

# FORTBILDUNG aktuell



**Apothekerkammer**  
Westfalen-Lippe

Körperschaft des öffentlichen Rechts

02.2018 [Rezeptur Spezial]

## Über halb feste Zubereitungen und Kapseln, den sinnvollen Einsatz von Rezeptur Arzneimitteln und Cannabis in der Apotheke

NSB  
 Lehr-  
gesund  
 Refektor  
 Praxis-  
ang  
 Nach-  
weis

Verantwortungsträger  
Apotheker und PTA

Rezeptaussteller  
**WV** Apothekerkammer  
Westfalen-Lippe

Name des Patienten  
Rezeptur A. Zneimittel

Herstellungsort  
Apotheke

**REZEPTUR  
MESSE**

Melden Sie sich jetzt an:  
[www.rezepturmesse.de](http://www.rezepturmesse.de)  
oder einfach QR-Code scannen!



**Termin:**  
Sonntag, 24.06.2018  
ab 8.45 Uhr

**Ort:**  
Stadthalle  
Münster-Hiltrup

Nähere Informationen siehe unter  
[www.rezepturmesse.de](http://www.rezepturmesse.de)

### Seite 5

Qualität von halbfesten Zubereitungen  
und Kapseln

### Seite 14

Sinnvoller Einsatz von Rezeptur Arzneimitteln

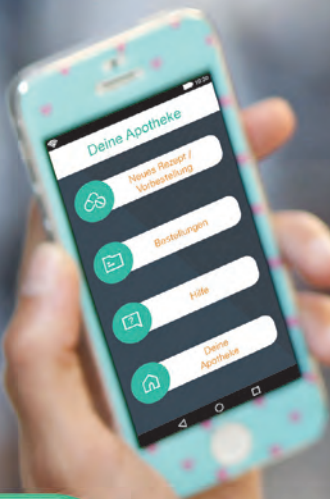
### Seite 21

Cannabis in der Apotheke im Jahr 2018

# Rezept per App:

Schnell, einfach und absolut sicher.

Ihr digitaler Vorsprung  
in Sachen Kundenservice.



## Die neue Bestell-App „Deine Apotheke“

- // Kein zusätzlicher Aufwand in der Rezeptbearbeitung
- // Integration in bestehende Abläufe

- // Stärkung der Kundenbindung
- // Sicherheit und Datenschutz durch Ende-zu-Ende-Verschlüsselung

# Editorial

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

vor Ihnen liegt eine besondere Ausgabe unseres Fortbildungsjournals. Passend zur Wiederauflage unseres pharmazeutischen Themenschwerpunktes in diesem Jahr, dem Programm RezepturFit, befassen sich alle drei Beiträge mit Fragestellungen rund um die Rezeptur. Darüber hinaus fungiert dieses Journal als Programmheft für unsere zweite Rezepturmesse am Sonntag, 24. Juni 2018 in der Stadthalle Münster-Hiltrup.

Die drei Referenten der Rezepturmesse, Professorin Dr. Mona Abdel-Tawab, Dr. Stefanie Melhorn und Dr. Mario Wurglics, tragen in Hiltrup vor und nehmen zugleich in ihren Journalbeiträgen inhaltlichen Bezug auf die Vortragsthemen. Mit der Lernerfolgskontrolle online zu den drei Themen erfährt dieses Fortbildungsangebot seine Abrundung.

Auf der Rezepturmesse und in diesem Journal informiert Sie Professorin Dr. Mona Abdel-Tawab über die Qualität von halbfesten Zubereitungen und Kapseln. Anhand von Beispielen aus der Praxis zeigt die stellvertretende wissenschaftliche Leitung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker auf, wie sich Fehler vermeiden lassen. Dr. Stefanie Melhorn diskutiert in ihrem Aufsatz den sinnvollen Einsatz von Rezepturarzneimitteln. Die Mitarbeiterin des Pharmazeutischen Laboratoriums des NRF beim DAC/NRF in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker stellt die Bedeutung der Kommunikation zwischen Ärzten und Apothekern bei der Verordnung und Herstellung von Rezepturarzneimitteln heraus und zeigt wichtige Punkte für die Patientenversorgung auf. Mit dem Thema „Cannabis in der Apotheke 2018“ befassen sich Dr. Christian Ude (Darmstadt, Fachapotheker für Arzneimittelinformation; Ude referiert bei der Rezepturmesse) und Dr. Mario Wurglics (Wissenschaftlicher Mitarbeiter im AK Prof. Schubert-Zsilavec an der Goethe Universität Frankfurt). In Ihrem Aufsatz zeigen die Autoren, dass die Herstellung von Patientenindividuellen Zubereitungen in der Apotheke möglich ist, wenn einige Grundlagen geschaffen und Grundprinzipien im Umgang verstanden werden.

Wir freuen uns sehr, dass unsere Rezepturmesse und diese besondere Ausgabe des Journals, die Sie alle fit für die Rezeptur machen soll, nicht nur von so kompetenten Referenten, sondern auch von der Avoxa-Mediengruppe als Partner begleitet wird. Auch für diese Kooperation gilt ein Mix aus Präsenz vor Ort und gedruckten Angeboten: Viele Angebote von Avoxa rund um die Rezeptur finden Sie am Messestand in der Stadthalle Münster-Hiltrup sowie gebündelt in der Heftmitte dieser Ausgabe.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen, Lernen und Punkten!

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

Gabriele Regina Overwiening

Frank Dieckerhoff



Gabriele Regina Overwiening  
Präsidentin der Apothekerkammer Westfalen-Lippe



Frank Dieckerhoff  
Vizepräsident der Apothekerkammer Westfalen-Lippe

## Impressum

„Fortbildung aktuell“ der Apothekerkammer Westfalen-Lippe erscheint zweimal jährlich als „Fortbildung aktuell – Themen & Termine“ und zweimal pro Jahr als „Fortbildung aktuell – Das Journal“.

### Herausgeber:

Apothekerkammer Westfalen-Lippe  
Bismarckallee 25 · 48151 Münster  
Tel.: 0251 520050 · Fax: 0251 52005-69  
E-Mail: info@akwl.de · Internet: www.akwl.de

**Redaktion/ Grafiken:** Dr. Sylvia Prinz

**Layout:** Sebastian Sokolowski

Autoren dieser Ausgabe: Prof. Dr. Mona Abdel-Tawab, Dr. Stefanie Melhorn, Dr. Christian Ude, Dr. Mario Wurglics.

Der Bezugspreis für „Fortbildung aktuell – Themen & Termine“ und „Fortbildung aktuell – Das Journal“ ist für die Mitglieder der Apothekerkammer Westfalen-Lippe im Kammerbeitrag enthalten.

**Auflage:** 8.250 Exemplare

Nachdruck – auch in Auszügen – nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers. Gedruckt auf Papier aus 100 Prozent recycelten Fasern. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

# Fagron – mehr als ein klassischer Rohstofflieferant



## Über den Tellerrand schauen, das ist unsere Devise!

Fagron bieten Ihnen neuartige Möglichkeiten für die Rezeptur. Neben klassischen Zubereitungen gewinnen moderne Applikationen zunehmend an Bedeutung – gerade für sensible Patientengruppen. Neue Arzneimittelformen bieten Ihnen entscheidende Vorteile. Sie erleichtern Ihnen die Herstellung,

so dass Sie Ihre Zeit und Arbeitskraft optimal und ökonomisch einsetzen können.

Besuchen Sie uns an unserem Stand und überzeugen Sie sich von den Möglichkeiten, die Ihnen Fagron in Ihrem Rezepturalltag bieten kann.

[fagron.de](http://fagron.de)

Fagron GmbH & Co. KG · Von-Bronsart-Straße 12 · D-22885 Barsbüttel  
Tel.: +49 (0) 40 – 670 67 5 · Fax: +49 (0) 40 – 670 67 768 5 · [info@fagron.de](mailto:info@fagron.de)

### Vielfalt und Innovationen

- Endverbraucher-Produkte wie Aluminium-Hydroxychlorid Serie
- Innovatives Design wie Bag in Box
- Produkt-Konzepte wie SyrSpend® SF
- Über 2.000 Produkte im Webshop



### Qualität und Service



Fagron  
Webshop



Fagron  
Rezepturhilfe



Fagron  
Forum



++ Wichtige Messeinformation ++ Wichtige Messeinformation ++

# Immer mit der nächsten Tour aus Münster verfügbar: 2.005 Lagerartikel für Ihre Rezeptur!



**NOWEDA**  
Die Apothekergenossenschaft

# Qualität von **halbfesten** Zubereitungen und **Kapseln**

Wichtige Aspekte in der Praxis

Mit der Herstellung von Rezepturen können Apotheker gezielt auf die individuellen Bedürfnisse ihrer Patienten eingehen und damit das perfekte Arzneimittel mit der perfekt angepassten Dosierung und Zusammensetzung jedermann zur Verfügung stellen. Als wichtiges Standbein der zunehmenden personalisierten Medizin wird daher die Rezeptur trotz des hohen Angebots an industriellen Fertigräparaten auch zukünftig noch mehr an Bedeutung gewinnen. Über die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Qualität von halbfesten Zubereitungen und Kapseln wurde schon vielerorts ausgiebig berichtet. Da es aber dennoch immer wieder zu Minder- oder Überdosierungen insbesondere bei niedrigdosierten Rezeptur Arzneimitteln kommt, werden die wichtigsten Qualitätsaspekte im Folgenden in kurzer und übersichtlicher Form erneut zusammengefasst. Ebenso werden neuste Erkenntnisse aus Untersuchungen des Zentrallaboratoriums (ZL) präsentiert, die belegen, dass die in diversen Rezepturen häufig angenommene Stabilität keineswegs immer gegeben ist.

Trotz aller Sorgfalt kann es bei der Herstellung von Rezepturen in der Hektik des Apothekenalltags zu Fehlern kommen. Diese äußern sich beispielsweise in mehrfachen Überdosierungen des Wirkstoffes, wie im Falle einer zehnfach höheren Methadon-Konzentration einer Take-Home-Lösung für einen Substitutionspatienten, einer zehnfach höheren Amilorid-Konzentration in rezepturmäßig hergestellten Hartkapseln oder einer deutlich höheren Salicylsäure-Konzentration in einer Salicylsäure-haltigen Salbe.<sup>1</sup> Aber auch Wirkstoffverwechslungen können zu fehlerhaften Rezepturen führen. So kam es durch die Verwechslung von Amphetamin mit Atropin und Kalium chloricum mit Kalium



Prof. Dr. Mona Abdel-Tawab

Prof. Dr. Mona Abdel-Tawab ist seit 2011 die stellvertretende wissenschaftliche Leitung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker und Qualified Person gemäß Directive 2001/83/EG.

chloratum bereits zu nicht unerheblichen klinisch relevanten Intoxikationen.<sup>1</sup> Ebenso kann eine mangelnde Wirkstoffstabilität oder Inkompatibilität des Wirkstoffes mit Hilfsstoffen bzw. Füllstoffen zu einem geringeren Wirkstoffgehalt führen.

## Häufigste Ursachen für Rezepturfehler

In der Regel erfolgt die Rezepturherstellung in öffentlichen Apotheken unter erheblichem Zeitdruck während des laufenden Apothekenbetriebs durch eine einzelne Person. Unter diesen Bedingungen kann es leicht zu Flüchtigkeitsfehlern kommen. Davor schützt auch nicht das Gefühl einer „trägerischen Routine“. Ebenso können Ablenkungen, Rechenfehler, Falscheinwaagen, nicht beachtete Einwaagekorrekturen oder mangelnde Terminologie-Kenntnisse zu folgeschweren Fehlern führen. Vor diesem Hintergrund ist es umso wichtiger, die folgenden Regeln bei der Rezepturherstellung zu beachten.<sup>2,3</sup>

## Cave Verzicht auf Vier-Augen-Prinzip

Während ohne das Vier-Augen-Prinzip in der pharmazeutischen Industrie nichts mehr läuft, wird es in Apotheken immer noch nicht so vehement angewendet, wie es sein sollte. Das ist bedauerlich, zumal sich dadurch viele Fehler bei der Rezepturherstellung vermeiden lassen, wie folgendes Fallbeispiel aus dem internetge-

stützten Fehlerberichts- und Lernsystem CIRS (Critical Incident Reporting-System) der Apothekerkammern Nordrhein und Westfalen-Lippe zeigt.<sup>4</sup>

## Was ist passiert?

Für einen Säugling wurden in einer Apotheke Captopril 2 mg Kapseln in zwei Herstellungsvorgängen à 60 Kapseln hergestellt. Die Herstellungsanweisung wurde jedoch für die einmalige Herstellung von 120 Kapseln erstellt. Demzufolge müsste bei der Herstellung von 60 Kapseln die Einwaage entsprechend halbiert werden. Es wurde jedoch Captopril für 120 Kapseln eingewogen aber es sind lediglich 60 Kapseln hergestellt worden. Damit waren die hergestellten Kapseln doppelt so hoch dosiert wie verordnet. Zum Glück wurde der Fehler bei nochmaliger Durchsicht des Herstellungsprotokolls vor der Abgabe der Kapseln an den Patienten bemerkt und damit größeren Schaden von dem Patienten abgewendet.

Zwei Fehler haben zu diesem Ereignis geführt: einmal eine unklare Herstellungsanweisung und zum anderen der Verzicht auf das Vier-Augen-Prinzip bei der Einwaage.

Gemäß § 35 Abs. 6 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) muss die Herstellungsanweisung für parenterale Arzneimittel auch die Kontrolle der Berechnungen, der

**VORSICHT BEI  
METRONIDAZOL-CREMES**

Metronidazol-Cremes sollten auch während des Transports keinen Außentemperaturen > 30°C ausgesetzt werden!



Einwaagen und der einzusetzenden Ausgangsprodukte durch eine zweite Person oder durch ein validiertes elektronisches Verfahren, vorsehen. Mit einem derartigen Wirkstoff-Abgleich sowie Kontrolle der Einwaage bzw. der Berechnung und Umrechnung durch eine zweite Person lassen sich bei jeder Rezepturherstellung ohne großen Aufwand Flüchtigkeitsfehler leicht vermeiden. Für eine sichere und wirksame Anwendung von selbstangefertigten und patientenindividuellen Rezeptur Arzneimitteln sollte daher das Vier-Augen-Prinzip als wichtige Sicherheitsbarriere unbedingt eingehalten und auch in dem täglichen Ablauf in der Apotheke integriert werden.

**Cave Verwechslungsgefahr**

Da Ester, Salz und Base eines Wirkstoffes oftmals eine unterschiedliche Wirksamkeit aufweisen, ist es wichtig eine Verwechslung der eingesetzten Wirkstoffform zu vermeiden. So ist beispielsweise Betamethason in Form seiner freien Base im Vergleich zu Betamethason-17-valerat topisch nahezu unwirksam. Auch Betamethason-21-valerat weist lediglich 15 Prozent Wirksamkeit auf. Im Zweifelsfall sollte daher stets Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden.

**Cave falscher Dreisatz**

Flüchtigkeitsfehler können sowohl beim Berechnen der Einwaagen, bei der Umrechnung des eingesetzten Rezepturkonzentrates als auch bei der Übertragung von Zahlenwerten oder durch Verwechslung

**DAS VIER-AUGEN-PRINZIP**

Nicht nur bei der Herstellung von parenteralen Zubereitungen sondern bei jeder Rezeptur anwenden!



von Einheiten auftreten. Da sich die meisten Rechnungen in der Rezeptur per Dreisatz lösen lassen, ist die korrekte Anwendung des Dreisatzes ausschlaggebend für eine korrekt dosierte Rezeptur.

Um dies sicherzustellen, sollte

- jeder Rechenschritt sauber aufgeschrieben
- jeder Rechenansatz auf Plausibilität überprüft und
- das Vier-Augen-Prinzip (Nachrechnen durch anderen Kollegen unbedingt angewendet werden).

**Cave falsche Einwaage**

Für eine korrekte Einwaage sind die Angaben zur Höchstlast (Max.), Mindestlast (Min.), Verkehrsfehlergrenze (e) und zum Teilungswert (d) auf dem Kennzeichnungsschild als Parameter für die Ablesegenauigkeit zu beachten.

Um Wägefehler zu vermeiden, sollten folgende Grundregeln befolgt werden:

- eine Überschreitung der Höchstlast bzw. eine Unterschreitung der Mindestlast vermeiden  
Insbesondere bei Unterschreitung der Mindestlast kann es zu erheblichen Abweichungen von der Solleinwaage kommen, da in diesem Fall – im Gegensatz zur Überschreitung der Höchstlast – keine Warnmeldung auf dem Display der Waage erscheint.
- die Verkehrsfehlergrenze (e) bei der Einwaage kleiner Substanzmengen berücksichtigen.  
Bei vielen Feinwaagen liegt die Verkehrsfehlergrenze (der bei Inanspruchnahme der Mindestlast maximal zulässiger Fehler) üblicherweise bei 0,001 g, bei Präzisionswaagen bei 0,1 g. Somit kann auf diesen Feinwaagen 1,0 g einer Substanz mit einer Genauigkeit von ± 1 mg gewogen werden, auf einer Präzisionswaage dagegen nur mit einer Genauigkeit von ± 100 mg.
- auf die Verdopplung oder Verdreifachung der Verkehrsfehlergrenze mit zunehmender Belastung der Waage achten  
Werden beispielsweise 100 mg Substanz auf einem Kartenblatt auf der Feinwaage gewogen, wird die Verkehrsfehlergrenze von ± 1 mg eingehalten. Verwendet man jedoch ein schweres Glasgefäß, so erhöht sich die

Verkehrsfehlergrenze in Abhängigkeit von der Masse des Gefäßes, was wiederum zu einem größeren Wägefehler führt.

- die Betätigung der Tara-Taste hat keinen Einfluss auf die Verkehrsfehlergrenze  
So tritt die Verschiebung der Verkehrsfehlergrenze auch dann auf, wenn vor einem Wägeschritt mithilfe der Tara-Taste eine Nullstellung vorgenommen wird, da die hohe Belastung der Waage dennoch bestehen bleibt.
- bei einem Teilungswert (d) von 0,0001 g bei Feinwaagen eine Mindesteinwaage von 10 mg unter Einhaltung der vom NRF erlaubten maximalen Abweichung von einem Prozent möglich ist. Ebenso ermöglicht ein Teilungswert von 0,01 g bei Präzisionswaagen eine Mindesteinwaage von 1,0 g.
- kleine Wirkstoffmengen unter 1,0 g grundsätzlich auf der Feinwaage (Analysenwaage) und nicht auf der Präzisionswaage (Rezepturwaage) einwiegen.
- bei Einwaagen unter 100 mg besser Rezepturkonzentrate oder Wirkstoffverreibungen verwenden. So zeigten die Ergebnisse der ZL-Ringversuche, dass der Anteil der Rezepturen mit Über- und Unterdosierungen signifikant ansteigt, wenn Einwaagen unter 100 mg auf der Feinwaage vorgenommen werden, auch wenn dies in der Regel bis zu 20 mg möglich wäre.

