

Haltbarkeit der Ausgangsstoffe und Rezepturarzneimittel in der Apotheke

3., überarbeitete Auflage

Karsten Albert
Holger Reimann



Govi



e
book



Haltbarkeit
der Ausgangsstoffe
und Rezepturarzneimittel
in der Apotheke

3., überarbeitete Auflage

Karsten Albert
Holger Reimann

3. überarbeitete Auflage 2018

ISBN: 978-3-7741-1374-9 (eBook: ISBN 978-3-7741-1375-6)

© 2005 Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH,
Apothekerhaus Eschborn, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn
avoxa.de; govi.de

Alle Rechte vorbehalten.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotografie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Titelbild: monropic-Fotolia.com

Satz: Fotosatz H. Buck, Kumhausen

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis Die Tabellen sollen Anhaltspunkte für die Ermittlung der Haltbarkeit in der Apotheke vorrätig gehaltener Ausgangsstoffe sowie hergestellter Rezepturarztneimittel geben. Sie können keinesfalls die für Apotheken relevante Fachliteratur zu spezifischen Fragen ersetzen. Die Angaben orientieren sich an Literatur, Erfahrungswerten und Experimentaldaten. Bei der Erarbeitung wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen, trotzdem können Fehler nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Gewährleistung gegenüber dem Benutzer ist daher ausgeschlossen. Auch vor dem Hintergrund des sich verändernden Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird auf die jeweilige Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe beim Umgang mit den Tabellen besonders hingewiesen. Die überwiegende Verwendung der männlichen Form (z. B. Apotheker) geschieht ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit und stellt keine Diskriminierung dar.

Vorwort zur 3. Auflage

In der Apothekenpraxis stellen sich täglich Fragen nach der Haltbarkeit der Ausgangsstoffe und daraus hergestellter Rezeptur Arzneimittel.

Basierend auf der Erstauflage von 2005 haben wir vor vier Jahren in der neu bearbeiteten 2. Auflage die Verwendbarkeitsfristen von mehr als 2.100 Ausgangsstoffen zusammengetragen. Diese Datensammlung wurde ergänzt durch umfangreiche Tabellen zur Haltbarkeit aller offiziellen Dermatika-Grundlagen, weiterer Arzneiträger sowie von Rezepturkonzentraten. Außerdem wurden Richtwerte zur Aufbrauchfrist von Rezeptur Arzneimitteln vorgeschlagen und ausführliche Angaben zur Stabilität der im Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) monographierten Rezeptur Arzneimittel gemacht.

Dieses Grundkonzept haben wir für die überarbeitete 3. Auflage beibehalten. Die Revision betraf in erster Linie die Angleichung des Textes an die zwischenzeitlich in Kraft getretenen Neuregelungen des Arzneibuches und des DAC/NRF. Außerdem wurden die Tabellen zur Haltbarkeit bei einigen Stoffen aufgrund neuerer Erkenntnisse korrigiert und durch weitere Einträge ergänzt.

Unser Dank gilt allen, die an der Überarbeitung des Buches mitgewirkt haben. Wie schon in der Vergangenheit, sind wir auch jetzt angesichts der zahlreich enthaltenen Daten für jeden Hinweis auf Unstimmigkeiten und für Verbesserungsvorschläge dankbar.

Eschborn, im September 2017

Karsten Albert
Holger Reimann

Inhalt

1 Einführung	9
2 Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe	10
2.1 Nachprüfung der Ausgangsstoffe in der Apotheke problematisch	10
2.2 Informationsquellen für Verwendbarkeitsfristen	10
2.2.1 Arzneibuch der Deutschen Demokratischen Republik	11
2.2.2 Mitteilung des Laboratoriums der Niederländischen Apotheker	11
2.2.3 Verordnung über Standardzulassungen	11
2.3 Festlegung der Verwendbarkeitsfristen	11
2.3.1 Ausgangsstoffe	11
Verarbeitung der Ausgangsstoffe zu Arzneimitteln	12
Aufbau der Tabelle 1 über Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe	12
Aufbau der Tabelle 2 über Verwendbarkeitsfristen der TCM-Drogen	13
2.3.2 Zwischenprodukte	13
Dermatikagrundlagen	14
Rezepturkonzentrate	14
2.4 Organisation der Haltbarkeitskontrolle der Ausgangsstoffe	14
3 Laufzeiten der Arzneimittel	16
3.1 Laufzeiten defekturemäßig hergestellter Fertigarzneimittel	16
3.2 Laufzeiten der Bulkware	16
3.3 Laufzeiten industrieller Fertigarzneimittel	16
3.4 Laufzeiten der Rezepturarzneimittel	16
4 Aufbrauchfristen der Rezeptur- und Defekturarzneimittel	18
4.1 Festlegung der Aufbrauchfrist nach pharmazeutischer Qualität	18
Fall 1: Standardisiertes Rezepturarzneimittel	18
Fall 2: Nicht standardisiertes, aber chemisch-physikalisch stabiles Rezepturarzneimittel	18
Fall 3: Unkonserviertes und mikrobiell anfälliges Rezepturarzneimittel	19
Fall 4: Arzneibuchempfehlungen	19
Fall 5: Rezepturarzneimittel mit zweifelhafter Stabilität	19
4.2 Anwendungsbefristung aufgrund gesundheitlicher Risiken	20
4.3 Substitutionsmittel mit fester Reichdauer	20
4.4 Haltbarkeitsangaben zu NRF-Rezepturarzneimitteln	20

