

APOTHEKENBETRIEBSORDNUNG

Praxisbeispiel Teil 3 – Rezepturarzneimittel

Von Holger Reimann / In den kommenden Wochen wird die DAC/NRF-Kommission in der Pharmazeutischen Zeitung Rezepturverordnungen und eine sinnvolle Defekturherstellung vor dem Hintergrund der neuen Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) diskutieren. Im dritten Praxisbeispiel geht es um eine Kaliumiodid-Lösung zum Einnehmen.

Eine Mutter legt in der Apotheke das Rezept über eine Lösung für ein zwölfjähriges Mädchen vor. Nachdem ihr die PTA erklärt, die Rezeptur müsse in der Apotheke angefertigt werden, ist sie erleichtert, dass die Herstellung bis zum Abend zugesagt wird. Denn ihre Tochter soll am nächsten Morgen mit der Behandlung beginnen und hat in der Woche darauf eine Operation.

Die Zusammensetzung ist einfach, und die PTA weiß, dass Kaliumiodid in der Apotheke vorhanden ist. Allerdings kann sie sich an eine ähnliche Verordnung nicht erinnern. Sie beginnt schon einmal, die unkritischen Angaben in die Dokumentationshilfen einzutragen, bis der Chef Zeit hat, mit ihr die Herstellungsanweisung durchzugehen. Das gedruckte Rezept ist eindeutig, wenngleich die Maßeinheiten fehlen. Bei der Volumendosierung ist aber klar, dass 10,0 g Kaliumiodid und 150,0 ml Gesamtmenge gemeint sind. Der Teelöffel ist als 5 ml zu interpretieren. Zur Frage der therapeutisch üblichen Wirkstoffdosierung muss auch der Apotheker zunächst passen. Er bittet die PTA, im NRF nachzuschauen. Unter der Ziffer 28.1. findet sie Kaliumiodid-Lösung 50 %. Das sind zwar konzentrierte Tropfen, jedoch kleinvolumig anzuwenden. Im Erläuterungsteil der Monographie werden 250 mg Iodid dreimal am Tag an zehn Tagen vor der Schilddrüsenoperation bei Hyperthyreose empfohlen. Nachrechnen ergibt 333 mg Kaliumiodid pro 5 ml der verschriebenen Lösung, entsprechend 255 mg Iodid. Im Gegensatz zur konzentrierten NRF-Rezeptur ist nicht von mikrobiologischer Stabilität auszugehen. Der Apotheker beschließt, wegen der kurzen Reichdauer auf Konservierung und Stabilisierung mit Natriumthiosulfat zu verzichten. Gemäß NRF-Tabelle 1.4.-2 kann bei Aufbe-

wahrung im Kühlschrank die zweiwöchige Aufbrauchsfrist festgesetzt werden.

Zu Applikationshilfen sieht die PTA im NRF-Kapitel 1.11. unter »Flüssige Mehrdosenzubereitungen zum Einnehmen« nach. Dort bestätigt sich, dass die Teelöffel-Dosierung umzustellen ist. Anstelle der ebenfalls ungenauen Dosierlöffel überlegt der Apotheker die Anwendung mittels Einmalspritze. Da erinnert sich die PTA, dass sich der Pharmazeut im Praktikum seinerzeit mit Dosierhilfen für Osetamivir-Lösungen beschäftigt hatte. Tatsächlich finden sich noch »Kolbenpipetten« zur Entnahme »kopfüber« aus der Flaschenmündung, und zwar kleine zu 1 ml für »Tropfflaschen« mit GL-18-Mündung und größere zu 5 ml für »Medizinflaschen« mit GL-28-Mündung. Der Apotheker bleibt bei der Lösung und spricht das Dichte-Problem an: 150 ml wiegen etwas mehr als 150 g. Die PTA soll die Lösung zunächst auf der Präzisionswaage herstellen und dann im tartierten Messzylinder auffüllen. Im Übrigen übernimmt er die einfachen Inprozessprüfungen der NRF-Rezeptur, die Lösung soll klar und farblos aussehen. Vor der Abfüllung ist der Gießring aus der Flaschenmündung zu entfernen, damit der Steckinsatz eingedrückt werden kann. Er modifiziert die Gebrauchsanweisung der Verschreibung, ordnet an, dass der Kundin die Kolbenpipette bei der Abgabe zu zeigen ist und unterschreibt die Herstellungsanweisung.