**Cave falscher Einwaagekorrekturfaktor**

Liegt gemäß Prüfzertifikat der Wirkstoffgehalt der getrockneten Substanz unter Einbeziehung des Wassergehaltes bzw. des Trocknungsverlustes unter 98 Prozent bezogen auf den anzunehmenden 100-prozentigen Wirkstoffgehalt, ist es notwendig den Mindergehalt der Rezeptursubstanz über die Berechnung des chargenspezifischen Einwaagekorrekturfaktors f auszugleichen.<sup>5</sup> Mit dem errechneten Einwaagekorrekturfaktor wird die errechnete Solleinwaage schließlich multipliziert, um den Wert der tatsächlichen Solleinwaage zu erhalten. Empfohlen wird die Korrektur, wenn der Faktor 1,02 oder größer ist. Das entspricht der oben beschriebenen Gehaltsminderung von 2 Prozent oder mehr. Mithilfe der Excel-Wirkstoffdatenbank im NRF ist die Berechnung

des Einwaagekorrekturfaktors leicht auszuführen.

Ist auf dem Prüfzertifikat ein Gehalt über 100 Prozent angegeben, so wird in diesem Fall kein Einwaagekorrekturfaktor berechnet, da derartige Gehaltsangaben auf die analytische Variabilität der verwendeten Methode zurückzuführen sind.

Für die korrekte Anwendung des Einwaagekorrekturfaktors ist Folgendes zu beachten:

- gegebenenfalls unterschiedliche chemische Strukturen der Wirkstoffe müssen berücksichtigt werden, z. B. wenn Atropinsulfat verordnet wurde, die Gehaltsangabe sich aber auf Atropinsulfat-Monohydrat bezieht
- der Einwaagekorrekturfaktor  $f$  muss für jede neue Charge einer Substanz (bei Wirk- und Konservierungsstoffen, nicht bei Hilfsstoffen), wenn die oben genannten Voraussetzungen gegeben sind, direkt bei der Eingangsprüfung ermittelt werden
- der Korrekturfaktor sollte auf dem Stand- bzw. Vorratsgefäß auf drei Nachkommastellen angegeben werden
- Ist ein Korrekturfaktor bereits auf einem Substanzgefäß angegeben, ist die Korrektheit bei der Eingangskontrolle ein und derselben Charge derselben Substanz durch Nachrechnen zu kontrollieren
- Auf dem Etikett des Abgabegefäßes nicht die korrigierte, sondern die ursprünglich verordnete Wirkstoffmenge (=Soll-Einwaage) angeben

### Cave nicht kalibrierte Waage

Selbst bei Beachtung aller vorangegangenen Empfehlungen kann die richtige Wirkstoffmenge nur dann erfolgreich eingewogen werden, wenn die verwendete Waage korrekt wiegt. Deshalb ist es wichtig:

- unabhängig von der Eichung und der externen Kalibrierung, die Funktionsfähigkeit der Waage über eine apothekeninterne Kalibrierung mittels Prüfgewichte zu überprüfen und zu dokumentieren. Dies ist erforderlich, da die auf dem Kalibrierschein festgestellten messtechnischen Eigenschaften durch den täglichen Gebrauch der Waage sowie durch Änderungen der Umgebungsbedingungen beeinträchtigt werden können.

Die apothekeninterne Kalibrierung sollte arbeitstäglich – oder zumindest vor dem Gebrauch bei mehrtägiger Nichtbenutzung der Waage – erfolgen. Im Rahmen der apothekeninternen Kalibrierung empfiehlt sich ein 100-mg-Prüfgewicht zu verwenden. Die Abweichung der Waagenanzeige vom wahren Wert sollte damit in den Grenzen von 101 bis 99 mg (0,101 bis 0,099 g) also innerhalb der Spezifikationsgrenze von  $\pm 1$  mg liegen. Bei Präzisionswaagen empfiehlt es sich, ein 10-g-Prüfgewicht zu verwenden. Die Abweichung der Waagenanzeige vom wahren Wert sollte nicht größer als  $\pm 100$  mg sein und damit in den Grenzen von 10,1 bis 9,9 g angezeigt werden.

- keine kleineren Wirkstoffmengen als die mit einem Prüfgewicht nachgewiesenen einzuwiegen. Alternativ kann die Wägegenauigkeit mit einem entsprechenden Prüfgewicht nachgewiesen werden, dessen Masse die gewünschte abzuwiegende Zielmasse widerspiegelt, z. B. 50 mg.
- die Waage an einem erschütterungsfreien Ort, in einem temperaturkonstanten Raum weit weg von Luftströmungen aufzustellen.

### Cave Wirkstoff-Partikel

Für die Vermeidung von Partikelagglomeraten in halbfesten Zubereitungen gilt:

- Nur mikronisierten Wirkstoff – besser industriell vorgefertigte Wirkstoffverreibungen bzw. Rezepturkonzentrate verwenden.
- Wirkstoff anreiben und nicht mehr anlösen, um eine Umkristallisation des Wirkstoffes zu verhindern. So sollte beispielsweise nicht, wie früher gängige Praxis, Salicylsäure vor der Einarbeitung in Vaseline mit Rizinusöl angerieben bzw. in Rizinusöl gelöst werden, sondern zu diesem Zweck ein flüssiges Paraffin verwendet werden.<sup>6</sup> Auch die Einarbeitung von Prednisolon in die meisten wasserhaltigen Grundlagen sollte vermieden und stattdessen alternativ Prednisolonacetat verwendet werden, das in wasserhaltigen Medien nicht unter Nadelbildung zum Prednisolon-Sesquihydrat umkristallisiert.

### DIE EINWAAGE



- Keine Unter- oder Überschreitung der Mindest- bzw. der Höchstlast.
- Auf die Verkehrsfehlergrenze achten.
- Die Belastung der Waage bleibt trotz Betätigung der Tara-Taste erhalten.
- Kleine Wirkstoffmengen grundsätzlich auf der Feinwaage einwiegen.
- Bei Einwaagen unter 100 mg Wirkstoffverreibungen oder Rezepturkonzentrate verwenden.
- Einwaagekorrekturfaktor nicht vergessen.
- Kein Einwaagekorrekturfaktor bei Gehaltsangaben über 100 Prozent.
- Apothekeninterne Kalibrierung der Waage sollte arbeitstäglich vorgenommen werden.

- Hohe Verarbeitungstemperaturen insbesondere bei suspendierten Wirkstoffen vermeiden, um die Wirkstoffkristallisation durch Anlösen nicht zu fördern.
- Im Falle einer starken Aneinanderhaftung von Einzelteilchen eines mikronisierten Wirkstoffes, wie im Falle von Clobetasolpropionat, Triamcinolonacetat, Betamethason-17-valerat, Clotrimazol und Salicylsäure, den Wirkstoff intensiver anreiben. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die fertige Zubereitung noch einmal über den Dreiwälzenstuhl zu geben und anschließend mit Fantaschale und Pistill erneut gut durchzurühren.
- Konsequente In-Prozess-Kontrollen mittels Ausstreichen der Zubereitung auf einer Glasplatte durchführen und eventuell die Zubereitung nochmal rühren.

### Cave falsche Anwendung elektrischer Herstellungssysteme

Da die Einstellung nicht passender Rührparameter bei der Verwendung von elektrischen Rührgeräten häufig zu einer nicht zufriedenstellenden galenischen Beschaffenheit von halbfesten Zubereitungen führt, ist es unerlässlich

- die in Abhängigkeit von Krukengröße, Konsistenz der Grundlage, Wirkstoffdosierung und Löslichkeit des Wirkstoffes

in der Grundlage empfohlenen gerätespezifischen Rührparameter des Herstellers unbedingt einzuhalten.

- das Sandwichverfahren richtig anzuwenden.
- bei extrem niedrig dosierten Zubereitungen mit geringem Wirkstoffanteil im Zweifelsfall auf die herkömmliche Herstellungsmethode mit Fantaschale und Pistill auszuweichen.

Werden diese Empfehlungen befolgt, so kann unter Anwendung von elektrischen Herstellungssystemen eine der Handherstellung mit Fantaschale/Pistill vergleichbare Rezepturqualität erzielt werden.

Wie die nachfolgenden Erkenntnisse aus kürzlich durchgeführten ZL-Untersuchungen jedoch zeigen, muss es nicht immer an einem Apothekenfehler liegen, wenn die gewünschte galenische Beschaffenheit nicht gegeben ist oder der Wirkstoff nicht ausreichend dosiert ist.

#### Einfluss von Stabilitätsfaktoren auf die Rezepturqualität

Ein Beispiel für halbfeste Zubereitungen, die sehr empfindlich auf Temperaturschwankungen reagieren sind Metronidazol-Cremes. Sie sind dafür bekannt, dass Temperaturschwankungen infolge

vorübergehender Kühltanklagerung oder Erwärmung des Ansatzes im Zuge der Herstellung mit elektrischen Herstellungssystemen eine Umkristallisation des Wirkstoffs verursachen können, was letztlich zu verstärktem Kristallwachstum führt. Der negative Temperatureinfluss kann sich aber auch bei Überschreitung der Außentemperatur über 30 °C während des Transports der Metronidazol-Creme bemerkbar machen.

Dies konnte anhand eines temperaturkontrollierten Probenversandes nachgewiesen werden, der dankenswerter Weise von einer norddeutschen Apotheke, in Absprache mit dem ZL, an einem heißen Sommertag durchgeführt wurde.

Drei im ZL angefertigte Muster an Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) wurden an einem heißen Sommertag (Umgebungstemperatur > 30 °C) versehen mit einem Temperaturlogger, der die Umgebungstemperatur während des gesamten Transportes erfasste, an die Apotheke gesandt. Die Apotheke schickte das Paket am nächsten Tag wieder an das ZL zurück. Während dieses Zeitraums schwankte die Außentemperatur zwischen 18 und 33 °C. Die Zubereitungen wurden nach der Ankunft im ZL im Klimaschrank unter standardisierten Bedingungen gelagert (25 °C und 60 % relative

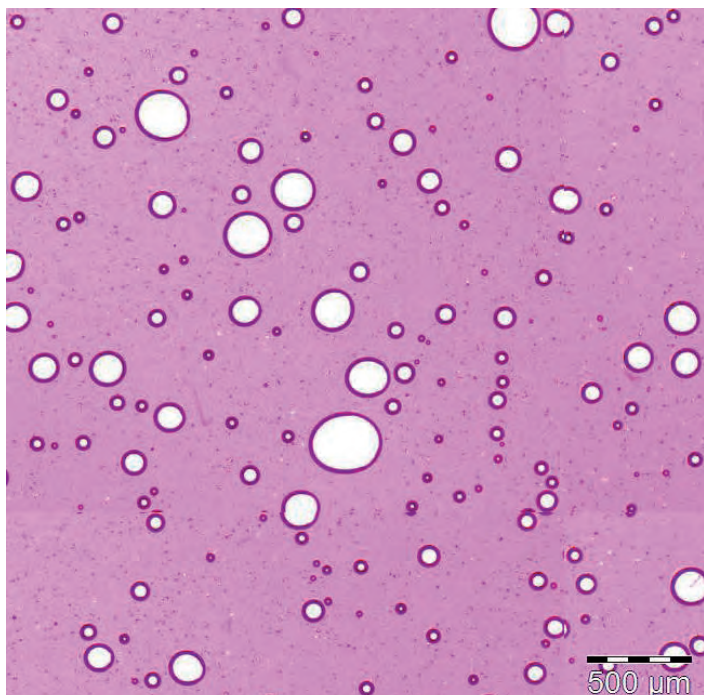
Feuchte) und zwei Wochen nach der Herstellung mikroskopisch untersucht.

Alle drei Rezepturen wiesen zu viele bzw. zu große Kristalle auf, wie in Abbildung 2 im Vergleich zu Abbildung 1 klar erkennbar ist.

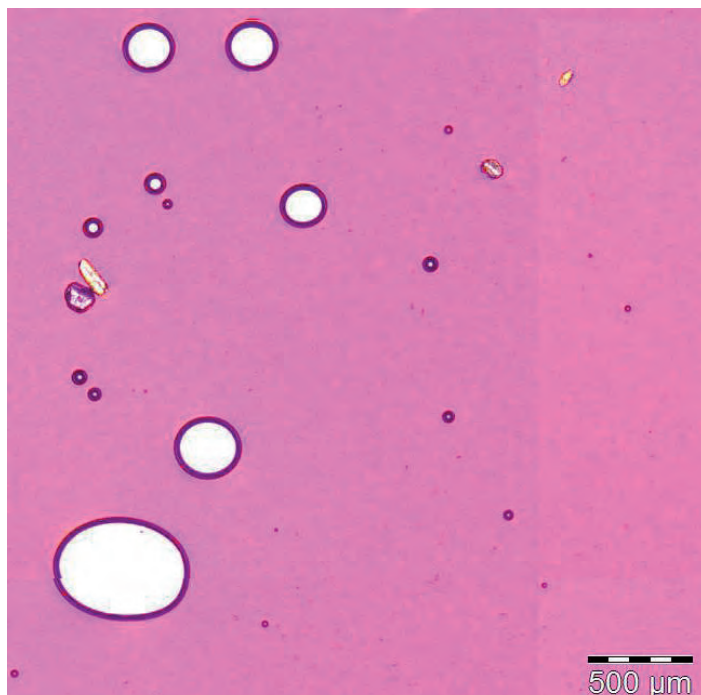
Vor diesem Hintergrund sollte die Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) möglichst keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt werden. Die Apotheke sollte den Patienten bei der Abgabe der Creme darüber informieren und diesen zusätzlich auf die richtige Lagerung der Creme hinweisen. Zum Beispiel sollte die Creme auch nicht übermäßiger Hitze durch Heizungen oder durch direkte Sonneneinstrahlung auf der Fensterbank ausgesetzt werden. Ebenso sollte bei heißen Außentemperaturen im Sommer auf eine gleichmäßige Temperatur der Creme geachtet werden. Hierzu könnten Kühltaschen oder Isolationsbeutel eine mögliche Hilfe darstellen.

Weitere halbfeste Zubereitungen, die empfindlich auf falsche Lagerungsbedingungen oder Temperaturschwankungen reagieren, sind Harnstoff-haltige Rezepturen sowie Zubereitungen mit einem hohen Wasseranteil. Hier sind oft Entmischungen zu beobachten, weshalb auch in diesen Fällen Patienten auf die korrekte Lagerung hingewiesen werden sollten.

**ABBILDUNG 1:** Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91) zum Startzeitpunkt mit nicht sichtbaren Kristallen. Die weißen Kreise stellen Luftblasen dar.



**ABBILDUNG 2:** Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91) nach zwei Wochen mit sichtbaren Kristallen (gelbe Partikel).





Doch nicht nur mit der Herstellung von halbfesten Zubereitungen leisten Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelversorgung, sondern auch mit der Herstellung von Kapseln. Insbesondere in pädiatrischer Dosierung stellt die Kapselherstellung eine große Herausforderung dar, weshalb auch hierfür die wichtigsten Aspekte für eine korrekte Dosierung und gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes über alle Kapseln angesprochen werden. Dabei kommt den ausgewählten Ausgangssubstanzen, der herstellenden Person als auch der ausgewählten Kapselhüllen bzw. Füllstoffe eine enorme Bedeutung zu.<sup>7</sup>

### Wichtige Aspekte bei der Kapselherstellung

#### Der Wirkstoff als pulverförmige Ausgangssubstanz

##### Mikronisierter Ausgangsstoff

Auch in Form von Kapseln sollten grundsätzlich mikronisierte Wirkstoffe als Ausgangssubstanzen eingesetzt werden. Die Korngröße sollte in der Regel unter 25 µm liegen, kann aber je nach Wirkstoff und Hersteller stark schwanken.

##### Korngrößenverteilung

Um eine möglichst homogene Mischung von Kapselfüllstoff und Wirkstoff zu erzielen und Entmischungstendenzen vorzubeugen, sollten Füllstoff und Wirkstoff eine möglichst einheitliche Korngrößenverteilung besitzen. Weisen die einzelnen Komponenten sehr unterschiedliche Korngrößen auf und finden sich zudem sowohl im Füllmittel- als auch im Wirkstoffanteil einerseits sehr kleine (< 10 µm) und andererseits eher große Teilchen (> 50 µm), können die kleineren Teilchen durch die Zwischenräume der größeren Teilchen nach unten wandern. Dies kann zu einer ungleichmäßigen Wirkstoffverteilung innerhalb der Pulvermischung einer Charge führen, was in der Folge ein Grund für einzelne unter- und überdosierte Kapseln innerhalb der Charge sein kann. Die Einführung standardisierter Füllmittel, wie Mannitol 35, mit einheitlicher Korngrößenverteilung und einer Teilchengröße

unter 50 µm, soll die Gefahr möglicher Entmischungen reduzieren.

#### Vermahlung in einer ausreichend großen Reibschale

Falls keine mikronisierte Ware verfügbar ist, sollte die Wirkstoff-Rezeptursubstanz in einer ausreichend großen rauen Reibschale (Pulveranteil etwa 5 % des Füllvolumens der Schale) verrieben werden. Je besser die Vermahlung des kristallinen Wirkstoffes ist, desto eher kann eine homogene Pulvermischung erreicht und einer großen Streuung des Wirkstoffgehaltes in den daraus hergestellten Kapseln vorgebeugt werden. Um den unvermeidbaren Substanzverlust ausgleichen zu können, sollte die Substanz im Überschuss verrieben werden. Wird als Mahlhilfe Hochdisperses Siliciumdioxid (0,5 oder 1,0 %) zugesetzt, ist bei der späteren Berechnung der Wirkstoffeinwaage ein Korrekturfaktor  $f_{SiO_2}$  für den Siliciumdioxid-Anteil zu berücksichtigen.

#### Einwaagekorrekturfaktor f

Auch bei Kapseln empfiehlt das DAC/NRF eine Einwaagekorrektur für Wirkstoffe, deren Wirkstoffgehalt um 2,0 % oder mehr (tatsächlicher Wirkstoffgehalt  $\leq 98,0\%$ ) gemindert ist, vorzunehmen.

Der Einwaagekorrekturfaktor  $f$  darf jedoch nicht mit einem ggf. notwendigen Faktor für eine Vorverreibung mit Siliciumdioxid ( $f_{SiO_2}$ ), einer Umrechnung der Wirkstoffmenge auf das vorliegende Salz oder dem möglicherweise notwendigen Herstell-Zuschlag (Produktionszuschlag) verwechselt werden!

#### Der Wirkstoff als Fertigarzneimittel

Ist zur Herstellung individuell dosierter Kapseln die Wirkstoff-Rezeptursubstanz nicht, nicht rechtzeitig oder in nicht ausreichender Qualität verfügbar, so stellt ein Ausweichen auf ein Fertigarzneimittel als Ausgangsstoff die einzige Alternative dar. Dann kann aber auf die gravimetrische Dosiermethode bei Herstellung von Kapseln nicht zurückgegriffen werden.