5 Tabellen	21
Tabelle 1: Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe	21
Tabelle 2: Verwendbarkeitsfristen der TCM-Drogen	83
Tabelle 3: Laufzeiten und Verwendbarkeitsfristen der Dermatikagrundlagen	92
Tabelle 4: Verwendbarkeitsfristen der NRF-Stammzubereitungen sowie ausgewählter Wirkstoffkonzentrate ...	94
Tabelle 5: Aufbrauchfristen der NRF-Rezepturarzneimittel und Haltbarkeitsfristen bei der Herstellung auf Vorrat (Laufzeit)	96
Tabelle 6: Darreichungsformspezifische Richtwerte für Aufbrauchfristen beim Patienten	118
6 Glossar	121
7 Abkürzungen	125
8 Literatur	126
9 Anhang	128
Dokumentation »Lagerung der Ausgangsstoffe«	129
Dokumentation »Überprüfung der Lagerbestände«	133

1 Einführung

Ausgangsstoffe und daraus hergestellte Arzneimittel sind stabil, wenn sich die qualitätsbestimmenden Eigenschaften innerhalb eines angemessenen Zeitraums bei vorschriftsgemäßer Lagerung nicht oder nur in zulässigem Ausmaß ändern. Eventuelle Qualitätsverluste müssen aus toxikologischer, therapeutischer und pharmazeutischer Sicht vertretbar sein. Sie dürfen die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Arzneimittel während der Anwendungsdauer nicht beeinträchtigen.

Die Haltbarkeit der Arzneimittel und der zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe muss differenziert beurteilt werden. In Abhängigkeit von der Art der zu bewertenden Stoffe oder Arzneimittel erfordern Haltbarkeitsbetrachtungen klare Definitionen, die in einem Glossar am Ende des einführenden Textes enthalten sind (siehe S. 121–124). Diese Zusammenstellung erleichtert den Einstieg in die Systematik und macht Begriffsbestimmungen im Text entbehrlich.

2 Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe

In der Apotheke werden sehr unterschiedliche Ausgangsstoffe als Rezeptur- und Defekturbestandteile zu Arzneimitteln verarbeitet. Hier sind unter anderem zu nennen:

- Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung,
- pflanzliche Drogen, einschließlich der Stärke-Arten,
- Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen, einschließlich der ätherischen Öle und Extrakte,
- pflanzliche und tierische fette Öle,
- Arzneimittel.

Arzneimittel sind untypische Ausgangsstoffe, da sie nur ausnahmsweise nochmals als Ausgangsstoffe verwendet werden. Sie unterliegen anderen Qualitätsanforderungen und einer anderen Haltbarkeitssystematik als die eigentlichen Ausgangsstoffe. Verwendet werden:

- Bulkware und
- Pharmazeutische Zubereitungen (industrielle oder defekturnmäßig hergestellte Fertigarzneimittel).

Am häufigsten werden Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung verarbeitet, die unter anderem folgende Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen umfassen:

- Wirkstoffe als einfache Ausgangsstoffe,
- Hilfsstoffe als einfache Ausgangsstoffe,
- als Zwischenprodukte in der Apotheke hergestellte oder vorgefertigt bezogene wirkstoffhaltige Rezepturkonzentrate,
- als Zwischenprodukte in der Apotheke hergestellte oder vorgefertigt bezogene Rezepturkonzentrate mit bestimmten Hilfsstoffen, wie Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Antioxidanzien, Aromen, Geschmackskorrigenzen und pH-Regulierungsmittel,
- als Zwischenprodukte in der Apotheke hergestellte oder vorgefertigt bezogene Träger, wie Pulvermischungen als Grundlagen für Puder oder Kapseln und andere feste Darreichungsformen, wie Gel-, Salben- oder Creme-Grundlagen für halbfeste Darreichungsformen und wie Alkohol-Wasser-Gemische und Emulsionsgrundlagen als Vehikel für flüssige Darreichungsformen.

Die Stabilität der Ausgangsstoffe wird mit Hilfe der Verwendbarkeitsfrist gewährleistet. Nach deren Ablauf darf der Stoff nur noch eingesetzt werden, wenn er nach erneuter Prüfung den gestellten Anforderungen entspricht.

