

APOTHEKENBETRIEBSORDNUNG

Praxisbeispiel für ein Rezepturarzneimittel

Von Andreas Kiefer / In den kommenden Wochen wird die DAC/NRF-Kommission in der Pharmazeutischen Zeitung Rezepturverordnungen und eine sinnvolle Defekturherstellung vor dem Hintergrund der neuen ApBetrO diskutieren. Als erstes Praxisbeispiel greift der folgende Beitrag die Herstellung einer halbfesten Zubereitung auf.

Ein älterer Herr betritt gegen 10:30 Uhr die Apotheke und legt folgende Verordnung gemäß Abbildung 1 vor (Abbildung 1, Seite 21). Die freundliche PTA fragt den Patienten, ob der Dermatologe ihm erklärt habe, wie die Salbe anzuwenden sei. Der Patient antwortet, dass er die Creme morgens und abends auf Kopf, Hals und Arme auftragen sol-

le und zeigt die betroffenen Stellen. Nach zwei Wochen solle er wieder zum Arzt kommen. Die PTA erklärt dem Patienten, dass die Creme extra für ihn angefertigt werden müsse, er könne sie am gleichen Tag gegen 16:00 Uhr in der Apotheke abholen.

Anschließend stellt die PTA fest, dass alle Ausgangsstoffe in geprüfter

Qualität in der Apotheke vorhanden sind und bereitet für die Apothekerin die Herstellungsanweisung vor. Im Taxationsprogramm stellt sie fest, dass in der Apotheke noch nie eine Rezeptur mit einer identischen Rezepturformel hergestellt wurde.

Am Dokumentationsarbeitsplatz legt sie für die diensthabende Apothekerin die Dokumentationshilfen (Abbildungen 2, Seite 22 und Abbildung 3, Seite 23) bereit und bittet um eine Herstellungsanweisung. Die Patienten- und Verordnungsdaten hat sie bereits in Form der Rezeptkopie übertragen.



Sie teilt der Apothekerin ebenfalls mit, dass diese Rezeptur zum ersten Mal hergestellt wird.

Die Apothekerin führt dann die Plausibilitätsprüfung nach BAK-Leitlinie durch. Sie bedient sich der Online-Datenbank des NRF und gibt die Stichworte Betamethasonvalerat und anschließend Clioquinol ein. Relevante Treffer sind die NRF-Rezepturhinweise »Clioquinol zur Anwendung auf der Haut« und »Betamethasonvalerat zur Anwendung auf der Haut«. Sie erkennt schnell, dass es sich um eine Rezepturformel nahe der NRF-Vorschrift 11.37 handelt. Clioquinol ist in Verbindung

NRF entnommen. Unter »Weitere Prüfungen« trägt sie ein: »Clioquinol-Feinheit ist $< 100 \mu\text{m}$ «.

Die Apothekerin weist die PTA an, dass die Rezeptur in einem automatischen Rührgerät nach dem Programm 1 in Analogie zur Gerätebeschreibung homogenisiert werden soll. Die Einwaage der Wirkstoffe soll auf der Feinwaage (Analysenwaage) und die der Grundlage auf der Präzisionswaage (Rezepturwaage) erfolgen. Analog der NRF Rezeptur 11.37. soll ein frisch hergestellter Citronensäure-Citrat-Puffer zugefügt werden. Als Inprozesskontrolle soll die PTA den Betamethasonrück-

streicht sie. Anschließend legt sie das Arzneimittel der Apothekerin zusammen mit den Dokumentationsbögen zur Freigabe vor.

Die jetzt diensthabende Apothekerin beziehungsweise ihr Stellvertreter prüft die Dokumentation und das Ergebnis der Inprozesskontrollen und gibt das Rezepturarzneimittel nach Sichtkontrolle der Etikettierung und der an der Gefäßöffnung erkennbaren Creme zur Abgabe an den Patienten durch Unterschrift frei. Da dieses Rezepturarzneimittel in der Apotheke zum ersten Mal hergestellt wurde, lässt sie sich von der PTA über die Herstellung berichten. Um 15:30 Uhr ist das Rezepturarzneimittel fertig und wird nachmittags vom Patienten abgeholt.