#### Volumetrische Herstellung

Stattdessen können volumetrische Herstellverfahren, wie die Messzylindermethode (Kalibriermethode) oder das Ergänzungsverfahren angewendet werden. Prinzipiell sind nur Fertigarzneimittel geeignet, die keine Filmüberzüge oder Retardierungsprinzipien aufweisen. Muss in äußersten Spezialfällen auf pelletgefüllte Hartkapseln zurückgegriffen werden, sollten konkrete Daten zur Verarbeitung vom Hersteller angefordert werden.

#### Kapselfüllstoffe

Als Kapselfüllstoff ist bei der Herstellung aus Fertigarzneimitteln möglichst ein bereits im Fertigpräparat enthaltener Hilfsstoff zu bevorzugen, wobei Hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel zugesetzt werden kann (i. d. R. 0,5 % m/m).

Weiterhin ist bei der Herstellung aus Fertigarzneimitteln zu beachten, dass die Aufbrauchfrist der hergestellten Kapseln nicht über das Verfalldatum des Fertigarzneimittels hinausgehen darf.

#### Ausreichend große Anzahl an Tabletten

Das fein zu pulverisierende Fertigarzneimittel sollte im Überschuss eingesetzt werden, z. B. durch den Einsatz von mindestens 10 Einheiten oder alternativ einer ganzen Packung. Der Grund hierfür ist, dass die Einzeldosen des eingesetzten Fertigarzneimittels regulär Schwankungen des Wirkstoffgehaltes unterliegen und mitunter einen Wirkstoffgehalt von unter 90,0 % aufweisen können; die Anforderungen des Ph. Eur. aber dennoch erfüllt sind. Falls nun eine geringe Anzahl an Tabletten oder Kapseln des Fertigarzneimittels zur Herstellung verwendet werden, ist durch eine mögliche zufällige Auswahl weniger Fertigarzneimittleinheiten, die knapp richtig dosiert sind, eine Unterdosierung innerhalb der hergestellten Kapseln umso wahrscheinlicher.

Die Pulverisierung der gewählten Fertigarzneimittleinheiten ist in einer genügend großen Reibschale mit Pistill solange durchzuführen, bis eine möglichst einheitliche niedrige Korngröße erreicht ist. Größere Bestandteile dürfen nicht enthalten sein und dürfen auch nicht entnommen

werden. Alle Fertigarzneimittelbestandteile müssen verrieben werden!

Ebenso ist zu beachten, dass ggf. bei niedrig dosierten Kapseln ein Wirkstoffzuschlag vorzusehen ist, der bereits bei einem ausreichend großen Ansatz mitberücksichtigt ist.

### Berechnung der Wirkstoffmenge

#### Wirkstoff-Salz oder freie Base?

Wie bei anderen Rezepturen gilt es auch bei der Kapselherstellung grundsätzlich zu beachten, in welcher Form der Wirkstoff verordnet wurde und welches Derivat als Ausgangsstoff vorliegt. Handelt es sich z. B. um eine Salz- oder Ester-Verbindung oder liegt der freie Wirkstoff vor? Insbesondere bei der Verwendung von Fertigarzneimitteln ist genau darauf zu achten, welche Menge welcher Verbindung in der jeweiligen Tablette vorhanden ist. Hier lohnt sich ein genauer Blick auf die Packung und in die Gebrauchsinformation.

#### Berechnung über Dreisatz

Sofern sich der verordnete Wirkstoff und der vorliegende Wirkstoff im Ausgangsstoff oder Fertigarzneimittel unterscheiden, muss über Dreisatz mit Hilfe der jeweiligen Molekulargewichte die richtige Einwaagemenge berechnet werden.

#### Beispiel: Verordnung über Propranolol-Kapseln

Zur Herstellung sollen 20 Tabletten eines Fertigarzneimittels eingesetzt werden, das 40 mg Propranololhydrochlorid pro Tablette enthält. Bei einer Masse (m) von 259,34 g/mol für Propranolol entspricht die Masse (m) von Propranololhydrochlorid 295,80 g/mol. Über Dreisatz lässt sich dann die tatsächliche Menge an Propranolol in der Tablette errechnen:

$$\begin{aligned} m_{\text{Propranolol}} &= (40 \text{ mg} / 295,80 \text{ g/mol}) * (259,34 \text{ g/mol}) \\ &= 40 \text{ mg} * 0,8767 \\ &= 35,07 \text{ mg} \end{aligned}$$

In den vorliegenden Tabletten entsprechen nun 40 mg Propranololhydrochlorid

einer Dosierung von 35,07 mg Propranolol pro Tablette.

#### Beispiel: Verordnung über Metoprolol-Kapseln

Zur Herstellung sollen 20 Tabletten eines Fertigarzneimittels eingesetzt werden, das 50 mg Metoprololtartrat pro Tablette enthält.

Metoprololtartrat enthält zwei Moleküle Metoprolol, da Weinsäure und Metoprolol im Verhältnis 1:2 gebunden sind. Daher muss bei der Berechnung die doppelte Zahl an Metoprolol-Molekülen berücksichtigt werden.

Bei einer Molmasse (m) von 267,36 g/mol für Metoprolol entspricht die Masse (m) von Metoprololtartrat demnach 684,8 g/mol berechnet aus  $267,36 \text{ g/mol} * 2 + 150,087 \text{ g/mol}$  (Molmasse der Weinsäure). Auf dieser Basis lässt sich anschließend leicht über Dreisatz die tatsächliche Menge an Metoprolol in der Tablette errechnen:

$$\begin{aligned} m_{\text{Metoprolol}} &= (50 \text{ mg} / 684,8 \text{ g/mol}) * (267,36 \text{ g/mol} * 2) \\ &= 50 \text{ mg} * 0,78 \\ &= 39,04 \text{ mg} \end{aligned}$$

In den vorliegenden Tabletten entsprechen demnach 50 mg Metoprololtartrat einer Dosierung von 39,04 mg Metoprolol pro Tablette.

Zur Recherche und Überprüfung der jeweiligen Molmassen von Wirkstoffen und deren Salze kann die ABDA-Datenbank herangezogen werden.

Bestehen Unklarheiten, welche Dosierung welcher Wirkstoffform vom verordnenden Arzt gemeint ist, sollte Rücksprache gehalten werden, um Übertragungsfehler und Unachtsamkeiten seitens des Arztes auszuschließen.

Schließlich sollte zur richtigen Dosierung der Kapseln je nach Ausgangsstoff der Einwaagekorrekturfaktor nicht vergessen und Wirkstoffzuschläge berücksichtigt werden!

#### Der Prozess der Kapselherstellung

Die gängigen Verfahren zur Herstellung von Kapseln sind in Kapitel 1.9. „Kapseln“ des DAC/NRF unter den Allgemeinen Hinweisen ausführlich beschrieben. Zudem bieten die DAC/NRF-Rezepturhinweise

„Kapseln“ und „Kapseln für die pädiatrische Anwendung“ die Möglichkeit, neben dem praktischen Training auch das theoretische Wissen zu vertiefen. Dort findet man auch wichtige Angaben für die Durchführung der gravimetrischen Methode zur Ansatzmengenfestlegung.

#### Farbstoffe zu Trainingszwecken

Besitzt die herstellende Person noch keinerlei Erfahrung mit dem geplanten Herstellungsverfahren, empfiehlt es sich, den Herstellungsvorgang zu üben. Als Training bietet sich die Herstellung von Kapseln in der gewählten Herstellungstechnik mit einem Farbstoff (z. B. Eisenoxid) als „Wirkstoff“ an. Dadurch wird die Gleichmäßigkeit der Verteilung des Wirkstoffes sichtbar. Eine einheitliche Färbung der Mischung zeigt eine gute Verteilung an.

#### Tutorial zur Handhabung der Kapselmaschine

Neben der Auswahl des geeigneten Herstellungsverfahrens, das die herstellende Person beherrschen muss, der Auswahl der passenden Kapselhülle (Material und Größe) und des in der Regel selbst zu mischenden Füllmittels, ist es unbedingt notwendig, dass der Herstellende mit der Funktionsweise der Kapselfüllmaschine vertraut ist.

Zur richtigen Handhabung der Kapselfüllmaschine hat das ZL ein Tutorial erstellt, welches als guter Einstieg in die Kapselherstellung unter <https://www.zentrallabor.com/index.php/apothekenpraxis/tipps-fuer-die-apothekenpraxis> zur Verfügung steht.

#### In-Prozess-Kontrolle/Endkontrolle: Gleichförmigkeit der Masse

Zur Kontrolle der angefertigten Kapseln kann der Herstellende die Prüfung des Europäischen Arzneibuchs „Gleichförmigkeit der Masse“ (Ph. Eur. 2.9.5) durchführen. Dazu werden dem Ansatz 20 Kapseln nach dem Zufallsprinzip entnommen und einzeln gewogen. Gemäß der Arzneibuch-Vorgabe wird jede einzelne Kapsel vollständig entleert, die Leerkapsel gewogen und der Inhalt als Differenz der beiden Wägungen errechnet.

Um jedoch auf die zerstörende Entleerung der Kapseln bei der Prüfung zu verzichten, kann alternativ der Netto-Inhalt jeder Kapsel durch Subtraktion der Masse der Kapselhülle von der Gesamtmasse jeder gefüllten Kapsel ermittelt werden. Hierzu werden 10 Leerkapseln der verwendeten Charge gewogen und das Durchschnittsgewicht einer Kapselhülle berechnet.

Ist der Netto-Kapselinhalt (Masse einer gefüllten Kapsel abzüglich der durchschnittlichen Masse einer Kapselhülle) für jede der 20 Kapseln ermittelt und davon die Durchschnittsmasse berechnet, wird abschließend die prozentuale Abweichung pro Kapselinhalt von dieser Durchschnittsmasse ermittelt.

Je nach Durchschnittsmasse des Inhaltes darf die prozentuale Abweichung die folgenden Akzeptanzgrenzen in Tabelle 1 nicht überschreiten.

### Alternative Möglichkeiten zur In-Prozess-Kontrolle

Unter den Allgemeinen Hinweisen im Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF finden sich drei weitere Möglichkeiten zur Prüfung der hergestellten Kapseln:

1. Prüfung auf Masseneinheitlichkeit: Vereinfachte Variante der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse, die die relative Standardabweichung der Nettomassen der Kapselinhalte berechnet.
2. Prüfung auf Masseverlust: Ermittelt wird die Masse an Füllmittel und Wirkstoff, die während der Herstellung nach der gravimetrischen Methode verloren wurde.
3. Prüfung auf Richtigkeit der Masse: Es wird bei der Herstellung nach der gravimetrischen Methode geprüft, ob die Masse des Kapselinhalts mit der Nennfüllmasse übereinstimmt. Auch diese Prüfungen können mit Hilfe der in den DAC/NRF-Tools hinterlegten Excel-Tabelle „Rechenhilfe\_Kapseln\_2017-2“ leicht durchgeführt und ausgewertet werden.

Wie bei anderen Rezepturen auch, kann eine mangelnde Wirkstoffstabilität oder eine Interaktion des Wirkstoffes mit anderen Rezepturbestandteilen zu einer von

dem Prozess der Kapselherstellung selbst unabhängigen Minderdosierung führen. Dies zeigt sich insbesondere bei dem Wirkstoff Captopril in Verbindung mit Gelatine Kapseln und Microcristalline Cellulose als Füllstoff. Ein entsprechender Vermerk zur Begrenzung der Aufbrauchsfrist ist bereits im DAC/NRF-Rezepturhinweis »Captopril« bei der Verarbeitung mit den Füllstoffen Mannitol und Mikrokristalliner Cellulose vorzufinden. Bisher mangelte es jedoch an validen Daten zum Ausmaß der Stabilitätsprobleme und damit auch zur Festlegung der jeweiligen Aufbrauchfrist.

### Stabilitätsverluste in Kapseln aus Gelatine

In einer vergleichenden Studie wurden daher Captopril-Kapseln in einer Dosierung von 2 mg mit verschiedenen Kombinationen an Kapselhüllen und -füllmitteln hergestellt. Verwendet wurden Kapselhüllen der Größe 1 aus Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose) in opaker/weißer Farbe sowie aus Gelatine in opaker/weißer Farbe und farbloser Gelatine. Als Kapselfüllstoffe wurden 0,5 %-ige Aerosil®-Mischungen der Füllstoffe Mannitol 35 (der Firma Caelo), Lactose-Monohydrat (der Firma Caelo, im Folgenden als Lactose bezeichnet) und Mikrokristalliner Cellulose (der Firma Fagron) verwendet. Pro Kombination wurden drei Kapselansätze gefertigt und die Kapseln in Weithalsgläsern bei 25 °C und 60 % relativer Feuchte über einen Zeitraum von sechs Monaten gelagert. Zu jedem Prüfzeitpunkt wurden zehn Kapseln pro Probe geöffnet und mit der Kapselhülle analysiert. Hierzu wurde eine ZL-validierte HPLC-UV-Analytik genutzt. Der ermittelte Wirkstoffgehalt (bezogen auf den deklarierten Wirkstoffgehalt) wurde dabei als Mittelwert aus insgesamt 30 geprüften Kapseln pro Kombination (je zehn Kapseln aus drei

### DIE KORREKTE KAPSELHERSTELLUNG

- Mikronisierten Wirkstoff von gleicher Korngröße wie der Füllstoff verwenden.
- Einwaagekorrekturfaktor nicht mit dem Korrekturfaktor fSiO<sub>2</sub>, den Umrechnungsfaktor der Wirkstoffform oder den Wirkstoffzuschlag verwechseln.
- Auf ausreichend große Anzahl an Fertigarzneimittleinheiten achten.

Proben) aus Kapselhülle und -füllmittel gewonnen. Die analytische Untersuchung erfolgte über sechs Monate.

In den Tabellen 2, 3 und 4 sind der ermittelte mittlere Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit den unterschiedlichen Füllstoffen aufgeführt.

Der zeitliche Verlauf der Wirkstoffabnahme bei Verwendung von Mannitol/Aerosil als Füllstoff in Gelatine Kapselhüllen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Aus den erhaltenen Ergebnissen ist ersichtlich, dass die höchste Stabilität bei der Verarbeitung von Captopril mit den Füllmitteln Mannitol und Lactose in Hypromellose-Kapselhüllen erreicht wird. Sofern Kapselhüllen aus Gelatine ausdrücklich vorgesehen sind, sollte möglichst Lactose als Füllmittel ausgewählt und die Haltbarkeit begrenzt werden. Auf die Verwendung von Mikrokristalliner Cellulose als Füllmittel sollte unabhängig von der Kapselhülle möglichst verzichtet werden. In Abhängigkeit des verwendeten Füllstoffes und der verwendeten Kapselhüllen ist die Aufbrauchsfrist bei Captopril-Kapseln 2 mg, wie in Tabelle 5 aufgeführt, anzupassen.

Die erhaltenen Ergebnisse für Captopril-Kapseln in einer Dosierung von 2 mg sind nicht ohne Einschränkung auf andere pädiatrischen Dosierungen übertragbar.

**TABELLE 1:** Akzeptanzkriterien für die erlaubte prozentuale Abweichung von der Durchschnittsmasse gemäß dem Europäischen Arzneibuch.

Durchschnittsmasse (Inhalt ohne Kapselhülle)	Max. 2 Kapseln dürfen um mehr als ... % von der Durchschnittsmasse abweichen	Keine Kapsel darf um mehr als ... % von der Durchschnittsmasse abweichen
< 300 mg	10 %	20 %
≥ 300 mg	7,5 %	15 %



**VORSICHT BEI CAPTOPRIL-KAPSELN**

- Die höchste Stabilität wird bei Verarbeitung von Captopril mit Mannitol oder Lactose in Hypromellose-Kapseln erzielt.
- Im Falle von Gelatinekapseln sollte Lactose als Füllmittel verwendet und die Haltbarkeit auf 4 Wochen beschränkt werden.
- Mikrokristalline Cellulose sollte als Füllstoff in Kombination mit Captopril möglichst nicht verwendet werden.

**REFERENZEN & LITERATUR**

- Andresen-Streichert H, Mercer-Chalmers-Bender K, Meyer M, Wennig R, Hallbach J, Koch K, Desel H, Peters FT, Maurer HH. Praxis Aktuell. Trotz aller Sorgfalt. Fehler bei der Arzneimittelherstellung in der Apotheke. Deutsche Apotheker Zeitung 2015, 22: 72.
- Krüger I, Plettenberg-Höhr A, Latsch H. Fallstricke in der Rezeptur – Erfahrungen aus den ZL-Rezeptur-Ringversuchen. Pharmakon 2016, 2: 163-171.
- Latsch H. Potentielle Stolpersteine und Ursachenbehebung, Pharmazeutische Zeitung 2015, 36: 46-54.
- CIRS Pharmazie NRW. <https://www.akwl.de/inhalt.php?id=839> (letzter Zugriff 9.4.2018)
- Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.2.1.1. Einwaagekorrektur (Stand NRF 2017/2)
- Latsch H, Plettenberg-Höhr A. Salicylsäure richtig verarbeiten, Pharmazeutische Zeitung 2014, 12: 20.
- Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.9. Kapseln (Stand NRF 2017/1)

**TABELLE 2:** Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit dem Füllmittel Mannitol/Aerosil® unter Verwendung von verschiedenen Kapselhüllen

Füllmittel: Mannitol/Aerosil® (99,5 %/0,5 %)	Startzeitpunkt	28 Tage (4 Wochen)	90 Tage (3 Monate)	180 Tage (6 Monate)
Kapselhülle: Hypromellose	103,7 %	105,7 %	101,9 %	97,9 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	105,2 %	101,0 %	89,9 %	64,0 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	104,7 %	102,1 %	88,3 %	66,9 %

**TABELLE 3:** Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit dem Füllmittel Lactose/Aerosil® unter Verwendung von verschiedenen Kapselhüllen

Füllmittel: Lactose/Aerosil® (99,5 %/0,5 %)	Startzeitpunkt	28 Tage (4 Wochen)	90 Tage (3 Monate)	180 Tage (6 Monate)
Kapselhülle: Hypromellose	102,0 %	102,9 %	103,6 %	100,7 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	102,9 %	104,6 %	102,1 %	93,2 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	105,0 %	102,9 %	99,2 %	90,9 %

**TABELLE 4:** Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit dem Füllmittel Mikrokristalline Cellulose/Aerosil® unter Verwendung von verschiedenen Kapselhüllen

Füllmittel: Cellulose/Aerosil® (99,5 %/0,5 %)	Startzeitpunkt	28 Tage (4 Wochen)	90 Tage (3 Monate)	180 Tage (6 Monate)
Kapselhülle: Hypromellose	99,3 %	98,9 %	93,0 %	89,8 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	97,3 %	98,4 %	91,7 %	81,0 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	99,9 %	98,1 %	94,7 %	84,0 %

**TABELLE 5:** Empfohlene Ablauffristen für Captopril-Kapseln 2 mg in Abhängigkeit von unterschiedlichen Füllstoffen und Kapselhüllen. \*Auf Basis der erhaltenen Stabilitätsdaten ist von einer weitergehenden Stabilität von bis zu einem Jahr gemäß den in Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF empfohlenen Ablauffristen auszugehen

