

# Über die Zulässigkeit der Teilung von Arzneiformen im Zuge der Verblisterung

Bewertung anlässlich der Änderung der  
Apothekenbetriebsordnung

**Dr. rer. nat. Thomas Wellenhofer  
RA Veith Rössger**



Institut für patientenindividuelle Versorgung

**Freilassing, Februar 2014**

**Welche Arzneien müssen bei der Teilung auf ihre Haltbarkeit hin untersucht werden?**

In der neuen ApBetrO [BMG, 2012] findet sich im §34 die Forderung, im Qualitätssystem der Apotheke festzulegen „in welchen Ausnahmefällen einer schriftlichen ärztlichen Anforderung über eine vor dem Stellen oder Verblistern vorzunehmende Teilung von Tabletten, soweit ansonsten die Versorgung nicht gesichert werden kann und bei nachgewiesener Validierung der Stabilität ihrer Qualität über den Haltbarkeitszeitraum des Blisters oder des wiederverwendbaren Behältnisses gegebenenfalls gefolgt werden kann, obwohl das nachträgliche Verändern des Fertigarzneimittels grundsätzlich verhindert werden sollte.“

Die Vorgaben der Politik gehen konform mit früher in Fachkreisen geäußerten Forderungen [Riesenberger, 2007; Schmidt et al., 2008]. Die Resonanz auf die neue Regelung ist unterschiedlich. Der Bundesverband Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer (BPAV) sieht als Konsequenz, dass „zukünftig das Teilen nur dann pharmazeutisch korrekt möglich sein [wird], wenn zur sofortigen Verwendung manuell geteilt und die Reststücke verworfen werden.“ [BPAV, 2012]. Die Ärztezeitung sieht die neue Regelung noch kritischer und meint, „dass Ärzte entweder auf die Verordnung geteilter Tabletten verzichten müssen – oder aber die Heime auf die Rationalisierungseffekte der Verblisterung.“ [Ärztezeitung vom 16.04.2012].

Für den pharmazeutischen Alltag sind diese pauschalen Bewertungen wenig hilfreich. Es gilt vielmehr, die Möglichkeiten der pharmazeutisch korrekten und rechtlich der neuen ApBetrO entsprechenden Versorgung der Patienten mit geteilten Arzneimitteln bezogen auf konkret vorliegende Arzneimittel zu betrachten. Dies ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

## Juristische Forderungen

In der Apothekenbetriebsordnung finden sich allerdings keine Normen, die ein Verbot oder aber konkret Zulässigkeitsvoraussetzungen der Teilung von Arzneiformen formulieren.

### 1. Grundsätzliche Zulässigkeit der Teilung von Arzneimitteln

Die zu Anfang zitierte Norm des § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO enthält keine konkreten Bestimmungen zur Teilung von Arzneimitteln an sich, sondern regelt lediglich das Erfordernis, im Rahmen des Qualitätsmanagementsystem Festlegungen zur Entscheidung über eine ausnahmsweise durchzuführenden Teilung von Tabletten bei Stellen oder Verblistern derselben zu treffen.

Es stellt sich also schon die Frage, ob ohne konkrete Regelung die Teilung von Arzneimitteln überhaupt zulässig sein soll.

Grundsätzlich dürfte von einer solchen Zulässigkeit auszugehen sein:

Denknotwendig werden Festlegungen zur Entscheidung über eine Teilung von Tabletten im Qualitätsmanagementsystem der Apotheke, wie in § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO beschrieben, nur erforderlich, wenn entsprechende Entscheidungsmöglichkeiten bestehen, mithin die Teilung als solche als zulässig angesehen wird.

Dieser Schluss wird auch durch die Betrachtung des Wortlauts des § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO bestätigt. Nach dem Willen des Gesetzgebers sollen Fertigarzneimittel bei Stellen oder Verblistern „grundsätzlich“ nicht verändert werden. Da jedoch „grundsätzlich“ im juristischen Sprachgebrauch so viel wie „im Regelfall“ bedeutet, kann davon ausgegangen werden, dass in Einzelfällen ausnahmsweise Veränderungen, also gegebenenfalls auch die Teilung, von Fertigarzneimitteln zulässig sein sollen.

Diese ausnahmsweise Zulässigkeit der Veränderung von Fertigarzneimitteln, lässt sich auch der Amtlichen Begründung des Bundestags zur 4. Apothekenbetriebsordnung-Änderungsverordnung vom 5.6.2012 entnehmen. Darin heißt es zu § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO:

*„Die Entscheidung (Nummer 3), ob Tabletten gegebenenfalls geteilt werden dürfen, ist von verschiedenen Faktoren abhängig zu machen. Eine Teilung von Tabletten kann nur infrage kommen, wenn eine tatsächliche Bruchrille (und nicht etwa eine Schmuckkerbe) vorhanden ist und diese laut Angabe in der Packungsbeilage einer Teilbarkeit im Sinne der Dosierung dient. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Teilbarkeit nur auf die unmittelbare Einnahme nach der Teilung beziehen und keine Qualitätsaussagen zur Dauer einer möglichen Zwischenlagerung (u. a. auch im Blister) der geteilten Tabletten enthalten. Insofern muss diese in der Apotheke erfolgen. Im Übrigen sollte die Entscheidung, ob Tabletten geteilt werden dürfen, auch davon abhängig gemacht werden, ob die gewünschte Dosierung als Fertigarzneimittel nicht bereits verfügbar ist.“*

Hieraus wird deutlich, dass auch der Gesetzgeber ausdrücklich von einer Zulässigkeit der Teilung von Tabletten ausging, sofern bestimmte Voraussetzungen vorliegen.

### 2. Voraussetzungen der Zulässigkeit der Teilung von Arzneimitteln

Welche Voraussetzungen dies sind, ergibt sich, wie bereits oben dargestellt, aus den Regelungen der Apothekenbetriebsordnung selbst nicht.

Allerdings kann der Apotheker eine Entscheidung über eine ausnahmsweise Tablettenteilung treffen, deren Grundlagen er dann wiederum im Rahmen des Qualitätsmanagements festzuhalten hat, sofern bestimmte Grundvoraussetzungen vorliegen.

Zu beachten in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass die vom Gesetzgeber in § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO gewählte Formulierung für sich betrachtet nur Voraussetzungen benennt, unter denen Festlegungen im Qualitätsmanagementsystem zur Entscheidung des Apothekers, ob Tabletten geteilt werden oder nicht, zu treffen sind. Diese dem Wortlaut des § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO zu entnehmenden Voraussetzungen lauten:

- schriftliche ärztliche Anforderung der Teilung
- keine anderweitige Sicherung der Patientenversorgung
- Nachweis der Validierung der Stabilität der Qualität der geteilten Tabletten über den Haltbarkeitszeitraum des Abgabebehältnisses

Im Folgenden soll kurz auf die genannten Voraussetzungen im Einzelnen eingegangen werden.

a) Die Voraussetzung der schriftlichen ärztlichen Anforderung der Teilung erklärt sich von selbst.

b) Mit der Voraussetzung, dass keine anderweitige Sicherung der Patientenversorgung gegeben ist, ist gemeint, dass die Versorgung des Patienten mit dem entsprechenden Wirkstoff in einer für ihn zielführenden Dosierung **und** Galenik nicht möglich ist. Sollte also vom betreffenden Molekül eine andere Darreichungsform mit ausreichend entsprechenden Eigenschaften erhältlich sein, müsste gemäß der neuen ApBetrO auf diese ausgewichen werden. Eine Teilung wäre unzulässig.

c) Als weitere Voraussetzung findet sich ohne jegliche Relativierung die Forderung, dass die Teilung bei „nachgewiesener Validierung der Stabilität ihrer Qualität“ erfolgen muss. Die Nachhaltigkeit der Qualität des Arzneimittels - ausgehend von der ungeteilten Form - ist also der Maßstab, den der Gesetzgeber anlegt. Dies müsste die betroffene Apotheke durch „Validierung“ nachweisen. Letzterer Begriff ist somit zu klären, wobei die Suche nach einer juristisch zielführenden Definition im Bereich des Pharmarechts zur AMWHV § 2 (16) [BMG, 2001] führt, in der zu lesen steht: „...Validierung [ist] das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht“.