Der Ordnungsgeber überträgt der Apothekenleiterin oder dem Apothekenleiter, nachfolgend aus Gründen der Vereinfachung „Apotheker“ genannt, die Verantwortung für die Qualität der Ausgangsstoffe auch während der Lagerung. In der Verordnung über den Betrieb von Apotheken (ApBetrO) heißt es in § 16 Abs. 1: „Arzneimittel, Ausgangsstoffe, Medizinprodukte und apothekenübliche Waren und Prüfmittel sind übersichtlich und so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden.“ Diese Regelung wird in § 11 „Ausgangsstoffe“ in Verbindung mit § 6 „Allgemeine Vorschriften über die Herstellung und Prüfung“ noch weiter verschärft. So wird gefordert, dass die Prüfung der Ausgangsstoffe in angemessenen Zeiträumen zu wiederholen ist. Auf den Behältnissen ist das Verfalldatum oder gegebenenfalls ein Nachprüfdatum anzugeben.

2.1 Nachprüfung der Ausgangsstoffe in der Apotheke problematisch

Den Apotheker stellen die Vorschriften der ApBetrO in der Praxis vor Probleme. Die Monographien der amtlichen Arzneibücher und des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) enthalten unter dem Punkt „Lagerung“ zwar regelmäßig Angaben über Lagerungsbedingungen, Verwendbarkeitsfristen werden jedoch nur in Ausnahmefällen genannt. Hinweise, in welchen Abständen die Untersuchungen zu wiederholen sind, fehlen völlig, und es bleibt dem Sachverstand des zur Prüfung verpflichteten Apothekers überlassen, die Zeitpunkte der erforderlichen Nachprüfungen (Wiederholungsprüfungen, Retests) beziehungsweise der Entsorgung festzulegen. Wenn der Hersteller keine entsprechenden Angaben macht, sind die Entscheidungen in der Regel schwierig zu treffen, da in der Stabilitätsliteratur nur wenige und außerdem stark verstreut Daten über die Haltbarkeit der Ausgangsstoffe vorliegen.

2.2 Informationsquellen für Verwendbarkeitsfristen

Angesichts der spärlichen und schwierig zu beschaffenden Informationen über die Haltbarkeit der Ausgangsstoffe ist es besonders zu begrüßen, dass im Arzneibuch der Deutschen Demokratischen Republik (AB-DDR 87) schon frühzeitig zahlreiche Angaben über Verwendbarkeitsfristen

gemacht wurden (1). Weitere wertvolle Daten sind den in den Jahren 1994 bis 2001 veröffentlichten Mitteilungen des Laboratoriums der Niederländischen Apotheker (LNA) und der Verordnung über Standardzulassungen zu entnehmen (2, 3). Außerdem machen seit geraumer Zeit zahlreiche Hersteller auf den Prüfzertifikaten der Ausgangsstoffe Angaben über Verwendbarkeitsfristen. Umfangreiche Informationen über die Haltbarkeit der Ausgangsstoffe und Arzneimittel sind auch im DAC/NRF enthalten.

2.2.1 Arzneibuch der Deutschen Demokratischen Republik

Das AB-DDR 87 enthielt außer detaillierten Verwendbarkeitsfristen auch die allgemeine Vorschrift „Begrenzung der Aufbewahrungszeit von Arzneimitteln“. Daraus sind zwei Regelungen besonders hervorzuheben:

- Ausgangsstoffe sind nach Anbruch der Behältnisse sowie danach in Abständen von einem Jahr auf Aussehen und Geruch zu prüfen. Aus Gründen des Arbeitsschutzes sollte die olfaktorische Prüfung heute auf indifferente Ausgangsstoffe beschränkt werden.
- Die Verwendbarkeitsfrist der Ausgangsstoffe, nicht der Zubereitungen, darf einmalig auf höchstens zehn Jahre verdoppelt werden, sofern nach fünf Jahren der Nachweis der Arzneibuchkonformität erbracht wird. Diese Verlängerung ist für Stoffe mit einer Verwendbarkeitsfrist kürzer als fünf Jahre oder von zehn Jahren nicht möglich.

2.2.2 Mitteilung des Laboratoriums der Niederländischen Apotheker

Die Mitteilung „Verfalldatensystem für Grundstoffe“ umfasst nicht nur eine ausführliche Zusammenstellung der Verwendbarkeitsfristen zahlreicher Ausgangsstoffe, sondern gibt auch konkrete Anleitungen, wie die Haltbarkeit im Apothekenbetrieb kontrolliert werden kann (2).

Die niederländischen Empfehlungen beruhen auf Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, auf Herstellerangaben und auf Erfahrungswerten. Die Fristen gelten, soweit unter „Lagerungsvorschrift“ nichts anderes angegeben ist, für die Aufbewahrung bei Raumtemperatur (15 bis 25° C) in üblichen Handelsverpackungen. Die Verwendbarkeitsfristen beginnen mit der Öffnung der Behältnisse, wobei vorausgesetzt wird, dass der Anbruch und die Eingangsuntersuchung in der Apotheke zeitlich eng beieinander liegen (2).