Die PTA stellt fest, dass die Lösung 157,0 g wiegt und vermerkt dies im Herstellungsprotokoll. Sie legt dem Apotheker die vollständige Dokumentation mit dem fertig etikettierten Rezepturarzneimittel vor. Der Inhalt sieht unauffällig aus, die Flasche ist dicht und die Kennzeichnung gut zu lesen und vollständig.



Kolbenpipetten zur Entnahme »kopfüber« gehören zu den sehr genauen Dosierhilfen für Tropfen und für Lösungen zum Einnehmen. Foto: DAC/NRF

Die Kundin kennt die Entnahmetechnik bereits von Fertigarzneimitteln.

Fazit: Leicht erscheinende Rezepturen haben manchmal doch kritische Punkte, die aber mit aktuellen Informationen des DAC/NRF meist geklärt werden. Durch die Aufzeichnungen fallen Rezepturwiederholungen leichter: Da jetzt die Dichte der Lösung bekannt ist, vereinfacht sich auch die Herstellung. /

FORMULARE GEMÄSS APO-BETRIEBSORDNUNG

Govi / Die in dieser PZ-Ausgabe veröffentlichten Formulare gemäß neuer ApBetrO entstammen dem Rezepturordner aus dem Ordnerset »Dokumentation in der Apotheke«. Sie erhalten den Ordner Rezeptur (mit Herstellungsanweisung/-protokoll für Rezeptur (1 Block mit 50 Blatt), Plausibilitätsprüfung (1 Block mit 50 Blatt), Rückenschild, Deckblatt und 5 Trennstreifen mit Klebeetiketten, 2 Kunststoffregister A – Z) unter der ISBN 978-3-7741-1197-4 beim Govi-Verlag unter Telefon 0 61 96 / 928-250 oder www.govi.de. Foto: Govi

Dokumentation Rezepturarzneimittel nach § 7 ApBetrO nach § 7 ApBetrO

Herstellungsanweisung Lfd. Nr. _____
 Prüfanweisung
 Anlagen QM-Handbuch (§ 2a ApBetrO)

ACR Rheinland-Pfalz 00047 #630410
 12/14 5,00 11,5
 9999011 1: 11
 1904 DL
 3 Salzwasserlösung 0,05%
 Nigella (Caryophyllaceae) 0,5g
 Balsamum Dind ad 5g
 bblt 25.11.19 - 4 - SUPHEM-APOTHEKE G., KEFFER

Plausibilitätsprüfung
 Rezeptur NRF: plausibel Rezeptur ist bekannt, wurde bereits geprüft
 Erstmalig anzufertigende Rezeptur, nicht standardisiert; Plausibilitätsprüfung siehe Anlage
 Das Rezepturarzneimittel ist verwendbar bis **21.05.2012**
 Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung

Herstellungsanweisung


Plausibilitätsprüfung für Rezepturarzneimittel (§ 7 (1b) ApBetrO)

Lfd. Nr. 0815

Einwaagekorrektur: Wirkstoffe bedürfen der Einwaagekorrektur der verordneten Menge.

