

## § 6

### Allgemeine Vorschriften über die Herstellung und Prüfung

(1) Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Sie sind nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen; enthält das Arzneibuch entsprechende Regeln, sind die Arzneimittel nach diesen Regeln herzustellen und zu prüfen. Dabei können für die Prüfung auch andere Methoden angewandt und andere Geräte benutzt werden, als im Deutschen Arzneibuch beschrieben sind, unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden. Soweit erforderlich, ist die Prüfung in angemessenen Zeiträumen zu wiederholen.

(2) Bei der Herstellung von Arzneimitteln ist Vorsorge zu treffen, dass eine gegenseitige nachteilige Beeinflussung der Arzneimittel sowie Verwechslungen der Arzneimittel und der Ausgangsstoffe sowie des Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterials vermieden werden.

(3) Die Prüfung der Arzneimittel kann unter Verantwortung des Apothekenleiters auch außerhalb der Apotheke erfolgen:

1. in einem Betrieb, für den eine Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes erteilt ist,
2. in einem Betrieb in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder des Europäischen Wirtschaftsraums, für den nach jeweiligem nationalen Recht eine Erlaubnis gemäß Artikel 40 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2011/62/EU (ABl. L 174 vom 1.7.2011, S. 74), in der jeweils geltenden Fassung oder eine Erlaubnis nach Artikel 44 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 (ABl. L 188 vom 18.7.2009, S. 14), in der jeweils geltenden Fassung erteilt ist,

3. in einem Betrieb, für den eine Erlaubnis nach § 1 Absatz 2 in Verbindung mit § 2 des Apothekengesetzes erteilt ist, oder
4. durch einen Sachverständigen im Sinne des § 65 Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes.

Der für die Prüfung Verantwortliche des Betriebs oder die Person nach Satz 1 Nummer 4 hat unter Angabe der Charge sowie des Datums und der Ergebnisse der Prüfung zu bescheinigen, dass das Arzneimittel nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und die erforderliche Qualität aufweist (Prüfzertifikat). Die Ergebnisse aus dem Prüfzertifikat sind der Freigabe in der Apotheke zugrunde zu legen. In der Apotheke ist mindestens die Identität des Arzneimittels festzustellen; über die durchgeführten Prüfungen sind Aufzeichnungen zu machen.

(4) Die Vorschriften des Medizinproduktegesetzes über die Herstellung, Sonderanfertigung und Eigenherstellung von Medizinprodukten bleiben unberührt.

### **Amtliche Begründung**

*Die allgemeinen Vorschriften des § 6 über die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln gelten für Rezeptur, Defektur und Großherstellung (§§ 7 bis 10). Maßgebend für Herstellung und Prüfung sind die anerkannten pharmazeutischen Regeln, insbesondere des Arzneibuchs (§ 55 AMG). Die Regelung in Absatz 3, daß bei der Qualitätsbeurteilung von Arzneimitteln Prüfzertifikate geeigneter Betriebe oder Sachverständiger zugrunde gelegt werden können, schafft gegenüber der Prüfverpflichtung der Apothekenbetriebsordnung von 1968 wesentliche Erleichterungen für die Apotheke. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kann jedoch auf eine Überprüfung der Identität in der Apotheke nicht verzichtet werden.*

### **Bundesrat-Begründung**

*Die Apothekenbetriebsordnung soll nach der amtlichen Begründung auch die GMP-Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation umsetzen. Diese Richtlinien sehen vor, daß im Grundsatz jeder Herstellungsbetrieb über eine eigene Prüfeinrichtung verfügen soll. Die teilweise Prüfung außerhalb der Betriebsstätte ist zugelassen.*

*Für die Großherstellung von Arzneimitteln in Apotheken muß dieser Grundsatz beibehalten werden. Die Prüfung von Arzneimitteln, die im Rahmen der Großherstellung in Apotheken hergestellt werden, kann daher abweichend von § 6 Abs. 3 nur teilweise außerhalb der herstellenden Apotheke erfolgen. Dies entspricht auch der in § 14 Abs. 4 des Arzneimittelgesetzes auf der Grundlage der*

*GMP-Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation für die Arzneimittelherstellung getroffenen Regelung.*

*Da § 6 Abs. 3 die Prüfung von Arzneimitteln unter der Verantwortung des Apothekenleiters uneingeschränkt in einem anderen Betrieb zulässt, ist es notwendig, für den besonderen Fall des § 10 Abs. 6 den Vorrang der dort vorgesehenen Regelung in § 6 Abs. 3 klarzustellen.*

*Die Begründung betrifft die Anfügung des Satzes „§ 10 Abs. 6 bleibt unberührt.“ in Abs. 3 und die Einfügung des Abs. 6 in § 10.*

### **Amtliche Begründung zur 1. ApoBetrO-ÄndV vom 9. August 1994**

*Zu § 6 Abs. 1*

*Durch die Aufnahme des Wortlauts des § 2 der Arzneibuchverordnung, wonach bei der Prüfung von Arzneimitteln unter bestimmten Voraussetzungen auch andere als im DAB beschriebene Methoden und Geräte angewandt bzw. benutzt werden können, wird der Bezug zu der Vorschrift des § 4 Abs. 8 Satz 2 hergestellt.*

### **Bundesrat-Begründung zur 1. ApBetrO-ÄndV**

*(In § 6 Abs. 1 Satz 3 wurden nach dem Wort „können“ die Worte „für die Prüfung“ eingefügt).*

*Mit der Vierten Verordnung zur Änderung der Arzneibuchverordnung (4. AB-ÄndV) vom 17. Dezember 1991 (BGBl. I S. 2236) wurden von der Zulässigkeit von Alternativmethoden die Herstellungen von Arzneimitteln ausgenommen, soweit nicht das Arzneibuch solche Alternativen ausdrücklich vorsieht.*

*Auch wenn mit Artikel 1 Nr. 31 des Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (BR-Drs. 465/94) vorgesehen ist, den Rechtscharakter des Arzneibuches zu ändern, gelten die Gründe, die zur Aktualisierung der Arzneibuchverordnung geführt haben, weiter fort. Insbesondere für den Apothekenbetrieb scheint eine freie Wählbarkeit des Herstellungsverfahrens nicht akzeptabel.*

### **Amtliche Begründung zur 4. ApBetrO-ÄndV vom 5. Juni 2012**

*Die Ergänzung in Absatz 2 ist redaktioneller Art.*

*Die Änderungen in Absatz 3 Satz 1 und 2 sind redaktioneller Art. Satz 3 (neu) dient der Klarstellung. Die Streichung von Satz 4 (alt) ist eine Folgeregelung der Aufhebung von § 10.*

*Mit Absatz 4 wird auf die bei der Herstellung von Medizinprodukten zu beachtenden Regelungen verwiesen (der ursprüngliche Inhalt des Absatzes wird in § 3 Absatz 5a überführt).*

## Übersicht zum Kommentar

1.	Allgemeines . . . . .	1–3
2.	Rechtsgrundlage . . . . .	4
3.	Anwendungsbereich . . . . .	5–6

### Absatz 1

1.	Erforderliche Qualität der hergestellten Arzneimittel . . . . .	7–9
1.1	Anerkannte Regeln der pharmazeutischen Wissenschaft . . . . .	10
1.2	Prüfung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIR) . . . . .	11
1.3	Herstellung/Prüfung nach Arzneibuch . . . . .	12–13
1.4	Herstellung/Prüfung bei Fehlen von Arzneibuchvorschriften . . . . .	14–16
1.5	Leitlinien und Leitsätze zur Qualitätssicherung . . . . .	17
2.	Wiederholung der Prüfung . . . . .	18–20

### Absatz 2

1.	Sicherung der Arzneimittelqualität . . . . .	21–22
2.	Elemente der zu treffenden Vorsorge . . . . .	23–25

### Absatz 3

1.	Prüfung der Arzneimittel außerhalb der Apotheke . . . . .	26
1.1	Anforderungen an Prüfstellen außerhalb der Apotheke . . . . .	27
1.2	Externe Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Prüfanweisung des Apothekenleiters? . . . . .	28–29
2.	Erfordernis eines schriftlichen Vertrages . . . . .	30–31
3.	Verantwortung des Apothekenleiters . . . . .	32
4.	Umfang der Übertragbarkeit der Prüfung . . . . .	33–35
5.	Prüfzertifikat . . . . .	36–45
6.	Feststellung der Identität . . . . .	46–47
7.	Mögliche weitere Prüfpflichten . . . . .	48
8.	Prüfung von Arzneimitteln als pharmazeutische Tätigkeit . . . . .	49
9.	Aufzeichnungspflichten . . . . .	50–51

### Absatz 4

Verweis auf das Medizinproduktegesetz . . . . .		52
Ahnung . . . . .		53–54

## Kommentar

### 1. Allgemeines

§ 6 regelt die allgemeinen Anforderungen an Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt werden. Er gilt sowohl für einzeln hergestellte Arzneimittel (Rezeptur) als auch für die Kleinherstellung im Voraus (Defektor). In Verbindung mit § 11 kommt § 6 Abs. 1 bis 3 auch für Ausgangsstoffe zur Anwendung, wobei allerdings bei Ausgangsstoffen, die nicht in der Apotheke hergestellte Fertigarzneimittel sind, die „vereinfachte“ Qualitätsprüfung des § 12 Abs. 1 eingreift (vgl. BGH, Urt. v. 10.12.2014, Az.: 5 StR 136/14, PharmR 2015, 127 Rdnr. 24 m. Anm. *Wessler*; A&R 2015, 40 ff.).