Neben der Frage, was im konkreten Fall unter Validierung zu verstehen ist, stellt sich die Frage was „validiert“, also nachgewiesen werden muss. Bei Beantwortung dieser Frage hilft die Apothekenbetriebsordnung nur bedingt weiter. Offenbar war sich der Gesetzgeber darüber selbst im Unklaren, Anhaltspunkte oder Hinweise zu dem Inhalt der Nachweispflicht lassen sich nicht finden. Vielmehr ergibt sich aus den Gesetzesbegründungen von Bundestag und Bundesrat lediglich, dass dem Gesetzgeber bekannt ist, dass dem Apotheker auch von dem Hersteller der Arzneimittel keine ausreichenden Daten zur Auswirkung einer Teilung des jeweiligen Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Mangels konkreter Bestimmungen muss versucht werden, die Anforderungen an den Nachweis der Validierung einzugrenzen.

Die Formulierung „Stabilität ihrer Qualität“ meint wohl die Kriterien, die ein Arzneimittel vor dem Erreichen seines Verfallsdatums erfüllen muss, kurz ausgedrückt seine Haltbarkeit. Diese müssen solange erfüllt sein, wie das Arzneimittel angewendet werden darf („über den Haltbarkeitszeitraum des Blisters“).

Wir haben somit mehrere Kriterien, die für den Fall einer unausweichlichen Teilung nachweisbar erfüllt sein müssen:

- Einheitlichkeit der Dosierung
- Haltbarkeit der Darreichung chemisch und physikalisch
- Erhalt der Freisetzungseigenschaften

Fehlt es an diesen Kriterien oder ist der geforderte Nachweis nicht möglich, wäre eine Teilung unzulässig.

Gerade im Hinblick auf die bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Anforderungen an die Validierung ist es fraglich, wie in der Praxis rechtssicher die Voraussetzung „nachgewiesener Validierung der Stabilität ihrer Qualität“ erfüllt werden kann.

### 3. Fazit

Im pharmazeutischen Alltag bleiben hinsichtlich der Versorgung von Patienten mit geteilten Arzneimitteln auch unter Berücksichtigung der neuen ApBetrO Fragen offen. Die neue ApBetrO spricht zwar den Problembereich der Teilung von Arzneimitteln an, regelt ihn jedoch nur unzureichend.

Erst wenn die in § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO erwähnten drei Grundvoraussetzungen - schriftliche ärztliche Anforderung, keine anderweitige Sicherung der Patientenversorgung, Nachweis der Validierung der Stabilität der Qualität – kumulativ erfüllt sind, dürfte der Apotheker überhaupt gemäß § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO eine Entscheidung darüber treffen, ob er der schriftlichen ärztlichen Anforderung der ausnahmsweisen Teilung von Tabletten nachkommt.

Gerade im Hinblick auf die offenbar gewünschte Grundvoraussetzung einer Teilung von Tabletten, die „nachgewiesener Validierung der Stabilität der Qualität geteilter Tabletten über den Haltbarkeitszeitraum des Abgabeverhältnisses“ fehlt es an einer Konkretisierung, wie dieser Nachweis geführt werden soll. Die hieraus resultierenden Unsicherheiten gehen zulasten des Apothekers, der letztendlich zu entscheiden hat, ob und inwieweit er einer schriftlichen ärztlichen Anordnung Folge leisten soll.

Damit stellt sich § 34 Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO als eine gesetzliche Regelung dar, die zu einem Teil indirekt in die Therapiehoheit des Arztes eingreift. Welches der damit in Konflikt stehenden Rechtsgüter als das höherwertige einzustufen sein wird, ist im aktuell vorliegenden Entwurf nicht abschätzbar, Konfliktsituationen in dieser Hinsicht dürften aber vorprogrammiert sein.

In diesem Zusammenhang bleibt abzuwarten, ob hier durch den Gesetzgeber, die Rechtsprechung oder die Verwaltungspraxis Klarstellungen erfolgen. Bis auf weiteres sollte für alle Beteiligten daher wesentlich sein, dass Problempunkte im Sinne einer optimalen Versorgung des betroffenen Patienten gelöst werden.

## Pharmazeutische Betrachtung

Im Kammerrundschreiben der Bayerischen Landesapothekenkammer vom März 2013 findet sich in Bezug auf die pharmazeutische Bewertung der Problematik eine Auflistung mit etlichen Faktoren, die im Weiteren einzeln beleuchtet werden sollen.

## Versorgungsalternativen

Als alternative Arzneiformen für die betroffenen Moleküle kommen aufgrund der meist niedrigen Dosierung (andernfalls müsste man ja nicht teilen) in aller Regel nur Liquida in Frage. Diese lassen sich naturgegebenmaßen flexibler dosieren als feste Arzneipresslinge. Andere Formen sind kaum zielführend, da sie erheblichen Zusatzaufwand erfordern (Parenteralia), in ihren pharmakokinetischen Möglichkeiten nicht vergleichbar sind (Topika, inhalative AM) oder / und im Verhältnis zu erheblichen Therapieverteuerungen führen würden (Parenteralia, Inhalationen, Sonderformen)[ABDA-DB, 2012].

Betrachtet man die häufig zu teilenden Medikamente, so sind jedoch bei Weitem nicht alle in flüssiger Form (Tropfen, Suspension oder Saft; Sprays scheiden wegen ihrer fehlenden freien Dosierbarkeit aus) erhältlich (siehe Tabelle 1). Zudem stellt sich sofort das Problem der vergleichbaren Versorgung: Freisetzung und Resorption weisen zwischen Tabletten und Liquida zwangsweise erhebliche Unterschiede auf [vgl. Schöffling, 2009].

## Qualitätserhalt geteilter Formen

Unter pharmazeutischem Blickwinkel reduziert sich die Fragestellung darauf, ob eine Teilung Einfluss auf die Qualität des jeweils betrachteten Arzneimittels hat und falls ja, ob die Veränderung der Qualität relevant oder vernachlässigbar ist. Zudem sind Abläufe zu definieren, unter denen die genannten Qualitäten aufrechterhalten werden können. Somit gilt es zu klären, welche Arzneimittel überhaupt teilbar sind und welche Auswirkung die Teilung jeweils auf die Oberfläche und der daraus resultierenden Modifikation der Abbaugeschwindigkeit (Verfall) hat. Daraus und mit Hilfe vorliegender Haltbarkeitsuntersuchungen lässt sich über Zulässigkeit oder Unzulässigkeit, die jeweilige Arzneiform zu teilen, eine Entscheidung fällen.

## Dosierungsgenauigkeit

Zur Frage der Dosierungsgenauigkeit geteilter Formen gibt das Europäische Arzneibuch rechtsverbindlich Auskunft. Zur Sicherstellung der Einhaltung der beabsichtigten Dosierung ist für die geteilte Form die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse durchzuführen [EUAB7, Monografie Tabletten; 2011]. Wichtig ist dabei zudem die Feststellung des Arzneibuches: "Jede zugelassene Dosis muss die ... Prüfung durchlaufen." Dies bedeutet juristisch, dass für jedes zu teilende Arzneimittel diese Prüfung durchgeführt werden muss, eine im Hinblick auf bekannte Probleme bei Teilungsvorgängen auch pharmazeutisch nachvollziehbare Forderung [siehe Quinzler 2006, Verrue 2011].