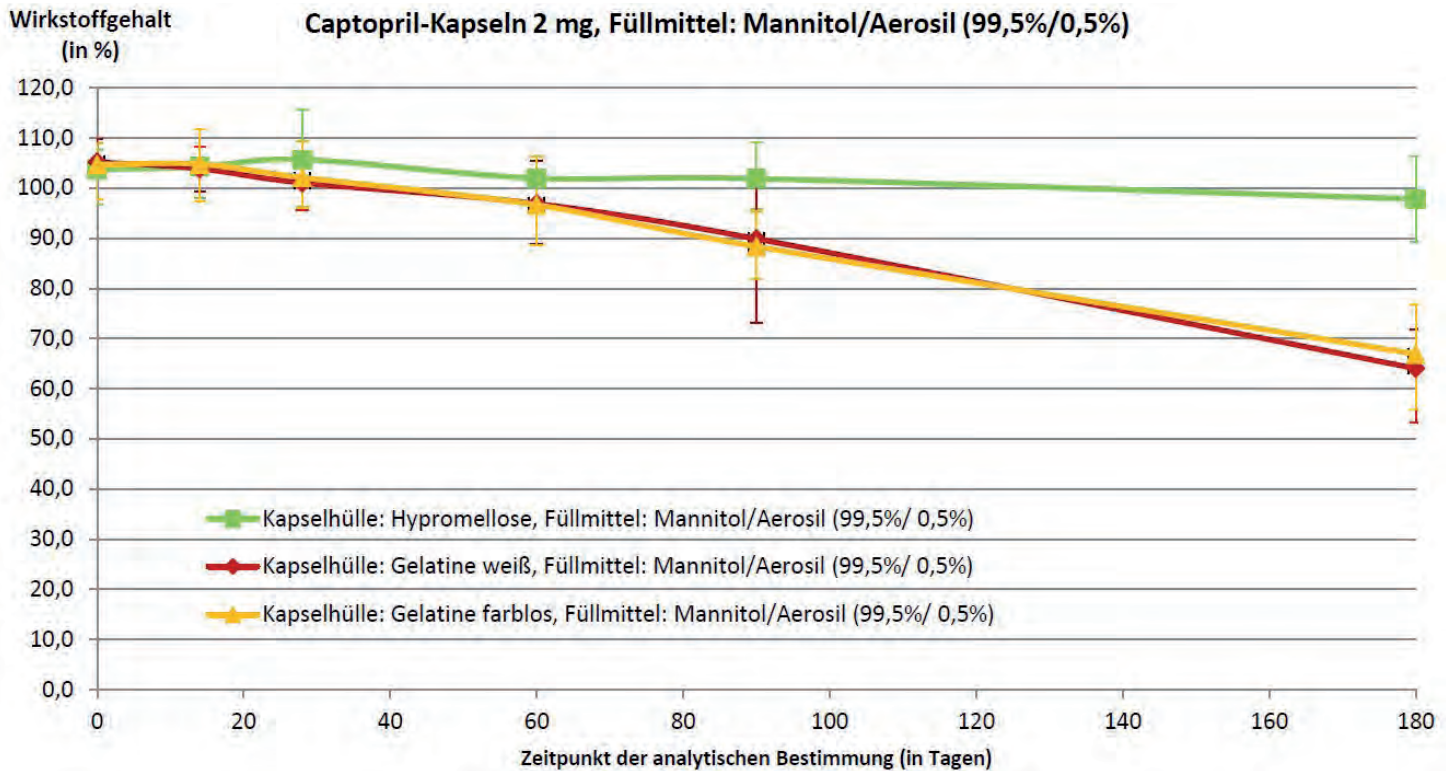
Füllmittel:	Mannitol/Aerosil®	Lactose/Aerosil®	Mikrokristalline Cellulose/Aerosil®
Kapselhülle: Hypromellose	Ein Jahr gemäß Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF*	Ein Jahr gemäß Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF*	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel
Kapselhülle: Gelatine weiß	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel	3 Monate	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel
Kapselhülle: Gelatine farblos	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel	3 Monate	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel

**FAZIT:**



Trotz aller Sorgfalt kann es bei der Herstellung von Rezepturen in der Hektik des Apothekenalltags zu Fehlern kommen. Daher ist es umso wichtiger, das Vier-Augen-Prinzip anzuwenden, um Verwechslungsgefahren, die falsche Anwendung eines Dreisatzes, eine falsche Einwaage oder eine falsche Berechnung des Einwaagekorrekturfaktors zu vermeiden. Für eine optimale galenische Beschaffenheit sind die Verwendung von Wirkstoffverreibungen bzw. Rezepturkonzentraten als auch die richtige Parametereinstellung bei elektrischen Herstellungssystemen unerlässlich. Bei der Kapselherstellung kommt es neben der richtigen Berechnung und einer vergleichbaren Partikelgröße von Wirk- und Füllstoff auf die Verwendung einer großen Anzahl an Fertigarzneimittleinheiten an, um eventuelle niedrigere Dosierungen in einzelnen Tabletten auszugleichen. Um schließlich negative Einflussfaktoren auf die Stabilität zu vermeiden, sollten Metronidazol-Cremes selbst während des Transports keinen Außentemperaturen > 30 °C ausgesetzt werden. Ebenso sollte Captopril mit den Füllmitteln Mannitol und Lactose in Hypromellose-Kapselhüllen eingearbeitet werden. Unabhängig von der Kapselhülle, sollte mikrokristalline Cellulose nicht als Füllmittel in Kombination mit Captopril verwendet werden.

**ABBILDUNG 3:** Nur wenn Kindern früh Verantwortung für die eigene Therapie übertragen wird, können sie das Selbstmanagement ihrer Erkrankung erlernen.



Spezialist für Apotheken  
in der ARZ Haan AG

## „Meine hochpreisigen Rezepte wandel ich mit FlexZahlung direkt in Liquidität um.“

Frank Klesz /// Sonnen-Apotheke, Bergkamen ///  
Apotheker und Kunde der ARZ Service GmbH

**Sie haben gewählt:**  
Der Apotheken-Kooperationspreis 2017 geht an die ARZ Service GmbH!

### /// VORGEZOGENE ZAHLUNGEN

Rufen Sie direkt nach Abgabe des Rezepts bei uns Ihr Geld ab. Als Ihr zuverlässiger Partner der Rezeptabrechnung bieten wir Ihnen mit **FlexZahlung** ein effektives Liquiditätsmanagement und früheren Schutz vor Retaxationen. Ein Mausklick genügt! Sichern Sie sich Ihre Flexibilität und optimieren dadurch beispielsweise die Einkaufskonditionen bei Ihren Lieferanten.

# Sinnvoller Einsatz von Rezepturarzneimitteln

Eine Aufgabe für Ärzte und Apotheker

Die Herstellung von Rezepturarzneimitteln ist ein wichtiger Bestandteil der individuellen Therapie, weil Rezepturarzneimittel den therapeutischen Handlungsspielraum des Arztes vergrößern und individuell auf die Erfordernisse der Behandlung des Patienten abgestimmt werden können. Dennoch: Sowohl die Verordnung, als auch die Herstellung qualitativ minderwertiger Rezepturen wird zu Recht kritisiert. Das bedeutet: Die Apotheke muss das Arzneimittel nicht bloß nach ärztlicher Anweisung anfertigen, sondern Verschreibungen sachverständig beurteilen, Transparenz für den Patienten herstellen und die Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker verstärkt aktiv wahrnehmen. Diese Herausforderung sollte die Apotheke selbstbewusst aufnehmen.

## Das gemeinsame Ziel

Bei Rezepturen haben Apotheker und Arzt ein gemeinsames Ziel: den Patienten individuell mit einem wirksamen und qualitativ hochwertigen Arzneimittel zu versorgen. Doch Missverständnisse und Kommunikationsschwierigkeiten stehen dem nicht selten im Weg.

Häufig ist der unterschiedliche, komplementäre Blickwinkel von Arzt und Apotheker auf die Qualität eines Rezepturarzneimittels die Ursache. Der Arzt hat vor allem die Wirksamkeit im Blick, der Apotheker hingegen die Qualitätsanforderungen, wie mikrobiologische Stabilität, Wirkstoffgehalt und das optische Erscheinungsbild der Zubereitung (Abb. 1). Die Verantwortung, dass aus der Verordnung ein hochwertiges und sicheres Arzneimittel entsteht, tragen Arzt und Apotheker gemeinsam. Ziel sollte sein, dass der Apotheker das therapeutische Konzept des Arztes möglichst sinnvoll umsetzt. Das bedeutet auch, ihn zum Beispiel darauf



Dr. Stefanie Melhorn

Dr. Stefanie Melhorn (Eschborn) ist Mitarbeiterin des Pharmazeutischen Laboratoriums des NRF beim DAC/NRF in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Sie arbeitet in der Redaktion des DAC/NRF-Werkes, der DAC/NRF-Informationsstelle und betreut den Rezepturenfinder auf [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de).

aufmerksam zu machen, wenn eine verordnete Rezeptur nicht hergestellt werden kann und geeignete Alternativen vorzuschlagen. Der fachliche Austausch ist wichtig, um den Patienten optimal zu versorgen.

## Die pharmazeutische Qualität im Fokus

(Rezeptur-) Arzneimittel dürfen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) nur hergestellt und zur Abgabe an den Verbraucher in Verkehr gebracht werden, wenn die in ihnen enthaltenen Stoffe und ihre

Darreichungsformen den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen. So müssen Rezepturarzneimittel nach der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Gerade bei den nicht standardisierten Vorschriften kommt es häufig zu Schwierigkeiten mit der pharmazeutischen Qualität. Hierzu gehören Inkompatibilitäten zwischen den Bestandteilen sowie Zweifel an der Lokalverträglichkeit, der Praktikabilität, der Haltbarkeit und der erforderlichen Qualität einzelner Bestandteile.

**ABBILDUNG 1:** Unterschiedliche Forderungen an Rezepturarzneimittel aus Sicht von Arzt und Apotheker.



### Apotheker:

„Die Rezeptur ist inhomogen, und da sie kein Konservierungsmittel enthält, ist sie höchstens 1 Woche haltbar.“

### Arzt:

„Die Rezeptur verschreibe ich schon seit Jahren. Sie wirkt. Wo ist das Problem?“

Die Qualität des Rezepturarzneimittels wird aus unterschiedlichen Blickwinkeln beurteilt:

Für den Arzt ist die Wirksamkeit entscheidend.

Für den Apotheker gelten Qualitätsanforderungen wie mikrobiologische Stabilität (max. 200 KBE/g bei Dermatika), Wirkstoffgehalt (minimal 90 % vom Soll) und optisches Erscheinungsbild (Homogenität, Emulsionsstabilität).

Diese Probleme sollen im Zuge der Plausibilitätsprüfung gemäß den Leitlinien der ApBetrO vom Apotheker erkannt und gelöst werden.<sup>1</sup>

### Darreichungsform und Anwendung

Bei den meisten Rezepturverordnungen ist die Art der Anwendung direkt und indirekt auch die Indikation zu erkennen. Es gibt aber auch Zubereitungen, bei denen nicht immer klar ersichtlich ist, wie, wo und wozu sie appliziert werden sollen. Um die Stimmigkeit des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe und der gesamten Formulierung überprüfen zu können, muss mindestens die Art der Anwendung bekannt sein. Nur so kann man auch besondere Hygienemaßnahmen bei der Herstellung berücksichtigen, wie die Sterilisation von Augentropfen und geeignete Abgabeflässe oder Applikationshilfen auswählen.

### Bedenklich, umstritten und obsolet

Rezepturmittel sollten nach Möglichkeit aktuellen Therapiestandards entsprechen. Die Verordnung obsoleter und umstrittener Wirk- und Hilfsstoffe ist deshalb kritisch zu prüfen. Sind obsoletere Stoffe nicht mehr in angemessener Qualität erhältlich, müssen sie weggelassen oder ersetzt werden. Ansonsten können auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung, gemeinsam mit dem Arzt Alternativen überlegt werden. Im Unterschied dazu dürfen bedenkliche Stoffe, wie Bufexamac, im Sinne § 5 AMG nicht in Rezepturen verarbeitet und angewendet werden. Hier endet die Therapiefreiheit des Arztes. Welche Stoffe als bedenklich eingestuft werden und wie die Verordnung umstrittener Stoffe zu beurteilen ist, ist in der Stellungnahme der Arzneimittelkommission zu bedenklichen Rezepturmitteln nachzulesen. Diese ist im DAC/NRF in den Allgemeinen Hinweisen I.5.2.1. oder auf [www.arzneimittelkommission.de](http://www.arzneimittelkommission.de) zu finden. Informationen, Argumentationshilfen und Alternativvorschläge findet man im Online-Service des DAC/NRF ([www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)) in den Rezepturhinweisen und im Rezepturenfinder. Für die Recherche der Therapiealternativen können auch die AWMF-Leitlinien (AWMF: Netzwerk der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland)

im Internet ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) genutzt werden.

### Pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe

Körperpflegemittel und Medizinprodukte werden häufig als Grundlage in Rezepturmitteln zur Anwendung auf der Haut, auf Wunden in der Mundhöhle oder am Auge verordnet. Oft werden diese Produkte entsprechend lokal angewendet, sind „kosmetisch“ ansprechender oder dem Patienten bereits aus der Hautpflege bekannt. Das entscheidende Kriterium, um Fertigprodukte in Rezepturmitteln verordnen zu können, ist nicht der vordergründige Produktstatus (Fertigarzneimittel, Kosmetikum, Medizinprodukt, Zwischenprodukt und Ausgangsstoff für die Arzneimittelherstellung), sondern die erforderliche Qualität als Rezepturbestandteile. Zugelassene Fertigdarneimittel haben die ausreichende pharmazeutische Qualität und bedürfen keiner weiteren Prüfung. Für Kosmetika und Medizinprodukte sind chargenspezifische Analysenzertifikate nach ApBetrO, eine Freigabe nach AMG und die Identitätsprüfung in der Apotheke die Mindestvoraussetzungen. Die Anforderungen an ein Prüfzertifikat sind in den Tabellen für die Rezeptur<sup>2</sup> aufgeführt. Darin findet sich auch eine Übersicht über die offizinellen Dermatologiefundlagen, die stattdessen eingesetzt werden können.

### Konzentration der Wirkstoffe

Die Überprüfung der Dosierung beziehungsweise Wirkstoffkonzentration ist ein essentieller Punkt jeder eingehenden Rezepturverschreibung. Selbst häufig verordnete Verschreibungen können fehlerhaft sein. Bei potenten Wirkstoffen können Dosis- oder Konzentrationsüberschreitungen gesundheitliche Risiken für den Patienten bergen. Ist die Überschreitung im speziellen Fall therapeutisch begründet, sollte der Arzt das durch ein Ausrufezeichen kenntlich machen. Das Unterschreiten therapeutisch üblicher Dosen kann den Therapieerfolg schmälern. Es ist aber auch ein anerkanntes Therapieprinzip, wenn ein bestimmter Wirkstoff zum Beispiel ausgeschlichen oder nur prophylaktisch angewendet

wird. Dermatologische Wirkstoffkonzentrationen und Dosierungen lassen sich in den Tabellen für die Rezeptur<sup>2</sup>, den DAC/NRF-Rezepturhinweisen und in den Wirkstoffdossiers der Gesellschaft für Dermopharmazie<sup>3</sup> nachschlagen. Für systemische Dosierungen und andere Lokalanwendungen sind die Pädiatrischen Dosisstabellen,<sup>4</sup> Normdosentabellen<sup>5</sup> und die Wirkstoffdossiers der ABDA-Datenbank gute Nachschlagewerke.

### Inkompatibilitäten

Bei Individualrezepturen besteht die Gefahr, dass sichtbare (manifeste) oder nicht sichtbare (latente) Unverträglichkeiten vorliegen. Sie sind meist auf chemische und physikalische Wechselwirkungen bei Wirkstoffkombinationen und zwischen Wirkstoffen und Grundlagenbestandteilen zurückzuführen. Zum Beispiel kommt es bei Kation-Anion-Wechselwirkungen zum Brechen der Emulsion, bei Veränderung der Löslichkeit zu Ausfällungen oder es müssen unterschiedliche rezeptierbare pH-Bereiche beachtet werden. Informationen über mögliche Inkompatibilitäten und wie man sie umgehen kann, findet man in den DAC/NRF-Rezepturhinweisen, den Tabellen für die Rezeptur<sup>2</sup> und den Wirkstoffdossiers der Gesellschaft für Dermopharmazie.<sup>3</sup>

### Konservierung

Neben der chemischen und physikalischen Stabilität muss die mikrobiologische Stabilität des Rezepturmittels sichergestellt werden. Die Konservierung potenziell anfälliger Produkte ist dabei der Normalfall. Soll eine Zubereitung ausdrücklich unkonserviert abgegeben werden, muss der Arzt dies auf der Verordnung vermerken. Die Auswahl des Konservierungsmittels obliegt der Apotheke, sofern der Arzt keines in der Rezepturformel angegeben hat. Eine Übersicht über die gängigen Konservierungsmittel in Rezepturmitteln und ob ein Wirkstoff selbst antimikrobielle Eigenschaften hat, und keine Konservierung nötig ist, kann man in den Tabellen für die Rezeptur<sup>2</sup> nachlesen. Eine Übersicht über die genannten Recherchemöglichkeiten siehe unten.

**RECHERCHEMÖGLICHKEITEN**



- **Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium**, Allgemeine Hinweise, NRF-Rezepturvorschriften mit pharmazeutischen Erläuterungen, DAC-Monographien, Alternative Identifizierung
- **DAC/NRF online (www.dac-nrf.de)**, Rezepturhinweise, Rezepturenfinder, Rechenhilfen, Online-DAC/NRF-Werk
- **Tabellen für die Rezeptur – Plausibilitätsprüfung in der Apotheke**, Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe, Bedenkliche Stoffe und Substanzen, Dosierung, Wirkstoff- und Grundlagenprofile, Konservierungsmittelübersicht, Aufbrauchsfrist
- **Internetseite der ABDA (www.abda.de)**, Leitlinien, Arbeitsschutz, Arzneimittelkommission
- **Internetseite der Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. (GD) (www.gd-online.de)**, Leitlinie „Dermatologische Rezepturen“, Wirkstoffdossiers
- **AWMF-Leitlinien (www.awmf.org)**, Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften, Therapieoptionen
- **Wirkstoffdossiers ABDA-Datenbank**, Chemische, pharmakologische und toxikologische Informationen zu Wirkstoffen

Nicht alle der oben genannten Themengebiete bedürfen, falls Optimierungsbedarf besteht, einer Rücksprache mit dem Verordnenden. Galenische Änderungen, die nur die Hilfsstoffe betreffen und keinen Einfluss auf die Wirkung des Rezepturarzneimittels haben, können von der Apotheke eigenverantwortlich durchgeführt werden. Dazu zählen zum Beispiel das Hinzufügen eines pH-Korrigens oder Puffers, die Auswahl eines geeigneten Konservierungsmittels oder der Zusatz eines Stabilisators. Doch schon, wenn es um den Austausch der Grundlage bei einem dermatologischen Rezepturarzneimittel geht, befindet man sich in einer Grauzone. Die Grundlage eines Dermatikums hat wesentlichen Einfluss auf die Wirkung bzw. eine Eigenwirkung<sup>6</sup>. Sie muss auf die Erkrankung, den Hauttyp und die zu behandelnde Körperregion abgestimmt sein. Der Austausch einer hydrophilen Creme gegen eine hydrophobe Salbe mag zwar die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität des

Rezepturarzneimittels verbessern, für die therapeutische Wirkung und Adhärenz des Patienten ist der Austausch hingegen schlecht. Daher soll der Austausch der Grundlage mit dem Arzt besprochen werden, zumindest wenn sich die Charakteristik des Rezepturarzneimittels dadurch ändert.<sup>6</sup> Sobald die Änderungen den Wirkstoff betreffen oder bei fehlender Gebrauchsanweisung muss die Rücksprache mit dem Verordner erfolgen. Auch bei den eigenverantwortlich durchgeführten Änderungen sollte der Arzt nachträglich über die Maßnahme und den Grund dafür informiert werden, damit er die Änderungen übernehmen kann und es nicht zu Missverständnissen kommt.