Durch seine Bestimmungen zu Umfang, Durchführung und Nachweis der in der Apotheke selbst durchzuführenden Prüfungen unterscheidet sich § 6 beträchtlich von seinem Vorläufer in der Apothekenbetriebsordnung von 1968. Während nach der früheren Apothekenbetriebsordnung sämtliche Prüfungen grundsätzlich in der Apotheke selbst durchzuführen waren (sofern mit den in der Apotheke vorgeschriebenen Prüfmitteln und Prüfgeräten ausführbar), hat der Verordnungsgeber in der Apothekenbetriebsordnung von 1987 eine Prüfverpflichtung eingeführt, die er in der Amtlichen Begründung als „wesentliche Erleichterung für die Apotheke“ ansieht. Es wird als ausreichend, aber zugleich auch als unverzichtbar angesehen, dass in der Apotheke „mindestens die Identitätsprüfung“ vorgenommen wird; die anderen Prüfungen können – jedoch unter der Verantwortung des Apothekenleiters – auch außerhalb der Apotheke in bestimmten Betrieben oder von amtlich bestellten Sachverständigen durchgeführt werden. Diese Prüfungen sind durch Prüfzertifikate zu belegen (vgl. Rdnr. 26 ff.).

Die vorgeschriebenen lückenlosen Aufzeichnungen über alle Prüfungen – seien sie außerhalb oder in der Apotheke durchgeführt – geben dem Apothekenleiter die Möglichkeit, jederzeit nachzuweisen, dass und in welcher Weise er seinen Prüfpflichten nachgekommen ist. Durch die Aufzeichnungen erhalten auch die Überwachungsbehörden die Möglichkeit, sich ein genaues Bild über die durchgeführten Prüfungen zu machen.

### 2. Rechtsgrundlage

Gesetzliche Rechtsgrundlage ist § 21 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 Nr. 1 und 2 ApoG. Danach können in der Apothekenbetriebsordnung Regelungen über das Entwickeln, Herstellen, Erwerben, Prüfen, Ab- und Umfüllen, Verpacken und Abpacken, Lagern, Feilhalten, Abgeben und die Kennzeichnung von Arzneimitteln, über Absonderung oder Vernichtung nicht verkehrsfähiger Arzneimittel

und über sonstige Betriebsvorgänge sowie über die Führung und Aufbewahrung von Nachweisen darüber geregelt werden.

### 3. Anwendungsbereich

- 5** § 6 bezieht sich auf Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, unabhängig vom Herstellungsumfang. Die Bestimmung gilt also sowohl für Rezepturarzneimittel (§ 1a Abs. 8) als auch für Defekturarzneimittel (§ 1a Abs. 9).

Da zum Herstellen von Arzneimitteln nach der weiten Herstellungsdefinition des § 4 Abs. 14 AMG auch das Abpacken zählt, ist das patientenindividuelle Stellen und Verblistern, das ein patientenbezogenes Neuverpacken von Fertigarzneimitteln darstellt (vgl. § 1a Abs. 4 und 5), ebenfalls ein Herstellen von Arzneimitteln. Zwar gelten für die in der Apotheke im Wege des patientenindividuellen Stellens oder Verblisterns hergestellten Arzneimittel die Sonderregelungen des § 34, doch enthält diese Bestimmung keine ausdrücklichen Regelungen zur Prüfung des hergestellten, d.h. patientenindividuell neuverpackten Arzneimittels. Andererseits wird in § 35, der eine Sonderregelung für die Herstellung von zur parenteralen Anwendung bestimmten Arzneimitteln darstellt, ausdrücklich die Anwendung der §§ 6 bis 8 angeordnet (vgl. § 35 Abs. 6 Satz 1). Daraus lässt sich der Umkehrschluss ziehen, dass § 6 auf die in § 34 geregelten Herstellungsvorgänge keine Anwendung findet, zumal § 6 von seinem Regelungsgehalt her nicht wirklich auf Arzneimittel passt, die dadurch hergestellt werden, dass sie in der Apotheke neuverpackt werden. Auf im Wege des patientenindividuellen Stellens und Verblisterns in der Apotheke hergestellte Arzneimittel findet § 6 also keine Anwendung. Anwendung finden insoweit aber die im Qualitätsmanagementsystem nach § 2a nach Maßgabe des § 34 Abs. 1 getroffenen Festlegungen.

- 6** Adressat von § 6 ist, wer in der Apotheke Arzneimittel herstellt und prüft, wegen § 3 Abs. 5 also grundsätzlich das pharmazeutische Personal. Ordnungswidrig handelt daher nicht nur der Apothekenleiter, sondern auch der Angehörige des pharmazeutischen Personals, der vorsätzlich oder fahrlässig entgegen § 6 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittel nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herstellt oder prüft. Die Letztverantwortung trägt jedoch immer der Apothekenleiter. Er bleibt für die Prüfung der Arzneimittel auch dann verantwortlich, wenn diese Prüfung außerhalb der Apotheke erfolgt (vgl. § 6 Abs. 3 Satz 1).

Bestimmte Angehörige des nichtpharmazeutischen Personals, nämlich Apothekenhelfer, Apothekenfacharbeiter, Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte (PKA) und die PKA-Auszubildenden können im Rahmen der pharmazeutischen Tätigkeiten durch das pharmazeutische Personal bei der Herstellung und Prüfung der Arzneimittel sowie bei der Prüfung der für die Herstellung zu verwendenden Ausgangsstoffe unterstützend herangezogen werden (vgl. § 3 Abs. 5a Satz 2 Nr. 1 und 2).

Die Prüfvorschriften gelten auch bei Arzneimitteln, die nicht in der Apotheke hergestellt, aber von ihr bezogen und zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden, sofern es sich nicht um Fertigarzneimittel handelt (vgl. § 11 Abs. 3). Die Prüfung von nicht in der Apotheke hergestellten Fertigarzneimitteln ist in § 12 geregelt. Unter Fertigarzneimitteln versteht man Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden oder andere zur Abgabe an Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung in sonstiger Weise ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die, ausgenommen in Apotheken, gewerblich hergestellt werden (§ 4 Abs. 1 AMG).

## Absatz 1

### **1. Erforderliche Qualität der hergestellten Arzneimittel**

Nach § 6 Abs. 1 müssen Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Unter „Herstellen“ versteht das Arzneimittelgesetz das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- der Verarbeiten, das Umfüllen (Einbringen in andere Behältnisse) einschließlich Abfüllen (Umfüllen in das zur Abgabe an den Verbraucher bestimmte Behältnis), das Abpacken (insbesondere das Verschließen des Behältnisses und das Einbringen in die äußere Umhüllung bei Fertigarzneimitteln sowie das Einlegen der Packungsbeilage) und das Kennzeichnen (vgl. § 4 Abs. 14 AMG). Die GMP-Richtlinie definiert den Begriff „Herstellung“ als alle mit der Fertigung eines Arzneimittels verbundenen Tätigkeiten, einschließlich Verarbeitung, Mischung, Formulierung, Abfüllung, Verpackung und Kennzeichnung.

Nach § 4 Abs. 15 AMG ist „Qualität“ die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird. Die GMP-Richtlinie versteht unter „Qualitätskontrolle“ „alle Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, die Produktion einheitlicher Arzneimittelchargen und deren Übereinstimmung mit den festgelegten Spezifikationen in Bezug auf Identität, Gehalt, Reinheit und andere Eigenschaften zu gewährleisten“.

Die Qualität eines in der Apotheke hergestellten Arzneimittels wird nicht zuletzt durch die Eignung und Qualität des verwendeten (Primär-)Packmittels bestimmt. Auch wenn die Apothekenbetriebsordnung keine Prüfung der Behältnisse vorschreibt, so sieht sie doch vor, dass in der von einem Apotheker der Apotheke vor Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln schriftlich niederzulegenden Herstellungsanweisung auch Festlegungen zu treffen sind zu den primären Verpackungsmaterialien (vgl. § 7 Abs. 1a Satz 1 Nr. 3, § 8 Abs. 1 Nr. 1). Für das Herstellen im Wege des patientenindividuellen Stellens und Ver-

blisterns von Arzneimitteln sowie für das Herstellen von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung ist Ähnliches vorgesehen: Danach sind im Qualitätsmanagementsystem nach § 2a, das ebenfalls eine schriftliche Festlegung der betrieblichen Abläufe verlangt (vgl. § 2a Abs. 1 Satz 1), insbesondere auch Festlegungen zu den primären Verpackungsmaterialien und ihren Qualitätsprüfungen zu treffen (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 7 und § 35 Abs. 1 Nr. 1). Auch die primären Verpackungsmaterialien sind sonach auf ihre Qualität hin, also insbesondere daraufhin zu prüfen, ob sie geeignet sowie sauber und möglichst partikel- und keimarm sind. Zu beachten ist auch, dass das Arzneibuch Anforderungen an Behältnisse stellt. Bei der Abgabe von Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt werden, ist ferner pharmazeutischer Sachverstand hinsichtlich Auswahl und Eignung mitgelieferter Applikationshilfen (z.B. Dosierlöffel, -becher, Tropfmonturen) gefordert.