## Arzneiform

Betroffen von der Regelung sind die festen oralen Dauermedikamente. Sie lassen sich zur Betrachtung dieser Fragestellung idealerweise in zwei Gruppen unterteilen: Umhüllte Formen inklusive Ocas-Systeme einerseits sowie reine Tabletten, mups-Formulierungen und unumhüllte Matrixformulierungen andererseits.

*Arzneiformen mit äußerer Hülle (Coating)*

Überzüge jedweder Art über feste Arzneiformen werden aus den unterschiedlichsten Gründen vorgenommen (Geschmack, Schleimhautschutz, Freisetzungänderung, usw.) [List, 1985]. Es muss – sofern der Hersteller nichts anderes kundtut – davon ausgegangen werden, dass jedes Coating auch Einfluss auf die Pharmakokinetik des Wirkstoffes hat. Dieser Einfluss ist in aller Regel hemmend auf die Abbaugeschwindigkeit, da der Kapselüberzug, der Film oder die Drageehülle die Diffusion potentieller reaktiver Partner wie Sauerstoff oder Wasser verringert und Aktivatoren wie Licht hemmt [List, 1985; Schöffling, 2009]. Ein Zerstören dieses Coatings durch Bruch (Teilung) verändert damit das Reaktionsverhalten grundsätzlich. Die Zulässigkeit der Halbierung muss daher entsprechend der gesetzlichen Forderung mit einer detaillierten auf das Präparat bezogenen Untersuchung geklärt werden.

*Arzneiformen ohne Coating (Tabletten)*

Völlig anders stellt sich die Situation bei Tabletten dar. Diese monolithischen Presslinge ohne Umhüllung verändern bei Teilung weder ihre Durchlässigkeit gegenüber Agentien noch ihr Verhalten in Bezug auf Aktivatoren. Der einzige ihre Reaktivität beeinflussende Faktor ist die relative Vergrößerung ihrer Oberfläche durch die Teilung. Wie ist diese quantifizierbar? Da gemäß der Ergebnisse früherer Untersuchungen [Wellenhofer, 2009, 2010] die notwendigen Teilungen nahezu ausschließlich Halbierungen sind, wird im Folgenden nur auf diese – relevante – Form der Teilung eingegangen.

**Oberflächenänderung**

Die verbleibende Frage zur Klärung der Zulässigkeit von Tabletten zur Teilung ist damit die der Vergrößerung der jeweiligen Oberfläche und der daraus resultierenden möglichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit eventueller Abbauprozesse.

Die Oberfläche einer Tablette ist von ihrer Form abhängig. Neben der klassischen Zylinderform – als Variante auch facettiert oder gewölbt – findet man ovale, drei- oder viereckige, herzförmige oder auch stäbchenartige Tabletten [Schöffling, 2009; Identa 2009]. Die Mehrzahl der nicht-gecoateten Tabletten ist jedoch zylindrisch, oval oder stäbchenförmig. Unter der im Praxisalltag selbstverständlichen Voraussetzung, dass eine Halbierung entlang sich anbietender Bruchrillen oder zumindest mit dem Ziel eines leichten Bruches durchgeführt wird, lässt sich folgende idealisierte Berechnung aufstellen:

Die Oberfläche einer zylindrischen Tablette erhöht sich bei der Halbierung um den Faktor Durchmesser x Höhe x 2. Das Verhältnis der Gesamtoberflächen entspricht damit der folgenden Formel:

$$\frac{2 \times \text{Oberfläche}_{\text{halbiert}}}{\text{Oberfläche}_{\text{ungeteilt}}} = \frac{(0,25\varnothing^2\pi + 0,5\varnothing\pi h + \varnothing h) \times 2}{0,5\varnothing^2\pi + \varnothing\pi h}$$

Mit  $\varnothing$  = Tablettendurchmesser und h = der Tablettendicke. Nach Umformungen und Kürzungen ergibt sich folgender Term:

$$\frac{2 \times \text{Oberfläche}_{\text{halbiert}}}{\text{Oberfläche}_{\text{ungeteilt}}} = 1 + \frac{2h}{0,5\pi\varnothing + h\pi}$$

Das Gesamtergebnis liegt somit stets unter 2, da der Nenner des Bruches mit  $h + \pi h$  stets größer ist als der Zähler.

Ein realistischer Wert ergibt sich aus den zu findenden  $\varnothing$  zu h – Verhältnissen üblicher Tabletten. Dabei liegt h im Schnitt bei  $0,467\varnothing$  [Berechnung nach Unterlagen von HD Medi, 2011]:



$$\frac{2 \times \text{Oberfläche}_{\text{halbiert}}}{\text{Oberfläche}_{\text{ungeteilt}}} = 1 + \frac{2 \times 0,467\phi}{0,5\pi\phi + 0,467\phi\pi} \approx 1 + \frac{1}{\pi} \approx 1,32$$

Soweit keine Bruchrillen vorliegen, erhöht sich die Oberfläche bei der Halbierung von Tabletten also schlimmstenfalls um 32%.

Beim Vorliegen von Bruchrillen ergeben sich Oberflächensteigerungen von etwa der Hälfte, also rund 16%.

### Reaktionsänderung

Bekanntermaßen ist die Geschwindigkeit einer Reaktion unter anderem abhängig von der Oberfläche des Reagens. Die Reaktionsgeschwindigkeit steigt dabei proportional zum hier als Phasengrenzfläche bezeichneten Maß für die aktive Oberfläche [Emig & Klemm, 2005]. Dies bedeutet, dass monolithische Arzneiformen ohne Coating durch Halbierung eine um maximal 32% erhöhte Abbaugeschwindigkeit ihres Wirkstoffes aufweisen, soweit sämtliche weiteren äußeren Einflüsse konstant bleiben.

### Pharmakokinetische Betrachtung

Des Weiteren stellt sich die Frage, welchen Einfluss die Teilung des Arzneimittels auf die Pharmakokinetik der Einzel-Dosis ausübt. Gemäß dem Fickschen Diffusionsgesetz [Emig & Klemm, 2005] sollte eine um 16-32% erhöhte Oberfläche auch eine entsprechende Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit zur Folge haben. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass der Patient ja nur die halbe Dosierung erhalten soll und diese damit auch nur die Hälfte des Pressling-Volumens benötigt.

Unter den oben bereits erläuterten Tabletteneigenschaften ergibt sich damit eine Abhängigkeit der Durchmesserhältnisse:

$$\phi_{\text{Dos}1/2} = \frac{\phi_{\text{Dos}}}{\sqrt[3]{2}}$$

Berechnet man daraus das Verhältnis zwischen 2 x Oberfläche<sub>Dosis 1/2</sub> zu Oberfläche<sub>Dosis</sub>, so erhält man einen Wert von näherungsweise 1,26.

Stünde also eine ganze Tablette mit der halben Dosierung zur Verfügung, so hätte diese eine im Vergleich etwa 26% größere Oberfläche, ein Wert, der sich recht genau zwischen den Oberflächenvergrößerungen bei Halbierung mit (16%) und ohne (32%) Bruchrille befindet.

Die Oberflächenveränderung spielt damit unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten eine zwar nennenswerte – jedoch unvermeidbare – Rolle. Die vom Gesetzgeber implementierte bevorzugte Abgabe einer alternativen Darreichungsform ist zumindest in Bezug auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hier mit erheblich größeren Unterschieden belastet als die Teilung.