Rezeptur:
Sophie Musterfrau; KI-Lsg. 10g/150ml

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? <i>lt. NRF 28.1.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>333mg KI ≅ 254,6mg I₂ f = 0,7645</i>
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? <i>für Reichdauer</i>	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Sind Laufzeit (Tag, Monat, Jahr) und Aufbrauchsfrist bekannt? <i>NRF-Abb. I.4.-1 + Tab. I.4.-2</i>	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>2 Wochen</i>
Weitere Prüfungen		
<i>Dosier- und Gebrauchsanweisung geändert: 5ml statt Teelöffel.</i>		
<i>31.5.2012</i> 		
Datum, verantwortl. Apotheker(in) (Unterschrift) / zur Vertretung berechnigte Person		

Dokumentation Rezepturazneimittel nach § 7 ApBetrO

<input checked="" type="checkbox"/> Herstellungsanweisung	Lfd. Nr. 0815
<input checked="" type="checkbox"/> Herstellungsprotokoll	QM-Handbuch (§ 2a ApBetrO)
<input checked="" type="checkbox"/> 1 Anlagen	

Antragsnummer bzw. Kontonummer BKK	Dr. med. [Redacted] Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin
Name [Redacted]	Datum 05.05.12
Kennzahl [Redacted]	Verfallsdatum 05.05.12
Rezeptur Kaliumiodid 10,0 Aqua purificata ad 150,0 3 x 1 Teel. / Tag	Verfallsdatum 05.05.12
Abgabedatum [] [] [] [] [] []	192361500Y

Plausibilitätsprüfung

- Rezeptur NRF: plausibel
- Rezeptur ist bekannt, wurde bereits geprüft
- Erstmals anzufertigende Rezeptur, nicht standardisiert: Plausibilitätsprüfung siehe Anlage
- Das Rezepturazneimittel ist verwendbar bis **14.06.2012**
- Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung

Herstellungsanweisung

- NRF Nr. _____
- Neu** | Sollleinwaage und Kennzeichnung umseitig.

Herstellungstechnik | Ausrüstungsgegenstände | Herstellungsparameter | Packmittel

Becherglas / Messzylinder Braunglasfl. + 5ml-Vollpipette

Vorbereitung des Arbeitsplatzes

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.)

Passieren

Freigabe der Herstellungsanweisung

15:00 Uhr 31.5.2012 [Signature]

Uhrzeit, Datum, Unterschrift verantw. Apotheker(in) / zur Vertretung berechtigte 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	Kaliumiodid	1234	10,0	0,99	10,0	10,02	g
2	Ger. Wasser	farbiges dest.	>140	0,99	140,0	142,4	
3	Ger. Wasser	"	q.s.	"	q.s.	4,6	
4							
5							
6							
7							
Packmittel			Menge				
Medienflasche 150 ml			1				g
Set Kolbenpipette 5 ml			1				
Masse Ansatzgefäß (Tara) [g]:			134,22		Gesamtmasse (netto):		157,2 g

Bemerkungen

Arbeitsschritte und Herstellungsparameter:

Lösen zu 150 g, Auffüllen in Messzylinder, auf-
füllen zu 150,0 ml

Inprozesskontrollen und Ergebnisse:

sieht klar und farblos aus; $150,0 \text{ ml} \hat{=} 157,2 \text{ g}$
 $\rho = 1,047 \text{ g/ml}$

Sonstiges:

Kolbenpipette lose beifügen

Kennzeichnung

Sophie Musterfrau	Lösung zum Einnehmen 150,0 ml
3-mal täglich 5 ml einnehmen	Kaliumiodid 10,0 g Gereinigtes Wasser zu 150,0 ml
Muster-Apotheke Musterstr. Musterstadt	Hergestellt am: 31.05.2012 Nicht mehr anwenden nach dem: 14.06.2012

Sensorische (organoleptische) Prüfung, Ergebnis

Sieht klar aus.
Ja 31.05.12 Ja
Herstellende Person (Name, Datum, Unterschrift)

Freigabe: Das angefertigte Arzneimittel entspricht dem angeforderten Rezepturarzneimittel.

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

16.10.31.5.12 Erhöht i.O. *[Signature]*
Uhrzeit, Datum, Unterschrift verantw. Apotheker(in) / zur Vertretung berechtigte Person

STELLUNGNAHME

Gramm oder Milliliter?