### 1.1 Anerkannte Regeln der pharmazeutischen Wissenschaft

- 10** Damit die Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, die erforderliche Qualität aufweisen, müssen sie nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt und geprüft werden. Dabei handelt es sich nicht um statische und klar definierte Vorgaben; vielmehr unterliegen die anerkannten pharmazeutischen Regeln einer ständigen Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt. Anerkannte pharmazeutische Regeln müssen nicht notwendigerweise in der pharmazeutischen Wissenschaft *mehrheitlich* anerkannte Regeln sein. Sie müssen jedoch dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

### 1.2 Prüfung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIR)

- 11** Der Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie (NIR) zur Ausgangsstoffprüfung galt lange Zeit als umstritten. Nach dem Europäischen Arzneibuch, 9. Ausgabe handelt es sich jedoch um eine anerkannte Prüfmethode. Für die Verwendung von NIR-Geräten in der Apotheke ist eine ausreichende und nachweisbare Validierung des verwendeten Geräts erforderlich. Entscheidend hierbei ist die Qualität der vom Hersteller des Geräts hinterlegten Datenbank. Hierbei müssen bei gleichen Ausgangssubstanzen auch chargenspezifische Unterschiede berücksichtigt werden, sofern diese vorhanden sind. Die Ausrüstung eines Apothekenlabors zur Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen nach § 6 und § 11 ausschließlich mit einem NIR-Gerät ist allerdings nicht ausreichend; vielmehr müssen ergänzende Möglichkeiten zur Identitätsprüfung vorhanden sein, da beispielsweise die Identität von anorganischen Salzen, fetten Ölen und davon abgeleiteten Zubereitungen sowie von TCM-Drogen und daraus hergestellten Granulaten allein mittels NIR-Spektroskopie nicht mit ausreichender Sicherheit geprüft werden kann. (Zur detaillierten Bewertung der NIR-Spektroskopie hinsichtlich ihrer Einsatz-



barkeit und ihres Leistungsvermögens für die Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen vgl. *Link/Wätzig*, Gute NIR-Praxis – Moderne Infrarotspektrometrie in der Apotheke, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2016).

### 1.3 Herstellung/Prüfung nach Arzneibuch

Herstellung und Prüfung der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel haben nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln zu erfolgen. Wenn das Arzneibuch (Europäisches Arzneibuch, Deutsches Arzneibuch, Homöopathisches Arzneibuch) für die Herstellung und Prüfung bestimmter Arzneimittel entsprechende Regeln enthält, so müssen diese angewendet werden (§ 6 Abs. 1 Satz 2 2. Halbsatz). Das Arzneibuch ist nach der gesetzlichen Definition in § 55 AMG eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln.

Gemäß der Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“ des Europäischen Arzneibuchs muss die Herstellung/Zubereitung innerhalb eines geeigneten Qualitätssicherungssystems und nach den für den Produkttyp angemessenen Qualitätsstandards erfolgen. Zugelassene Produkte müssen die Anforderungen ihrer Marktzulassung erfüllen. Für Produkte, die nicht der Zulassungspflicht unterliegen, insbesondere also offizinell hergestellte Rezeptur- und Defekturarzneimittel, ist eine Risikobeurteilung von besonderer Bedeutung, da diese Produkte nicht einer vorherigen Bewertung durch die zuständige Behörde unterliegen. Zur Ausgestaltung einer risikoorientierten Prüfung nicht zulassungspflichtiger pharmazeutischer Zubereitungen vgl. auch § 8 Rdnr. 58 ff.

Für die Prüfung von Arzneimitteln dürfen nach § 6 Abs. 1 Satz 3 auch andere Methoden angewandt und andere Geräte benutzt werden, als im Deutschen Arzneibuch beschrieben sind, wenn gewährleistet ist, dass damit die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden. Bei der Beschränkung auf das Deutsche Arzneibuch dürfte es sich um ein redaktionelles Versehen handeln; denn seit 1994 umfasst das Arzneibuch nicht nur das Deutsche Arzneibuch, sondern auch das Europäische Arzneibuch und das Homöopathische Arzneibuch (vgl. § 55 AMG).

Die relevanten Prüfungen, die zur Sicherstellung einer angemessenen Qualität einer bestimmten Darreichungsform durchzuführen sind, sind in der Allgemeinen Monographie für die entsprechende Darreichungsform des Europäischen Arzneibuchs beschrieben. Bei nicht zulassungspflichtigen pharmazeutischen Zubereitungen (= Rezeptur- und Defekturarzneimitteln) gestattet es das Europäische Arzneibuch jedoch explizit andere geeignete Methoden einzusetzen, um zu gewährleisten, dass die angemessene Qualität in Bezug auf die durchgeführte Risikobeurteilung, die geltenden lokalen Leitlinien und die gesetzlichen Anfor-

12

13

derungen erzielt wird. Zur Ausgestaltung einer risikoorientierten Prüfung nicht zulassungspflichtiger pharmazeutischer Zubereitungen vgl. auch § 8 Rdnr. 58 ff.

#### 1.4 Herstellung/Prüfung bei Fehlen von Arzneibuchvorschriften

- 14** Sollen Arzneimittel hergestellt werden, für die keine pharmazeutischen Regeln im Arzneibuch enthalten sind, so ist zunächst auf Arzneibücher von Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften zurückzugreifen (vgl. Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG). Erst danach ist eine Bezugnahme auf Arzneibücher anderer Staaten (Drittländer), z.B. der USA, zulässig.

Auch das Europäische Arzneibuch selbst trifft Festlegungen für den Fall, dass keine Einzelmonographie existiert, nach der geprüft werden kann. Es sieht vor, dass die erforderliche Qualität dann im Hinblick auf die beabsichtigte Verwendung und das damit verbundene Risiko festgelegt werden muss. Wenn bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe und bestimmte funktionalitätsbezogene Eigenschaften der Hilfsstoffe (wie Partikelgrößenverteilung, Viskosität, Polymorphie) aufgrund ihrer Rolle im Herstellungsprozess kritisch sind oder weil sie die Qualität der pharmazeutischen Zubereitung beeinflussen, müssen sie identifiziert und überwacht werden.

Im Übrigen kann beim Fehlen entsprechender Angaben im Arzneibuch auch auf andere Monographiewerke, wie z.B. den Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) oder das Neue Rezeptur-Formularium (NRF), den Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspektions-Convention – PIC – und die ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis zurückgegriffen werden. Schließlich sind auch nationale oder internationale Richtlinien und Empfehlungen heranzuziehen (vgl. *Feiden/Blasius*, Arzneimittelprüfrichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart).

- 15** Für die Prüfung der Qualität von homöopathischen Arzneimitteln hat das Bundesministerium für Gesundheit besondere Arzneimittelprüfrichtlinien für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel im Bundesanzeiger bekannt gemacht, die ebenfalls in der von *Feiden/Blasius* herausgegebenen Sammlung nationaler und internationaler Arzneimittelprüfrichtlinien enthalten sind. Die Arzneimittelprüfrichtlinien sind bei der Prüfung von Arzneimitteln von Bedeutung, die im Rahmen der Standardregistrierung in Apotheken hergestellt werden oder ohne Registrierung im Sinne der „1000er-Packungsregelung“ nach § 38 Abs. 1 AMG in den Verkehr gebracht werden dürfen.
- 16** Nach Auffassung des Oberverwaltungsgerichts Berlin-Brandenburg steht außer Frage, dass zu den anerkannten pharmazeutischen Regeln die Vorgaben des EG-GMP-Leitfadens gehören (OVG Berlin-Brandenburg, Urt. v. 16.10.2014, Az.: OVG 5 B 2.12, A&R 2015, 42 Rdnr. 30). Diese Annahme ist jedoch nicht un-

problematisch: Bei dem EG-GMP-Leitfaden handelt es sich um ein in englischer Sprache verfasstes Regelwerk (zur Zeit als Volume 4 of „The rules governing medicinal products in the European Union“), mit dem die Kommission die ausführlichen Leitlinien nach Art. 47 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Art. 51 der Richtlinie 2001/82/EG veröffentlicht. Es dient zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Art. 3 Abs. 2 der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel sowie gemäß Art. 3 der Richtlinie 91/412/EWG der Kommission vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel. Dabei betreffen die genannten Gemeinschaftsrechtsakte allein die erlaubnispflichtige Arzneimittelherstellung (vgl. Art. 1 Richtlinie 2003/94/EG in Bezug auf die Herstellung von Humanarzneimitteln und Art. 1 Richtlinie 91/412/EWG in Bezug auf die Herstellung von Tierarzneimitteln). Durch die Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV, abgedruckt im Anhang 3) werden die genannten Gemeinschaftsrechtsakte in nationales Recht umgesetzt. Die AMWHV wiederum nimmt ausdrücklich Bezug auf den EG-GMP Leitfaden (vgl. § 3 Abs. 2 AMWHV), wie er durch das Bundesministerium für Gesundheit in jeweils aktueller Fassung in offizieller deutscher Übersetzung im Bundesanzeiger bekannt gemacht wird (vgl. § 2 Nr. 3 AMWHV). So, wie die Richtlinie 2001/83/EG nicht für in Apotheken nach ärztlicher Verschreibung für bestimmte Patienten erfolgende Arzneimittelherstellung gilt (vgl. Art. 3 Nr. 1 RL 2001/83/EG), gilt auch die AMWHV nicht generell für in Apotheken erfolgende Arzneimittelherstellung, sondern nur dann, wenn diese infolge Überschreitens des Apothekenüblichen einer Herstellerlaubnis nach § 13 AMG bedarf (vgl. § 1 Abs. 2 Nr. 1 AMWHV; § 1 Abs. 2 ApBetrO), die in der Apotheke erfolgende Arzneimittelherstellung mithin aufgrund ihres Umfangs („Massenherstellung“) der sonstigen erlaubnispflichtigen gewerblichen, insbesondere industriellen Arzneimittelherstellung als gleichstehend anzusehen ist. Ist dies nicht der Fall, findet die Apothekenbetriebsordnung Anwendung (§ 1 Abs. 1 ApBetrO). Diese rechtliche Differenzierung zwischen erlaubnisfreier, weil apothekenüblicher Arzneimittelherstellung und darüber hinausgehender erlaubnispflichtiger Arzneimittelherstellung würde hinfällig, wären aufgrund des § 6 Abs. 1 ApBetrO sämtliche Regelungen des – für die erlaubnispflichtige Arzneimittelherstellung geltenden – EU-GPM-Leitfadens auch bei der erlaubnisfreien Arzneimittelherstellung zu beachten. Vielmehr sind die Vorgaben des EG-GMP-Leitfadens im Einzelfall daraufhin zu überprüfen, ob sie zu den anerkannten pharmazeutischen Regeln gehören oder ob sie Sonderregelungen darstellen, die dem Umstand Rechnung tragen, dass die Arzneimittelherstellung den Rahmen der Apothekenüblichkeit übersteigt, sie sich also nicht darauf beschränkt, einen individuell bestimmten Patienten oder einen bestimmten Kreis von Patienten mit