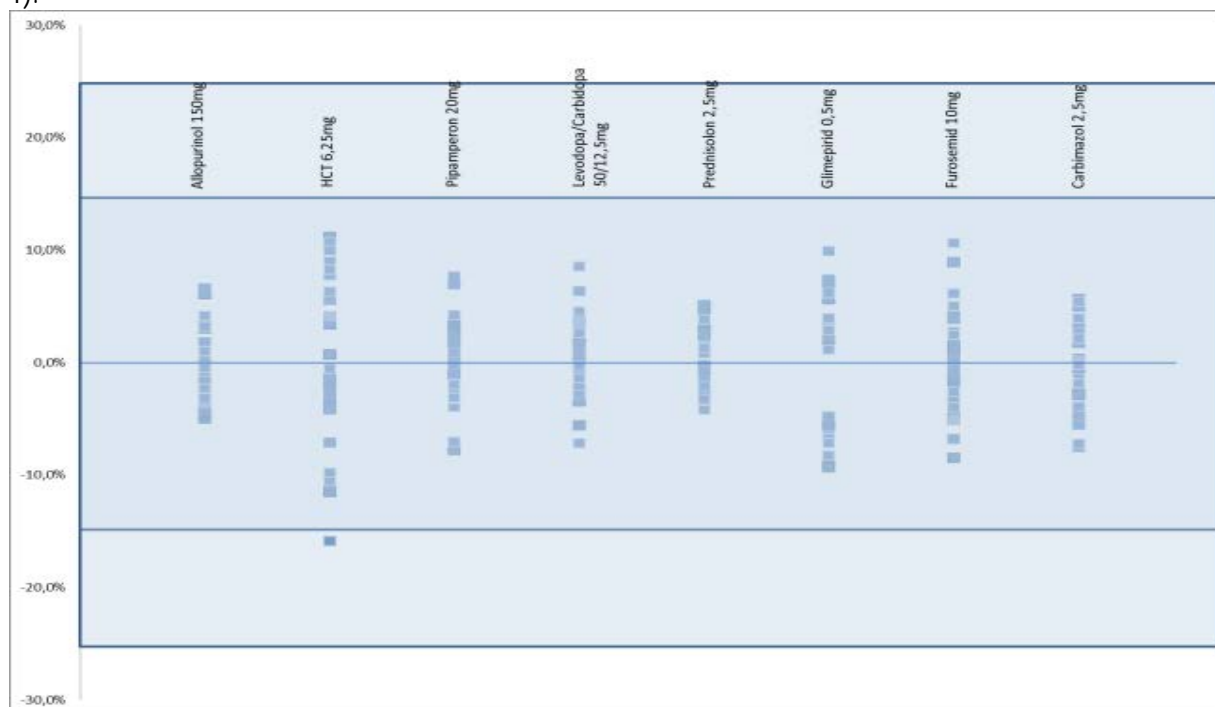
Zudem ist bei der Betrachtung zu berücksichtigen, dass Dauermedikationen mit Dosierungen im nicht handelsüblichen Bereich stets unter individueller intensiver Dosisfindung mit enger ärztlicher Begleitung stattfinden [vgl auch Quinzler & Haefeli, 2006], was bedeutet, dass damit die Freisetzungsdifferenzen durch die engmaschige wirkungsbezogene Kontrolle mit entsprechenden Anpassungen egalisiert werden können.



## Analytische Untersuchungen

### Dosierungsexaktheit der Teilung

Jede Art der Teilung erhöht theoretisch die Gefahr einer ungleichmäßigen Größenverteilung der Bruchhälften und damit einer schwankenden Dosierung. Aus diesem Grund findet sich im Arzneibuch eine konkrete Anforderung in Bezug auf diese Dosierungsexaktheit: Gemäß der geltenden Arzneibuchmonographie für Tabletten im EuAB [2011] sind Tabletten dann zur Teilung geeignet, wenn die Bruchteile einer definierten Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse entsprechen (Prüfung 2.9.5). Daher wurden von uns die typischen notwendigen Teilungen Produkte verschiedener Hersteller auf die Entsprechung dieser Forderung hin untersucht. Die Untersuchung erfolgte mittels Analysenwaage mit einer Ablesegenauigkeit von 0,1mg PCE Typ AB 200 und wurde exakt nach den Vorgaben des EuAB 7 (S. 374) vorgenommen. Das Ergebnis: Für jede der 20 untersuchten Dosierungen existiert mindestens ein Produkt im deutschen Markt, das die Forderung des EuAB vollumfänglich erfüllt (siehe Diagramm 1).



Diag.1: Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach EuAB der acht häufigsten zu teilenden Dosierungen. Für sämtliche untersuchten Dosierungen (auch die nicht dargestellten) fanden sich ein oder mehrere Generika, die den Anforderungen entsprachen. Dargestellt ist die prozentuale Abweichung der einzelnen Bruchteile vom Mittelwert der Masse.

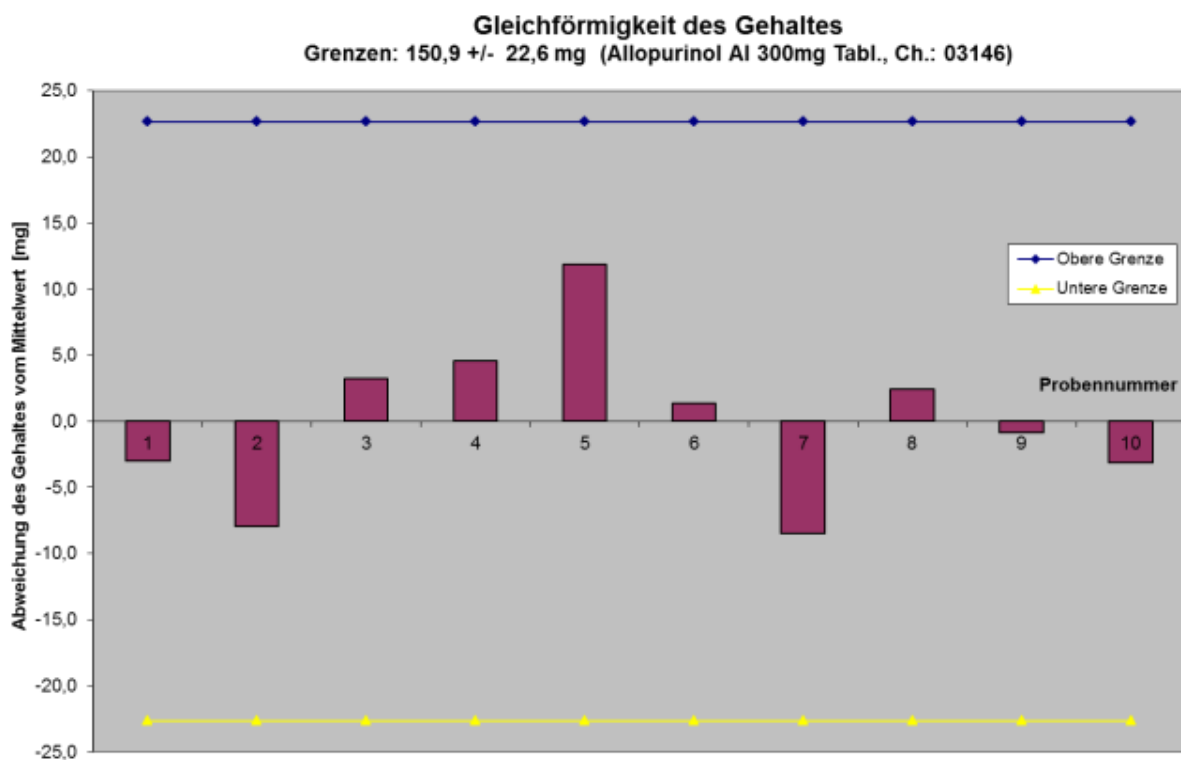
### Gleichförmigkeit des Gehaltes

Die Herleitung der Teilungszulässigkeit ungecoateter Formen nach Nachweis der Gleichförmigkeit der Masse ist ein logischer, zulässiger und ausreichender Analogschluss. Dennoch wollten wir auch durch Analyse der Gleichförmigkeit des Gehaltes die Stichhaltigkeit der Forderung nach EuAB7 überprüfen. Für diese Gegenprobe wählten wir die am häufigsten betroffene Moleküldosierung aus: Allopurinol 150mg eines Generikaherstellers.