2.2.3 Verordnung über Standardzulassungen

Die Angaben der Rechtsverordnung gelten verbindlich nur für entsprechend verpackte Fertigarzneimittel (siehe „Allgemeine Bestimmungen“) und nicht für in der Apotheke vorrätig gehaltene Ausgangsstoffe derselben Art beziehungsweise Zusammensetzung (3). Angesichts des hohen Stellenwerts der Verordnung sowie der anzunehmenden weitgehenden Gleichwertigkeit der Packmittel für Fertigarzneimittel und der Lagerungsbehältnisse in den Apotheken bieten sich die Daten jedoch als weitere Empfehlung an. Um den grundsätzlich unterschiedlichen Geltungsbereich zu verdeutlichen, sind diese Angaben in der Tabelle 1 kursiv gedruckt.

Allgemeine Bestimmungen zur Standardzulassung (Auszug)

... Der Gehalt eines wirksamen Bestandteils in Fertigarzneimitteln muss – mit Ausnahme von Tees und Teemischungen – während der Dauer der Haltbarkeit mindestens 90 und darf in zu begründenden Ausnahmefällen höchstens 110 Prozent absolut der deklarierten Menge betragen. ...

... Fehlt in der Monographie eine Angabe über die Dauer der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels, so beträgt diese drei Jahre. Wird eine darüber hinausgehende Haltbarkeitsdauer beansprucht, muss diese vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und nachgewiesen werden.

...

2.3 Festlegung der Verwendbarkeitsfristen

Die meisten einfachen Ausgangsstoffe zur Herstellung der Arzneimittel sind unverarbeitet sehr lange haltbar. Nach § 16 Abs. 2 ApBetrO müssen die Vorratsbehältnisse für Arzneimittel und Ausgangsstoffe mit dem Verfalldatum oder gegebenenfalls mit einem Nachprüfdatum versehen werden.

2.3.1 Ausgangsstoffe

Die gemeinsame Behandlung der Arzneimittel und Ausgangsstoffe im genannten Absatz mit den Begriffen „Verfalldatum“ und „Nachprüfdatum“ führt zu gewissen Verunsicherungen. Die Haltbarkeit eines Ausgangsstoffs wird neben den Termini „Nachprüfdatum“, „Wiederholungsprüfungsdatum“ oder „Retestdatum“ gelegentlich auch durch das „Verfalldatum“ charakterisiert (17, 18), was nicht zu Verwechslungen mit dem Verfalldatum eines Arzneimittels führen darf.

Bei Ausgangsstoffen hat sich für den Zeitraum der qualitativ einwandfreien Beschaffenheit der Begriff „Verwendbarkeitsfrist“ durchgesetzt (14). Wenn in diesem Zusammenhang von „Haltbarkeitsfristen“ oder „Laufzeiten“ gesprochen wird, dürfen auch diese Begriffe nicht mit den entsprechenden Termini bei Arzneimitteln verwechselt werden.

Aufgrund der sehr guten Stabilität der meisten unverarbeiteten Ausgangsstoffe kann in Ermangelung gesonderter Daten zur Haltbarkeit nach Anbruch in der Apotheke das vom Hersteller für die Originalverpackung festgelegte Verfalldatum als Verwendbarkeitsfrist angenommen werden. Von dieser allgemeinen Regel ausgenommen sind stabilitätsgefährdete Substanzen, insbesondere unter Inertgas abgefüllte oxidationsgefährdete Ausgangsstoffe, wie zum Beispiel fette Öle. In solchen Fällen ist anstelle des vom Hersteller deklarierten Verfalldatums die kürzere Verwendbarkeitsfrist vorzuziehen.

Verarbeitung der Ausgangsstoffe zu Arzneimitteln

Eindeutige Definitionen zur Haltbarkeit der Ausgangsstoffe und der Arzneimittel sind deshalb so wichtig, weil die pharmazeutischen Spezifikationen der Ausgangsstoffe in aller Regel weitaus strenger sind als bei pharmazeutischen Zubereitungen (Arzneimitteln) (6). So wird zum Beispiel im Europäischen Arzneibuch bei organischen Wirkstoffen der Gehalt an Zersetzungsprodukten typischerweise auf jeweils höchstens 0,1 Prozent begrenzt. Deshalb können Rezeptur- und Defekturarzneimittel, die mit einem Ausgangsstoff vor Ablauf dessen Verwendbarkeitsfrist hergestellt wurden, unter Umständen auch noch lange nach dem Nachprüfdatum haltbar sein und angewendet werden (6, 7, 11, 12, 13). Dieser Sachverhalt geht auch aus dem EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I hervor. Dort heißt es im Zusammenhang mit der Arzneimittelherstellung unter der Nummer 5.31 ausdrücklich: „Es sollen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, ... deren Haltbarkeitsdauer nicht überschritten ist.“ (17).