(Rezeptur- bzw. Defektur-) Arzneimittel zu versorgen und deswegen auch nicht nach Maßgabe der Apothekenbetriebsordnung zu erfolgen hat, wie etwa unter der Aufsicht eines Apothekers durch pharmazeutisches Personal (vgl. § 3 Abs. 5).

Obwohl § 6 Abs. 1 den Apotheken vorschreibt, Arzneimittel nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen, wozu zwar in erster Linie, aber nicht ausschließlich die im Arzneibuch zusammengestellten und amtlich bekanntgemachten pharmazeutischen Regeln zählen, hegte der Bundesgerichtshof Zweifel daran, ob die Regelung des § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG, wonach unter bestimmten Voraussetzungen in der Apotheke hergestellte Defekturarzneimittel nicht der Zulassungspflicht unterfallen, mit der Richtlinie 2001/83/EG vereinbar ist. Er begründete dies u.a. damit, dass die Ausnahmevorschrift des Art. 3 Nr. 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Zubereitung „nach Vorschrift einer Pharmakopöe“ verlange, § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG aber gerade nicht voraussetze, dass das Defekturarzneimittel nach Vorschrift eines amtlichen Arzneibuchs zubereitet werde (vgl. BGH, EuGH-Vorlagebeschl. v. 16.04.2015, Az.: I ZR 130/13 Rdnr. 23). In seinem Urteil vom 26. Oktober 2016 (Rs. C–276/15) hat der Europäische Gerichtshof festgestellt, dass ein Defekturarzneimittel im Sinne von § 1a Abs. 9 nicht als im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG gewerblich oder unter Anwendung eines industriellen Verfahrens zubereitet anzusehen ist und deshalb in der Regel nicht in den Anwendungsbereich der Richtlinie fällt. Aber selbst wenn dies der Fall sein sollte, stünden die deutschen Regelungen zur Defekturherstellung nach Feststellung des Gerichts im Einklang mit den Vorgaben des Art. 3 Nr. 2 RL 2001/83/EG, da § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG in Verbindung mit § 6 Abs. 1 ApBetrO Apotheker verpflichten, „bei der Zubereitung von Arzneimitteln in der Apotheke die Pharmakopöe zu beachten“ und Defekturarzneimittel nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen.

## 1.5 Leitlinien und Leitsätze zur Qualitätssicherung

**17** Vor dem Hintergrund geforderter Qualitätssicherung in der Apotheken-Rezeptur wurden bisher insbesondere folgende Leitsätze und Leitlinien erarbeitet, auf die in der Apothekenpraxis zurückgegriffen werden sollte und deren Grundsätze im Wesentlichen im Zuge der Vierten Änderungsverordnung auch Eingang in die Apothekenbetriebsordnung gefunden haben:

- Leitlinie „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“ (Stand: 8. Mai 2012) der Bundesapothekerkammer
- Leitlinie „Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B“ (Stand: 8. Mai 2012) der Bundesapothekerkammer

- Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B“ (Stand: 8. Mai 2012) der Bundesapothekerkammer
- Leitsätze „Qualitätssicherung in der Apotheken-Rezeptur“ der deutschen Pharmazieräte bei der Besichtigung von Apotheken (abgedruckt im Anhang 7).

Die Leitlinien der Bundesapothekerkammer sind unter [www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung/leitlinien](http://www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung/leitlinien) im Internet abrufbar.

## 2. Wiederholung der Prüfung

Arzneimittel sind in der Regel nicht unbegrenzt haltbar. Sie müssen daher, soweit erforderlich, nach § 6 Abs. 1 Satz 3 in „angemessenen Zeiträumen“ wiederholt geprüft werden. Die Ergebnisse der Wiederholungsprüfungen sind zu dokumentieren.

Um die Notwendigkeit einer wiederholten Prüfung abschätzen zu können, ist es geboten,

1. Alter (Herstellungsdatum) und/oder Datum der letzten Prüfung erkennbar zu machen;
2. Literaturdaten über die ungefähre Haltbarkeit von Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt oder als Ausgangsstoffe bezogen und vorrätig gehalten werden, zur Verfügung zu haben.

Solche Nachprüfungen dürften regelmäßig nur bei den im Voraus hergestellten Defekturarzneimitteln anfallen. Rezepturarzneimittel werden nämlich entweder gleich nach der Herstellung an den Patienten abgegeben, für den sie hergestellt wurden, oder aber sie können, wenn sie nicht an diesen Patienten abgegeben werden, regelmäßig nicht an andere Patienten abgegeben werden, weil sie aufgrund einer Verschreibung oder sonstigen Anforderung einer einzelnen Person für einen bestimmten Patienten hergestellt worden sind. Deshalb bestimmt § 8 Abs. 1 Nr. 4, dass in der Herstellungsanweisung für Defekturarzneimittel insbesondere auch Festlegungen zu treffen sind zur Kennzeichnung, einschließlich des Herstellungsdatums und des Verfalldatums oder der Nachprüfung. Die in der Apotheke hergestellten Defekturarzneimittel müssen also auch hinsichtlich der erforderlichen Nachprüfungen gekennzeichnet sein.

Kennzeichnung bedeutet nach § 10 AMG, dass bestimmte Angaben auf den Behältnissen und, soweit verwendet, auf den äußeren Umhüllungen in gut lesbarer Schrift, allgemeinverständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise gemacht werden. Entsprechend den Festlegungen der jeweiligen Herstellungsanweisung ist also auf den Behältnissen der Defekturarzneimittel sowohl anzugeben, ob Nachprüfungen bereits erfolgt sind als auch, wann eine solche

18

19

20

erneut zu erfolgen hat. Rein interne Vermerke zu den Prüfintervallen dürften damit nicht ausreichen.

## **Absatz 2**

### **1. Sicherung der Arzneimittelqualität**

- 21** Nach § 6 Abs. 2 sind in der Apotheke vorsorglich Maßnahmen zu treffen, die gewährleisten, dass eine gegenseitige nachteilige Beeinflussung sowie Verwechslungen der Arzneimittel und der Ausgangsstoffe (zu denen gemäß § 1a Abs. 6 jeder bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendete Stoff oder jede Zubereitung aus Stoffen, ausgenommen Verpackungsmaterial, zählt) sowie des Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterials vermieden werden.
- 22** Die Arzneimittelqualität soll somit durch eine sorgfältige Organisation der Herstellungsabläufe und -bedingungen möglichst frühzeitig gesichert werden. Eine derartige „Vorsorge“ ist für die Herstellung in der Apotheke deshalb von großer Bedeutung, weil in ihr – nimmt man Rezeptur und Defektur zusammen – auf relativ kleinem Raum mit geringem zeitlichem Abstand verschiedene Arzneimittel hergestellt werden. Die Möglichkeit gegenseitiger Beeinflussung oder Verwechslungen ist daher groß.

### **2. Elemente der zu treffenden Vorsorge**

- 23** Im EU-GMP-Leitfaden wird zur Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion Folgendes ausgeführt:

„5.18 Die Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt muss vermieden werden. Die Gefahr einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination resultiert aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Materialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung. Das resultierende Risiko ist je nach Typ des verunreinigenden Stoffes und des betroffenen Produkts unterschiedlich groß. Hochsensibilisierende Stoffe, biologische Zubereitungen mit lebenden Organismen, bestimmte Hormone, Zytostatika und andere hochwirksame Stoffe zählen zu den gefährlichsten Verunreinigungen. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kontamination am schwerwiegendsten.

5.19 Kreuzkontamination sollte durch geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen vermieden werden, z.B. durch:

- a) Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen oder in Kampagnen (zeitlich getrennt) mit anschließender gründlicher Reinigung;
- b) geeignete Schleusen und Abzüge;

- c) Minimierung des Risikos einer Kontamination, verursacht durch Rezirkulation oder Wiedereintritt von unbehandelter oder ungenügend behandelter Luft;
- d) Belassen der Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht;
- e) Verwendung von Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit bekannter Wirksamkeit, da die ungenügende Reinigung der Ausrüstung eine häufige Ursache der Kreuzkontamination ist;
- f) Einsatz „geschlossener Systeme“ bei der Produktion;
- g) Prüfung auf Rückstände und Verwendung von Etiketten, die den Reinigungsstatus der Ausrüstung angeben.“

§ 5 Abs. 4 Satz 2 AMWHV (abgedruckt im Anhang 3) wiederum präzisiert die Anforderungen der EU-GMP-Leitlinie dahingehend, dass vor jedem Verarbeitungsvorgang sicherzustellen ist, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind. Zwar findet die AMWHV auf Arzneimittel herstellende Apotheken nur dann Anwendung, wenn diese hierfür einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG bedürfen (vgl. § 1 Abs. 2 Nr. 1 AMWHV sowie oben Rdnr. 16), doch dürfte § 5 Abs. 4 Satz 2 eine Regel aufstellen, die sich als allgemein anerkannte pharmazeutische Regel über die Herstellung von Arzneimitteln auffassen lässt.