Für die Untersuchung wurden nach der Entblisterung aus dem Primärpackmittel zehn Tabletten zufällig entnommen und mittels Blisterautomat JV280 im Unit-Dose-Verfahren in Blistersachets eingeschweißt. Die Sachets wurden anschließend über 14 Tage entsprechend der Arzneibuch-Vorschriften (max 25°C,

max 60% rel. Feuchte) in einer Blisterbox (Sekundärverpackung) gelagert, um die maximale Belastung der geteilten Allopurinoltabletten optimal zu simulieren. Die Gehaltsbestimmung wurde mittels HPLC umgesetzt. Sämtliche Schritte der Untersuchung erfolgten damit gemäß den Arzneibuchvorgaben (Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen Kap. 2.9.6, Flüssigkeitschromatographie Kap 2.2.29 sowie Monographie Allopurinol Kap. 7.0/0576). Für die Analytik wurden eingesetzt: HPLC-Pumpe Merck-Hitachi L-6200 mit Aufgabenventil Rheodyne 7125 und einem Detektor Shimadzu SPD-6 bei 230nm. Als Säule diente eine Merck LiChrospher 100 RP-18e mit 250x4mm. Die Untersuchungsmethode ergab eine lineare Regression von  $R=0,9956$ .

Auch hier zeigte sich, dass die geteilten Formen in Bezug auf ihren Gehalt vollumfänglich den Anforderungen nach EuAB 7 entsprechen. Der Gehalt wurde mit 150,9mg im Mittel bestimmt, alle Einzelgehalte lagen innerhalb der definierten Maximalgrenzen des Arzneibuches.



Diag.2: Gehaltsbestimmung von durch Teilung erhaltenen Allopurinol-Einheiten mit einem Nennwert von 150mg nach 14tägiger Lagerung in Blistersachets. Die Untersuchung erfolgte arzneibuchkonform mittels HPLC.

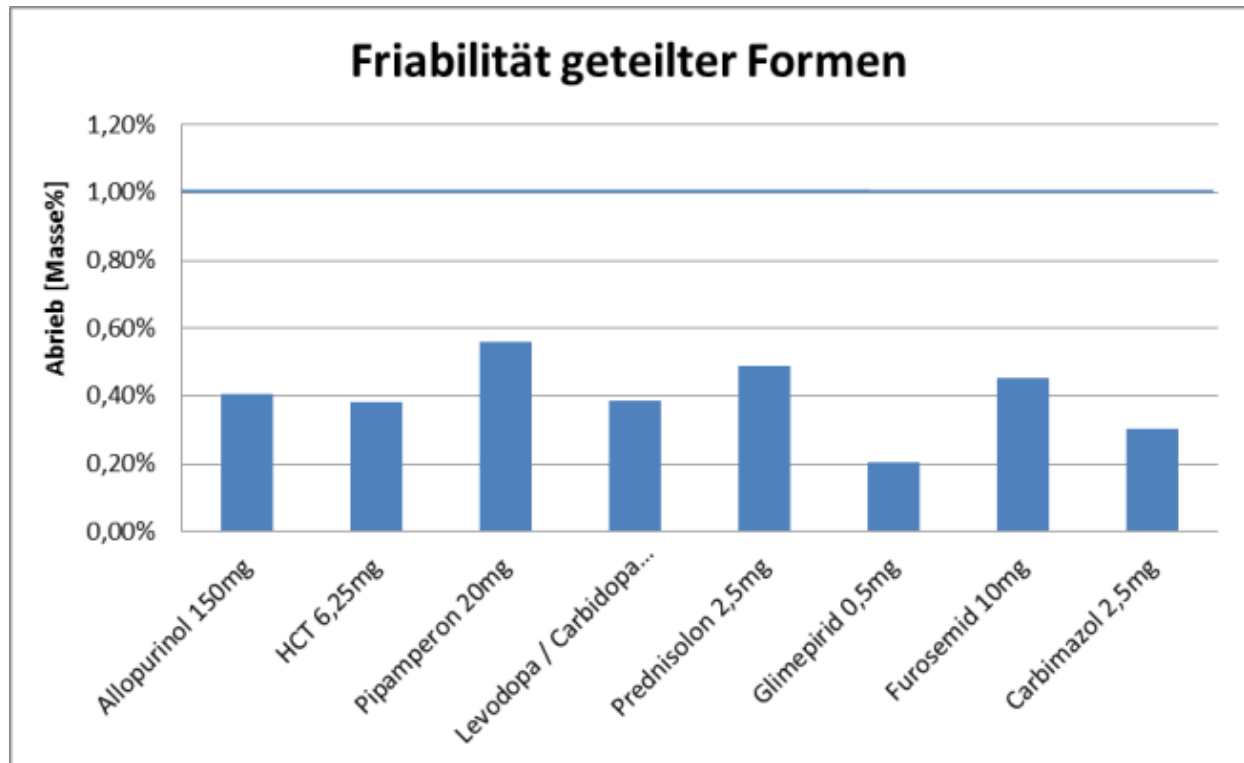
### Untersuchung der mechanischen Haltbarkeit

Die vorstehend aufgeführten Berechnungen und Überlegungen sind nur dann zielführend, wenn sich die Oberfläche der geteilten Formen nicht weiter verändert, sprich: Die geteilten Arzneien müssen formstabil im Hinblick auf Bruchfestigkeit und Friabilität bleiben. Dies wurde ebenfalls von uns untersucht. Die Basis für die Analytik bildeten dabei die Anforderungen des EuAB 7. (Friabilität von nicht überzogenen Tabletten Kap. 2.9.7, Bruchfestigkeit von Tabletten Ka. 2.9.8). Als Geräte wurden ein ERWEKA Bruchfestigkeitsbestimmer Typ TBH125 und ein ERWEKA Friabilisator Typ TA100 eingesetzt.

Bei der Abriebuntersuchung neben der Einhaltung der Arzneibuchanforderungen wurde besonderes Augenmerk auf die Reaktion der geteilten Formen auf diesen mechanischen Stress gelegt. Alle

Einzeleinheiten wurden auf Risse hin untersucht. Es fand sich jedoch in keiner einzigen Dosierung eine beschädigte oder weiter zerbrochene Tablette.

Die Untersuchung der Bruchfestigkeit nach EuAB zeigte ein dazu kongruentes Resultat. Zwar schwankten die Kräfte in Abhängigkeit von der Belastungsrichtung (der ganzen wie auch der geteilten Formen) erheblich zwischen über 300N und als Minimum 22N. Jedoch sind diese Werte in jedem Falle geeignet, eine unversehrte Dosierung über den Zeitraum der Lagerung im Blistersachet zu gewährleisten. Das EuAB sieht übrigens keine verbindlichen Mindestwerte vor.



Diag.3: Prüfung auf Abriebfestigkeit nach EuAB der acht häufigsten zu teilenden Dosierungen. Sämtliche untersuchten geteilten Tabletten (auch die nicht dargestellten) entsprachen den Anforderungen. Dargestellt ist der prozentuale Abrieb (1%-Grenze nach AB blau markiert).

### Offene Fragestellungen

Während für die Mehrzahl aller nur durch Teilung erreichbaren Dosierungen zielführende und den neuen gesetzlichen Anforderungen entsprechende Arzneien existieren, sind für einige – vornehmlich gecoatete Produkte – weitere Untersuchungshürden zu nehmen. Diese betreffen neben den oben beschriebenen Punkten Dosierungsexaktheit und Haltbarkeit schwerpunktmäßig den Bereich Beibehaltung der Freisetzungseigenschaften.

Untersuchungen zu diesem Themenkomplex sind im Gange.