**Kommunikation mit dem Arzt**

Die Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker ist ein wichtiger Baustein bei der qualitätsgesicherten Patientenversorgung. Leider wird sie immer noch häufig als schwierig empfunden. Gründe für missglückte Kommunikation zwischen Apotheken und Arztpraxen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Wenn die Rücksprache wegen eines Rezepturproblems notwendig wird, dann benötigt die Apotheke in der Regel eine sehr schnelle Rückmeldung, da der Patient in absehbarer Zeit das Rezepturarzneimittel abholen möchte. Das führt zu einer Stresssituation, die sich auch auf die Kommunikation auswirkt. Man kann diesen Stress reduzieren, indem man dem

Patienten keine voreiligen Zusagen gibt und am besten noch seine Telefonnummer notiert, um ihn zu benachrichtigen, wenn das Rezepturarzneimittel fertig ist. Dann kann man die Angelegenheit in Ruhe klären und muss keine Entscheidung „zwischen Tür und Angel“ erzwingen.

Das betrifft auch den richtigen Zeitpunkt für die Kontaktaufnahme. Ein Anruf während der Sprechstunde ist eine Störung im normalen Arbeitsablauf des Arztes. Entweder sitzt bereits der nächste Patient vor ihm und er muss sich den früheren Patienten erst wieder ins Gedächtnis rufen oder er wird aus einer laufenden Behandlung ans Telefon geholt. Auch hier ist es ratsam, wenn man genügend Zeit hat, den Arzt um Rückruf zu bitten und auf den Anruf zu warten. Außerhalb der Sprechstunde hat man in den meisten Fällen keine Möglichkeit die Praxis zu erreichen.

In der Regel wird versucht die Angelegenheit möglichst umgehend per Telefon zu klären. Wenn der Arzt gesprächsbereit ist, ist das die schnellste Möglichkeit fehlende Angaben oder Änderungen zu besprechen. Es kommt jedoch immer wieder vor, dass man entweder gar nicht bis zum Arzt durchgestellt wird oder dieser ohne stichhaltige Begründung auf seiner Verordnung besteht. In solchen Fällen sollte das Kommunikationsmedium gewechselt werden. Die schriftliche Kommunikation per Fax hat Vorteile gegenüber der telefonischen. Das Schriftstück gibt der Anfrage eine andere Bedeutungsebene. Der Arzt hat die Anfrage in Schriftform vor sich und kann diese in Ruhe lesen und dann eher die Argumentation nachvollziehen. Der Nachteil der Schriftform ist, dass man

**TABELLE 1:** Gründe für missglückte Kommunikation zwischen den Berufsgruppen

<b>Grund:</b>
Zeitdruck
Unpassender Zeitpunkt der Kontaktaufnahme
Falscher Kommunikationsweg
Zu häufige Kontaktaufnahme
Kritik ohne konstruktive Lösungsvorschläge
Kompetenzübertretung
Mangelndes Verständnis der Situation des Anderen
Mangelnde Wertschätzung des Anderen
Persönliche Faktoren/Antipathie

**BEACHTEN**



- Kleine galenische Änderungen an der Rezepturformel, z. B. Hilfsstoffe, können eigenverantwortlich geändert werden.
- Schwerwiegende Änderungen müssen vor der Herstellung mit dem Arzt besprochen werden.
- Über alle Änderungen sollte der Arzt informiert werden.



nicht sofort eine Rückmeldung bekommt und die Klärung daher länger dauert.

In einem Forschungsprojekt der Universität Bremen wurde die Kommunikation bei Arzneimittelinteraktionen mit standardisierten Faxvorlagen untersucht.<sup>7</sup> Die Rückläuferquote lag bei knapp 70 Prozent. In DAC/NRF befinden sich Kommunikationshilfen in Form von zwölf Musterbriefen (Abb. 2). Diese Dokumente decken die häufigsten Fälle der Rücksprachen in Bezug auf Rezepturmittel ab. Sie dienen nicht nur der Information des Arztes, sondern auch der Dokumentation des Problems, und sie bieten zudem noch Raum für mögliche Lösungsvorschläge. Damit der Arzt seine Entscheidung dokumentieren kann, enthalten die Musterbriefe auch ein Feld, in das der Arzt seine Argumentation, eigene Vorschläge, seine Zustimmung oder andere Stellungnahmen schriftlich eintragen kann.

Die Dokumentation der Kommunikation verhindert, dass man zu identischen Rezepturformeln mehrfach anfragt und sie dient als Beleg für das Ergebnis sowohl in der Arztpraxis als auch in der Apotheke. Die zu häufige Kontaktaufnahme mit der Praxis, auch in weniger gravierenden Fällen, kann dazu führen, dass die schwerwiegenden Probleme nicht mehr beachtet werden. Daher sollte man vor jeder Rückfrage entscheiden, ob das Problem eigenverantwortlich in der Apotheke zu lösen ist. Eine Optimierung des Rezepturmittels ist häufig nicht nötig, wenn man die Haltbarkeit entsprechend begrenzt.

Die reine Kritik an der ausgestellten Verordnung ist wenig nützlich. Konstruktive Lösungsvorschläge sollten das therapeutische Konzept des Arztes aufgreifen und unterstützen. Dabei ist es sinnvoll auch auf die Vorteile der modifizierten Rezepturformel hinzuweisen, z. B. dass sie günstiger ist oder die Aufbrauchsfrist verlängert werden kann.

Kritisch wird die Kommunikation besonders dann, wenn sie die Kompetenz des Gesprächspartners berührt.<sup>8</sup> Greift eine Apotheke in die Therapie ein, wird dies als Überschreitung der Kompetenz wahrgenommen und eine zielführende Kommunikation erschwert oder gar unmöglich gemacht. Hier ist Fingerspitzengefühl gefragt. Unter- oder Überschreitung der therapeutischen Konzentration eines Wirkstoffes können dem Arzt beispielsweise

bewusst und für eine bestimmte Therapie sinnvoll sein. Therapieleitlinien und Dosierungstabellen bieten einen Anhaltspunkt für sinnvolle Therapieschemata und Dosierungen, sie können aber Erfahrung und individuelle Betreuung kaum ersetzen. Das bedeutet natürlich nicht, dass Apothekenmitarbeiter unklare Therapieprinzipien oder Konzentrationsabweichungen

ignorieren sollen. Im Rahmen der ordnungsgemäß durchgeführten Plausibilitätsprüfung müssen diese Punkte beachtet und geklärt werden. Dabei ist die vorsichtige Rücksprache mit dem Arzt anzuraten, um die Hintergründe der Verordnung zu eruieren. Die pauschale Zurückweisung der Rezepturverordnung ist keinesfalls eine Option. Betrifft das Problem galenische

**ABBILDUNG 2:** Kommunikationsvordruck aus DAC/NRF

*Anschrift der Apotheke /  
Ansprechpartner*

*Anschrift des  
verschreibenden  
Arztes*

*Datum*

**Rezepturrückfrage wegen Unklarheit:  
Behebung eines pharmazeutischen Qualitätsmangels durch Modifikation bzw. Alternative**

Sehr geehrte Frau / Sehr geehrter Herr .....,  
Ihre Rezepturanforderung (Anlage) für Frau / Herrn.....  
(Name des Patienten)

lässt sich nicht ohne Weiteres nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln stabil herstellen.  
Es kommt zu Unverträglichkeiten mit unzulässiger Qualitätsminderung.

Wirkstoff / Konservierungsstoff ..... fällt aus.  
 Phasentrennung tritt auf.     Zubereitung verfärbt sich.     Wirkstoff zersetzt sich rasch.  
 Zubereitung ist unzureichend konserviert und mikrobiell anfällig.

Mit der Bitte um Ihr Einverständnis schlage ich folgende galenische Modifikation bzw. Alternative vor:

Für Rückfragen stehe ich gern zur Verfügung und verbleibe mit freundlichen Grüßen

**Anlage:** Rezeptkopie

Stellungnahme des verschreibenden Arztes

(Datum/Signum)

Feststellung des verantwortlichen Apothekers für die Dokumentation

(Datum/Signum)

und nicht therapeutische Themen, ist zwar der Apothekenmitarbeiter der Fachmann und kann und sollte seinen Standpunkt auch selbstbewusst vertreten, allerdings sollte man der Argumentation des Arztes gegenüber aufgeschlossen sein und seine Erfahrungen und Wünsche an das Rezepturarztmittel berücksichtigen.

### Die häufigsten rezepturspezifischen Gründe für die Kontaktaufnahme

Die Anlässe der Kontaktaufnahme der Apotheke mit der Arztpraxis sind zum großen Teil administrativer Natur, zum Beispiel bei Formfehlern auf den Rezepten oder Nichtverfügbarkeit des verordneten Arzneimittels. Deutlich weniger wird der Kontakt bei pharmazeutischen Themen gesucht. Bei Rezepturverordnungen sind die folgenden Gründe sehr häufig der Anlass.

### Fehlende Gebrauchsanweisung

Einer der häufigsten Gründe für ärztliche Rücksprache bei Rezepturarztmitteln ist die fehlende Gebrauchsanweisung. Nach § 2 Abs. 1 Nr. 7 der Arzneimittel-Verschreibungsverordnung (AMVV) muss bei Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt werden, die Verschreibung eine Gebrauchsanweisung enthalten. Nur so kann in der Apotheke die Plausibilitätsprüfung in Bezug auf die Dosierung und die Applikationsart durchgeführt werden. Es ist auch nicht immer sichergestellt, dass der Patient die mündliche Anweisung des Arztes richtig verstanden und behalten hat. Für die korrekte Angabe der Gebrauchsanweisung nach § 14 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO ist die Kenntnis der ärztlichen Anweisung unerlässlich. Die Ergänzung durch den Apotheker ist seit der Neufassung des § 3 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V erlaubt. Demnach darf der Apotheker nach Abs. 1 Nr. 3 und Nr. 4c die Gebrauchsanweisung nach Rücksprache mit dem Arzt auf dem Verordnungsblatt nachtragen und mit seiner Unterschrift bestätigen. Trotzdem muss er natürlich im Vorfeld die fehlenden Angaben in der Praxis erfragen. Die Gebrauchsanweisung sollte idealerweise genaue Angaben

- zu Dosierung, Anwendungszeitpunkt und -häufigkeit und
- zur Behandlungsdauer machen.<sup>9</sup>

Hilfreich kann ein Formblatt für lokal angewendete Rezepturarztmittel sein, welches vom Arzt ausgefüllt und dem Patienten mitgegeben wird (Abb. 3). Je potenter das Rezepturarztmittel ist, desto genauer sollte die Gebrauchsanweisung sein. Bei unkritischen Basistherapeutika kann diese natürlich auch kürzer ausfallen.<sup>5</sup>

### Obsoleter oder bedenkliche Stoffe

Wie oben bereits erwähnt, stellt sich bei der Verordnung obsoleter und umstrittener Wirk- und Hilfsstoffe die Frage, ob es

### MUSTERVORLAGEN

Die Mustervorlagen für die Arzt-Kommunikation finden Sie im DAC/NRF auf der beigelegten CD-ROM im Loseblattwerk oder unter der Rubrik „Tools“ bei der digitalen Version und online.

eine Rezepturalternative gibt, die aktuellen Therapiestandards entspricht. Zumindest sollte der Arzt über die Tatsache informiert werden, dass die Wirkstoffe beziehungsweise die Zubereitung nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Dann entscheidet der Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit

ABBILDUNG 3: Gebrauchsanweisung für dermatologische Arzneimittel

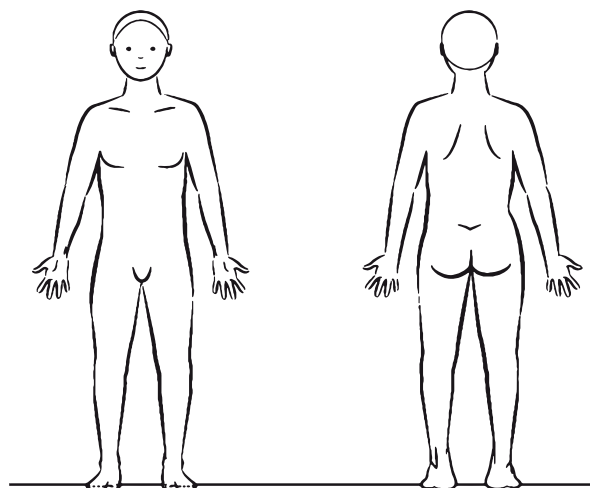
## Gebrauchsanweisung für Rezepturarztmittel



Patient: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Rp.-Bezeichnung: \_\_\_\_\_



Wo genau wie anwenden? \_\_\_\_\_

Wann/wie oft anwenden? \_\_\_\_\_

Wie lange behandeln? \_\_\_\_\_

Sonstige Anmerkungen: \_\_\_\_\_

- zur Anwendungsart bzw. Lokalisation,

nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Beurteilung, ob er das verordnete Arzneimittel als Therapieversuch ansehen oder eine zeitgemäße Alternative verordnen möchte. Bei den bedenklichen Stoffen im Sinne § 5 AMG muss der Arzt über die Bedenklichkeit des verordneten Arzneimittels und die Tatsache, dass das Rezeptur-arzneimittel so nicht hergestellt werden darf, informiert werden. Sind bedenkliche Hilfsstoffe enthalten, z. B. Triethanolamin als Neutralisationsbase in Carbomergelen, sollten galenische Alternativen angegeben werden.

### Pharmazeutische Qualität

Die Problematik der pharmazeutischen Qualität ist den meisten Ärzten nicht bewusst, da sie bei Fertigarzneimitteln nicht in Frage steht. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht immer ersichtlich ist, ob ein Nichtarzneimittel die oben genannten Kriterien erfüllt. Einige Hersteller geben mitunter Rezepturempfehlungen, ohne die ausreichende Qualität ihres Produktes sicherzustellen. Ist der Nachweis nicht belegbar erbracht, darf die Apotheke das Produkt nicht verarbeiten.<sup>10</sup> Dem Arzt muss das entsprechend vermittelt werden und es sollten offizinelle Grundlagen oder unkritische Produkte vergleichbarer galenischer Charakteristik als Alternative vorge-schlagen werden.

### Wirkstoffaustausch

In der Apothekenpraxis legen Patienten oft Rezepturen mit Glucocorticoiden zur äußeren Anwendung vor, die fälschlicherweise in der alkoholischen Form verordnet wurden. Diese »Muttersubstanzen« sind auf der Haut unwirksam, beispielsweise Betamethason und Clobetasol. Auch hier ist der Austausch in eine extern wirksame Form nur nach Rücksprache mit dem Arzt möglich, da es sich um einen Wirkstoff-tausch handelt. Oft halten die Ärzte die Auswahl der entsprechenden korrekten Substanz für selbstverständlich und unterschätzen die rechtliche Forderung nach Arzt-rücksprache.

### Vielleicht sprechen wir einfach nicht dieselbe Sprache

Ein weiterer Grund für Missverständnisse in der Kommunikation sind unterschiedliche

**TABELLE 2:** Bezeichnung von Fertigarzneimitteln im Vergleich mit der Darreichungsform. (rote Begriffe sind die am häufigsten verwendeten)

Darreichungsform nach Ph. Eur. (Zulassungsrecht)	Charakteristik	Trivialbezeichnung bei Fertigarzneimitteln
Creme	hydrophob	Salbe
		Creme
		Fettcreme
Salbe	hydrophil	Creme
		Fettarme Salbe
		CreSa (überfettete O/W-Creme)
Salbe	hydrophob	Fettsalbe
		Salbe

„Dialekte“, die Apothekenmitarbeiter und Ärzte sprechen. Wie oben im Abschnitt „Wirkstoffaustausch“ bereits kurz erwähnt verwenden Ärzte manchmal die Wirkkomponente eines Wirkstoffes synonym mit seinen verschiedenen Salzen, Ester, Ether etc. In medizinischen Publikationen ist die Bezugsgröße auch nicht immer eindeutig angegeben, so dass man auch nur spekulieren kann. Im dermatologischen Bereich ist die unterschiedliche Nomenklatur der Grundlagen bei Pharmazeuten und Medizinern Ursache für Unklarheiten. Die Namen der Fertigarzneimittel entsprechen häufig nicht der Arzneibuchdefinition der Darreichungsformen. So kann eine Fertigarzneimittel-Salbe sowohl eine Salbe als auch ein lipophile Creme sein (Tab. 2). Neben dem Einfluss auf die Wirksamkeit und den Erfolg der Therapie ist aus pharmazeutischer Sicht dieser Aspekt bei der Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln wichtig. Diese sollten mit möglichst ähnlichen Grundlagen verdünnt werden.

### Vorschläge für die Verbesserung der Kommunikation

Schlechte Kommunikation zwischen den Parteien beruht meistens auf dem mangelnden Verständnis der Situation bzw. der mangelnden Wertschätzung der Arbeit des Anderen. Um die Situation zu verbessern, kann es hilfreich sein, dabei auch einmal das persönliche Gespräch zu suchen, am besten ohne ein akut vorliegendes Problem. Im Rahmen eines solchen allgemeinen Gesprächs kann man die andersgearteten Arbeitsabläufe erklären und klar machen, dass die häufigen Rückfragen weder Schikane noch Besserwisserei sind, sondern einen wichtigen pharmazeutischen Hintergrund haben. Man kann dabei

einen allgemeinen Maßnahmenkatalog beruhend auf den Wünschen beider Seiten erstellen und Grundregeln für die Zusammenarbeit festlegen, z. B. dass grundsätzlich eine Gebrauchsanweisung auf die Verordnung geschrieben wird oder dass die Apotheke eigenverantwortlich Stabilisatoren hinzusetzen darf. Dabei kann und sollte jede Partei ihre Standpunkte klar vertreten und zum beispielsweise erläutern, warum Abstriche im Kernbereich der pharmazeutischen Qualität nicht einfach hingenommen werden können.