24

Von besonderer Bedeutung sind demnach:

- Sauberkeit der eingesetzten Geräte und Maschinen;
- Auffallende und klar lesbare Kennzeichnung der bei der Herstellung und bei der Lagerung zwischen den einzelnen Herstellungsstufen benutzten Gefäße und Behältnisse mit dem Namen und/oder der Codebezeichnung des darin enthaltenen Materials, zusätzlich, falls erforderlich, mit der Chargenbezeichnung;
- Maßnahmen, die eine wechselseitige Verunreinigung („cross-contamination“) oder Verwechslungen ausschließen; es sollte vermieden werden, Arzneimittel mit ähnlichem Aussehen in nicht voneinander getrennten Bereichen gleichzeitig herzustellen; vermieden werden sollten auch Arbeitsschritte in nicht ausreichend abgetrennten Bereichen, bei denen es durch Geruchs- oder Staubentwicklung zu einer Beeinträchtigung anderer Herstellungsvorgänge kommen kann;
- In den Herstellungsbereichen sollte selbstverständlich über bzw. anstelle von Straßenkleidung saubere Arbeitskleidung getragen werden;
- Etiketten, Packmaterialien und gegebenenfalls Packungsbeilagen sollten so gelagert und behandelt werden, dass ein Untermischen und Verwechslungen der Etiketten usw. verschiedener Arzneimittel auszuschließen sind.

25

## **Absatz 3**

### **1. Prüfung der Arzneimittel außerhalb der Apotheke**

**26** Unter den in § 6 Abs. 3 genannten Voraussetzungen kann die Prüfung von Arzneimitteln unter Verantwortung des Apothekenleiters auch außerhalb der herstellenden Apotheke erfolgen. Damit wird dem Umstand Rechnung getragen, dass die Arzneibücher in zunehmendem Umfang auch Analysetechniken vorschreiben, die in den Apotheken nicht realisierbar sind. Hinzu kommt, dass von den Vertreibern der Ausgangsstoffe vor dem Inverkehrbringen in zunehmendem Maße Qualitätsprüfungen durchgeführt werden, sodass eine zwingende Wiederholungsprüfung in den Apotheken entbehrlich ist.

§ 6 Abs. 3 gilt nicht nur für die Prüfung der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel, sondern gemäß § 11 Abs. 1 und Abs. 3 auch für die Prüfung von Ausgangsstoffen und Nicht-Fertigarzneimitteln, die zur Herstellung anderer Arzneimittel von der Apotheke bezogen werden. Bei der Qualitätsbeurteilung der Arzneimittel und der Ausgangsstoffe darf die Apotheke Prüfsertifikate anderer geeigneter Betriebe oder privater Sachverständiger zugrunde legen.

#### **1.1 Anforderungen an Prüfstellen außerhalb der Apotheke**

**27** Die Prüfungen von Arzneimitteln außerhalb der Apotheke können auf folgende Stellen übertragen werden:

- Betriebe mit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG.  
Diese Erlaubnis wird nach § 14 AMG nur Betrieben erteilt, die u.a. einen Herstellungsleiter und einen Kontrollleiter (Personalunion ist nicht zulässig) mit der erforderlichen Sachkenntnis beschäftigen. Nach § 15 AMG kommen dafür an erster Stelle Apotheker mit einer mindestens zweijährigen praktischen Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung oder in der Arzneimittelprüfung in Frage. Die Betriebe müssen ferner über geeignete Räume und Einrichtungen für die Herstellung, Lagerung und – in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung – Prüfung von Arzneimitteln verfügen (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG).
- Betriebe in einem Mitgliedstaat der EU oder des EWR, für die nach dem jeweiligen nationalen Recht eine Erlaubnis nach Art. 40 der (Humanarzneimittel-)Richtlinie 2001/83/EG oder nach Art. 44 der (Tierarzneimittel-)Richtlinie 2001/82/EG erteilt ist
- Apotheken, denen „nach § 1 Abs. 2 in Verbindung mit § 2 ApoG“ eine Erlaubnis erteilt ist. Unklar ist, ob mit dem Verweis auf § 1 Abs. 2 das Apothekengesetz gemeint ist oder die Apothekenbetriebsordnung. Würde sich der Verweis auf § 1 Abs. 2 ApBetrO beziehen, dürften mit der Prüfung nur solche Apotheken beauftragt werden, die über eine Erlaubnis nach §§ 13, 52a oder 72 AMG verfügen. Gegen eine solche Auslegung sprechen mehrere Umstände: Erstens, dass Apotheken, die über eine Herstellungserlaubnis nach § 13



AMG verfügen, bereits nach § 6 Abs. 3 Satz 1 Nr. 1 mit der Prüfung beauftragt werden können; zweitens, dass es nicht einleuchtet, warum Apotheken mit Großhandelserlaubnis bzw. Einfuhrerlaubnis als Prüfstellen in Betracht kommen sollen, nicht aber auch andere Apotheken; drittens, dass der Verordnungsgeber mit der Formulierung („die mit einer Erlaubnis nach § 1 Absatz 2 in Verbindung mit § 2 Absatz 4 des Apothekengesetzes“ betrieben werden), die im Regierungsentwurf für § 11 Abs. 2 Satz 1 vorgesehen war, dann aber auf Veranlassung des Bundesrates gestrichen wurde, auf Apotheken im Filialverbund Bezug nehmen wollte, die ohne zusätzliche Gesetzesbezeichnung genannte Bestimmung des „§ 1 Absatz 2“ sich somit auf das Gesetz bezog, dessen § 2 mit der zuerst genannten Bestimmung in Verbindung gesetzt wurde, also auf das Apothekengesetz. Daher ist davon auszugehen, dass sich auch die in § 6 Abs. 3 Nr. 3 ohne ausdrückliche Gesetzesbezeichnung genannte Bestimmung des § 1 Abs. 2 auf das kurz darauf genannte Apothekengesetz bezieht (und nicht auf die Apothekenbetriebsordnung) (ebenso Pfeil/Pieck/Blume, § 6 Rdnr. 40). Als externe Prüfstelle kommt daher jede mit Erlaubnis betriebene Apotheke in Betracht, gleich, ob sie zusätzlich über eine Erlaubnis nach §§ 13, 52a oder 72 AMG verfügt oder nicht, und auch gleichgültig, ob sie als Einzelapotheke oder als Apotheke innerhalb eines erlaubten Filialverbundes betrieben wird.

- Private Sachverständige im Sinne von § 65 Abs. 4 AMG:  
Dabei handelt es sich um amtlich bestellte private Sachverständige zur Untersuchung und Begutachtung von Gegenproben und Zweitproben, die nach § 65 Abs. 1 AMG bei Betriebsüberwachungen von den mit der Überwachung beauftragten Personen in den Betrieben zurückzulassen sind. Die Bestellung dieser Sachverständigen erfolgt durch die für die Durchführung des Arzneimittelgesetzes zuständigen Landesbehörden. Sie gilt für den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes. Namen und Anschriften dieser Sachverständigen gibt das Bundesministerium für Gesundheit neben den für den Vollzug des Arzneimittelgesetzes zuständigen Behörden und Stellen bekannt (Bekanntmachung der für den Vollzug des Arzneimittelgesetzes zuständigen Behörden, Stellen und Sachverständigen, abgedruckt in den „Apotheken-Vorschriften“ und bei Kloesel/Cyran). Zu Gegenproben-Sachverständigen vgl. auch § 9 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes.

## 1.2 Externe Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Prüfanweisung des Apothekenleiters?

Nach § 8 Abs. 3 ist für die Prüfung von Defekturarzneimitteln eine Prüfanweisung anzufertigen, die mindestens Angaben zur Probenahme, zur Prüfmethode und zu der Art der Prüfungen, einschließlich der zulässigen Soll- oder Grenzwerte enthalten muss. Ob die Anfertigung einer solchen Prüfanweisung auch