## Schlussfolgerung

Bei allen vorliegenden Untersuchungen zur Haltbarkeit von Arzneiformen in Blistern [ALIUD; 2011, Hexal; 2012, Novartis; 2012, Ratiopharm; 2009] lagern die Tabletten zunächst eine oder mehrere Wochen in den Kassetten der Blisterautomaten ein, bevor sie in die Sachets eingeschweißt werden. Dieser „Haltbarkeitspuffer“ von mindestens einer Woche kann somit auf die geteilten ungecoateten Formen übertragen werden. Jedoch muss dafür die Teilung der Tabletten unmittelbar aus dem Originalblister geschehen.

Ist die Haltbarkeit der Produkte für einen längeren Zeitraum definiert, lässt sich alternativ durch eine adäquate Reduktion der Resthaltbarkeit auf 75,8% (entsprechend  $1/\text{Faktor } 1,32\%$ ) auch die entsprechende halbierte Form benutzen.

Die Haltbarkeit geteilter Formen muss folglich automatisch gewährleistet sein, wenn alle folgenden Voraussetzungen zutreffen:

- Monolithische Arzneiform ohne Coating
- Erfolgte Freigabe inklusive Haltbarkeitsbewertung durch den Hersteller für die ungeteilte Form
- Teilung unmittelbar aus der Originalverpackung und direkte Überführung in den Verblistervorgang



Abb.1: Teilbare Arzneiformen. Die Färbung außen ist kein eindeutiger Beleg für ein Coating. Auch eine Zweifarbigkeit wie bei der zweiten Tablette von links – hier eine Tablette mit differenzierter Freisetzungskinetik auf Matrixbasis – ist kein Ausschlusskriterium.

Die Auswertung der nicht mit ganzen festen Arzneiformen ersetzbaren Arzneydosierungen von 1.000 Patienten einer früheren Untersuchung [Wellenhofer, 2010] ergibt, dass unter diesen Voraussetzungen bereits heute knapp dreiviertel (71,7%) aller durch geteilte Formen erreichbare Dosierungen von mindestens einem Hersteller die gesetzlichen Anforderungen der Zukunft erfüllen können. Es wird nun die Aufgabe der verblisternden Apotheken sein, die Gleichförmigkeit der Massen des jeweils in geteilter Form zu benutzenden Produktes zu prüfen und gegebenenfalls auf geeignete Generika umzustellen.

Dennoch darf die im Raum stehende Lösung des Problems nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Forderung der Apothekenbetriebsordnung eine erhebliche Anforderungsschieflage zwischen Herstellbetrieben, Apotheken und Pflegekräften darstellt, die im Folgenden erörtert werden soll.

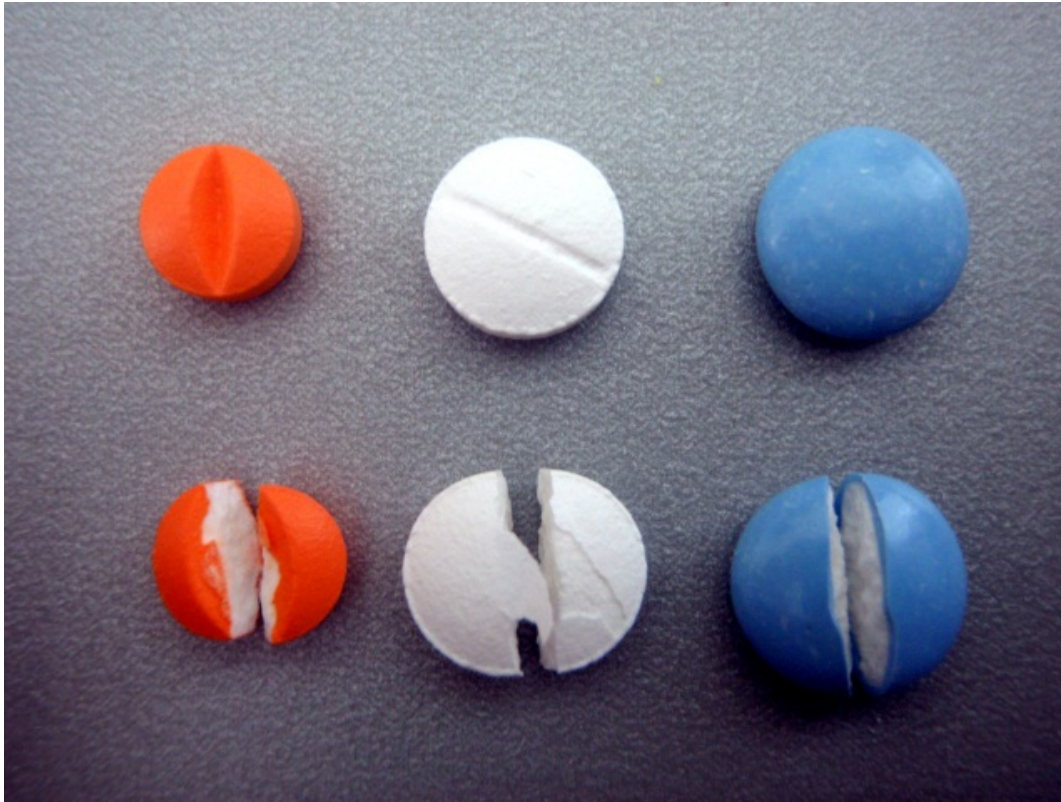


Abb.2: Nicht eindeutig teilbare Tablettenformen und deren Bruchfläche. Unterschiedliche Färbung zwischen Außenhülle und Kern kann ein deutlicher Beleg für ein haltbarkeitsveränderndes Coating sein. Wie das Beispiel in der Mitte zeigt, kann ein Film manchmal erst durch das Bruchverhalten (Abblättern) entlarvt werden.



## Diskussion

Die Neuregelung der Apothekenbetriebsordnung schließt auf den ersten Blick eine von verschiedenen Stellen angemahnte Lücke in der Sicherstellung der Arzneimittelqualität [Riesenberger, 2007; Schmidt et al., 2008]. Es ist sinnvoll und notwendig, für Medikamente eine für die Verabreichung adäquate Qualität einzufordern. Diesen Schritt ist der Gesetzgeber nun gegangen.

Leider wird hier - wie auch an anderer Stelle - ein essentieller, wenn nicht **der** zentrale Punkt in Bezug auf die Arzneiversorgung außer Acht gelassen: Die Qualität der Medikation, die im Körper des Patienten angelangt. Dies ist bei objektiver Betrachtung das alleinige Ziel, an dem sich alle beteiligten Dienstleister – vom Hersteller über Apotheke und Arzt bis hin zum Pflegepersonal (und auch den Kassen) – messen lassen müssen. Eine Forderung, wie sie letztlich der ApBetrO zugrunde liegt und auch von der ABDA und Behördenvertretern gerne formuliert wird, ist die, dass es nur eine für alle geltende pharmazeutische Qualität geben darf. Dies ist wichtig und richtig, doch darf die Beurteilung dieser „pharmazeutischen Qualität“ eben nicht mit dem Verlassen des Herstellergeländes oder der Lieferung von N-Packungen enden. Zu Recht weist der Bundesverband der klinik- und heimversorgenden Apotheker in seinem Positionspapier darauf hin, dass „das Stellen und Verblistern durch die Apotheke lediglich an die Stelle des ... Stellens und Verblisterns durch nicht-pharmazeutisches Personal in den Pflegeeinrichtungen [tritt].“ [BVKA, 2012]. Die letztlich entscheidende Qualität ist die der Versorgung des Patienten, und genau hier unterscheiden sich die gesetzlichen Gewichtungen erheblich. So dürfte für die Versorgung eines Patienten künftig:

- das Blisterzentrum mit Herstellbetrieb als Dienstleister der versorgenden Apotheke wie bisher ausnahmslos nicht teilen;
- die Apotheke, die Arzneimittel selbst stellt oder verblistert, Teilungen nach Nachweis der Aufrechterhaltung der Qualität im Ausnahmefall teilen;
- die Pflegekraft beim Stellen der Arzneimittel Teilungen ohne Einschränkung vornehmen.