In Westfalen-Lippe wurden in der jüngsten Vergangenheit mehrere Projekte ins Leben gerufen, um den fachlichen Austausch zwischen Ärzten und Apothekern zu verbessern. Bereits 2010 wurden im Rahmen des bundesweiten Modellprojektes „Regionaler Hautarzt-Apotheker-Dialog“ des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD) und der Bundesapothekerkammer (BAK) in den Qualitätszirkeln der Dermatologen in Westfalen-Lippe Rezepturvorschriften gesammelt, begutachtet und kommentiert in die Qualitätszirkel zurückgegeben. Das Projekt „Regionale Hautarzt-Apotheker-Gespräche in der Qualitätszirkelarbeit in Westfalen-Lippe“<sup>11</sup> sollte der Verbesserung der Qualität dermatologischer Rezepturverschreibungen und Rezepturarzneimitteln dienen und gleichzeitig Ärzten signalisieren, dass sie sich bei Fragen zur Umsetzung von Rezepturarzneimitteln an die Apotheken wenden können.

Im Jahre 2015 wurde ein gemeinsames Positionspapier, der Baumberger Impuls, Ärztekammer und Apothekerkammer Westfalen-Lippe formuliert.<sup>12</sup> Das Dokument beschreibt Handlungsbereiche, in denen die beiden Heilberufe zukünftig noch intensiver zusammenarbeiten wollen

und benennt Felder, in denen die Berufe sich gegenseitig unterstützen können, ohne die jeweiligen Kompetenzen des anderen zu beschränken. Solche Initiativen zeigen, dass die Bereitschaft für die interdisziplinäre Kommunikation vorhanden ist und sie weiter gefördert werden sollte.

#### REFERENZEN & LITERATUR

- 1 Bundesapothekerkammer. Leitlinien zur Qualitätssicherung einschließlich Kommentare und Arbeitshilfen, „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturzneimittel“, (5. Revision, Stand 25.11.2015). [www.abda.de](http://www.abda.de). Lesedatum: 07.03.2018.
- 2 Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF. Tabellen für die Rezeptur – Plausibilitätsprüfung in der Apotheke. 10. Auflage. Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn. 2018.
- 3 Gesellschaft für Dermopharmazie. Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen. 2013. [www.gd-online.de/german/veranstalt/images2013/GD\\_Wirkstoffdossiers\\_30.08.2013.pdf](http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2013/GD_Wirkstoffdossiers_30.08.2013.pdf). Lesedatum: 07.03.2018.
- 4 Linse L, Erdmann H. Pädiatrische Dosistabellen. 15. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2017.
- 5 Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R. Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. 22. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2017.
- 6 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). 2017.
- 7 Pulst A, Justus I, Schmiemann G. Kommunikation zwischen Apothekern und Ärzten bei potenziell schweren Arzneimittelinteraktionen. Dtsch med Wochenschr. 2018 4: e18-e24.
- 8 Ditzel P. Arzt und Apotheker – Hand in Hand – 4. Münsteraner Gesundheitsgespräche. DAZ. 2016 17: 72.
- 9 Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.). Standardisierte Rezepturen – Formelsammlung für Ärzte. 9. Auflage. Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn. 2017: 5–6.
- 10 Melhorn S. Rezepturen mit Fertigarzneimitteln – Fertigarzneimittel vs. Rezepturzneimittel. Hautarzt. 2017 68: 766–768.
- 11 Melhorn S. Regionale Hautarzt-Apotheker-Gespräche in der Qualitätszirkelarbeit in Westfalen-Lippe. Abschlussbericht zum Projekt der Apothekerstiftung Westfalen-Lippe. [www.akwl.de/apothekerstiftung/inhalt.php?lid=902](http://www.akwl.de/apothekerstiftung/inhalt.php?lid=902). Lesedatum: 07.03.2018.
- 12 Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Ärztekammer Westfalen-Lippe, Apothekerkammer und Ärztekammer verabschieden gemeinsames Positionspapier: Kooperation zum Wohle des Patienten (Baumberger Impuls). 2015.

#### KURZZUSAMMENFASSUNG:

Die Kommunikation zwischen Ärzten und Apothekern bei der Verordnung und Herstellung der Rezepturzneimittel ist wichtig und sollte von beiden Seiten als Chance für die Zusammenarbeit im Sinne des Patienten gesehen werden. Wichtige Punkte für die reibungslose Umsetzung der Verschreibungen von Rezepturzneimitteln sind:

- Gebrauchsanweisung muss bekannt sein; bei dermatologischen Rezepturzneimitteln sind detaillierte Angaben für den Apotheker sehr hilfreich (Abb. 3).
- Überschreitung oberer Richtkonzentrationen ist vom Arzt mit „!“ zu kennzeichnen.
- Konservierung ist der Normalfall, Nichtkonservierung ist vom Arzt auf der Verordnung anzugeben.
- Wirkstoffaustausch nur nach Arztrücksprache; Externsteroiden genau angeben.
- Festlegen, was mit dem Arzt besprochen werden muss und was eigenverantwortlich geregelt werden kann.

i



# Cannabis in der Apotheke im Jahr 2018

Wissenswertes für Rezeptur und Labor

Am 10. März 2017 fand ein spektakulärer Wandel statt: Die in Deutschland am häufigsten konsumierte Rauschdroge wurde zum legalen Arzneimittel, genauer gesagt, zu einem verkehrs- und verschreibungsfähigen Betäubungsmittel. Die Gesetzesänderung erlaubt es damit schwer kranken Patienten, Cannabis auch in Form von pflanzlichem Material (Blüten = Marihuana) zu therapeutischen Zwecken einzusetzen. Die Gesetzesänderung betrifft jedoch lediglich die Legalisierung der Cannabis-Blüten („Marihuana“) und eines standardisierten Extraktes zu therapeutischen Zwecken. Nach wie vor ist der Konsum aus Genusszwecken in Deutschland illegal. Bei jeglicher Betrachtung dieses Themas muss sehr genau differenziert werden, welche Form von Cannabis zum Einsatz kommt: Cannabis-Droge, pflanzliche Zubereitungen wie Extrakte oder die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe wie Dronabinol oder Cannabidiol als Rezeptur. Schlussendlich steht seit dem 1. Januar 2017 auch der Wirkstoff Nabilon, ein vollsynthetisch hergestelltes Derivat des Dronabinols als Fertigarzneimittel (Canemes®) zur Verfügung (s. Abb. 1).

Für die Apothekenpraxis ist das Wissen rund um die klinische Wirksamkeit vor allem im Gespräch mit dem Patienten, aber auch bei Rückfragen von Ärzten wertvoll und unerlässlich. Betrachtet man die umfangreiche Berichterstattung, vor allem in der Laienpresse, zu Cannabis und seinem therapeutischen Einsatz, so lässt dies manchen an eine neue „Wunder-Droge“ zur Therapie zahlreicher Therapielücken glauben. Doch ein differenzierter Blick in die wissenschaftliche Literatur macht rasch klar, dass hier die Gefahr besteht, Erwartungen zu wecken, die im Therapiealltag nicht erfüllt werden können. Zunächst stellen sich einige Fragen: Für welche Indikationen sind Cannabis-Blüten,



Dr. Christian Ude



Dr. Mario Wurglics

Dr. Christian Ude (Darmstadt) ist Fachapotheker für Arzneimittelinformation und Inhaber der Stern Apotheke Darmstadt.

Dr. Mario Wurglics (Frankfurt a. M.) studierte Pharmazie an der Universität Graz und ist wissenschaftlicher Mitarbeiter im AK Prof. Schubert-Zsilavec an der Goethe Universität Frankfurt.

Cannabis-Zubereitungen oder Cannabinoide überhaupt geeignet? Wie gut ist die Wirksamkeit jeweils belegt? Welche Dosierungen sind wirksam und gleichzeitig sicher?

Als mögliche Anwendungsgebiete werden heute diskutiert:

- Chronische oder neuropathische Schmerzen,
- schmerzhafte Muskelspasmen bei Multipler Sklerose und Paraplegie,
- chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV),
- Appetitsteigerung bei HIV/AIDS,
- Epilepsie,

**ABBILDUNG 1:** Übersicht zur Verfügung stehender Zubereitung aus Cannabis (grau: keine Relevanz für Labor und Rezeptur im Apothekenalltag)

Cannabis (Droge)	Cannabis-Zubereitungen (Droge)	Wirksamkeitsbestimmende (Rein-)Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tee</li> <li>• Cannabisblüten in Einzeldosen zur Dampfinhalation mit einem standardisierten Dronabinol Äquivalent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrakt (Sativex®)</li> <li>• THC 25; THC10: CBD10-Extrakt als Ausgangssubstanz von Tilray</li> <li>• auf eine definierte Dronabinol-Konzentration standardisierte ölige Cannabis-Extrakt-Tropfen zum Einnehmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dronabinol Kapseln, ölige Tropfen als Rezeptur</li> <li>• Dronabinol als alkoholische Lösung</li> <li>• Dronabinol als Marinol® (Import)</li> <li>• Nabilon (Canemes®)</li> </ul>

- Tourette-Syndrom,
- Glaukom,
- Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen, Psychosen.

Aus heutiger Sicht kann ein Einsatz von Cannabis-Zubereitungen bzw. Cannabinoiden bei chronischen oder neuropathischen Schmerzen erwogen werden, wenn andere Therapieoptionen nicht erfolgreich waren. Man kann davon ausgehen, dass ein Teil der Patienten von einer solchen Therapie durchaus profitieren kann. Jedoch muss eine Schmerzreduktion um mehr als 30 Prozent hier schon als Erfolg gewertet werden.

Ähnlich ist die Evidenzlage beim Einsatz von Cannabis-Zubereitungen bei MS-Patienten mit schweren Spastiken. Hier kann ein Therapieversuch vor allem mit dem für diese Indikation zugelassenen Fertigarzneimittel Sativex® (Wirkstoff Nabiximols) unternommen werden. Andere Zubereitungen haben in dieser Indikation widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Nabilon (Canemes®) ist seit 1.1.2017 zur Behandlung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Ein Einsatz sollte jedoch nur erfolgen, wenn die Erst- und Zweitlinien-Therapie nicht zufriedenstellende Wirkung gezeigt hat oder nicht vertragen wird.

Widersprüchlich sind die klinischen Studien bei der Indikation Appetitsteigerung bei HIV/AIDS. Ein Therapieversuch sollte hier nur als ultima ratio gesehen werden.

Vielversprechende Studiendaten wurden jüngst für das nicht psychomimetische Phytocannabinoid Cannabidiol bei der Behandlung kindlicher Epilepsien (Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom) publiziert. Klinische Phase-III-Studien lassen Hoffnung auf entscheidende Fortschritte in der Behandlung dieser Erkrankungen aufkommen. Sollten diese Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt werden, so ist eine Zulassung dieses Wirkstoffs als Fertigarzneimittel in den nächsten ein bis zwei Jahren möglich.

Für alle übrigen oben genannten Indikationen ist die klinische Datenlage leider dürftig. Ein Einsatz von Cannabis-Zubereitungen kann hier nur als individueller Therapieversuch gesehen werden.

### Cannabis: Pflanze, Pharmakologie und Pharmakokinetik

Cannabis gehört zur Familie der Hanfgewächse (Cannabaceae), zu der auch weitere bekannte Gattungen, wie etwa der Hopfen, zählen. Ursprünglich war Carl von Linné von nur einer Art *Cannabis sativa* (Gewöhnlicher Hanf) ausgegangen. Jedoch wurden weitere Arten wie *Cannabis indica* und *ruderalis* beschrieben. Es herrscht bis heute Uneinigkeit darüber, ob es diese Arten überhaupt gibt und wenn, ob *Cannabis indica* als eigenständige Art oder eher als Unterart von *Cannabis sativa* zu betrachten ist.

Zusätzlich muss verstanden werden, dass Cannabis-Droge nicht gleich Cannabis-Droge ist. Das Vorhandensein von sehr vielen unterschiedlichen Varietäten (Sorten), die sich in ihrem Gehalt an Trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) unterscheiden, erfordert besondere Aufmerksamkeit beim Umgang mit den Drogen in der Apotheke und bei der Beratung von Ärzten und Patienten.

Wie jede andere Arzneipflanze auch, stellt auch der Cannabis ein äußerst komplexes Vielstoffgemisch dar. Einige hundert verschiedene Strukturen wurden bereits identifiziert, wobei die zahlreich vorhandenen (Phyto-)Cannabinoiden aus therapeutischer Sicht die interessanteste Inhaltsstoffgruppe darstellen. Sie umfassen vor allem sowohl das psychoaktive THC (INN: Dronabinol, s. Abb. 2) und das nicht psychoaktive CBD (s. Abb. 3). Beide Substanzen liegen jedoch in der Pflanze überwiegend als pharmakologisch „nicht aktive“ Carbonsäuren vor. Eine Aktivierung durch Hitze oder UV-Strahlung ist notwendig.

Seit knapp 30 Jahren sind die Zielstrukturen der Cannabinoide bekannt: Die Cannabinoid-Rezeptoren 1 und 2, auch als CB1- und CB2-Rezeptor beschrieben, zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die am präsynaptischen Axon lokalisiert sind. Während sich CB1-Rezeptoren vor allem im ZNS befinden, findet man CB2 hauptsächlich in der Peripherie. Endogene Liganden für diese Rezeptoren, sogenannte Endocannabinoiden, wurden erst später entdeckt. Dabei handelt es sich vorwiegend um Derivate der Arachidonsäure. Unter den zahlreichen Endocannabinoiden stellen Anandamid und

ABBILDUNG 2: Struktur THC

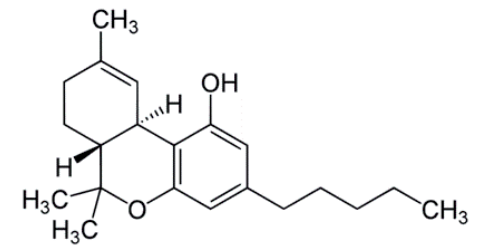
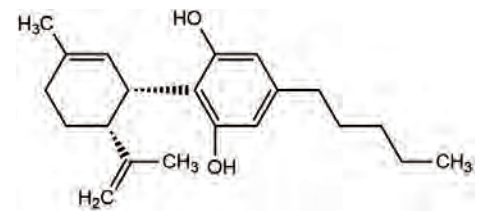


ABBILDUNG 3: Struktur CBD



2-Arachidionylglycerol die bedeutendsten Vertreter dar.

Es wäre ein fataler Fehler alle Arzneimittel und Wirkstoffe, die im Zusammenhang mit Cannabis stehen, auf die Arzneipflanze zu reduzieren, oder ihnen gar eine gleichwertige Wirkung bzw. einen gleichwertigen Einsatz zu unterstellen. Ein Kriterium zur Unterscheidung stellt die Pharmakokinetik dar (s. Tab. 1). So zeichnet sich eine inhalative Anwendung durch ein sehr schnelles Anfluten und hohe Wirkspiegel aus, die jedoch nur kurz anhalten (ca. 2 bis 4 Stunden). Der Konsument bzw. Patient verspürt die Wirkung binnen weniger Minuten, was mit einer i. v.-Applikation vergleichbar ist. Gleichzeitig werden bei dieser Applikationsform die höchsten Plasmaspiegel erreicht. Wird im Gegensatz dazu z. B. das Fertigarzneimittel Canemes® eingesetzt, wird  $C_{max}$  erst nach ungefähr 60 bis 90 Minuten erreicht. Darüber hinaus gibt es mittlerweile aber auch Zubereitungen für die orale Einnahme sowie spezielle Oromukosalsprays. Resorptionsrate und -geschwindigkeit schwanken dabei erheblich in Abhängigkeit von Formulierung und der Art der Applikation.

### Cannabis in Rezeptur und Labor

Mit Ausnahme der wenigen vorhandenen Fertigarzneimittel (Sativex®, Canemes®) werden alle anderen Cannabis-Varianten in Form von für den Patienten individuell hergestellten Rezepturen eingesetzt. Für

**TABELLE 1:** Maximale Plasmaspiegel von THC, Wirkeintritt und -dauer bei inhalativer und oraler Cannabis-Gabe

	Applikation	Dosierung	C <sub>max</sub>	Pharmakokinetik
Cannabis	geraucht	1-3 g/Tag	162,2 ng/mL 118,6 ng/mL	Wirkeintritt: 5-10 min Wirkdauer: 2-4 h
Dronabinol (Marinol®)	vernebelt	2,5-5 mg/12 h	1,2-7,9 ng/mL	Wirkeintritt: 30-60 min Wirkdauer: 4-6 h
Nabilon (Cesamet®)	oral (Kapseln)	0,25-2 mg/12 h	2 ng/mL	Wirkeintritt: 60-90 min Wirkdauer: 8-12 h
Nabiximols (Sativex®)	oral (Kapseln) Oromucosal-Spray	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD pro 100 µL	5,40 ng/ml	Wirkeintritt: 15-40 min Wirkdauer: 2-4 h

die Apotheke bedeutet dies eine Kombination aus

1. dem Einsatz von Betäubungsmitteln
2. dem Umgang mit Ausgangssubstanzen und damit mit der Notwendigkeit von Identitätsprüfungen, Herstellungen und zahlreichen, rezepturüblichen Prozessen und
3. dem Einsatz von pflanzlichem Material (bei Verordnungen von Cannabis flos).

Jeder Aspekt für sich betrachtet ist in aller Regel schon mit einigen Überlegungen verbunden, die Kombination aus allem erfordert ein sehr überlegtes und strukturiertes Vorgehen.

Es empfiehlt sich bei der Herstellung auf NRF-Vorschriften zurückzugreifen, da diese ein hohes Maß an Praktikabilität und Sicherheit bieten. Diese Möglichkeiten sollten auch dem jeweils behandelnden Arzt empfohlen werden. An dieser Stelle kann dem Arzt auch der kostenlose Arzt-Service des NRF vorgeschlagen werden: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5>. Die Rezeptur-Vorschriften im NRF umfassen mittlerweile sowohl welche zur Verarbeitung und Anwendung von Reinsubstanzen (Dronabinol, Cannabidiol) als auch Vorschriften für die Handhabung und Anwendung der Droge Cannabis flos. Außerdem können mit Hilfe der NRF-Rezepturen unterschiedliche Darreichungsformen wie Lösung oder Kapseln realisiert werden, so dass auch in Bezug auf die Galenik eine sehr patientenindividuelle Therapie ermöglicht wird. Eine Übersicht der aktuell im NRF verfügbaren Vorschriften zur Herstellung und zum Umgang mit Cannabis-Inhaltsstoffen sowie Cannabis-Blüten findet sich im Infokasten.

Allerdings muss an dieser Stelle auch erwähnt werden, dass keinesfalls eine „NRF-Pflicht“ besteht. Sollten seitens des Arztes plausible Verordnungen abseits der NRF-Vorschriften ausgestellt werden, sind diese selbstverständlich ebenfalls zulässig und zu beliefern.