dann erforderlich ist, wenn die Prüfung gemäß § 6 Abs. 3 außerhalb der Apotheke erfolgt, ist unklar. Dafür spricht, dass auch die externe Prüfung unter der Verantwortung des Apothekenleiters erfolgt (§ 6 Abs. 3 Satz 1) und er seine pharmazeutische Verantwortung u.a. durch Erstellung einer Prüfanweisung wahrnehmen kann. Dagegen spricht, dass die Prüfanweisung nach § 8 Abs. 3 von „einem“ Apotheker der Apotheke unterschrieben sein muss, was darauf hindeutet, dass sie sich auf die in der Apotheke erfolgende (interne) Prüfung bezieht und regelt, für welche Prüfaufgaben welcher Mitarbeiter des Apothekenpersonals zuständig ist. Dafür, dass eine Prüfanweisung nach § 8 Abs. 3 nur bei interner Prüfung erforderlich ist, spricht auch, dass diese Vorschrift unverändert aus dem Referentenentwurf übernommen wurde, der in seinem § 3 Abs. 5a Satz 2 noch vorsah, dass die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln, für die ein Qualitätsmanagement erforderlich war (das waren Defekturarzneimittel), auch durch nichtpharmazeutisches Personal erfolgen können sollte, sofern dieses über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt nachweislich zu Anfang und danach fortlaufende unterwiesen würde und unter Aufsicht eines Apothekers arbeitete. Dass vor allem bei einer durch nichtpharmazeutisches Personal erfolgenden Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln „entsprechende schriftliche Anweisungen für die routinemäßige Herstellung und Prüfung“ (vgl. Begründung zu § 3 Abs. 5a Satz 2 Referenten-Entwurf) und Unterweisungen über die bei der jeweiligen pharmazeutischen Tätigkeit gebotene Sorgfalt erforderlich sind (wie in § 3 Abs. 5a Satz 2 Referenten-Entwurf gefordert wurde), liegt auf der Hand. Nach massiver Kritik aus den Fachkreisen hat der Verordnungsgeber von seinem Vorhaben Abstand genommen, unter bestimmten Voraussetzungen auch nichtpharmazeutisches Personal Arzneimittel herstellen und prüfen zu lassen. Zwar darf nichtpharmazeutisches Personal unter bestimmten Voraussetzungen zum Umfüllen, Abpacken und Kennzeichnen von Arzneimitteln eingesetzt werden (vgl. § 3 Abs. 5 Satz 1) und darf sich das pharmazeutische Personal gemäß § 3 Abs. 5a Satz 2 Nr. 2 bei der Prüfung der Arzneimittel vom nichtpharmazeutischen Personal unterstützen lassen, doch haben die genannten Tätigkeiten (untergeordnete Herstellungstätigkeiten und Unterstützungstätigkeiten) eine andere Qualität als die ursprünglich vorgesehene Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln durch nichtpharmazeutisches Personal unter Aufsicht eines Apothekers. Für die mit § 8 Abs. 3 vom Verordnungsgeber intendierte Gleichstellung „mit anderen Arzneimittelherstellern“ (vgl. BR-Drs. 61/12, S. 52 Zu Nr. 12 – Defekturarzneimittel) besteht somit angesichts des Umstandes, dass sich die vom Verordnungsgeber ursprünglich bezweckte Gleichstellung mit anderen Arzneimittelherstellern dahingehend, dass sachkundiges nichtpharmazeutisches Personal zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln eingesetzt werden darf (vgl. § 4 AMWHV), nicht verwirklicht hat, kein Bedarf; denn pharmazeutisches Personal dürfte grundsätzlich als befähigt angesehen werden, bei Vorhandensein anerkannter pharmazeutischer Prüfvorschriften auch ohne zusätzliche Prüfanweisung die Prüfung durchzuführen (wobei allerdings bei einer

Prüfung durch bestimmte Angehörige des pharmazeutischen Personal eine Beaufsichtigung durch einen Approbierten erforderlich ist, vgl. § 3 Abs. 5 Satz 3).

Gegen die Notwendigkeit, auch bei externer Prüfung eine interne Prüfanweisung anzufertigen, spricht zu guter Letzt, dass bei externer Prüfung durch eine Betrieb im Sinne von § 6 Abs. 3 Satz 1 Nr. 1 (der seinerseits wiederum nach Maßgabe des § 4 AMWHV nichtpharmazeutisches Personal zur Prüfung einsetzen darf), dieser nach § 14 AMWHV selbst eine Prüfanweisung zu erstellen hat.

29

## 2. Erfordernis eines schriftlichen Vertrages

Der neue § 11a, der sich an § 9 AMWHV anlehnt, schreibt in seinem Absatz 1 Satz 1 vor, dass die Apotheke, soweit sie die Herstellung von Arzneimitteln gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 1b AMG oder § 11 Abs. 3 oder 4 ApoG von anderen Betrieben durchführen lassen darf, einen schriftlichen Vertrag mit dem beauftragten Betrieb abschließen muss, der sowohl in der auftraggebenden Apotheke als auch in dem beauftragten Betrieb vorliegen muss. Gemäß § 11a Abs. 1 Satz 2 sind in dem Vertrag die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festzulegen.

30

§ 11a Abs. 1 Satz 3 ordnet die entsprechende Anwendung von § 11a Abs. Satz 1 (nicht aber auch die von Satz 2) an für die externe Prüfung von in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln sowie für die Prüfung von in der Apotheke zur Arzneimittelherstellung vorgesehenen Ausgangsstoffen, soweit diese über die Identitätsprüfung hinaus geht. Ein schriftlicher Vertrag ist also nicht nur bei der Auftragsherstellung, sondern auch bei der Auftragsprüfung erforderlich, wobei allerdings nach der in § 11a Abs. 1 Satz 3 getroffenen Regelung ein Verantwortungsabgrenzungsvertrag, also ein Vertrag, in dem die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festzulegen sind, nur bei Herstellungstätigkeiten im Auftrag, nicht dagegen auch bei Prüftätigkeiten im Auftrag abzuschließen ist (Muster für einen solchen Verantwortungsabgrenzungsvertrag finden sich bei *Beyerlein, Heidelberger Musterverträge* Heft 129, 2010). Die Vereinbarungen, die in einem externer Prüfung zugrunde zu legenden Vertrag zu treffen sind, dürften sich demnach darauf beschränken können, den Gegenstand und den Umfang der extern vorzunehmenden Prüfungen festzulegen.

31

## 3. Verantwortung des Apothekenleiters

Macht ein Apotheker von der Möglichkeit Gebrauch, die Prüfung von Arzneimitteln außerhalb der Apotheke durchführen zu lassen, so bleibt er für die Richtigkeit der Prüfungen dennoch verantwortlich (vgl. § 6 Abs. 3 Satz 1, § 11 Abs. 2 Satz 3 und § 11a Abs. 2 Satz 3) Es liegt also im ureigenen Interesse des Apothekenleiters, sich für eine externe Prüfung nur auf Partner seines Vertrauens zu stützen. Der Apotheker sollte über ausreichende Informationen verfügen oder sich diese durch Besichtigung des Betriebs seines Auftragnehmers, insbe-

32

sondere des Laboratoriums und der Ausrüstung, beschaffen. Er muss jedenfalls als Letztverantwortlicher die Befähigung des beauftragten Betriebs und/oder der Betriebsangehörigen zur sachgemäßen Durchführung der übertragenen Prüfung beurteilen können.

#### 4. Umfang der Übertragbarkeit der Prüfung

- 33** Es können entweder einzelne oder auch alle der nach den Regeln der pharmazeutischen Wissenschaft (vgl. Rdnr. 11 ff.) durchzuführenden Prüfungen im Auftrag des Apothekenleiters außerhalb der Apotheke durchgeführt werden. Auch wenn die Prüfung außerhalb der Apotheke die Identitätsprüfung miteinschließt (was in aller Regel der Fall sein wird), bleibt dennoch die Verpflichtung des Apothekenleiters bestehen, *mindestens* die Identität des Arzneimittels selbst (und erneut) in der Apotheke festzustellen (§ 6 Abs. 3 Satz 4). Diese Verpflichtung ist u.a. deshalb unverzichtbar, weil nur so eventuelle Fehler und Verwechslungen rechtzeitig festgestellt werden können.
- 34** Wenn ein Apothekenleiter von der Möglichkeit Gebrauch macht, in seiner Apotheke hergestellte Arzneimittel außerhalb der Apotheke prüfen zu lassen, so wird sich dies im Wesentlichen auf die so genannte Endkontrolle beziehen. Bei komplex zusammengesetzten Arzneimitteln, besonders wenn es sich um Arzneiformen mit vielfältigen Hilfsstoffen handelt, ist jedoch die mögliche Endkontrolle nur ein Teilaspekt eines angemessenen Qualitätssicherungssystems.
- 35** Manche Qualitätsmängel lassen sich im Endprodukt nur noch schwer erkennen. Deshalb sind herstellungsbegleitende Prüfungen und eine präzise Dokumentation (angefangen von Einwaagen bis hin zu den verwendeten Etiketten und Packmaterialien) in vielen Fällen nicht nur eine sinnvolle, sondern sogar notwendige Ergänzung. Konsequenterweise realisiert, können sie zuweilen die Endkontrolle oder Teile von ihr entbehrlich machen (vgl. auch § 7 Abs. 2). Schon allein aus diesem Grund ist die Bedeutung externer Prüfungen von in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln begrenzt. Ganz anders ist die Bedeutung für Arzneimittel und Ausgangsstoffe, die von der Apotheke zur Herstellung anderer Arzneimittel bezogen werden (vgl. dazu die Kommentierung bei § 11).

#### 5. Prüfzertifikat

- 36** Lässt der Apothekenleiter die in der Apotheke hergestellten Arzneimittel (Rezeptur- und Defekturmittel, vgl. oben Rdnr. 5) außerhalb der Apotheke prüfen, so muss der für die Prüfung Verantwortliche des beauftragten Betriebs oder der beauftragte private Sachverständige (vgl. Rdnr. 27) die Prüfung in einem Prüfzertifikat dokumentieren (§ 6 Abs. 3 Satz 2). Das Prüfzertifikat ist der Freigabe in der Apotheke zu Grunde zu legen, wie § 6 Abs. 3 Satz 3

nunmehr klarstellt. Die Freigabeerklärung muss also auf das Prüfzertifikat Bezug nehmen.