Bei der Umsetzung dieser allgemeinen GMP-Regel treten in der Apothekenpraxis dann Fragen auf, wenn ein Ausgangsstoff verarbeitet werden soll, dessen Verwendbarkeitsfrist am Tag der Herstellung noch nicht überschritten ist, aber innerhalb der Aufbrauchfrist oder Laufzeit des Arzneimittels endet. In diesem Fall sind folgende Überlegungen und Differenzierungen zu bedenken. Zur Herstellung der Rezepturarmittel mit kurzer Laufzeit beziehungsweise alsbald vorgesehener Anwendung und kurzer Aufbrauchfrist bestehen in der Regel keine Bedenken.

Nicht für die Arzneimittelherstellung verwendet werden sollen allerdings kurz vor Ablauf ihrer Verwendbarkeitsfrist stehende Ausgangsstoffe, wenn die Haltbarkeit aus toxikologischen Gründen beschränkt ist (Paracetamol, Chlorhexidindigluconat-Lösung) oder wenn die Spezifikationen des Ausgangsstoffes formal auch für das Arzneimittel gelten. Dieser zweite Fall ist für Rezepturarmittel wenig relevant. Er trifft auf zahlreiche Standardzulassungen zu, die für

defekturemäßig hergestellte Fertigarzneimittel infrage kommen. Hier sind die zitierten Arzneibuch- beziehungsweise DAC-Monographien einschließlich ihrer stabilitätsrelevanten Parameter (Gehalt, Trocknungsverlust, Wassergehalt, Peroxidzahl, Gehalt an ätherischem Öl) nicht nur für die Freigabe, sondern für die gesamte Laufzeit des standardzugehässenen Fertigarzneimittels verbindlich gemacht worden. Beispiele sind Arzneimittel aus einem einfachen Ausgangsstoff (Substanzen, wie Ascorbinsäure, Lactose-Monohydrat, Natriumsulfat-Decahydrat, Magnesiumsulfat-Heptahydrat), pflanzlichen Drogen (Kümmelfrüchte, Raffiniertes Rizinusöl) und Teemischungen sowie Zinkoxid-haltige Zubereitungen (Zinköl).

Bei den anderen Defekturarzneimitteln ist im Einzelfall im Zuge der Risikoanalyse zu prüfen, wie sich dies auf die Qualität des Arzneimittels auswirkt. In der Regel wird die Herstellung möglich sein. Eine kritische Betrachtung wird allerdings empfohlen bei bekannt instabilen Ausgangsstoffen (zum Beispiel Dithranol, Tretinoin, Hydrochinon, fette Öle), bei der Verarbeitung pflanzlicher Drogen zu Teemischungen und bei der Arzneimittelherstellung unter Verwendung vorgefertigter Grundlagen (siehe auch S. 13/14, 92/93).

Aufbau der Tabelle 1 über Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe

Die Tabelle 1 enthält Verwendbarkeitsfristen für mehr als 1.800 Ausgangsstoffe. Die Daten stammen in erster Linie aus den genannten Quellen (AB-DDR 87, Liste des LNA, Verordnung über Standardzulassungen) sowie aus Informationen einiger Hersteller von pflanzlichen Drogen, Drogenzubereitungen und Wirkstoffen. In die Liste wurden die Ausgangsstoffe unabhängig von ihrer therapeutischen Bedeutung aufgenommen, das heißt, der Apotheker muss vor der Weiterverarbeitung zum Arzneimittel im Rahmen der Plausibilitätsprüfung die Unbedenklichkeit bewerten.

Die Stoffe werden auf der Grundlage der amtlichen Arzneibücher auf Deutsch bezeichnet. Außerdem wird zur eindeutigen Bezeichnung von Zubereitungen, soweit möglich, das jeweils zugrundeliegende Arzneibuch genannt. Lagen für einen Ausgangsstoff unterschiedliche Verwendbarkeitsfristen aus mehreren Quellen vor, dann wurde in der Regel die neueste Information bevorzugt. Lagerungszeiten aus der Verordnung über Standardzulassungen wurden in jedem Fall übernommen und erscheinen in der Tabelle 1 entweder als Einzelangaben, zum Beispiel „Kürbissamen“, oder gemeinsam mit einer zweiten Angabe, zum Beispiel „Angelikawurzel“. Die Spalte „Lagerungsvorschrift“ enthält für die Aufbewahrung relevante Hinweise aus der jeweils genannten Quelle. Eventuell erforderliche Kennzeichnungen auf der Basis der CLP-Verordnung, der Gefahrstoffverordnung, des Betäubungsmittel- und des Medizinproduktegesetzes sowie weitere empfehlenswerte Angaben auf dem Standgefäß (zum Beispiel Einwaagekorrekturfaktoren bei Wirkstoffen oder die mikrobiologische Eignung für die topische Anwendung bei Talkum oder Stärkearten) wurden

nicht übernommen. Sie sind ebenso zu beachten wie die einschlägigen Vorschriften des Arzneibuches und der Apothekenbetriebsordnung zur Lagerung der Ausgangsstoffe in der Apotheke.

