispezialitäten zur Anwendung am Auge abgedeckt ist, zählen wässrige Augentropfen zu den am häufigsten verordneten magistralen Zubereitungen in Österreich (2,5).

Ziel dieser Masterarbeit war es, die aktuelle Situation der magistralen Augentropfenproduktion in Österreich zu untersuchen, auf Unterschiede in der Arbeitsweise bei öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken hinzuweisen, potenzielle Schwächen aufzuzeigen und Verbesserungsvorschläge zu entwickeln.

Magistrale Arzneimittel werden per Definition laut Apothekenbetriebsordnung direkt in der Apotheke durch Apotheker*innen auf Basis einer ärztlichen Verschreibung hergestellt und sind für den unmittelbaren Gebrauch durch die betreffenden Patient*innen gedacht. Die rechtlichen Vorgaben hierbei sind recht offen formuliert, die Apothekenbetriebsordnung schreibt eine fachgerechte Herstellung „nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft“ vor (6). Dies bedeutet in der Arbeitspraxis mitunter eine recht unterschiedliche Auslegung der Vorgaben. Spezielle Gesetzmäßigkeiten in Österreich erlauben beispielsweise die Nutzung unkonservierter Augentropfen für vier Wochen, was in der Praxis der Krankenhausapotheken und unter Berücksichtigung aktuellen Fachwissens als obsolet bezeichnet werden kann.

Aus den hohen Anforderungen an Augentropfen geht hervor, dass das Qualitätsmanagement von enormer Bedeutung für die Patientensicherheit ist. Standardmäßig erfolgt die fachgerechte Herstellung durch aseptisches Arbeiten unter Nutzung einer Reinraumwerkbank und der Keimfiltration, oder durch Dampfsterilisation des Endprodukts im Autoklaven (1,7). Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Praxis der genauen Erstellung von Arbeitsprotokollen nicht flächendeckend in öffentlichen Apotheken verbreitet ist. Im Gegensatz dazu bedienen sich Krankenhausapotheken mit GMP-Zertifizierung genauer Sicherheitsmechanismen und Protokolle, um gleichbleibend hohe Qualität der hergestellten Produkte zu gewährleisten (100). Es wäre wünschenswert, wenn die hier etablierten Arbeitsweisen und Dokumentationspflichten auch im öffentlichen Bereich Anwendung finden würden. Dies könnte beispielsweise durch verpflichtende Fortbildungen und Kontrollmaßnahmen umgesetzt werden.

8 Abstract

Eye drops are dosage forms which are intended for application on the sensitive areas of the eyeball or in the conjunctival sac. Since the eye is a very sensitive sensory organ, the requirements for non-irritation and tolerance of the preparations to be applied on the eye are extremely high. Although the pharmaceutical market is primarily covered by industrial medical specialties for use on the eye, aqueous eye drops are among the most frequently prescribed compounding preparations in Austria that are directly prepared by the pharmacist personnel. The aim of this master thesis is to examine the current situation of the mainstream eye drop production in Austria, to point out the differences in the working methods (modes of operation) in community pharmacies and hospital pharmacies, to identify potential weaknesses and to develop proposals for improvement.

According to the general pharmacy rules and regulations, mainstream pharmaceutical products are by definition produced directly in the pharmacy by pharmacists based on a doctor's prescription and are intended for immediate use by the patient concerned. The legal regulations leave some room for interpretation here, they require pharmacies to perform "*professional production according to the current state of science*". In practice, this means that the specifications are interpreted in quite different ways. Special laws and regulations in Austria allow, for example, the use of unpreserved eye drops for four weeks, which is considered obsolete in the practice of hospital pharmacies.

The high standards in place for eye drops show that quality management is of utmost importance for patient safety. As a standard, professional production takes place in an aseptic environment, using a clean room workbench and germ filtration, or through steam sterilization of the end product in an autoclave. In summary, it can be said that the practice of creating accurate working protocols or standard operating procedures (SOPs) is not common in community pharmacies. By contrast, hospital pharmacies with GMP certification generally apply accurate safety standards and protocols in order to guarantee the consistently high quality of the products manufactured. It would be desirable to establish the respective working methods and documentation standards also in the community sector. This could be implemented, for example, through compulsory training and supervision programs.