### Cannabis-Blüten („Marihuana“)

Seit März 2017 kann Cannabis in Form von pflanzlichem Material, genauer gesagt als weibliche Blütenstände von *Cannabis sativa* („Marihuana“ bzw. pharmazeutisch „Cannabis-Blüten“, „Cannabis flos“) zur Therapie schwerkranker Patienten eingesetzt werden. Damit sind Cannabisblüten von der in Deutschland am meisten konsumierten Rauschdroge zu einem legalen,

verkehrs- und verschreibungsfähigen Arzneimittel (NICHT Fertigarzneimittel) geworden. Cannabis Blüten sind mittlerweile in unterschiedlichen Züchtungen mit großen Unterschieden in ihrem THC- und CBD-Gehalt verfügbar. Man spricht von unterschiedlichen Sorten bzw. Varietäten. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl der aktuell (Februar 2018) auf dem Markt befindlichen Varietäten. Im Umgang bzw. beim Einsatz von Cannabis-Blüten muss daher entweder eine der beschriebenen Sorten namentlich genannt, oder die exakte Menge THC und CBD verordnet werden.

Nach den Ausführungen des Regierungspräsidiums Darmstadt aus dem Jahr 2017 handelt es sich bei Cannabis-Blüten nicht um ein Fertigarzneimittel, sondern vielmehr um eine Ausgangssubstanz vergleichbar mit zum Beispiel Opiumtinktur oder Pfefferminzblätter. Aus diesem Grund muss nach Erhalt des entsprechenden pflanzlichen Materials eine Identitätsprüfung gemäß §§ 6 und 11 Apothekenbetriebsordnung vorgenommen werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch das Vorhandensein eines entsprechenden (GMP-) Analysenzertifikats nach Apothekenbetriebsordnung § 6. Das Analysenzertifikat wird entweder mit der Ware mitgeliefert, oder steht seitens des Herstellers online zum Download zur Verfügung. Besonders interessant ist an dieser Stelle die Tatsache, dass es vor dem Hintergrund des pflanzlichen Materials zu Schwankungen in den THC- und/ oder CBD-Gehalten abweichend von der Spezifikation kommen kann. So findet sich in einem Analysenzertifikat der Sorte Red No 2 (Spektrum Cannabis) ein tatsächlicher THC-Gehalt von 17,9 Prozent, obwohl die Sorte sich eigentlich mit ca. (!) 20,3 Prozent THC definiert.

### REZEPTURVORSCHRIFTEN IM NRF

- Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.)
- Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/ml (NRF 22.10.) [KEIN Betäubungsmittel!]
- Dronabinol-Kapseln 2,5 mg/5 mg/10 mg (NRF 22.7.)
- Ölige Cannabisölharz-Lösung 25 mg/ml (NRF 22.11)
- Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.12)
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Inhalation nach Verdampfen (NRF 22.13)
- Cannabisblüten zur Teezubereitung (NRF 22.14)
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Teezubereitung (NRF 22.15)
- Ethanolische Dronabinol-Lösung 10 mg/ml zur Inhalation (NRF 22.16)

**TABELLE 2:** Auswahl und Definition der aktuell auf dem deutschen Markt verfügbaren Cannabis-Sorten

**TABELLE 2A:** Bedrocan und Pedanios

Sorte	Gehalt THC (in ca. %)	Gehalt CBD (in ca. %)	Herkunft
Bedrocan	ca. 22	< 1	Niederlande
Bedica	ca. 14	< 1	
Bedrobinol	ca. 13,5	< 1	
Bediol	ca. 6,3	ca. 8	
Bedrolite	< 1	ca. 9	
Pedanios 22/1	ca. 22	< 1	Kanada
Pedanios 18/1	ca. 18	< 1	
Pedanios 16/1	ca. 16	< 1	
Pedanios 14/1	ca. 14	< 1	
Pedanios 8/8	ca. 8	ca. 8	

**TABELLE 2B:** Spektrum Cannabis [\*Gehalt kann variieren]

Sorte	Gehalt THC (in ca. %)	Gehalt CBD (in ca. %)	Genetik
Red No 4	ca. 24,3	< 0,5	Indica
Bakerstreet*	ca. 23,4	< 0,5	Indica
Red No 2	ca. 20,3	< 0,5	Sativa
Orange No 1	ca. 13,6	< 0,5	Indica
Penelope*	ca. 10,4	7,5	
Green No 3	ca. 8,1	ca. 11,7	Hybrid
Argyle*	ca. 5,4	7	Indica
Houndstooth*	ca. 20,3	< 0,5	Sativa
Princeton*	ca. 16,5	< 0,5	Sativa

### Identitätsprüfung

Eine Monografie im Europäischen Arzneibuch für Cannabis-Blüten ist bisher nicht vorhanden. Im deutschen Arzneibuch wurde im Sommer 2017 eine Monografie für Cannabis-Blüten veröffentlicht, die sich nur in einem Punkt zur Monographie „Cannabis Blüten C-053“ im Deutschen Arzneimittel Codex unterscheidet: in den Lagerungsbedingungen (Lagerung bei Raumtemperatur ist möglich). Zunächst gilt es festzuhalten, dass diese Monographie für alle vorhandenen Sorten (Varietäten) Geltung hat („Die Droge enthält mindestens 90,0 und höchstens 110,0 Prozent der in der Beschriftung angegebenen Mengen...“). Offizinell ist die Art Cannabis sativa.

Die DAB-/DAC-Monografien beschreiben drei Identitätsprüfungen für Cannabis-Blüten: eine makroskopische, eine mikroskopische und eine chromatografische. Es finden sich keine Aussagen darüber, ob

tatsächlich alle drei Stufen der analytischen Betrachtung durchzuführen sind. Daher muss von einer Durchführungspflicht aller drei Prüfungen ausgegangen werden. Die Chromatografie bedarf jedoch teurer Vergleichssubstanzen und ist somit aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten kritisch zu hinterfragen. Aktuell wird der Umfang der Identitätsprüfung an verschiedenen Stellen diskutiert. Das Regierungspräsidium Darmstadt hat aktuell die Notwendigkeit einer chromatografischen Prüfung zusätzlich zur mikroskopischen Untersuchung erstmalig für seinen Einflussbereich verneint. Diskutiert man den Mehrwert einer zusätzlichen chromatografischen Prüfung aus wissenschaftlich-pharmazeutischer Sicht, müsste es eine Droge geben, die nach makroskopischer und mikroskopischer Prüfung die Cannabis-Blüten falsch positiv bestätigt. Eine solche Droge ist bisher nicht bekannt. Ob das Aufdecken einer Varietätenvertauschung durch die beschriebene Chromatografie

(DC) aufzudecken wäre, ist in der Literatur nicht eindeutig beschrieben. Alle notwendigen Vergleichsbilder (Mikroskopie) und Laufstrecken (DC) finden sich sehr übersichtlich im NRF und werden daher an dieser Stelle nicht nochmals aufgezeigt.

Die Blüten werden in der Apotheke genau beschriftet nach THC- und CBD-Gehalt, dicht verschlossen und dunkel gelagert. Damit ist der BTM-Tresor der richtige Lagerort. Es bleibt zu überlegen, ob eine Begasung mit Inertgas (Argon) notwendig ist.

### Zubereitungen, Umgang und Abgabe

Besonderes Augenmerk sollte auf die Anwendung der Cannabisblüten in Form eines Tees gelegt werden. Die Hauptwirkstoffe, u. a. THC, sind bekanntermaßen lipophil und damit als schlecht wasserlöslich zu betrachten. Um eine verlässliche und ausreichend genaue Dosierung bei der Tee-Herstellung zu gewährleisten, werden nach NRF-Vorschrift (z. B. NRF 22.15) die erhaltenen Cannabis-Pflanzenteile ausreichend mittels einer Kräutermühle (unterschiedliche Ausführungen bei verschiedenen Anbietern erhältlich) zerkleinert (= grob gemahlen). Dieser Vorgang gilt dann als erfolgreich beendet, wenn es (praktisch) keinen Rückstand auf einem 2000 µm-Sieb gibt. Damit kann die Droge fast als „pulverisiert“ (= Feinschnitt im Sinne des NRF) bezeichnet werden. Ist eine Einzeldosierung seitens der Apotheke durch den Arzt verordnet, erfolgt die Abfüllung in Papier-Pulverkapseln. Das Nutzen von beschichtetem Material muss immer kritisch hinterfragt werden, da eine Interaktion mit den sehr lipophilen Inhaltsstoffen des Cannabis nicht auszuschließen ist. Hartgelatine-Kapseln eignen sich hierfür nicht.

Patienten stellen den Tee dann her, indem der Inhalt einer Pulverkapsel (zwischen 0,25 und 1 g Cannabis-Droge) in 250 ml (je nach Menge Cannabis-Droge) Wasser 15 Minuten lang abgedeckt bei schwachem Sieden gehalten wird. Ein einfacher Aufguss oder ein kurzes Aufkochen, wie bei anderen Tees üblich, ist bei der Cannabis-Anwendung aufgrund des notwendigen Aktivierungsschrittes nicht ausreichend. Ziel dieses Aufgusses im Sinne der DAC-Monografie D-095 („Wässrige Drogeauszüge“) ist es, eine annähernd



vorhersehbare und reproduzierbare Konzentration der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe im wässrigen Medium zu erreichen. Nach NRF-Vorschrift liegt diese bei einem „Standard-Verhältnis“ von 1 g Droge auf 1 l Wasser für  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) bei etwa 10 mg/l. Die unterschiedlich beschriebenen Einzeldosen pro Pulverkapsel dienen damit der Umsetzung verschiedener Ansatzgrößen. Der Patient sollte den Tee in einer Thermoskanne aufbewahren und üblicherweise mit einer Tasse (ca. 200 ml) pro Tag beginnen, was etwa 2 mg THC entspricht.

Nach Zerkleinerung und Einzeldosen-Abfüllung ist eine Anwendung nach Verdampfen ebenfalls denkbar und möglich. Selbstverständlich funktioniert dies nicht durch Zugabe von heißem Wasser wie bei ätherischen Ölen, da die Temperatur des Wassers für ein Verdampfen nicht ausreichend ist. Pharmazeutisch ist eine Anwendung mittels klassischen Rauchens, z. B. als „Joint“ ebenfalls abzulehnen, um toxische Begleitsubstanzen durch einen Tabakkonsum zu vermeiden. Der Joint ist nach wie vor keine offizielle Darreichungsform, was auch eine klare Trennlinie zum Konsum markiert! Im pharmazeutisch-medizinischen Sinne ist eine inhalative Applikation mittels elektrischer Verdampfergeräte (=klassische Hilfsmittel) die einzig empfehlenswerte Möglichkeit. Aktuell gibt es wenig entsprechende Geräte (siehe z. B. Firma Storz), wobei in diesem Marktsektor wahrscheinlich weitere Produkte zu erwarten sind.

### Cannabis-Extrakt

Die Gesetzesänderung erlaubt auch den Einsatz eines standardisierten Cannabis-Extraktes. Seit Oktober 2017 sind zwei (?) Cannabis-Extrakte einmal mit THC 25 Prozent und einmal mit jeweils zehn Prozent THC und CBD auf dem Markt verfügbar. Es handelt sich, laut Aussage des Herstellers, um einen Cannabis-Extrakt auf Traubenkern-Öl-Basis. Eine genaue Beschreibung zum Droge-Extrakt-Verhältnis ist leider nicht angegeben. Aus rechtlicher Sicht muss man diesen Extrakt ebenfalls als Ausgangssubstanz und nicht als Fertigarzneimittel betrachten. Damit ist auch hier eine Identitätsprüfung notwendig. Auf den Internetseiten<sup>1</sup> der Firma Tilray

wird auf die Vorschrift C-054 im NRF „Einstelltes, raffiniertes Cannabisölharz“ verwiesen. Nach Ansicht der Autoren dieses Beitrages sind im Zusammenhang mit diesem Extrakt leider noch viele Fragen ungeklärt, gerade mit seinem Umgang in der Apotheke.

### Dronabinol (THC)

Sollen im Rahmen einer Rezeptur ausschließlich und gezielt die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe, wie z. B. das Dronabinol, verarbeitet werden, so sind die Vorschriften des NRF 22.7 oder 22.8. zu beachten. Die beiden Vorschriften sehen einen Einsatz als Antiemetikum, Appetitstimulans oder als Muskelrelaxans bei Multipler Sklerose vor. Für die Herstellung der Kapseln und Tropfen stehen seitens verschiedener Anbieter (z. B. Bionorica ethics, Fagron, THC-Pharma) praxistaugliche Herstell-Sets zur Verfügung. Zusätzlich finden sich auf den Internetseiten der jeweiligen Anbieter sehr wertvolle Unterlagen, Hilfsmittel, Downloads und auch (Video-)Anleitungen, so dass eine Herstellung im Regelfall einfach und schnell greifbar umsetzbar ist.

Dronabinol ist bei Raumtemperatur ein festes gold-gelbes Harz, das in der Regel in einer Glasspritze geliefert wird. Die oxidationsempfindliche Substanz ist löslich in Ethanol, fetten Ölen und praktisch unlöslich in Wasser. Zur Verarbeitung bedarf es einer Wärmequelle (z. B. Föhn). Nach dem Erwärmen fließt Dronabinol in einer „Honig-artigen“ Konsistenz aus der Spritze, erkaltet aber in einem nicht erwärmten Becherglas sofort wieder. Daher ist unbedingt darauf zu achten, dass man beim Überführen des Harzes dieses direkt mittig auf den Becherglas-Boden gibt. Alle Anhaftungen am Rand eines Becherglases sind nachher

aufwendig von dort wieder zu lösen, um quantitativ arbeiten zu können.

### Identitätsreaktionen

Selbstverständlich muss eine Identitätsreaktion für Dronabinol durchgeführt werden. Diese ist jedoch leicht, schnell und verlässlich mittels der durch die Hersteller mitgelieferten Schnelltest durchzuführen. Da die Dronabinol-Spritzen grundsätzlich ausreichend überfüllt sind, ist der minimale Verlust an Substanz für die Identitätsprüfung problemlos zu verkraften.

### Zubereitungen, Umgang, Abgabe

Im Kontext mit Dronabinol sind zwei Zubereitungen zu unterscheiden: ölige Tropfen und Kapseln.

Seit 2012 wird diese in Massenkonzentration (g/ml) dargestellt.<sup>2</sup> Selbstverständlich handelt es sich bei 10 ml Gesamtvolumen nur um eine Masse von 9,5 g, da es sich um eine ölige Zubereitung mit einer Masse von > 1 g/ml handelt. Die Stabilität wird durch die Zugabe von Palmitoylascorbinsäure gewährleistet, die in der Regel bei den angesprochenen Herstellsets bereits den Triglyceriden zugesetzt ist und der Apotheke einen Herstellungsschritt erspart.

Es erfolgt denn lediglich eine Einwaage des Dronabinols, der Zugabe von erwärmten (!) stabilisierten Triglyceriden und dem anschließenden Vermischen mittels Glasstab oder Rührer („Rührfisch, Magnetrührer und Heizplatte“). Dabei ist zu beachten, dass man sinnvollerweise mit bereits vorgewärmten Flüssigkeiten arbeitet. Wird ein Wasserbad verwendet, muss unbedingt auf das Verhindern von einem Wassereintrag geachtet werden (wasserfreies System!) (s. Abb. 4).

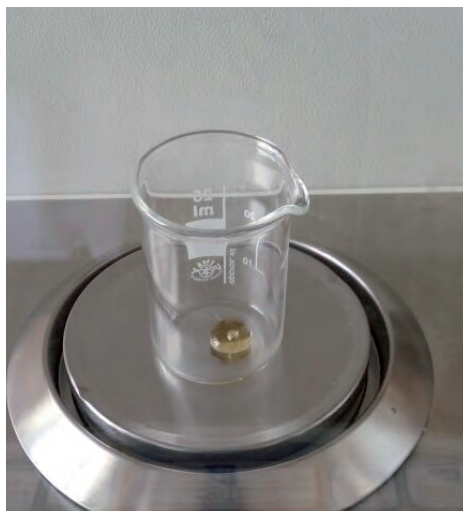
**ZWEI ZUBEREITUNGEN** sind zu unterscheiden: ölige Tropfen und Kapseln. Grundlage für die öligen Tropfen ist die NRF-Vorschrift 22.8.

#### Bestandteile

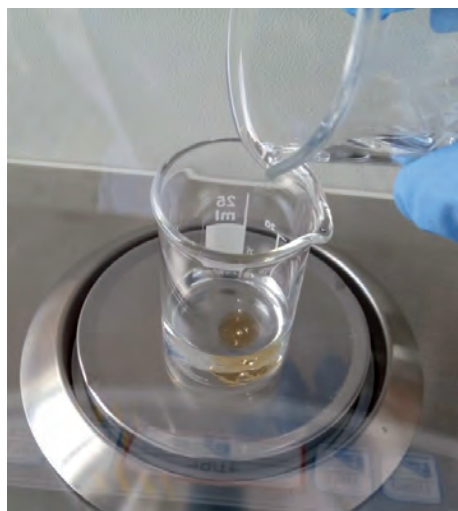
100ml (95g) Zubereitung enthalten:

	aus Trägerlösung	aus Bestandteilen
Dronabinol (siehe Bezugsquellennachweis III.2.)	2,5g	2,5 g
Palmitoylascorbinsäure (siehe Bezugsquellennachweis III.2.)	–	0,05g
Mittelkettige Triglyceride	–	zu 95,0 g
Palmitoylascorbinsäurehaltige Mittelkettige Triglyceride (Vorschrift S.45.)	zu 95,0g	–

**ABBILDUNG 4a:** Dronabinol eingewogen in Becherglas



**ABBILDUNG 4b:** Zugabe von stabilisierten Triglyceriden zu eingewog. Dronabinol



Die Lösung ist fertig, wenn keinerlei Schlieren in den Triglyceriden mehr zu erkennen sind. Anschließend wird die Lösung in das Abgabefäß überführt. Es muss nun eine geeignete Tropfmontur ausgewählt werden. Zur Auswahl stehen Tropfring, Kolbenpipette und Dosierpumpe. Alle drei Varianten sind möglich, wobei vor allem der Tropfring kritisch zu betrachten ist: Die Tropfengröße ist abhängig von der Temperatur und dem Füllstand der Flasche. Dagegen zeigt eine Dosierpumpe eine konstante und reproduzierbare Entnahme (bei einer Konzentration nach NRF von 25 mg/ml Dronabinol entsprechen 3 Hübe genau 2,5 mg Dronabinol). In diesem Zusammenhang ist die Beratung des Patienten enorm wichtig:

1. Es handelt sich nicht um ein Nasenspray (Verwechslungsgefahr aufgrund des Aussehens)!
2. Tropfen Sie auf ein Stück Brot oder Keks und nicht in ein Glas Wasser!

Das Gefäß wird zum Schluss korrekt beschriftet (s. Tab. 3).

Selbstverständlich müssen Plausibilitätsprüfung und Dokumentationen im Rezeptur-üblichen Umfang durchgeführt werden. Sollten hierfür in der Apotheke keine passenden Unterlagen vorhanden sein, bietet sich auch hierfür eine Recherche auf den Internetseiten der Herstell-Set-Anbieter an.