Von Holger Reimann / Zu dem Beitrag »Praxisbeispiel Teil 3 – Kaliumiodidlösung zum Einnehmen« (PZ 29/2012, Seiten 30 bis 33) erreichten die DAC/NRF-Geschäftsstelle mehrere Zuschriften verunsicherter Leser. Eine Stellungnahme des Autors.

Alle Anfragen beziehen sich auf die Selbstverständlichkeit, mit welcher der Apotheker im Praxisbeispiel die auf dem Rezeptblatt mit »ad 150,0« angegebene Gesamtmenge als »150 ml« interpretiert. Zu diesem Volumen sollen in Gereinigtem Wasser 10 g Kaliumiodid gelöst werden, in der Verschreibung ausgewiesen durch die Mengenangabe »10,0«. Offensichtlich ist das Vorverständnis weitverbreitet, Zahlenwerte in diesem Zusammenhang seien immer als Angaben in Gramm zu lesen.

Das ist grundsätzlich auch richtig, soweit es plausibel ist. Bei den meisten Verschreibungen werden Bestandteile entweder in Milliliter, Gramm oder Milligramm, Internationalen Einheiten

oder Prozentanteilen [% (m/m)] angegeben, die Rezepturmenge meist in Gramm oder Milliliter. Tatsächlich sind aufgrund ungeschriebener Regeln bei den meisten Darreichungsformen fehlende Einheiten als Gramm zu lesen.

Eher vom Gegenteil kann man ausgehen, wenn es um die Nominalmenge volumendosierter Zubereitungen geht und zugleich eine definierte Menge Wirkstoff angewendet werden soll. Hierzu gehören transkutan anzuwendende Arzneimittel (Testosteron-Lösung), systemisch wirkende Lösungen zur Anwendung in der Harnblase sowie vor allem flüssige Zubereitungen zum Einnehmen, Inhalationslösungen und Injektions- beziehungsweise Infusionslösungen. In aktuellen Arzneibüchern und Standardwerken wird bei oralen Liquida praktisch nur von Nennvolumina

gesprochen (USP/NF 2011, Text <698> »Deliverable Volume«). Das »Dilemma« wurde bereits vor 15 Jahren auf den Punkt gebracht (Reimann, H., Nach Gewicht hergestellt, nach Volumen dosiert, PZ 38/1997, Seiten 3214 bis 3218). Ausnahmen sind aber auch hier in zwei Fällen möglich. Erstens kann es auf die Lokalwirkung ankommen und dann weniger auf die Wirkstoffmenge als auf die Wirkstoffkonzentration. Beispiele sind hyperosmotische Kochsalzlösungen zur Inhala-

ERRATUM

Das Praxisbeispiel 3 in PZ 29/2012 enthält zwei bedauerliche Fehler:

1. Im Widerspruch zur Haltbarkeitsdiskussion für die unkonservierte Rezeptur fehlt der Hinweis auf die Kühlschranklagerung bei der Etikettierung.
2. Die Addition der Einwaagen ergibt nicht 157,2 g, sondern nur 157,02 g.

tion oder Injektionalösungen zur Sklerosierung, wobei selbstverständlich volumenbezogene Konzentrationen und Nominalmengen durchaus zulässig sind. Zweitens kann die Verschreibung bereits die Masse des relevanten Nennvolumens angeben, zum Beispiel 109,5 g für 100,0 ml Amfetaminsulfat-Saft nach NRF. Bei vom Wert 1,0 g/ml abweichender Dichte deuten deshalb »krumme« Zahlenwerte bei der Mengenangabe auf diesen Fall hin. Bei Dichten nahe dem Wert 1,0 g/ml wird die Frage ohnehin gegenstandslos.