9 Literatur

1. Europäisches Arzneibuch. 6. Ausgabe. Verlag Österreich GmbH; 2008.
2. Dolder R, Skinner FS. Ophthalmika. 4th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1990.
3. Bauer KH, Frömming KH, Führer C. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2006.
4. Kircher W, Tost F, Walz L. Augenarzneimittel Therapie, Anwendung und Beratung. Deutscher Apotheker Verlag; 2012.
5. Österreichische Apothekerkammer. Apotheke in Zahlen 2020 [Internet]. 2021. Available from: https://www.apothekerkammer.at/fileadmin/WirtschaftsAbt/ApothekeinZahlen2020.pdf, eingesehen am 06.05.2021
6. Bundesministerum für Gesundheit und Frauen. Apothekenbetriebsordnung 2005 - ABO 2005 [Internet]. Available from: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947, eingesehen am 11.04.2021
7. Europäische Kommision. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines | Gesundheitswesen [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_de, eingesehen am 28.03.2021
8. Europäische Kommision, Bundesministerium für Gesundheit, Bundesrepublik Deutschland. Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis. 2008.
9. DAC/NRF, I.8. Zubereitungen zur Anwendung am Auge.
10. Europe C of. EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [Internet]. 2021. Available from: https://www.edqm.eu/, eingesehen am 12.05.2021
11. Gasteiger H. Augenheilkunde. DeGruyter Verlag; 1956.
12. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.
13. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. Clin Dermatol. 2015;33(2):140–6.

14. Davson H. The Aqueous Humour and the Intraocular Pressure BT - Physiology of the Eye. In: Davson H, editor. London: Macmillan Education UK; 1990. p. 3–95. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-349-09997-9_1

15. Kaplan HJ. Anatomy and function of the eye. Chem Immunol Allergy. 2007;92:4–10.

16. Bruhn C. Gereizte Augen. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2017; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-32-2017/gereizte-augen, eingesehen am 18.05.2021

17. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1999.

18. Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. Exp Eye Res. 2004 Mar;78(3):609–23.

19. Wang L-Y, Su G-Y, Wei Z-Y, Zhang Z-J, Liang Q-F. Progress in the basic and clinical research on the Schlemm's canal. Int J Ophthalmol. 2020;13(5):816–21.

20. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011 Mar;37(3):588–98.

21. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol [Internet]. 2018 Feb;66(2):190–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380756

22. Worthington CR. The structure of cornea. Q Rev Biophys. 1984 Nov;17(4):423–51.

23. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Jul;44(7):2941–8.

24. JAKUS MA. Studies on the cornea. II. The fine structure of Descement's membrane. J Biophys Biochem Cytol. 1956 Jul;2(4 Suppl):243–52.

25. Ali M, Raghunathan V, Li JY, Murphy CJ, Thomasy SM. Biomechanical relationships between the corneal endothelium and Descemet's membrane. Exp Eye Res. 2016 Nov;152:57–70.

26. de Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. Exp Eye Res. 2020 Aug;197:108090.

27. Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. Biochim Biophys Acta. 2016 Oct;1858(10):2421–30.

28. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. Exp Eye Res [Internet]. 2020;197:108115. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483520303742

29. Finis D, Schrader S, Geerling G. [Meibomian gland dysfunction]. Klin Monbl Augenheilkd. 2012 May;229(5):506–13.

30. Foulks GN, Nichols KK, Bron AJ, Holland EJ, McDonald MB, Nelson JD. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. Ophthalmology. 2012 Oct;119(10 Suppl):S1-12.

31. Sickenberger W, Kunert K, Brewitt H. Trockenes Auge - Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Sicca Syndroms. Kaden Verlag; 2016.