Im Gegensatz zu den öligen Tropfen wird bei den Kapseln Hartfett

eingesetzt und nach NRF-Vorschrift 22.7 vorgegangen:

Das Hartfett wird geschmolzen und mit Dronabinol in ähnlicher Weise wie

oben bei den Tropfen beschrieben zu einer Lösung vermischt. Die Kapseln werden auf ein Kapselbrett gegeben und geöffnet. Nun wird die warme Fett-Dronabinol-Mischung mit einer Einmal-Spritze (aus Gründen der Handhabung 1 mL-Spritze) in die Kapseln plan eingefüllt. Dabei müssen unbedingt Luftschlüsse verhindert werden. Die Schmelze wird in den offenen Kapseln erkalten gelassen. Anschließend wird die Kapsel geschlossen und dann mittels den bekannten Inprozesskontrollen (Gleichförmigkeit der Masse usw.) kontrolliert. Für eine regelmäßige Herstellung in großem Maßstab eignen sich auch halbautomatische Pipetten mit Vorratsbehälter. In diesem Fall kann auf eine ausschließlich volumenbasierte Herstellung umgestiegen werden. Somit ist auch eine Dosisvariation möglich, was ansonsten nur durch unterschiedliche Konzentrationen denkbar wäre.

**TABELLE 3:** Beschriftung Dronabinol-Tropfen

Kennzeichnung nach § 14 ApBetrO vom 12.06.2012		Eintragungsbeispiel für eine Dronabinol-Lösung 25 mg/ml
1.	Name und Anschrift der abgebenden Apotheke und, soweit unterschiedlich, des Herstellers	Tragen Sie Ihre Daten ein. Empfehlung: Telefonnummer
2.	Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl	Inhalt 10 ml
3.	Art der Anwendung	Lösung zum Einnehmen
4.	Gebrauchsanweisung (bisher „gegebenenfalls“)	Wird vom Arzt schriftlich erstellt und dem Patienten mitgegeben, z. B. „Zweimal täglich vor den Mahlzeiten mittags und abends je 5 mg Dronabinol einnehmen“
5.	Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art (bisher nicht vorhanden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg Dronabinol</li> <li>• Mittelkettige Triglyceride</li> <li>• Palmitolylascorbinsäure (nach NRF 22,8)</li> <li>• 1 ml entspricht 25 mg Dronabinol</li> <li>• Nur bei Tropfendosierung:</li> <li>• 1 ml entspricht 29 Tropfen (analog: 1 g entspricht 30 Tropfen)</li> <li>• 1 Tropfen enthält 0,88 mg Dronabinol</li> </ul>
6.	Herstellungsdatum	Hergestellt am: XX.YY.ZZZZ
7.	Verwendbarkeitsfrist mit dem Hinweis „verwendbar bis“ unter der Angabe von Tag, Monat, Jahr und, soweit erforderlich, Angabe der Haltbarkeit nach den Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung	Verwendbar bis: XX.YY.ZZZZ
8.	Soweit erforderlich, Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen, für die Aufbewahrung oder für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden (bisher nicht vorhanden)	Empfehlung: Für Kinder unzugänglich aufbewahren  Nur bei Tropfendosierung: Nicht im Kühlschrank lagern
9.	Soweit das Rezepturarzneimittel auf Grund einer Verschreibung zur Anwendung bei Menschen hergestellt wurde, Name des Patienten (bisher nicht vorhanden)	Namen des Patienten eintragen

**BEI KAPSELN** wird Hartfett eingesetzt und nach NRF-Vorschrift 22.7 vorgegangen.

#### Bestandteile

Eine Hartkapsel enthält:

	2,5 mg	5 mg
Dronabinol (siehe Bezugsquellennachweis III.2.)	0,0025 g	0,005 g
Palmitoylascorbinsäurehaltiges Hartfett (Vorschrift S.44.)	zu 0,430 g	zu 0,430 g
Hartgelatine-Steckkapselhülle, Größe 1	1 Stück	1 Stück

Denkbar ist auch die Notwendigkeit einer inhalativen Applikation von Dronabinol. Hierfür stehen im NRF (22.16) ethanolsche Dronabinol-Tropfen zur Verfügung, die ebenfalls wie Cannabis-Blüten in einem Verdampfer unter zu Hilfenahme eines Metallschwämmchens zur Applikation gebracht werden können.

#### Cannabidiol (CBD)

Bei Cannabidiol handelt es sich im Gegensatz zum Dronabinol bei Raumtemperatur um ein weißes Pulver, das nach Einwaage mit mittelkettigen Triglyceriden gelöst und weiterverarbeitet wird.

#### DRONABINOL-ZUBEREITUNGEN

Wichtiges für die Praxis auf den Punkt gebracht:

1. Dronabinol: gold-gelbes, bei Raumtemperatur festes Harz
2. Dronabinol: oxidationsempfindlich und löslich in fetten Ölen und Ethanol; praktisch unlöslich in Wasser
3. Dronabinol: nach Erwärmen Honig-artige Konsistenz, die sofort wieder erkalte (schnelles Arbeiten notwendig!)
4. bei Verwendung eines Wasserbads: Wassereintrag unbedingt verhindern
5. bei öligen Tropfen Auswahl der Tropfmontur kritisch überlegen
6. Kapselherstellung: Fett-Grundlage (KEIN Pulver)
7. Kapselherstellung: Einfüllen der Fett-Mischung mit Einmalspritze oder volumenbasiert mit halbautomatischer Pipette (Großansätze)

Die Herstellung, die in NRF-Vorschrift 22.7. beschrieben ist, ist ebenfalls ohne weitere Probleme in der Apotheke umsetzbar. Ebenfalls wird hier in der Wärme (ca. 40 °C) gearbeitet (s. Abb. 5).

#### Verordnung, Preisbildung und Kostenübernahme

Der Arzt verordnet das von ihm für die Therapie vorgesehene Präparat auf Basis von Cannabis gemäß Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV). Eine Ausnahme stellt hierbei lediglich Cannabidiol in einer Monotherapie (z. B. gemäß NRF Vorschrift 22.10) dar, da es kein Betäubungsmittel, aber seit Oktober 2016 ein verschreibungspflichtiger Wirkstoff ist. Für alle anderen „Cannabis-Verordnungen“ gilt die BtMVV (Grundlage für ein Rezept ist § 9 BtMVV).

Durch die Bezeichnung muss das Arzneimittel eindeutig bezeichnet sein. Das wäre im Fall einer bloßen Verordnung von „Cannabis flos“ oder „Cannabis-Blüten“ nicht der Fall, da es unterschiedliche Varietäten (Sorten) gibt. Nach BtMVV muss bei nicht eindeutiger Bezeichnung, jeweils zusätzlich Bezeichnung und Gewichtsmenge des enthaltenen Betäubungsmittels je Packungseinheit, bei abgeteilten Zubereitungen je abgeteilter Form, und

**INHALATIVE APPLIKATION VON DRONABINOL:** Hierfür stehen im NRF (22.16) ethanolsche Dronabinol-Tropfen zur Verfügung

#### Bestandteile

100 mL (80,8 g) Zubereitung enthalten:

Dronabinol (s. Bezugsquellennachweis III.2.)	1,0 g
Palmitoylascorbinsäure	0,05 g
Ethanol 96%	zu 80,8 g

**BEI CANNABIDIOL** handelt es sich bei Raumtemperatur um ein weißes Pulver.

Cannabidiol (s. Bezugsquellennachweis III.2.)	5,0
Mittelkettige Triglyceride	zu 95,0

#### DRONABINOL IM KUNDENGESPRÄCH

- nicht mit Wasser verdünnen – Gefahr der Unterdosierung, da Rückstand („Film“) am Glas
- Einnahme mit Brot oder Zucker, bei Sondennahrung mit Milch oder Fett.
- Dronabinol-Tropfen nicht im Kühlschrank aufbewahren
- Einnahme vorzugsweise vor dem Essen – wichtig: standardisiert!
- Patienten auf Einstellung und Titrationsphase vorbereiten.
- (Plötzliches) Absetzen nur nach Rücksprache mit dem Arzt.
- (Relevante) unerwünschte Wirkungen ansprechen.
- Arzt informieren über Wirkung und Wirksamkeit.
- Dronabinol-Tropfen-Flasche vor Kindern gesichert und verschlossen lagern.

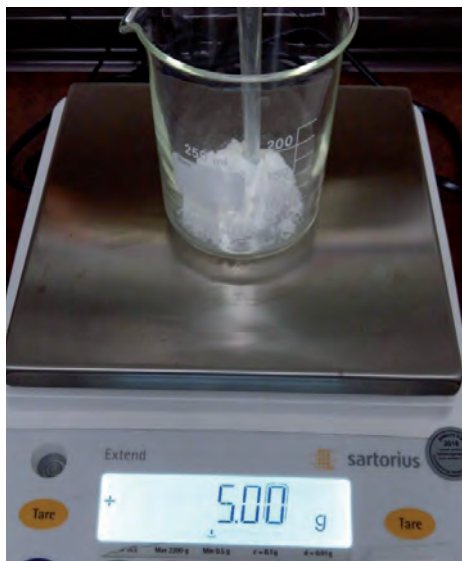
die Darreichungsform angegeben werden. Die Beschreibung „Cannabis-Blüten“ muss daher durch die Angabe einer definierten Sorte oder über den THC-/CBD-Gehalt eindeutig festgelegt werden. In § 2 Abs. 1 BtMVV sind folgende Höchstmengen für 30 Tage in Bezug auf Cannabis vorgegeben:

- Cannabisblüten bis zu 100.000 mg,
- Cannabis-Extrakt bis zu 1.000 mg (bezogen auf THC-Gehalt),
- Dronabinol bis zu 500 mg.

#### Taxation

Als Grundlage für die Taxation der vorgestellten Zubereitungen dienen § 4 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV)

**ABBILDUNG 5a:** Dronabinol eingewogen (Pulver, kein Harz!)



**ABBILDUNG 5b:** Cannabidiol mit mittelkettigen Triglyceriden



**ABBILDUNG 5c:** Lösen von Cannabidiol in Triglyceriden mit Hilfe eines Glasstabes



## GRUNDLAGE FÜR DIE TAXATION

<b>Cannabis-haltige Zubereitungen</b>	<b>PZN 06460665</b>
[Cannabisblüten-Zubereitungen, ölige Cannabisölharz-Lösung, ölige / ethanolische Dronabinol-Tropfen, Dronabinol-Kapseln, ölige Cannabidiol-Lösung]	
<b>Cannabis-Blüten (unverarbeitet):</b>	<b>PZN 06460694</b>
<b>Cannabis-haltige Fertigarzneimittel ohne PZN:</b>	<b>PZN 06460671</b>

für unverarbeitete Cannabis-Blüten oder § 5 AMPreisV für alle Rezepturen. Es sind außerdem verschiedene Cannabis-Sonder-Pharmazentralnummern statt (!) der üblichen Rezeptur-PZNs aufzudrucken.

Abschließend muss dafür sensibilisiert werden, dass eine Berechnung der Herstell-Sets für die Dronabinol-Zubereitung mit der Gefahr einer Retaxation in Höhe von ca. 18 Euro (in Abhängigkeit vom EK und dem jeweiligen Anbieter) einhergeht. Dieser Betrag entspricht der Preisdifferenz zwischen den Einzelbestandteilen und dem Herstell-Set. Ob ein entsprechend begründeter Einsatz und damit die Abrechnung des Herstell-Sets dies verhindert, muss im Einzelfall mit dem jeweiligen Apothekerverband besprochen werden. Letztlich gilt es festzuhalten, dass aus Sicht der Autoren die Beschaffung der Einzelbestandteile in kurzer Zeit kaum möglich ist. Eine Arbeitserleichterung stellen die Herstell-Sets ohne weitere Diskussion sowieso dar.

Eine wesentliche Triebfeder der neuen Cannabis-Gesetzgebung war die Aussicht, dass eine vom Arzt verordnete Cannabis-Therapie auch durch die gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet wird. Damit wird im Gegensatz zur ehemaligen, durch eine Sondergenehmigung § 3 Abs. 2 BTMG legitimierten Selbsttherapie der Zugang zu Medizinal-Cannabis von etwaigen finanziellen Möglichkeiten des Patienten abgekoppelt.

In § 31 SGB V werden drei Bedingungen für die Kostenübernahme von Cannabis-Blüten, einem Cannabis-Extrakt und den Wirkstoffen Dronabinol sowie Nabilon beschrieben:

- Es gibt keine Therapiealternative für einen schwerkranken Patienten.
- Es gibt eine Aussicht auf Linderung der Symptomatik oder Besserung der Erkrankung.

- Der Patient willigt einer anonymisierten Begleiterhebung ein.

Die Preisbildung geschieht für die Fertigarzneimittel Canemes® und Sativex® auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung. Wird eine Rezeptur hergestellt, gilt § 5 der AMPreisV, beim „bloßen Umfüllen“ gilt § 4 AMPreisV. – CAVE: Wenn die Apotheke doch einen Einzelimport eines Cannabis-haltigen Fertigarzneimittels vollziehen sollte, muss – wie bei allen anderen Einzelimporten auch – seitens der Apotheke ein Kostenvoranschlag zur Kostenübernahme bei der gesetzlichen Krankenversicherung einholen.

Damit ist die Kostenerstattung nicht an eine konkrete Indikation oder Indikationsliste geknüpft. Private Verordnungen dürfen selbstverständlich sowie so unabhängig von den drei genannten Aspekten erfolgen. Wichtig ist die Tatsache, dass eine Genehmigung der Kostenübernahme durch die jeweilige Krankenkasse vor Beginn der Therapie einzuholen ist. Für diese Genehmigung ist der zuständige Arzt verantwortlich und nicht die Apotheke, oder anders formuliert: Die Verordnungsfähigkeit prüft der behandelnde Arzt. Nach übereinstimmenden Veröffentlichungen verschiedener Landes-Apothekerverbände sind die Apotheken nicht prüfpflichtig, was die Kostenübernahme durch die jeweilige gesetzliche Krankenversicherung angeht. Eine Ablehnung der Kostenübernahme kann nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Die vorgegebene Frist zur Genehmigung liegt bei drei Wochen (bei Einschalten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen fünf Wochen). Lediglich bei einer Verordnung im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung muss innerhalb von drei Tagen entschieden werden. Nach SGB V gilt diese Neuregelung der Kostenübernahme für Cannabis-Blüten, Cannabis-Extrakt, Dronabinol sowie Nabilon und damit auch für die Fertigarzneimittel

Sativex® und Canemes®. Nach Beschreibung des BfArM, des Herstellers Almirall und einiger Kassenärztlicher Vereinigungen entfällt die Genehmigung für eine Kostenübernahme, wenn eines der beiden Fertigarzneimittel im Sinne deren zugelassener Indikationen eingesetzt wird. Hierfür spricht auch, dass beispielsweise

das Fertigarzneimittel Sativex® einen Zusatznutzen seitens des Gemeinsamen Bundesausschuss in der zugelassenen Indikation zugesprochen bekommen hat. Ein entsprechender Erstattungsbetrag ist vereinbart worden.

**LITERATUR**

- 1 Firma Tilray, [http://mediziner.tilray.de/wp-content/uploads/2017/10/Pruefung\\_auf\\_Identitaet-1.pdf](http://mediziner.tilray.de/wp-content/uploads/2017/10/Pruefung_auf_Identitaet-1.pdf)
- 2 Reimann, Pharmazeutische Zeitung 33/2012
- 3 Außerdem: Ude, Wurglics: Cannabis in der Apotheke, Govi-Verlag Avoxa Mediengruppe, 2. Auflage, 2018

**FAZIT:**

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass „Cannabis“ in der Therapie sehr viele Gesichter in Form von sehr unterschiedlichen Zubereitungen und Fertigarzneimitteln haben kann. Die Fachkompetenz in der Apotheke muss dies unterscheiden können, um eine entsprechende Beratung von Verordnern und Patienten gewährleisten zu können.

Die Herstellung von Patienten-individuellen Zubereitungen ist in der Apotheke möglich, wenn einige Grundlagen geschaffen und Grundprinzipien im Umgang verstanden wurden. Der Einsatz von Cannabis-Blüten ist mit Besonderheiten verbunden. Wenn Blüten eingesetzt werden, muss zwingend ein Verdampfer empfohlen werden, da der „Joint“ nach wie vor keine offizielle Darreichungsform ist. Dronabinol und Cannabidiol bieten zahlreiche Therapieoptionen, für die die Apotheke qualitätsgesichert die Grundlage durch Herstellung entsprechender Zubereitung anbietet.



**#unverzichtbar**  
 Modernste Logistik & optimale Prozesse.

**„Schneller als im Netz. Wie machen die das bloß?“**



**EINFACH UNVERZICHTBAR.**



## *Klar strukturiert und übersichtlich aufgebaut – so präsentiert sich die AKWL-Seite online!*

Besuchen Sie unseren Internetauftritt und entdecken Sie zahlreiche nützliche Funktionen!

Nutzen Sie Ihren persönlichen Mitgliederbereich und reizen Sie alle interaktiven Möglichkeiten aus:

- › Aktuelle Informationen im internen Bereich – exklusiv für Kammermitglieder:  
u.a. Pharmazeutische Praxis, Rechtsfragen, AMTS, Fortbildung
- › Service-Portal Pharmazie
- › Veranstaltungen noch leichter finden, die Verfügbarkeit checken und direkt online buchen.
- › Stellengesuche und -angebote schnell und unkompliziert online aufgeben.
- › Ihr persönlicher Bereich: Mitgliedsdaten ändern, Fortbildungskonto im Blick, Lernerfolgskontrollen online (LEO), Evaluation online, Bescheinigungen und Rechnungen einsehen, Notdienst-Tools nutzen, Newsletter abonnieren, u.v.m.
- › Ihre Apotheke im Netz – mit Karte und vielen weiteren Informationen. Stets auffindbar über die Apothekensuche und den Notdienstkalender.



**Apothekerkammer**  
Westfalen-Lippe



Gewinnen Sie ein  
Rezeptur-Coaching  
im Wert von 500,- €

# Die Rezeptur-Profis auf der Rezepturmesse Münster

Die Teams von DAC/NRF und pharma4u heißen Sie auf der Rezepturmesse in Münster am 24. Juni 2018 in der Stadthalle Hilstrup herzlich willkommen.

- Machen Sie mit beim Rezeptur-Duell und gewinnen Sie tolle Preise.
- Wir zeigen Ihnen innovative Lösungen für die Qualitätssicherung in der Rezeptur.
- Die Rezeptur-Profis von DAC/NRF und pharma4u beraten Sie gerne!



[dac-nrf.de](http://dac-nrf.de)

**pharma4u**   
Die Plattform für Pharmazeuten

# Gibt es ein Rezept für die eigene Apotheke?

Antworten auf Ihre Fragen.  
Das apoPur-Gespräch.

Jetzt Termin vereinbaren:  
[apobank.de/eigene-apotheke](http://apobank.de/eigene-apotheke)

Weil uns mehr verbindet.

 deutsche apotheker-  
und ärztebank



Birthe Hageböling  
Mitglied der apoBank