Das Prüfzertifikat muss mindestens folgende Angaben enthalten:

1. Bezeichnung des Arzneimittels
2. Angewandte Prüfvorschrift
3. Charge oder Herstellungsdatum
4. Abgebende Apotheke und (sofern davon verschieden) Hersteller
5. Prüfergebnisse und Angaben der erforderlichen Qualität
6. Datum der Prüfung
7. Name des für die Prüfung Verantwortlichen

Sofern sich das Prüfzertifikat an dem Lieferbehältnis befindet, muss ein müheloses Ablösen gewährleistet sein, um der Dokumentationspflicht nach § 22 nachkommen zu können.

Die seitens des Herstellers oder einer sonstigen Prüfinstitution außerhalb der Apotheke zur Verfügung gestellten Prüfzertifikate können auch auf Bild- oder Datenträgern aufbewahrt werden, solange sichergestellt ist, dass die Daten während der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können (vgl. § 22 Abs. 2). Es besteht daher keine Notwendigkeit, Prüfzertifikate, die in digitaler Form (z.B. als pdf-Dokumente oder als Download auf einem Server) zur Verfügung gestellt werden, auszudrucken und in Papierform aufzubewahren. In diesen Fällen ist jedoch eine lokale Speicherung des Dokuments zwingend erforderlich, da eine jederzeitige Zugänglichmachung und Lesbarkeit bei Datenhaltung außerhalb der Apotheke nicht gewährleistet werden kann.

37

Zu den unter Nr. 1 bis 7 genannten Angaben:

#### Zu 1.: **Bezeichnung des Arzneimittels**

Die Angabe kann die INN-Bezeichnung oder andere wissenschaftlich gebräuchliche, sowie eindeutig zuordenbare Bezeichnung sein.

38

#### Zu 2.: Angabe der **angewandten Prüfvorschrift**

Die Prüfung muss nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgt sein. In der Regel sind die im gültigen Arzneibuch angegebenen Vorschriften anzuwenden (vgl. Rdnr. 11 ff.). Die jeweils angewandte Prüfvorschrift ist im Prüfzertifikat anzugeben.

39

#### Zu 3.: **Angabe der Charge**

Die im Prüfzertifikat dokumentierte Prüfung bezieht sich stets auf ein bestimmtes Arzneimittel oder auf eine bestimmte Charge eines Arzneimittels. Nach § 4

40

Abs. 16 AMG ist unter einer Charge die jeweils in einem einheitlichen Herstellungsvorgang erzeugte Menge eines Arzneimittels zu verstehen.

- 41** Rezepturarzneimittel werden aufgrund ihrer Einzelfallbezogenheit grundsätzlich nicht in Chargen hergestellt. Sie sind daher nach § 14 Abs. 1 auch nicht mit einer Chargenbezeichnung, sondern nur mit ihrem Herstellungsdatum zu kennzeichnen (vgl. § 14 Abs. 1 Nr. 6).

In der Apotheke hergestellte Defekturarzneimittel sind hingegen gemäß § 14 Abs. 2 ApBetrO in Verbindung mit § 10 Abs. 1 Nr. 4 AMG mit einer Chargenbezeichnung („Ch.-B“) zu versehen, wenn sie in Chargen in den Verkehr gebracht werden, ansonsten mit dem Herstellungsdatum. Von der Forderung des § 6 Abs. 3 Satz 2, im Prüfzertifikat die Charge anzugeben, können also von in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln nur Defekturarzneimittel erfasst werden, die in Chargen in Verkehr gebracht werden. Bei allen anderen in der Apotheke hergestellten Arzneimitteln ist im Prüfzertifikat statt dessen das Herstellungsdatum des geprüften Arzneimittels anzugeben. Die Dokumentation der Chargenbezeichnung/das Herstellungsdatum im Prüfzertifikat und ihre Übernahme in das Prüfprotokoll der Apotheke stellen sicher, dass jederzeit ein Rückgriff auf die Ergebnisse der Prüfung möglich ist.

#### Zu 4.: **Angabe der abgebenden Apotheke und (sofern davon abweichend) des Herstellers**

- 42** Ausdrücklich fordert § 6 Abs. 3 Satz 2 zwar nur, dass im Prüfzertifikat die Charge, das Datum der Prüfung und deren Ergebnisse angegeben werden, doch ist es im Interesse der eindeutigen Zuordenbarkeit der erteilten Prüfbescheinigung eine Selbstverständlichkeit, dass in ihr auch angegeben wird, wer abgebende Apotheke ist und, falls davon abweichend (vgl. die in § 11a Abs. 1 Satz 1 genannten Fälle), wer das geprüfte Arzneimittel hergestellt hat.

#### Zu 5.: **Prüfergebnisse und Angaben der erforderlichen Qualität**

- 43** Damit sind die Ergebnisse (Messwerte) der einzelnen durchgeführten Prüfungen gemeint. Dies ergibt sich aus der Verwendung des Plurals („Ergebnisse“). Eine pauschale Angabe des Prüfungsergebnisses (zum Beispiel: „Die Qualität entspricht dem Arzneibuch“) genügt daher nicht; ansonsten wäre auch die gesonderte Verpflichtung, ein zusammenfassendes Prüfungsergebnis in Gestalt der Bejahung der erforderlichen Qualität zu bescheinigen, nicht einsichtig. Der Apothekenleiter sollte sich die vom beauftragten Betrieb angewendeten Prüfmethode mitteilen lassen. Die Angabe, dass das Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweist, muss in einem Gesamturteil die einzelnen, die ordnungsgemäße Qualität des Arzneimittels feststellenden Ergebnisse der Prüfung zusammenfassen. Ergeben einzelne Prüfergebnisse, dass das Arzneimittel von mangelhafter Qualität ist und deshalb die Bestätigung für ein gültiges Prüfzertifikat nicht aus-

gestellt werden darf, so ist das Arzneimittel nicht verkehrsfähig. Zur Behandlung nicht verkehrsfähiger Arzneimittel vgl. § 21.

#### Zu 6.: Datum der Prüfung

Das Datum der Prüfung ist für die Beurteilung der Qualität des Arzneimittels bei der Lagerung von Bedeutung sowie für die Frage, wann die Prüfung wiederholt werden muss. Es muss unverschlüsselt angegeben sein. **44**

#### Zu 7.: Name des für die Prüfung Verantwortlichen

Der für die Prüfung Verantwortliche des Betriebes oder der Sachverständige haben zu bescheinigen, dass das Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweist, müssen also im Prüfzertifikat ihren Namen angeben. Allerdings ist es organisatorisch nicht möglich, dass der für die Prüfung Verantwortliche auf jedem Prüfprotokoll seinen Namen handschriftlich angibt. Aus diesem Grund genügt die gedruckte Angabe des Namens. Dabei sollte jedoch auch die Funktion dieser Person im Betrieb angegeben sein (z.B. Kontrollleiter). Vor Ort kann die zuständige Überwachungsbehörde, gegebenenfalls stichprobenweise, die Originale der Prüfprotokolle, auf denen der Name handschriftlich angegeben sein muss, einsehen. Im Übrigen muss erkennbar sein, ob das Zertifikat von einem Betrieb, einer Apotheke oder einem Sachverständigen ausgestellt worden ist (vgl. Rdnr. 27 f.). **45**

### 6. Feststellung der Identität

Auch das Vorliegen eines Prüfzertifikats befreit den Apothekenleiter nicht davon, in der Apotheke mindestens die Identität des außerhalb der Apotheke geprüften Arzneimittels festzustellen (§ 6 Abs. 3 Satz 4). Erst wenn durch diese Prüfung die Identität des Arzneimittels einwandfrei feststeht, darf die Freigabe in der Apotheke erfolgen. Bei mehreren Behältnissen einer Charge (z.B. 20 Liter befinden sich in vier 5-Liter-Behältnissen) muss jedes Behältnis überprüft werden. Nur durch diese Maßnahme lassen sich mit hinreichender Sicherheit Etikettierungs- oder Abpackfehler aufdecken. **46**

Häufig werden in Apotheken Schmelztemperaturbestimmungen zur Identitätsprüfung herangezogen. In der Anlage M des DAC findet man eine alphabetische Zusammenstellung der Schmelztemperaturen von Substanzen, die im Europäischen Arzneibuch, im Deutschen Arzneibuch und im Deutschen Arzneimittel-Codex aufgeführt sind. Verwendet der Apothekenleiter ein ungeeignetes Schmelzpunktbestimmungsgerät, verstieß er nicht gegen § 25 Abs. 1 Satz 1 Nr. 5 EichG in der bis zum 31. Dezember 2014 gültigen Fassung, wenn das verwendete Gerät den Anforderungen des Arzneibuchs entsprach (vgl. Nieders. OVG, Urt. v. 16.05.2012, Az.: 7 LB 213/11). **47**

## 7. Mögliche weitere Prüfpflichten

- 48** Nach § 6 Abs. 3 Satz 4 ist in der Apotheke „mindestens“ die Identität des Arzneimittels festzustellen. Daraus folgt, dass über den Identitätsnachweis hinaus weitere Prüfungen durchzuführen sind, wenn dies aus pharmazeutischer Sicht erforderlich erscheint. Bestehen Anhaltspunkte dafür, dass die erforderliche Qualität, z.B. durch klimatische Einflüsse, Transportschäden oder Kontamination beeinträchtigt wurde, sind weitere Prüfungen unabdingbar. Auch wenn zwischen dem Datum der Prüfung für die Zertifikaterstellung und dem Eingang der Ware in der Apotheke ein längerer Zeitraum verstrichen ist, können über die Identitätsprüfung hinausgehende Kontrollen erforderlich sein.