Foto: PZ/Müller

Fazit

Die Dokumente des DAC/NRF sind aufeinander und mit den Leitlinien der Bundesapothekerkammer abgestimmt. Die Verordnung einer DAC/NRF Rezeptur gilt immer als plausibel. Natürlich vorbehaltlich der bei der Arzneimittelabgabe grundsätzlich geltenden Sorgfaltspflicht (z. B. Anwendungsbeschränkungen bei Kindern). Das bedeutet, dass für eine solche Verordnung das Ausfüllen des Dokumentes zur Plausibilitätsprüfung entfallen kann. Gleiches gilt für eine Wiederholungsverordnung. Im Falle einer einmal durchgeführten Plausibilitätsprüfung kann im erneuten Falle der Herstellung auf diese zurückgegriffen werden. Diese allgemeinen Regeln sollten im Bereich der Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln in Apotheken im Rahmen des QMS beschrieben werden.

Bei der Herstellung und Prüfung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln gibt es neue Anforderungen. Diese können Apothekenleiter mithilfe des DAC/NRF leicht umsetzen – aber es besteht kein Grund für Aktionismus. Apotheker können für die Herstellung eine Verfahrensweisung entwickeln auf Grundlage des DAC/NRF. Dazu können sie auch Vorlagen der jeweiligen Apothekerkammer nutzen. Die Verfahrensweisung kann sich auf die Dokumente des DAC/NRF und die damit korrespondierenden Vordrucke beziehen. Ein positiver Nebeneffekt: Durch diese Verfahrensweisung erstellt man für die pharmazeutische Tätigkeit der Herstellung automatisch den passenden Teil für das QMS und hat so die Forderungen der neuen Apothekenbetriebsordnung ohne Übergangsfrist erfüllt. /

mit Betamethasonvalerat in Basiscreme aus ihrer Sicht eine sinnvolle Therapieentscheidung des Arztes. Aus pharmazeutischer Sicht gibt es für die Herstellung keine Bedenken, wenn Clioquinol ausreichend fein gepulvert vorliegt. Hierauf war aber bereits bei der Eingangsprüfung mikroskopisch geprüft worden.

Die Apothekerin erstellt im Folgenden die Herstellungsanweisung und bespricht sie im Anschluss mit der PTA. Unter der Rubrik »Plausibilitätsprüfung« kreuzt sie »Erstmals anzufertigende Rezeptur, nicht standardisiert, Plausibilitätsprüfung s. Anlage« an und füllt wegen der Modifikation zur Sicherheit die bereitgelegte Checkliste Plausibilitätsprüfung aus. Sie kreuzt überall ein »Ja« an und notiert unter Bemerkungen »nahe NRF-Vorschrift 11.37« (siehe Abbildung 4, Seite 24). In der Spalte Maßnahmen gibt sie bei Verfalldatum »vier Wochen« an. Diese Daten hat sie aus den Online-Rezepturhinweisen in Verbindung mit der NRF-Abbildung I.4.-1 beziehungsweise den »Tabellen für die Rezeptur« des DAC/

stand auf dem Wägeschiffchen, das Aussehen der Zubereitung auf gleichmäßige Beschaffenheit, im Ausstreichtest auf Pulvernester sowie auf einen pH-Wert zwischen 3 und 5 im Citratpuffer prüfen und die Prüfergebnisse im Protokoll vermerken.