Begründen lässt sich eine solche Unterscheidung auch juristisch nur mit Mühe (vgl. Cyran/Rotta §34 2.6, September 2012), im Hinblick auf die Unterschiede der Versorgungsqualität ist sie wohl kaum rechtfertigbar.

Ein weiterer Punkt:

Unzweifelhaft sinnhaftig ist die Forderung nach Einhaltung der gesetzlichen Qualität bis zum Zeitpunkt der Einnahme. Doch warum nur bei Stellung durch eine Apotheke? Auch in Heimen wird in der überwiegenden Mehrzahl für je eine Woche im Voraus gestellt, inklusive der geteilten Formen. Die Resthaltbarkeit eines Arzneimittels nach Teilung ist jedoch nicht abhängig vom Ort der Teilung, ebenso wenig von der Berufsbezeichnung des Teilenden. Auch können Pflegekräfte diese Resthaltbarkeit mit Sicherheit nicht besser bewerten als Pharmazeuten. Somit erschließt sich die Diskrepanz der Vorschriften durch den Gesetzgeber nicht.

Es stellen sich in dieser Thematik noch einige weitere Fragen:

Implementiert die Zulassung eines Arzneimittels mit dort genannter Teilbarkeit der Form auch eine Mindesthaltbarkeit der geteilten Arznei? Nein. Dabei wäre dies einerseits sinnvoll und entspräche andererseits den grundsätzlichen Anforderungen, da bei der allgemeinen Verwendung in Pflegeheimen (mit Zustimmung der Behörden) schon immer die Medikation im Voraus gestellt wird. Eine reguläre Mindesthaltbarkeit der Teilformen von einer Woche wäre zwingend, weil andernfalls die etwa 2,25 Millionen ambulant und stationär Gepflegten in Deutschland mit potentiell verfallener Medikation versorgt würden. Dieser Umstand ist bisher nicht in der Fachdiskussion zu finden, die Behörden sind jedoch spätestens mit dem Inkrafttreten der neuen ApBetrO gefordert, der tatsächlichen Nutzung

Molekül	Dosis	Anzahl Patienten	% aller AM	% geteilte	% Patienten	unter kleinster Dosis	Alternativen				
							ungeteilt fest?	flüssig?	Aufteilung?	ähnlich	Bemerkung
Allopurinol	150mg	24	0,3%	6,2%	1,6%						
Pipamperon	20mg	21	0,2%	5,5%	1,4%	ja		Saft			
Prednisolon	2,5mg	17	0,2%	4,4%	1,1%						
Amlodipin	2,5mg	16	0,2%	4,2%	1,0%	ja					
HCT	6,25mg	14	0,2%	3,6%	0,9%						
Mirtazapin	7,5mg	14	0,2%	3,6%	0,9%	ja		Lsg			
Melperon	12,5mg	13	0,1%	3,4%	0,8%	ja		Saft			
Metoprolol	25mg	11	0,1%	2,9%	0,7%	ja				als Succinat 23,75mg	
Levodopa/Benserazid	25/6,25mg	9	0,1%	2,3%	0,6%	ja					
Quetiapin	12,5mg	9	0,1%	2,3%	0,6%	ja					
Enaplus	5/12,5mg	8	0,1%	2,1%	0,5%				ja		
Nebivolol	2,5mg	8	0,1%	2,1%	0,5%	ja					
Metformin	425mg	7	0,1%	1,8%	0,5%	ja		Saft			
Carbimazol	2,5mg	6	0,1%	1,6%	0,4%	ja					
Lisipilus	10/6,25mg	6	0,1%	1,6%	0,4%						
Oxazepam	5mg	6	0,1%	1,6%	0,4%	ja					
Bromazepam	1,5mg	5	0,1%	1,3%	0,3%	ja					
Sertralin	25mg	5	0,1%	1,3%	0,3%	ja		Konzentrat			
Triamteren comp	25/12,5mg	5	0,1%	1,3%	0,3%	ja					
Furosemid	10mg	4	0,0%	1,0%	0,3%	ja					
Glimepirid	0,5mg	4	0,0%	1,0%	0,3%	ja					
Lorazepam	0,25mg	4	0,0%	1,0%	0,3%	ja					
Madopar 125T		4	0,0%	1,0%	0,3%		ja				Galenik problematisch
Metformin	250mg	4	0,0%	1,0%	0,3%	ja		Saft			
Tetrazepam	25mg	4	0,0%	1,0%	0,3%	ja					
Amantadin	50mg	3	0,0%	0,8%	0,2%	ja					
Atarax	12,5mg	3	0,0%	0,8%	0,2%	ja					
Citalopram	5mg	3	0,0%	0,8%	0,2%	ja					
Lorazepam	0,5mg	3	0,0%	0,8%	0,2%		ja				nur Original
Mylepsinum		3	0,0%	0,8%	0,2%	ja		Saft			
Ramipril comp	2,5/6,25mg	3	0,0%	0,8%	0,2%						
Spirolacton	25mg	3	0,0%	0,8%	0,2%		ja				nur Original
Torasemid	25mg	3	0,0%	0,8%	0,2%		ja		20mg + 5mg		
Valpro	250mg	3	0,0%	0,8%	0,2%			Saft			
Verapamil	60mg	3	0,0%	0,8%	0,2%						
Allopurinol	50mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Amilorid comp	2,5/25mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
ASS	150mg	2	0,0%	0,5%	0,1%		ja		100mg+ 50mg		
Carbamazepin	100mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja		Saft			
Carmen	5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Ciatyl-Z	5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%			Tro			
Diazepam	2,5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%			Tro			
Dominal forte	20mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja		Tro			
HCT	6,25mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Ibuprofen	200mg	2	0,0%	0,5%	0,1%		ja	Saft			
Ibuprofen	300mg	2	0,0%	0,5%	0,1%			Saft			
Lisipilus	5/6,25mg	2	0,0%	0,5%	0,1%						
Losartan plus	25/6,25mg	2	0,0%	0,5%	0,1%						
L-Thyrox Jod	100/100	2	0,0%	0,5%	0,1%						
Molsidomin ret	4mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Perazin	50mg	2	0,0%	0,5%	0,1%		ja		2 x 25mg		
Pipamperon	10mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja		Saft			
Ramipril comp	1,25/6,25mg	2	0,0%	0,5%	0,1%						
Spasmex	7,5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%						
Spiro comp	25/10mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Valproat Ret	250mg	2	0,0%	0,5%	0,1%			Saft			
Xipamid	5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Zentropil		2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					
Zolpidem	2,5mg	2	0,0%	0,5%	0,1%	ja					

Tab. 1: Ausschließlich durch Halbierungen erreichbare Dosierungen oraler Dauermedikation und die Optionen zur Vermeidung der Teilung. Datenpool: 1.531 Patienten mit automatisierter individueller Verblisterung (2013):



entsprechende Haltbarkeiten bei der Arzneizulassung zur Auflage zu machen. Die Apothekerverbände haben daher eine entsprechende Forderung an die Hersteller gerichtet.

Sofern **nicht** von einer prinzipiell vorhandenen Mindesthaltbarkeit ausgegangen werden kann, stellt sich zudem die Frage, wie die Stellung in Heimen und Ambulanzen mit geteilten Tabletten zu bewerten ist.

- Wird mit de jure verfallener Ware behandelt?
- Stellt jede Verwendung vorab geteilter Formen automatisch einen off-label-use dar und bewirkt damit einen vollen Übergang der haftungsrechtlichen Aspekte auf den Arzt?

Wie soll also zukünftig mit nicht ersetzbaren zu teilenden Medikamenten generell umgegangen werden?