Es muss deutlich darauf hingewiesen werden, dass die in den Tabellen aufgeführten Daten zur Haltbarkeit ausnahmslos empfehlenden Charakter haben. Die Qualität der Ausgangsstoffe wird durch Monographien der amtlichen Arzneibücher sowie des DAC/NRF geregelt. Danach ist ein Stoff so lange haltbar und nicht zu beanstanden, wie er den Forderungen der jeweiligen Monographie entspricht. Die tabellierte Verwendbarkeitsfristen sollen vielmehr eine Orientierungshilfe darstellen, nach welchen Zeiträumen Ausgangsstoffe entweder zu verwerfen oder erneut auf Arzneibuchkonformität zu prüfen sind. Ergibt der Retest keinen Anlass zur Beanstandung, so steht der weiteren Verwendung des Ausgangsstoffs bis zum nächsten Nachprüftermin prinzipiell nichts im Wege. Macht der Hersteller eines Ausgangsstoffs auf dem Behältnis oder im Prüfzertifikat Angaben zur Haltbarkeit, so haben diese Daten grundsätzlich Vorrang gegenüber den tabellierten Fristen.

In der Apotheke sollte in jedem Einzelfall geprüft werden, ob und inwieweit eine Nachprüfung aus Kostengründen sinnvoll ist. In der Regel wird die Entsorgung des Ausgangsstoffs preiswerter sein, sodass die beste Lösung des Problems im Bezug kleiner, am Verbrauch orientierter Mengen besteht. Diese Empfehlung gilt vor allem für stabilitätsgefährdete Ausgangsstoffe und Zubereitungen in Form von Halbfertigwaren (57). Dazu zählen zum Beispiel fette Öle, pflanzliche Drogen, Drogenzubereitungen sowie Salben- und Cremegrundlagen, die nach Möglichkeit nur für den Bedarf von drei bis zwölf Monaten bestellt werden sollten.

Aufbau der Tabelle 2 über Verwendbarkeitsfristen der TCM-Drogen

Pflanzliche, tierische oder mineralische Stoffe, die als Drogen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM-Drogen) verwendet werden, zählen wie die Drogen und Drogenzubereitungen der westlichen Phytotherapie zu den Ausgangsstoffen. Die Verwendbarkeitsfristen der TCM-Drogen sind getrennt von anderen Ausgangsstoffen in der Tabelle 2 enthalten, da TCM-Drogen mithilfe der deutschen Nomenklatur nur ungenau zu bezeichnen sind. Wesentlich eindeutiger sind die lateinischen und vor allem die aus dem Hochchinesischen abgeleiteten Pinyin-Bezeichnungen.

Die Festlegung der Verwendbarkeitsfristen für TCM-Drogen ist aus mehreren Gründen schwierig. Wie bei allen Drogen und Drogenzubereitungen sind Haltbarkeitsuntersuchungen analytisch sehr aufwendig, da der Abbau einzelner Inhaltsstoffe in diesen Vielstoffgemischen nur durch hochspezifische chromatographische Methoden nachzuweisen

ist. Weiterhin ist fraglich, ob die Haltbarkeit einer komplexen Mischung zahlreicher Stoffe aufgrund des Gehalts einer oder vielleicht auch mehrerer Leitsubstanzen überhaupt zutreffend beurteilt werden kann. Diese Einschränkung gilt in besonderem Maße für TCM-Drogen, deren Wirkung auf die Droge als Ganzes und nicht auf einzelne Inhaltsstoffe zurückgeführt wird. Bei TCM-Drogen sind Haltbarkeitsbetrachtungen auf der Basis des Gehalts an Leitsubstanzen außerdem aufgrund der oftmals angewendeten Paozhi-Verfahren wenig sinnvoll. Dabei werden die Drogen oder Mineralien mit dem Ziel der Wirkungsveränderung, Toxizitätsverminderung oder auch Haltbarkeitsverbesserung mit thermischen oder anderen traditionellen Verfahren vorbehandelt.

Die Fristen der Tabelle 2 zur Haltbarkeit von etwa 270 TCM-Drogen beruhen auf langjährigen Erfahrungswerten wichtiger deutscher Hersteller und ihrer chinesischen Lieferanten. Wichen die Angaben verschiedener Hersteller voneinander ab, wurde die kürzere Verwendbarkeitsfrist übernommen. Wie bei den übrigen Ausgangsstoffen ist auch in diesem Fall zu beachten, dass die aufgeführten Fristen stets als Empfehlungen anzusehen sind. Nennt der Hersteller der TCM-Droge auf dem Behältnis oder im Prüfzertifikat ein abweichendes Verfalldatum, dann ist diese Angabe gegenüber der Verwendbarkeitsfrist der Tabelle stets vorzuziehen. Die zur Tabelle 1 gemachten Ausführungen über die Prüfung der Unbedenklichkeit der Ausgangsstoffe, ihre Lagerung und Beschriftung der Standgefäße gelten entsprechend auch für die TCM-Drogen der Tabelle 2.