Anhand dieser Herstellungsanweisung stellt die PTA das Rezepturarzneimittel her. Sie stellt anhand der bei der Eingangsprüfung angebrachten Aufkleber auf den Standgefäßen fest, dass der Einwaagekorrekturfaktor für beide Wirkstoffe 1,000 beträgt und vermerkt dies mit der Prüfnummer auf dem Herstellungsprotokoll. Sie stellt 10 Gramm des Citronensäure-Citrat-Puffer frisch her, prüft diesen auf saure Reaktion und verwirft den nicht benötigten Rest.

Die PTA trägt das Ergebnis der Inprozesskontrollen, »pH etwa 4«, »Rückwaage bei Bethamethasonvalerat 0,0003 g: $< 1\%$ « und »keine Pulvernester erkennbar« auf dem Dokumentationsbogen ein und klebt ein Duplikat des Etikettes auf. Die Bemerkungsfelder »Ergänzungen« und »Sonstiges« auf dem Dokumentationsvordruck

Dokumentation Rezepturarztneimittel nach § 7 ApBetrO nach § 7 ApBetrO

<input checked="" type="checkbox"/> Herstellungsanweisung	Lfd. Nr.
<input type="checkbox"/> Prüfanweisung	QM-Handbuch (§ 2a ApBetrO)
<input type="checkbox"/> _____ Anlagen	

X AOK Rheinland-Pfalz 00047 +6304102+

5,00 . 11,98

12/14 9999011 1 1198

19.04.12

3elone Kassavalvat 0,05g
 Vigam (Crogmol) 0,5g
 Basissame Dtd ad 50g

Hautarzt/Allergologe
 Hautärztin

6666 230412.154 - 4 - SOPHIEN-APOTHEKE DR. KIEFER

Plausibilitätsprüfung

Rezeptur NRF: plausibel Rezeptur ist bekannt, wurde bereits geprüft _____

Erstmals anzufertigende Rezeptur, nicht standardisiert: Plausibilitätsprüfung siehe Anlage

Das Rezepturarztneimittel ist verwendbar bis **21.05.2012**

Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung _____

Herstellungsanweisung

NRF Nr. _____ **neu** | Solleinwaage und Kennzeichnung umseitig.

Herstellungstechnik | Ausrüstungsgegenstände | Herstellungsparameter | Packmittel

elektr. Rührgerät, Programm Nr. 1, Krübe

Vorbereitung des Arbeitsplatz

Der Arbeitsplatz ist gemäß Hygieneplan § 4a ApBetrO vorzubereiten.

Allgemeine Maßnahmen zur Hygiene und zum Arbeitsschutz sind zu beachten.

Rezeptur enthält Gefahrstoffe: Gefährdungsbeurteilung liegt vor, Schutzmaßnahmen sind einzuhalten.

Inprozesskontrollen soweit vorgesehen

z.B. gleichmäßiges Aussehen, Farbe, Geruch, physikalische Stabilität, pH-Wert (vgl. NRF I.2.3.1)

Wägerückstand / Aussehen / Pulvernestev / pH der Puffer lsg.

Freigabe der Herstellungsanweisung

11^{30h}, 23.04.12 Hüfz

Uhrzeit, Datum, Unterschrift verantw. Apotheker(in) / Vertretung berechnigte Person

Einwaage

Einwaagekorrektur: Wirkstoffe bedürfen der Einwaagekorrektur der verordneten Menge.

	Ausgangsstoffe		Menge [g] verordnet	Korrektur- faktor	Einwaage [g] ggf. inkl. Mehransatz		Namens- zeichen
	Bezeichnung	Prüf-Nr./Ch.-B.			Soll	Ist	
1	Betametasonvalerat	29114-01181	0,05	1,000	0,05	0,0513	e
2	Clioquinol	15125-02362	0,5	1,000	0,5	0,5016	e
3	Citronensäurepuffer	frisch			2,5	2,52	e
4	Basiscreme DAC	15125-01309	ad 50	1,000	ad 50	ad 50	e
5							
6							
7							
Packmittel			Menge				
Masse Ansatzgefäß (Tara) [g]:			Gesamtmasse (netto):				

Bemerkungen

Ergänzungen zu Arbeitsschritten:

Verwendung eines frisch hergestellten Puffers Citronensäure 0,5%-Citrat 0,5%-Lösung (NRF 11-57)

Inprozesskontrollen und Ergebnisse:

pH-Wert des Puffers $pH \approx 4$, keine Pulverreste erkennbar Rückwaage bei Betametasonvalerat $0,0003g$: $< 1\%$.