32. Rouen PA, White ML. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. Home Healthc now. 2018;36(2):74–83.

33. Pfister E, Rose O. Wenn der Tränenfilm das Auge nicht mehr benetzen kann. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2014; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-3-2014/wenn-der-traenenfilm-das-auge-nicht-mehr-benetzen-kann, eingesehen am 19.05.2021

34. Peduzzi M, Debbia A, Monzani A. Ocular Anatomy and Physiology: Its Relevance to Transcorneal Drug Absorption and to Vehicle Effects. Ophthalmic Drug Delivery. 1987; 11: 1-5.

35. Bänninger P, Becht C. Wie gelangt das Medikament im Auge an seinen Wirkungsort? Swiss Med Forum – Schweizerisches Medizin-Forum. 2011;11(11).

36. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10., übera. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 44–45 p; 2009.

37. Bundesministerum für Gesundheit und Frauen. Österreichisches Arzneibuch. Verlag Österreich GmbH; 2017.

38. Schiffter-Weinle HA. Isotonisierung. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2015; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-46-2015/isotonisierung

39. Wittmann R. Herstellung von Augentropfen. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2014; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-44-2015/herstellung-von-augentropfen

40. Daniels R. Galenische Tricks für die Anwendung am Auge. Pharm Ztg [Internet]. 2003; Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-19-2003/titel-19-2003/

41. DAC/NRF. Rezepturenfinder, Pilocarpinhydrochlorid-Augentropfen 1% (entfallene NRF-Monographie 15.6.).

42. DAC/NRF. Rezepturenfinder, Pilocarpinhydrochlorid-Augentropfen 2% (entfallene NRF-Monographie 15.6.).

43. Austria Codex. Apoverlag. 2021.

44. Friedrich C. Pharmazie in Saarbrücken - Vorträge des Pharmazeutischen Vorsymposiums der DPhG-Jahrestagung am 26. September 2017 in Saarbrücken. 2018.

45. Popiela MZ, Hawksworth N. Corneal calcification and phosphates: do you need to prescribe phosphate free? J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther. 2014 Dec;30(10):800–2.

46. Viegener U. Phosphat kann Hornhaut trüben. Pharm Ztg [Internet]. 2013; Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-142013/phosphat-kann-hornhaut-trueben/, eingesehen am 14.05.2021

47. Said A. Phosphatgepufferte Augentropfen können die Hornhaut schädigen. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2013; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-28-2013/phosphatgepufferte-augentropfen-koennen-die-hornhaut-schaedigen, eingesehen am 14.05.2021

48. Kompa S, Redbrake C, Dunkel B, Weber A, Schrage N. Corneal calcification after chemical eye burns caused by eye drops containing phosphate buffer. Burns. 2006 Sep;32(6):744–7.

49. DAC/NRF. I. Allgemeine Hinweise, I.8. Zubereitungen zur Anwendung am Auge, I.8.3 Herstellung, I.8.3.1. Konservierte wässrige Augentropfen.

50. DAC/NRF. Rezepturhinweis, Augentropfen (viskos) [Internet]. 2017. Available from: https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=681, eingesehen am 08.05.2021

51. DAC/NRF. DAC-Anlagen, DAC-Anlage A Angaben zur Konservierung von Augentropfen.

52. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010 Jul;29(4):312–34.

53. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther [Internet]. 2013/11/08. 2014;30(2–3):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205938

54. Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. Rom J Ophthalmol. 2015;59(1):2–5.

55. pharmawiki. Benzalkoniumchlorid [Internet]. Available from: https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=benzalkoniumchlorid, eingesehen am 14.09.2021

56. Kaštelan S, Tomić M, Salopek-Rabatić J, Novak B. Diagnostic procedures and management of dry eye. Biomed Res Int. 2013;2013:309723.

57. Yazdani M, Elgstøen KBP, Rootwelt H, Shahdadfar A, Utheim ØA, Utheim TP. Tear Metabolomics in Dry Eye Disease: A Review. Int J Mol Sci. 2019 Aug;20(15).

58. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. 2007;17(3):341–9.

59. Eun HC, Chung JH, Jung SY, Cho KH, Kim KH. A comparative study of the cytotoxicity of skin irritants on cultured human oral and skin keratinocytes. Br J Dermatol. 1994 Jan;130(1):24–8.