2.3.2 Zwischenprodukte

Zwischenprodukte zur Herstellung der Rezeptur Arzneimittel können bei ausreichender Stabilität zur Arbeitserleichterung entweder in der Apotheke auf Vorrat hergestellt oder mit Prüfzertifikat vorgefertigt bezogen und gelagert werden. Hierfür enthalten das DAB sowie DAC/NRF zahlreiche Monographien solcher „Stammzubereitungen“ mit der Zusammensetzung, der Herstellungsanweisung und/oder Qualitätsmerkmalen mit Prüfanweisung. Bei diesen Vehikeln, Grundlagen und Rezepturkonzentraten handelt es sich nicht um „Pharmazeutische Zubereitungen“ im Sinne der Arzneibuchmonographie, sondern vielmehr um zusammengesetzte Ausgangsstoffe zur Herstellung der Arzneimittel. Infolgedessen sind, bedingt durch die strenger gefassten Grenzwerte der Qualität, die Verwendbarkeitsfristen der Stammzubereitungen häufig erheblich kürzer als die Laufzeiten der damit hergestellten Arzneimittel. Verwendbarkeitsfristen der im NRF monographierten Stammzubereitungen sind in den Tabellen 3 und 4 angegeben. Manche Zwischenprodukte sind noch nicht als herstellerunabhängige Monographie beschrieben. In diesen Fällen müssen vom industriellen Hersteller neben dem chargenbezogenen Prüfzertifikat Angaben zur Zusammensetzung, zur Qualität und Qualitätsprüfung einschließlich der Identifizierung in der Apotheke und möglichst zur Haltbarkeit erwartet werden.

Dermatikagrundlagen

Bei industriell vorgefertigten Grundlagen gibt im Allgemeinen der Hersteller an, wie lange die Produkte in den nicht angebrochenen Originalbehältnissen haltbar sind („Laufzeit“). Fehlen solche Angaben, werden die Laufzeiten und Verwendbarkeitsfristen nach der Tabelle 3 empfohlen, soweit nicht Anhaltspunkte für eine besondere Instabilität vorliegen. Nach Anbruch der Packung in der Apotheke ist die Verwendbarkeitsfrist festzulegen. Diese soll ohne guten Grund nicht über die herstellereits angegebene Laufzeit hinausgehen. Die Grundlage kann bis zum letzten Tag der festgelegten Verwendbarkeitsfrist zur rezepturmäßigen Herstellung verwendet werden (7). Für das Rezepturarzneimittel schließt sich dann noch die Aufbrauchfrist beim Patienten an (siehe S. 18–20). Vor allem bei wasserhaltigen Grundlagen ist deshalb die Verwendbarkeitsfrist dieses Zwischenprodukts kürzer zu wählen als die Laufzeit vergleichbarer Suspensionen, Emulsionen, Cremes oder Gele als Arzneimittel. Für die defekturemäßige Herstellung der Bulkware oder der Fertigarzneimittel in der Apotheke („Hunderter-Regel“) sollen mikrobiell anfällige beziehungsweise wasserhaltige Grundlagen möglichst nicht aus angebrochenen Gebinden verwendet werden.

Selbstverständlich sind die Grundlagen in mikrobiologisch einwandfreien, geschlossenen Behältnissen zu lagern. Vorausgesetzt, die Originalbehältnisse entsprechen den einschlägigen Forderungen der Ph.-Eur.-Monographie „Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung“, ist die Umfüllung vorgefertigt bezogener Grundlagen in Apotheken-Standgefäße aus hygienischer Sicht nicht zu empfehlen. Besser als einfache Schraubdeckeldosen, Porzellandosen oder Weithalsgläser eignen sich für in der Apotheke selbst hergestellte Grundlagen möglicherweise großvolumige Spenderdosen aus Polypropylen, vorzugsweise mit Applikationsspitze. Der freie Luftraum im Behältnis ist minimiert, und bei der Entnahme sind Kontaminationen leichter zu vermeiden.

Die Verwendbarkeitsfristen der Tabelle 3 orientieren sich an Erfahrungswerten und Experimentaldaten (5, 7, 8, 9). Sie können auch als Empfehlungen für in der Apotheke defekturemäßig als Standgefäßware hergestellte Dermatikagrundlagen gelten.