Sonstiges:

Rezeptur Nr. 221

Kennzeichnung

Anna Musterfrau Morgens und abends täglich dünn auf die betroffenen Hautstellen auftragen. Kortisonhaltig. Musterapotheke Mustergasse 1 12345 Musterhausen	Salbe zum Auftragen die Haut Betametasonvalerat 0,05 g Clioquinol 0,5 g Citratpuffer 2,5 g Basiscreme DAC zu 50,0 g Hergestellt am: 23.4.2012 Verwendbar bis: 21.5.2012
--	---

Sensorische (organoleptische) Prüfung, Ergebnis

Aussehen ordnungsgemäß

P. Tausch-Arnold 23.04.12, [Signature]
 Herstellende Person (Datum, Unterschrift)

Freigabe: Das angefertigte Arzneimittel entspricht dem angeforderten Rezepturmittel.

Von einer analytischen Prüfung kann abgesehen werden, da die Qualität des Arzneimittels durch das Herstellungsverfahren, die sensorische (organoleptische) Prüfung und, soweit vorgesehen, durch die Ergebnisse der Inprozesskontrollen gewährleistet ist.

15:00h 23.04.12 [Signature]
 Uhrzeit, Datum, Unterschrift verantw. Apotheker(in) / zur Vertretung berechnigte Person

Plausibilitätsprüfung für Rezepturarzneimittel (§ 7 (1b) ApBetrO) Lfd. Nr. _____

_____ Anlagen

Rezeptur: *Patient N.N., 23.04.2012, Rp-Nr. 221*

Rücksprache mit dem Arzt war erforderlich (siehe Rückseite)

Prüfparameter		Maßnahmen
Ist die Verordnung lesbar und sind alle (ggf. lateinischen Angaben) verständlich?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Ist die Rezepturformel vollständig angegeben und die Verordnung ohne erkennbare Irrtümer ausgestellt?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Dosierung, Applikationsart		
Dosierung: Sind Wirkstoffdosis/-konzentration eindeutig und therapeutisch üblich?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Applikationsart: Sind Anwendungsart und Gebrauchsanweisung bekannt und für den Wirkstoff und die Darreichungsform plausibel?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Art, Menge der Ausgangsstoffe und Kompatibilität untereinander		
Sind alle Ausgangsstoffe mit validem Prüfzertifikat erhältlich?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Sind nur unbedenkliche bzw. nicht umstrittene Stoffe enthalten?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Sind alle Bestandteile untereinander kompatibel und ausreichend stabil?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Gleichbleibende Qualität des Rezepturarzneimittels über den Haltbarkeitszeitraum, Haltbarkeit		
Sind mikrobiologische Qualität und Stabilität ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Sind Laufzeit (Tag, Monat, Jahr) und Aufbrauchsfrist bekannt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>4-Wochen</i>
Weitere Prüfungen		
<i>Clioquinol-Feinheit ist < 100 µm (Wareneingangsprüfung)</i>		

23.04.12 Glitz
 Datum, verantwortl. Apotheker(in) (Unterschrift) / zur Verfügung berechnete Person

Literaturempfehlungen: siehe Rückseite

Bemerkungen

1. Nahe NRF-Rezeptur M.3A
≙ plausible Stoffergänzung
durch Arzt (Clioquinol)
Pufferung notwendig

2. Zusatzetikett für Basiscreme DTC erfüllt
Patient ist bekannt ☺

Literaturempfehlungen

- Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium, z. B.:
- NRF I.6.5. Obere Richtkonzentrationen dermatologischer Wirkstoffe
 - NRF I.5.2. Umstrittene, potenziell bedenkliche und problematische Rezepturen
 - NRF I.4.2. Aufbrauchsfristen der Rezepturen und Defekturen