60. Burstein NL. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. Trans Ophthalmol United Kingdom. 1985;104:402–9.

61. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, Vohra S. Ocular Surface Disease with BAK preserved Travoprost and Polyquaternium 1(Polyquad) preserved Travoprost. Rom J Ophthalmol. 2019;63(3):249–56.

62. Choy CKM, Cho P, Boost M V. Cytotoxicity and effects on metabolism of contact lens care solutions on human corneal epithelium cells. Clin Exp Optom. 2012 Mar;95(2):198–206.

63. Choy CKM, Cho P, Boost M V, Benzie IFF. Do multipurpose solutions damage porcine corneal epithelial cells? Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. 2009 May;86(5):E447-53.

64. Dittmeyer R, Klein W, Krysa G, Oberholz A. Chemische Technik. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2005.

65. Oesterreich.gv.at. Begriffslexikon [Internet]. Available from: https://www.oesterreich.gv.at/lexicon/V/Seite.990040.html, eingesehen am 04.08.2021

66. Europäische Union. EUROPA - EU-Recht - Verordnungen, Richtlinien und sonstige Rechtsakte [Internet]. Available from: https://europa.eu/european-union/law/legal-acts_de, eingesehen am 03.08.2021

67. Eurofound - Europäische Stiftung zur Verbesserung der Lebens- und Arbeitsbedingungen. Soft law [Internet]. Available from: https://www.eurofound.europa.eu/de/search?search_block_form=soft+law&op=Suche, eingesehen am 23.03.2021

68. Europäische Kommision. Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate [Internet]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2003.262.01.0022.01.DEU, eingesehen am 08.03.2021

69. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittelbetriebsornung 2009 - AMBO 2009, Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über Betriebe, die Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellen, kontrollieren oder in Verkehr bringen und über die Vermittlung von Arzneimitteln, eingesehen am 13.04.20.

70. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesrepublik Deutschland. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).

71. Concept Heidelberg. GMP Richtlinien Entwicklung der GMP-Regularien von 1938 bis heute [Internet]. Available from: https://www.concept-heidelberg.de/services/gmp-richtlinien.html, eingesehen am 24.03.2021

72. DIN EN ISO 14644-1 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-1:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-1:2015.

73. ISO. ISO 9000:2015.

74. Bundesgesetz über die Österreichische Apothekerkammer (Apothekerkammergesetz 2001) StF: BGBl. I Nr. 111/2001 [Internet]. Available from: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20001533, eingesehen am 20.04.2021

75. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) StF: BGBl. Nr. 185/1983 [Internet]. Available from: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441, eingesehen am 18.03.2021

76. Arzneibuchgesetz 2012 – ABG 2012, Bundesgesetz über das Arzneibuch, eingesehen am 11.04.2021.

77. Österreichische Apothekerkammer. Krankenhausfachapotheker-Weiterbildungsordnung (KhFA-WbO 2015) [Internet]. Available from: https://www.apothekerkammer.at/infothek/rechtliche-informationen/apothekerkammer-und-apothekerberufsrecht/weiterbildungsordnung-krankenhausfachapotheker-khfa-wbo-2015, eingesehen am 20.09.2021

78. Österreichische Apothekerkammer, APA. Fast zwei Drittel der Bevölkerung wollen Impfungen in Apotheken. 2021; Available from: https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20210426_OTS0001/fast-zwei-drittel-der-bevoelkerung-wollen-impfungen-in-apotheken, eingesehen am 14.06.2021

79. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesrepublik Deutschland. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) [Internet]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html, eingesehen am 15.06.2021

80. Österreichische Apothekerkammer. Kammerinfo 10/20, vom 07.02.2020, eingesehen am 07.06.2021. 2020.

81. Blasius H. Noscapin: Lediglich zwei Einzelfälle durch menschliches Versagen. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2020; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/12/noscapin-lediglich-zwei-einzelfaelle-durch-menschliches-versagen, eingesehen am 05.05.2021

82. Österreichische Apothekerkammer. Kammerinfo, 11/20, vom 11.02.2020, eingesehen am 07.06.2021. 2020.