Sichere Entscheidungskriterien gibt es zwar bei fehlender Einheit der Gesamtmenge in einer Verschreibung nicht. Jedoch weisen »glatte« Zahlenwerte bei vorgesehener Volumendosierung mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Volumenangabe hin. Dies gilt besonders dann, wenn sich so Übereinstimmung mit der Reichdauer des Arzneimittels ergibt: Im diskutierten Beispiel entsprechen zehn Tage lang dreimal täglich 5 ml Lösung einem üblichen Therapieschema. Dagegen würde es bei Herstellung von 150 g Lösung kaum für 29 Anwendungen reichen.

Eine relevante Unklarheit, die Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt erfordert, ist im Praxisbeispiel nicht zu sehen. Dies gilt allgemein, wenn sich die beiden infrage kommenden Auslegungen nur wenig unterscheiden und deshalb die Qualität nicht im Sinne § 8 Abs. 1 Nr. 1 AMG »nicht unerheblich gemindert« ist. Falls der Arzt dennoch befragt wird, sollte ihm die Entscheidung durch Priorisierung der plausibleren Alternative erleichtert werden. Selbstverständlich ist – unabhängig von der Form der Verschreibung – die Kennzeichnung des Arzneimittels mit der Einheit der Abgabemenge vorzunehmen. /

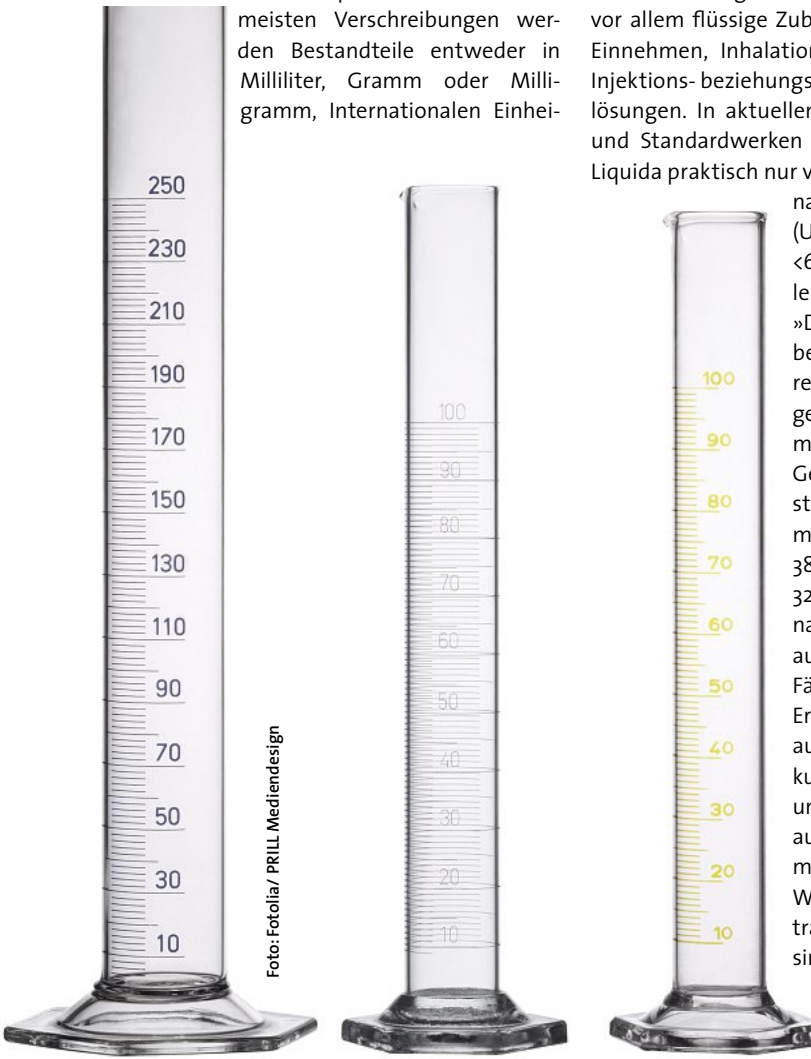


Foto: Fotolia/ PRILL Medientdesign