Tabellen für die Rezeptur. Plausibilitätsprüfung in der Apotheke

Haffner, Schultz, Schmidt, Braun: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen

Linse, Wulff: Pädiatrische Dosistabellen

Für Abonnenten des NRF: NRF-Rezepturhinweise im Internet (www.dac-nrf.de)

DAC/NRF-KOMMISSION

Stellungnahme zum Praxisbeispiel

Von Holger Reimann / Zu dem zweiteiligen Beitrag in PZ 23 und 25/2012 von Andreas Kiefer, Vorsitzender der DAC/NRF-Kommission, erreichten zahlreiche Leserzuschriften die DAC/NRF-Geschäftsstelle. Eine Stellungnahme aus der DAC/NRF-Kommission.

Der Autor beziehungsweise die im Beitrag handelnde Apothekerin hatte Zusammensetzung und Herstellungsanweisung konform zur hautärztlichen Verschreibung an eine NRF-Rezeptur angelehnt und so die Herstellung einschließlich Plausibilitätsprüfung und Dokumentation schnell und einfach realisiert (Kasten).

NRF-REZEPTUR 11.37. MIT CLIOQUINOL 1 %

Betamethasonvalerat 0,1 g
 Clioquinol 1,0 g
 Citratpuffer 5,0 g
 Basiscreme DAC zu 100,0 g

Verträglichkeit mit der Grundlage

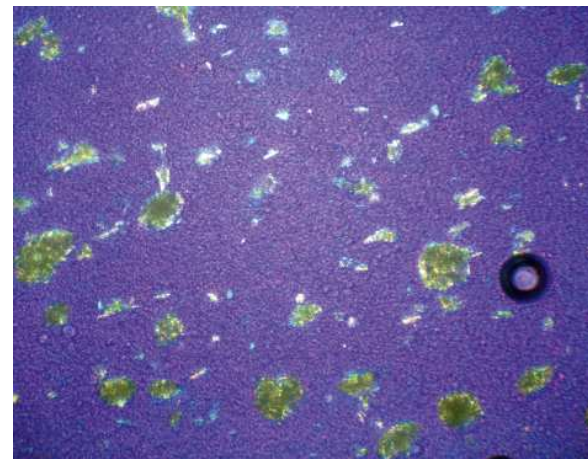
Basiscreme DAC enthält mit Macrogol-20-glycerolmonostearat, ein nichtionisches Tensid mit Macrogol-Teilstruktur. Ab einer gewissen Kettenlänge können Macrogole bestimmte phenolische Stoffe durch Nebervalenzbindungen inaktivieren, vergleiche das NRF-Antidot 19.7. Diese Wechselwirkung gilt als Unverträglichkeit, wenn entweder der phenolische Stoff erheblich beeinträchtigt wird oder

der Arzneiträger seine vorgesehenen Eigenschaften verliert oder beides eintritt. Dass Butylhydroxytoluol, Parabene, Tocopherol oder Estriol häufig in entsprechenden Grundlagen enthalten sind, widerlegt die Annahme, die Phenolgruppe führe zwangsläufig zur Inkompatibilität. So werden zwar Qualitätsverluste durch Salicylsäure und Triclosan für Basiscreme DAC beobachtet, mit Nichtionischer hydrophiler Creme SR DAC ist Salicylsäure jedoch verträglich, wie die NRF-Rezeptur 11.106. belegt. Klarheit geben im Einzelfall nur Laboratoriumsbefunde.