## 8. Prüfung von Arzneimitteln als pharmazeutische Tätigkeit

- 49** Die Prüfung von Arzneimitteln ist eine pharmazeutische Tätigkeit (§ 1a Abs. 3) und darf gemäß § 3 Abs. 5 nur von einem Apotheker, Pharmazieingenieur oder Apothekerassistenten sowie unter Aufsicht eines Apothekers von pharmazeutischem Personal (§ 1a Abs. 2) ausgeführt werden. Allerdings darf sich dieses bei der Prüfung von dem in § 3 Abs. 5a Satz 1 genannten nichtpharmazeutischen Personal, d.h. von Apothekenhelfern, Apothekenfacharbeitern, pharmazeutisch-kaufmännischen Angestellten sowie PKA-Auszubildenden unterstützen lassen (§ 3 Abs. 5a Satz 2 Nr. 1).

## 9. Aufzeichnungspflichten

- 50** Die in der Apotheke nach § 6 durchgeführten Prüfungen sind zu dokumentieren (§ 6 Abs. 3 Satz 4 2. Halbsatz). Für die Dokumentation stehen Prüfprotokolle zur Verfügung. Sie können beim Deutschen Apotheker Verlag bezogen werden. Ein Prüfzertifikat, auf das im Prüfprotokoll Bezug genommen wird, muss als Anlage beigelegt werden, so dass sich eine vollständige Übersicht zu allen durchgeführten Prüfungen eines Arzneimittels ergibt. Dadurch ist sichergestellt, dass etwaige Fehler bei der Herstellung bzw. Prüfung vollständig zurückverfolgt werden können. Die Ablage des Prüfprotokolls kann elektronisch erfolgen, auch wenn die Identitätsprüfung auf Papier dokumentiert wurde. Allerdings muss die elektronische Archivierung in diesem Fall nicht nur innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können, sie muss darüber hinaus dem Prüfprotokoll des jeweiligen Ausgangsstoffs bzw. Arzneimittels eindeutig zuordenbar sein. Eine elektronische Signatur des Prüfzertifikats ist nicht erforderlich, da eine Namensnennung der freigebenden Person ausreicht und keine Unterschrift vorgeschrieben ist (vgl. Rdnr. 45).
- 51** Die Aufzeichnungen sind bis mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums des betreffenden Arzneimittels, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang aufzubewahren (vgl. § 22 Abs. 1 Satz 1). Nachträgliche Veränderungen oder Ergänzungen der Aufzeichnungen müssen erkennbar sein (vgl. § 22 Abs. 1 Satz 3).



Sofern die Aufzeichnungen auf Bild- oder Datenträgern erfolgen, muss sichergestellt sein, dass sie während der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können (vgl. § 22 Abs. 2). Nach § 22 Abs. 3 sind die Aufzeichnungen und Nachweise der zuständigen Behörde auf Verlangen vorzulegen. Damit soll sichergestellt werden, dass die ordnungsgemäße Dokumentation von Betriebsabläufen in der Apotheke überprüft werden kann.

## **Absatz 4**

### **Verweis auf das Medizinproduktegesetz**

In der Apotheke können nicht nur Arzneimittel hergestellt werden, sondern auch Medizinprodukte. So hat z.B. der Bundesgerichtshof entschieden, dass in einer Apotheke hergestellte Hyaluronsäure-Natrium-Fertigspritzen zur intraartikulären Anwendung bei Gelenkerkrankungen Medizinprodukte im Sinne des Medizinproduktegesetzes sind (BGH, Urt. v. 09.07.2009, PharmR 2010, 297). Dies gilt auch dann, wenn ihrer Herstellung eine Individualrezeptur zugrunde liegt; in diesem Fall handelt es sich bei den Spritzen um Sonderanfertigungen i. S. des § 3 Nr. 8 MPG. § 6 Abs. 4 stellt klar, dass dafür die Vorschriften des Medizinproduktegesetzes über die Herstellung, Sonderanfertigung und Eigenherstellung von Medizinprodukten maßgeblich sind.

52

### **Ahndung**

Wer als Apothekenleiter oder Angehöriger des pharmazeutischen Personals entgegen § 6 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittel nicht nach den Regeln des Arzneibuches herstellte oder prüfte, handelte nach § 34 Nr. 3a a.F. ordnungswidrig im Sinne des § 25 Abs. 2 ApoG. Mit der Vierten Änderungsverordnung wurde der entsprechende Bußgeldtatbestand aufgehoben. Die Aufhebung beruht jedoch nicht darauf, dass der Ordnungsgeber ein solches Handeln nicht als ahndungswürdig betrachtet hätte, sondern nur darauf, dass er davon ausging, ein solches Handeln sei bereits nach § 97 Abs. 2 Nr. 17 AMG bußgeldbewehrt (vgl. BR-Drs. 61/12 S. 64, zu Buchstabe e – Änderung von § 36 Nummer 3). Nach jener Bestimmung handelt ordnungswidrig, wer entgegen § 55 Abs. 8 Satz 1 AMG auch in Verbindung mit Satz 2 einen Stoff, ein Behältnis oder eine Umhüllung verwendet oder eine Darreichungsform anfertigt. § 55 Abs. 8 Satz 1 AMG bestimmt, dass bei der Herstellung von Arzneimitteln nur Stoffe und nur die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden dürfen, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen. Nun zählt allerdings § 4 Abs. 14 AMG nur die Freigabe, nicht aber auch die Prüfung eines Arzneimittels zu dessen Herstellung. Da jedoch die (analytische oder organolep-

53

tische) Prüfung der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel deren Freigabe vorauszugehen hat (vgl. §§ 7 Abs. 1c Satz 3, Abs. 2, 8 Abs. 4) und die Freigabe wiederum vom Herstellungsbegriff des Arzneimittelgesetzes erfasst wird (vgl. § 4 Abs. 14 AMG), könnte eine freigaberelevante Prüfung noch als vom Herstellungsbegriff des § 55 Abs. 8 Satz 1 AMG erfasst angesehen werden. Dass sie vom Herstellungsbegriff des § 13 Abs. 1 AMG nicht erfasst wird, zeigt sich nämlich daran, dass § 13 Abs. 1 Satz 3 für sie die „entsprechende“ Anwendung des § 13 Abs. 1 Satz 1 AMG anordnet, was nicht erforderlich wäre, wenn sie ohnehin vom Herstellungsbegriff des § 13 Abs. 1 AMG erfasst sei. Da es aber nicht allein um die Anwendung des § 55 Abs. 8 Satz 1 AMG geht, sondern darum, ob der Ordnungswidrigkeitentatbestand des § 97 Abs. 2 Nr. 17 AMG erfüllt ist, steht einer solchen erweiternden Auslegung des arzneimittelrechtlichen Herstellungsbegriffs Art. 103 Abs. 2 GG entgegen (vgl. auch § 7 Rdnr. 86 und § 8 Rdnr. 53). Eine Ordnungswidrigkeit nach § 97 Abs. 2 Nr. 17 AMG liegt daher nur dann vor, wenn die Herstellung unter Missachtung anerkannter pharmazeutischer Regeln erfolgt. Ist die Herstellung dagegen ordnungsgemäß erfolgt und (nur) die nach § 6 ebenfalls gebotene Prüfung der hergestellten Arzneimittel versäumt worden oder ist die Prüfung als solche nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgt, liegt infolge des Analogieverbots im Straf- und Ordnungswidrigkeitenrechts (vgl. Art. 103 Abs. 2 GG und § 3 OWiG) eine Ordnungswidrigkeit nicht vor.

- 54** Ordnungswidrig handelt allerdings auch, wer als Apothekenleiter oder Angehöriger des pharmazeutischen Personals vorsätzlich oder fahrlässig Aufzeichnungen, Bescheinigungen oder Nachweise nicht entsprechend § 22 Abs. 1 Satz 1 aufbewahrt oder entgegen § 22 Abs. 1 Satz 2 oder 3 Aufzeichnungen, Bescheinigungen oder Nachweise unkenntlich macht oder Veränderungen vornimmt (§ 36 Nr. 3j). Da über die in der Apotheke durchgeführten Prüfungen der Arzneimittel Aufzeichnungen zu machen sind (§ 6 Abs. 3 Satz 4) und sowohl diese Aufzeichnungen als auch die Prüfzertifikate nach § 6 Abs. 3 Satz 2 gemäß § 22 Abs. 1 Satz 1 vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfallsdatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang aufzubewahren sind, der ursprüngliche Inhalt einer Eintragung nicht unkenntlich gemacht werden darf (§ 22 Abs. 1 Satz 2) und keine Veränderungen vorgenommen werden dürfen, die nicht erkennen lassen, ob sie bei oder nach der ursprünglichen Eintragung vorgenommen worden sind (§ 22 Abs. 1 Satz 3), erfüllt derjenige den Tatbestand des § 36 Nr. 3j, der den genannten Aufzeichnungs- und Aufbewahrungspflichten nicht nachkommt, die Aufzeichnungen oder Bescheinigungen unkenntlich macht oder nicht erkennbare Veränderungen an diesen vornimmt. Der Apothekenleiter, der – aus welchen Gründen auch immer – keine Aufzeichnungen über die in seiner Apotheke nach § 6 durchgeführten Prüfungen oder die entsprechenden Prüfzertifikate über außerhalb seiner Apotheke erfolgte Prüfungen vorlegen kann, riskiert daher einen Bußgeldbescheid nach § 97 Abs. 3 AMG.