83. Österreichische Apothekerkammer. Magistrale Noscapin-HCl Zäpfchen als Ersatz für Tuscalman A Supp 1g [Internet]. Available from: https://www.apothekerkammer.at/infothek/pharmazeutische-informationen/rezeptur, eingesehen am 22.04.2021

84. Österreichische Apothekerkammer. Kammerinfo 09/20, vom 06.02.2020, eingesehen am 06.06.2020. 2020.

85. Lagrèze WA. Update Ophthalmologie. Der Ophthalmol [Internet]. 2017;114(2):94–5. Available from: https://doi.org/10.1007/s00347-016-0414-6

86. Schittkowski MP, Sturm V. [Atropine for the Prevention of Progression in Myopia - Data, Side Effects, Practical Guidelines]. Klin Monbl Augenheilkd. 2018 Apr;235(4):385–91.

87. Li FF, Yam JC. Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression. Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa). 2019;8(5):360–5.

88. Bergner A. Atropinsulfat-Augentropfen 0,01 Prozent – jetzt auch als NRF-Rezeptur. Dtsch Apotheker Zeitung [Internet]. 2021; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/01/18/atropinsulfat-augentropfen-0-01-prozent-jetzt-auch-als-nrf-rezeptur, eingesehen am 04.05.2021

89. DAC/NRF. NRF-Rezepturvorschriften, 15. Ophthalmika, (NRF 15.21.) Ölige Ciclosporin-Augentropfen 1%/2%.

90. ABDA - Apothekerverbände Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Leitlinien [Internet]. Available from: https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/, eingesehen am 11.05.2021

91. DAC/NRF. II. Dokumentation - Material zur Qualitätssicherung.

92. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info-Österreich 54/19 vom 17.12.2019.

93. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info-Österreich 67/20 vom 22.07.2020.

94. Österreichische Apothekerkammer. Ringversuche [Internet]. Available from: https://www.apothekerkammer.at/ueber-uns/apothekerlabor/ringversuche, eingesehen am 21.06.2021

95. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info 40/10 vom 13.09.2010.

96. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info 14/11 vom 01.04.2011.

97. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info 24/11 vom 06.07.11. 2011.

98. Österreichische Apothekerkammer. Kammer-Info 33/11 vom 05.10.2011.

99. DAC/NRF. Rezepturfinder.

100. DAC/NRF. II. Dokumentation - Material zur Qualitätssicherung, II.1. Konzeption der Herstellungsdokumentation.

101. DAC/NRF. II. Dokumentation - Material zur Qualitätssicherung, II.3. NRF-Rezepturvorschriften.

102. DAC/NRF. II. Dokumentation - Material zur Qualitätssicherung, II.5. Individualrezepturen.

103. DAC/NRF. I. Allgemeine Hinweise, I.2. Herstellung, I.2.3. Herstellungsanweisung, I.2.3.2. Vier-Augen-Prinzip.

104. Ringer A. Das Collyrium. Geschichtsbeilage der Dtsch Apotheker-Zeitung zugleich Mitteilungsblatt der Int Gesellschaft für Geschichte der Pharm. 1955;

105. al-Rifai KM. Trachoma through history. Int Ophthalmol. 1988;12(1):9–14.

106. Hirschberg J. Geschichte der Augenheilkunde. Springer Verlag; 2018, Original 1899.

107. Lippelt H. Trachom. In: Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen. Springer, Berlin, Heidelberg; 1965.

108. Ursapharm. Das COMOD® System – Die sichere Lösung für Ihre Augen [Internet]. Available from: https://hylo.de/produkte/das-comod-system/, eingesehen am 16.06.2021

109. Teping C, Wiedemann B. [The COMOD system. A preservative-free multidose container for eyedrops]. Klin Monbl Augenheilkd. 1994 Oct;205(4):210–7.