Bei der von Kiefer diskutierten Rezeptur blieben Konsistenz und Farbe mindestens vier Wochen lang unverändert. Sie enthält Clioquinol herstellungsbedingt nicht mikrofein gepulvert, aber fein verteilt (siehe Abbildungen). Die Clioquinol-Partikel belegen Wirkstoffsättigung und damit maximale Aktivität und lassen volle Wirksamkeit bei Anwendung erwarten. Unverträglichkeiten zwischen Clioquinol und nichtionischen Tensiden sind nicht bekannt, siehe die bereits durch Kiefer zitierten NRF-Rezepturhinweise »Clioquinol zur Anwendung auf der Haut« (www.dac-nrf.de).

Gebrauchsanweisung

Auf dem Musterrezept fehlt die Gebrauchsanweisung. In manchen Fällen

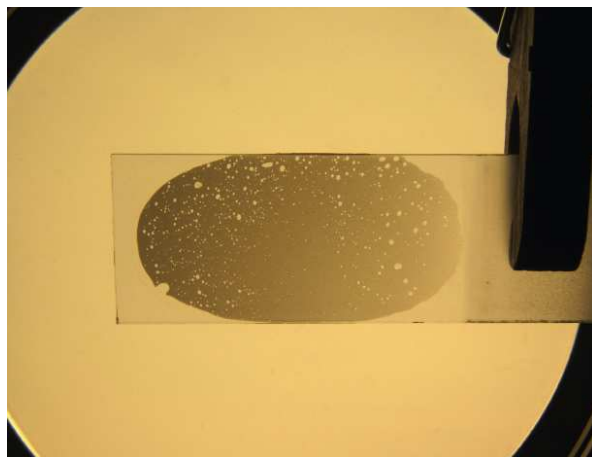


Weder frisch nach Herstellung noch vier Wochen später sind mikroskopisch Veränderungen an der Creme zu erkennen. Größere Clioquinol-Kristalle erscheinen im polarisierten Licht hell und scharfkantig neben eher rundlichen, aber ebenfalls ausreichend kleinen Agglomeraten. Das mikrofein gepulverte und niedriger konzentrierte Betamethasonvalerat ist so nicht ohne Weiteres zu erkennen. Fotos: NRF

hat der Arzt dem Patienten diese separat mitgegeben. Wenn nicht, kann in begründeten Einzelfällen die Aussage des Patienten berücksichtigt werden, etwa bei einem gut informierten Psoriasisatiker. Das ist aber nicht wünschenswert und darf nicht zur Regel werden. Die DAC/NRF-Kommission hat deshalb bereits mit den Berufsverbänden der »Vielverordner«, unter anderem Haut- und HNO-Ärzte, Maßnahmen abgesprochen, um dort die Sensibilität für die Notwendigkeit der qualifizierten Gebrauchsanweisung zu wecken und die Übermittlung an die Apotheke sicherzustellen.

Aufbrauchsfrist

Basiscreme DAC enthält als hydrophile Phase ein 20-prozentiges Propylenglycol-Wasser-Gemisch, das in Kombination mit dem hydrophilen Tensid die mikrobiologische Stabilität sichert. NRF-Tabelle I.4.-2 gibt für stabile Hautcremes die einjährige Aufbrauchsfrist an. Ausgangspunkt der Haltbarkeitsfestlegung ist aber die NRF-Abbildung I.4.-1. Deren »Fall 5« ist bei den nur auf Plausibilität geprüften Rezepturen die Regel und legt die vierwöchige Aufbrauchsfrist nahe. Die Entscheidung für »Fall 2« kommt zwar auch infrage, enthält jedoch die größere Unsicherheit und ist therapeutisch kaum erforderlich, beispielsweise bei oberflächlicher Streptokokkeninfektion. /



Weder frisch nach Herstellung noch vier Wochen später sind in der in dünner Schicht zwischen zwei Objektträgern präparierten Creme im Durchlicht Agglomerate, Kristalle oder andere Inhomogenitäten zu erkennen.