Es existieren bereits Empfehlungen für die Vermeidung von Halbierungen. Verrue [2011] regt an, in diesen Fällen auf Liquida umzusteigen. Allerdings können längst nicht alle Wirkstoffe so appliziert werden, konkret nur etwa 32% (vgl. Tabelle 1). Auch in Bezug auf geltende Verordnungsvorschriften zwischen GKV und den Kassenärztlichen Vereinigungen werfen sich Fragen auf: Gerade die neuen Vorschriften in Bezug auf geteilte Arzneien setzen Mediziner potentiell erheblich unter Druck, wenn man sich der Einschränkungen bewusst ist, die in Bezug auf die Verordenbarkeit von Liquida als einzig sinnvolle Alternative bei Erwachsenen durch die GKV vorgegeben sind [Arzneimittelrichtlinie Anlage III]

Ein weiterer Vorschlag kommt vom BPAV [2012]: Die zu teilenden Formen sollen als ganze Tabletten gestellt und direkt vor der Einnahme geteilt werden. Die damit einhergehende Gefahr versehentlicher Überdosierungen kommt jedoch nicht zur Sprache. Ebenso verzichtet der BPAV auf die Klärung der finanziellen Aspekte eines 50%igen Verwurfes. Zudem wirft diese Abwälzung der Verantwortung der (für den Patienten nötigen!) Teilung auf die Pflege ebenfalls die oben bereits erwähnten haftungsrechtlichen Fragen auf.

An einer gezielten Untersuchung ausgewählter und ansonsten nicht ersetzbarer geteilter Präparate wird also mittelfristig kein Weg vorbeiführen, sofern nicht in naher Zukunft die bekannten [Wellenhofer, 2010] Lücken in der Dosierung von Dauermedikationen durch die pharmazeutischen Hersteller geschlossen werden sollten. Um der Vielzahl möglicher Teilungen gerecht zu werden, sollte eine qualifizierte Risikoanalyse erarbeitet werden und deren Ergebnisse zu einer gezielten Untersuchung genutzt werden.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass mit der neuen Regelung grundsätzlich ein Schritt in die richtige Richtung vollzogen wurde, da die Modeerscheinung der ohne Not in Teilung verabreichten Formen [Quinzler et al.; 2006; Wellenhofer, 2009, Verrue, 2011] damit wieder auf ein sinnvolles Maß zurückgeführt werden können. Der Umstand, dass damit etwa 12,5% der Dosierungen gemäß dem reinen Wortlaut des Gesetzes gar nicht mehr dargestellt werden können, sollte jedoch ebenso wie die eklatante Ungleichbewertung unter unterschiedlicher Versorgungsformen bei den Verantwortlichen zum Nachdenken anregen.

In den bisher zu findenden teilöffentlichen Äußerungen von behördlicher Seite finden sich zumindest ernstzunehmende Versuche, das Dilemma praktikabel zu umgehen. So heißt es vom BMG an die Ärztekammern [April 2013]: „Ein evtl. Teilen von Tabletten kommt aus fachlicher Sicht nur in *klinisch notwendigen* und *pharmazeutisch möglichen* Fällen in Frage.“ Im Rundschreiben der BLAK [3/2013] wird als Ziel der sachgerechten Teilung von Tabletten ausgegeben, dass „es nicht zu einem Qualitätsverlust der Arzneimittel kommt, der den Patienten/die Patienten ggf. schädigt oder dazu führt, dass diese zumindest nicht sachgerecht versorgt werden.“ Es bleibt im Sinne der Patienten zu hoffen, dass sich die Umsetzung der ApBetrO auf ausschließlich diese Zielsetzung fokussiert.

### Quintessenz

Die Regelung zur Zulässigkeit der Teilung von Arzneiformen bei Stellen und Verblistern schließt zumindest teilweise einen bisher offenen Fragebereich. Viele weitere Fragen bleiben jedoch unbeantwortet oder entstehen neu.

Für uncoatede Tabletten, für die vom Hersteller Haltbarkeitsdaten für die ungeteilten Formen vorliegen, lässt sich belegen, dass diese Daten modifiziert auch auf deren geteilte Formen übertragen werden können. Die Untersuchung häufig betroffener Moleküldosierungen bestätigt die Schlussfolgerungen. Somit ließen sich herstellerübergreifend derzeit etwa 72% der mit ganzen Formen nicht zu erfüllenden Dosierungen der Dauermedikation abdecken, weitere 16% mit Abstrichen durch Liquida.

**Quellen:**

ABDA-DB. ABDA, 2012

Ärztezeitung: Bald Schluss mit der Verordnung geteilter Tabletten? Ausgabe vom 16.04.2012

Aliud: [www.aliud.de](http://www.aliud.de); Portfolio (nur für Fachkreise zugänglich); Mai 2012

Aliud: Risikoanalyse finale Version. Persönliche Korrespondenz; 2011

BLAK: Kammerrundschreiben 03/2013; S. 13

BMG: Nachträgliches Teilen von Tabletten. Brief an die Bundesärztekammer und die Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern. April 2013

BMG: Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV). 22.12.2011

BMG: Vierte Verordnung zur Änderung der Apothekenbetriebsordnung. 11.06.2012

BPAV: Pressemitteilung vom 04. April 2012. [www.blisterverband.de](http://www.blisterverband.de)

BVKA: Stellungnahme des Bundesverbandes klinik- und heimversorgender Apotheker e.V. (BVKA) vom 06. Januar 2012 zum Referentenentwurf für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. [www.bvka.de](http://www.bvka.de); 2012

Cyran/Rotta: Apothekenbetriebsordnung Kommentar. September 2012

Duden: Das Fremdwörterbuch. Dudenverlag, 2001; ISBN 3-411-04057-2

Eming Gerhard, Klemm Elias: Technische Chemie: Einführung in die Chemische Reaktionstechnik. Springer Verlag; 2005 ISBN 3-540-23452-7

EUAB: Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe Grundwerk 2011; Deutscher Apothekerverlag; Stuttgart & Govi-Verlag; Eschborn

HD Medi: canisterparts. Excel-Tabelle / interne Daten. September 2011

Hexal: [www.hexal.de](http://www.hexal.de); Portfolio (nur für Fachkreise zugänglich); Mai 2012

Identa Gelbe Liste 2009. Medizinische Medien Informations GmbH; Neu-Isenburg; 2009 ISSN 1616-198X

List Paul Heinz: Arzneiformenlehre. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1985 ISBN 3-8047-0813-7

Novartis: Neue Herausforderungen an die Produktstabilität. Zur Veröffentlichung geplant. April 2012; persönliche Korrespondenz

Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE: The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol [2006] 62: 1065-1073

Quinzler R, Haefeli WE: Tabletten teilen. Therapeutische Umschau (2006) Band 63 Heft 6: 441-447

Ratiopharm: HB Pharmaconsult: Betrachtungen zur Stabilität von sekundärverblisterten Produkten. 11/2009

Riesenberger Michael: Patientenindividuelle Zweitverblisterung. DAZ 48/2007; S 44-54

Schmidt M, Terhechte A, Schieweck A, Zeitler K: Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln. Modul Technische Aspekte. Apothekerkammer Niedersachsen 2008

Schöffing Ursula, Grabs Silvia: Arzneiformenlehre. Deutscher Apotheker Verlag; 2009; ISBN 978-3-7692-4093-1

Verrue Charlotte, Mehuys Els, Boussey Koen, Remon Jean Paul, Petrovic Mirko: Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. Adv. Nurs. 67; 2011; S 26-32

Wellenhofer Thomas: Tablettenteilungen. Zur Wirtschaftlichkeit in Heim und Pflegeambulanz. Pharm Ztg 13/2009; S 64-67

Wellenhofer Thomas: Geteilte Tabletten in Heimen und Pflegeambulanz. DAZ 3/2010; S 66-69