Rezepturkonzentrate

Zusammengesetzte Ausgangsstoffe aus einem Wirkstoff oder einem funktionellen, differenten Hilfsstoff (Antioxidans, Komplexbildner, Konservierungsstoff, pH-Korrigens, Farbstoff, Süßungsmittel oder Aroma) und mindestens einem Hilfsstoff können als Rezepturkonzentrate bei der Arzneimittelherstellung verwendet werden. Für sie gilt prinzipiell das Gleiche wie für die Arzneiträger. Manche müssen, andere können nicht ohne Weiteres in der Apotheke hergestellt werden. Verwendbarkeitsfristen der im NRF monographierten Rezepturkonzentrate sowie bestimmter weiterer Wirkstoffkonzentrate sind in Tabelle 4 angegeben.

2.4 Organisation der Haltbarkeitskontrolle der Ausgangsstoffe

Gemäß den Vorschriften des § 16 „Lagerung“ der ApBetrO und angelehnt an die Regelungen des niederländischen Verfalldatensystems für Grundstoffe werden folgende organisatorischen Maßnahmen zur Kontrolle der Haltbarkeit der Ausgangsstoffe in der Apotheke vorgeschlagen (2):

- Der erste Schritt zur Bereitstellung qualitativ einwandfreier Ausgangsstoffe für die Arzneimittelherstellung ist die Bestellung bedarfsgerechter Verpackungsgrößen.
- Bei der Eingangsprüfung des Ausgangsstoffs wird das vom Hersteller angegebene Verfalldatum in die apothekeneigene Dokumentation übernommen und auf dem Standgefäß vermerkt (zum Beispiel „06/2020“).
- Anstelle dieser allgemeinen Regel ist bei stabilitätsgefährdeten Ausgangsstoffen – insbesondere bei oxidationsanfälligen, unter Inertgas abgefüllten Substanzen – nach Anbruch der Verpackung die kürzere Verwendbarkeitsfrist dem vom Hersteller für das ungeöffnete Packmittel geltende Verfalldatum vorzuziehen.
- Fehlt die Angabe des Herstellers, wird der Tag des Bezugs mit der Öffnung des Behältnisses gleichgestellt und mit Hilfe der tabellierten Verwendbarkeitsfrist die Haltbarkeit durch Verfall- beziehungsweise Retestdatum festgelegt. Dieser Zeitpunkt wird in die Dokumentation aufgenommen und auf dem Standgefäß vermerkt (zum Beispiel „06/2019“).
- Soweit nichts anderes angegeben ist, werden die Ausgangsstoffe in monographiekonformen Behältnissen bei Raumtemperatur trocken gelagert (Temperatur 15 bis 25 °C, relative Feuchte möglichst unter 60 Prozent).
- Die Lagerungsbedingungen werden monatlich überprüft. Die Verwendbarkeitsfristen der Ausgangsstoffe werden regelmäßig in Abhängigkeit von der Haltbarkeitsdauer (mindestens einmal jährlich) kontrolliert, gleichzeitig werden alle Stoffe sensorisch geprüft. Durch geeignete organisatorische Maßnahmen ist sicherzustellen, dass Ausgangsstoffe, deren Verwendbarkeitsfrist innerhalb der nächsten zwölf Monate endet, rechtzeitig in die Quarantänelagerung übernommen werden.
- Die Kontrolle der Lagerungsbedingungen und Verwendbarkeitsfristen ist zu dokumentieren (siehe S. 128–135, Dokumentationen „Lagerung der Ausgangsstoffe“ und „Überprüfung der Lagerbestände“).
- Ist bei einem Stoff das vom Hersteller angegebene Verfalldatum erreicht, die Verwendbarkeitsfrist abgelaufen oder war das Ergebnis der sensorischen Prüfung ablehnend, wird er unter Quarantäne gelagert und für die Arzneimittelherstellung gesperrt. Der Apotheker muss entscheiden, ob der Ausgangsstoff entsorgt oder nach den Vorgaben des Arzneibuches erneut geprüft wird. Wegen der hohen

Kosten der Nachprüfung ist die ordnungsgemäße Entsorgung im Allgemeinen zu bevorzugen.

- Die gesamte Verwendbarkeitsfrist eines Ausgangsstoffs soll auch bei zwischenzeitlich durchgeführten Nachprüfungen fünf Jahre nicht überschreiten. Dies gilt besonders für Ausgangsstoffe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. In begründeten Fällen, zum Beispiel bekanntermaßen stabile Stoffe mit der ersten Verwendbarkeitsfrist von fünf Jahren, kann diese Frist auf höchstens zehn Jahre verdoppelt werden. Diese Verlängerung ist nicht möglich für Ausgangsstoffe mit der Verwendbarkeitsfrist kürzer als fünf Jahre oder von zehn Jahren.
- Unter anderem können der dichte Verschluss und hohe Befüllungsgrad des Behältnisses, die Kaltlagerung und die Schutzlagerung unter Inertgas die Haltbarkeit verbessern und sind bei den Lagerungsbedingungen zu berücksichtigen. Als apothekengerechte Maßnahme ist seit 2017 die Überschichtung oxidationsempfindlicher Ausgangsstoffe mit Argon aus Kartuschen mithilfe eines Ventilspenders leicht möglich (57).