110. DAC/NRF - Rezepturhinweis. Silberverbindungen, kolloidal lösliche.

111. Kircher W. Ins Auge muss es gehen. 2015; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-32-2015/ins-auge-muss-es-gehen, eingesehen am 18.09.2021

112. Marx D, Birkhoff M. Trends und Technologien bei Augentropfern. Pharm Ind. 2014;76:139–42.

113. Thea Pharma. Der Thea Fokus: Multidosis ohne Konservierungsmittel [Internet]. Available from: https://www.thea-pharma.at/konservierungsmittelfreiheit, eingesehen am 18.09.2021

114. Ursapharm. Das 3K®-System [Internet]. Available from: https://ursapharm.at/systeme/3k-system/, eingesehen am 18.09.2021

115. Aptar Pharma. Ophthalmic Squeeze Dispenser [Internet]. Available from: https://www.aptar.com/wp-content/uploads/2020/07/07_OSD_PDS_Update-2020Web.pdf, eingesehen am 13.05.2021

116. Zhu CQ, Sadlak N, Fiorello MG, Lee D, Desai M. A Comparison of Patient Acceptance of 3 Eye Drop Instillation Aids. J Glaucoma. 2021 Aug;30(8):725–31.

117. DAC/NRF. I. Allgemeine Hinweise, I.8. Zubereitung zur Anwendung am Auge, I.8.3. Herstellung.

118. Verordnung des Bundesministers für soziale Verwaltung vom 31. Jänner 1930, BGBl. Nr. 40, über die Verwendung des pharmazeutischen Fachpersonals im Betriebe der öffentlichen und Anstaltsapotheken, ferner die fachliche Ausbildung und Fachprüfung für den Apo [Internet]. Available from: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010207, eingesehen am 21.09.2021

119. Jungmayr P. Tipps für die Herstellung von Ophthalmika. 2015; Available from: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-32-2015/tipps-fuer-die-herstellung-von-ophthalmika, eingesehen am 18.09.2021

120. Hagemeyer O, Reimann H. Keine Stanzpartikel aus Sterilschutzfolie. Pharm Ztg. 2016;

121. Abdel-Tawab M, Krüger I, Latsch H, Schlegel L. So wird's gemacht. Pharm Ztg [Internet]. 2016; Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-122016/so-wirdrsquos-gemacht/, eingesehen am 04.06.2021

122. Ewering I. Bei guter Planung kein Problem. Pharm Ztg [Internet]. 2018; Available from: https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-152018/bei-guter-planung-kein-problem/, eingesehen am 14.05.2021

123. Arbeitsgemeinschaft österreichischer Krankenhausapotheker. Zahlen und Fakten [Internet]. Available from: https://www.aahp.at/krankenhauspharmazie/zahlen-und-fakten, eingesehen am 05.06.2021

124. Österreichische Apothekerkammer. Unsere Krankenhauspharmazie - Österreichische Krankenhausapotheken [Internet]. 2021. Available from: https://www.krankenhausapothekerinnen.at/, eingesehen am 19.09.2021

125. DAC/NRF - Rezepturhinweis. Plausibilitätsprüfung. 2021.

126. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Bewerungsraster für Apotheken gemäß AMBO 2009 (F_I268). 2009.

127. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Register bewilligter Arzneimittelbetriebe in Österreich [Internet]. Available from: https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/oeffentliche-register/arzneimittelbetriebe, eingesehen am 29.05.2021

128. DAC/NRF. I. Allgemeine Hinweise, I.2. Herstellung, I.2.9. Wägen in der Apotheke, I.2.9.5. Gute Wägepraxis - Vermeidung von Wägefehlern.

129. American Pharmacists Association (APhA). Frequently Asked Questions About Pharmaceutical Compounding [Internet]. Available from: https://pharmacist.com/Practice/Patient-Care-Services/Compounding/Compounding-FAQs, eingesehen am 20.09.2021

130. Österreichische Ärztekammer, APA. Österreichische Ärztekammer: Niemand braucht sinnlose Experimente bei der Corona-Impfung. 2021; Available from: https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20210419_OTS0030/oesterreichische-aerztekammer-niemand-braucht-sinnlose-experimente-bei-der-corona-impfung, eingesehen am 14.06.2021