N. Duquet

HOUDBAARHEIDS- EN GEBRUIKSTERMIJNEN VAN MAGISTRALE EN OFFICINALE BEREIDINGEN

Sleutelwoorden

Magistrale bereiding, officinale bereiding, houdbaarheidstermijn van bereidingen, beperkte gebruikdsduur van bereidingen

Samenvatting

Dit artikel geeft de richtlijnen weer omtrent de houdbaarheidstermijn en de beperkt gebruiksduur voor in de apotheek bereide geneesmiddelen. De houdbaarheidstermijn en de beperkte gebruiksduur van magistrale bereidingen zijn niet langer dan 2 maanden. Net zoals voor magistrale bereidingen, geldt ook voor officinale bereidingen een beperkte gebruiksduur van 2 maanden na openen. Verder maakt men voor het bepalen van de houdbaarheidstermijn van officinale bereidingen een onderscheid tussen formules met gekende stabiliteitsstudies en formules waarvan geen gegevens met betrekking tot de stabiliteit voorhanden zijn.

Résumé

Cet article présente des recommandations en ce qui concerne les durées de validité et d'utilisation des médicaments préparés en officine. La durée de validité et la durée limite d'utilisation des préparations magistrales ne devraient pas dépasser 2 mois. Comme pour les préparations magistrales, la durée limite d'utilisation des préparations officinales après ouverture ne devrait pas dépasser 2 mois. En ce qui concerne la durée de validité des préparations officinales, il convient de faire une distinction entre les formules dont la stabilité a été démontrée et celles pour lesquelles aucune donnée de stabilité n'est disponible.

De apotheker is wettelijk verplicht de vervaldatum te vermelden op het etiket van de magistrale en officinale bereidingen die hij vervaardigt. Onder vervaldatum verstaan we de datum waarna deze bereidingen niet meer mogen worden gebruikt. Dit artikel tracht een antwoord te bieden aan de vragen die regelmatig rijzen omtrent de houdbaarheidstermijn en de beperkt gebruiksduur voor in de apotheek bereide geneesmiddelen.

Vooreerst wensen we de begrippen 'houdbaarheidstermijn' en 'beperkte gebruiksduur' te verduidelijken.

De *houdbaarheidstermijn* is de tijdspanne tussen de uitvoering van de bereiding en haar vervaldatum. *Deze termijn is enkel van toepassing op een intacte, ongeopende, onbeschadigde verpakking en indien de bewaarvoorwaarden werden nageleefd.* Na deze datum is afbraak van het geneesmidddel mogelijk met een vermindering van de therapeutische doeltreffendheid, of zelfs de vorming van giftige stoffen of stoffen die kunnen leiden tot ongewenste effecten, tot gevolg.

De *beperkte* gebruiksduur stemt overeen met de tijdspanne vanaf het eerste gebruik tot op het ogenblik dat de bereiding niet meer mag worden gebruikt. Eens aangevat zal de bewaartermijn van de bereiding voornamelijk worden bepaald door het risico op microbiële besmetting en niet door de afbraak van het actief bestanddeel. De beperkte gebruiksduur is een belangrijke notie voor bereidingen met een lage microbiologische stabiliteit zoals bepaalde vloeibare of halfvaste bereidingen, in het bijzonder bereidingen die weinig of geen bewaarmiddelen bevatten.

De houdbaarheidstermijn van een bereiding wordt bepaald door:

- De houdbaarheidstermijn van elk bestanddeel van de bereiding: De vervaldatum van elk bestanddeel van de bereiding moet vanzelfsprekend een latere datum zijn dan de houdbaarheidsdatum van de bereiding, zonder dat hierdoor de houdbaarheidsdatum van de bereiding verlengd wordt. Indien in officinale bereidingen gebruik gemaakt wordt van halffabrikaten, bijvoorbeeld een shampoobasis klaar voor gebruik, gebruikt men best voor elk lot een nieuwe halffabrikaatverpakking teneinde de houdbaarheidstermijn van de voorradige bereidingen te garanderen;
- De stabiliteit en de fysisch-chemische verenigbaarheid van de bestanddelen. Onstabiele grondstoffen worden beter niet gebruikt voor de vervaardiging van officinale bereidingen.
- De aan- of afwezigheid van een bewaarmiddel;
- De galenische vorm;
- De intrinsieke stabiliteit van de bereiding;
- De verpakking: de houdbaarheidstermijn van zowel geopende als ongeopende bereidingen hangt ook af van de verpakkingskeuze. Bijvoorbeeld de verpakking in tube van dermale bereidingen verbetert aanzienlijk hun microbiologische stabiliteit en is aan te bevelen, zeker voor bereidingen zonder bewaarmiddelen;
- Bewaaromstandigheden.

De aanbevolen hygiënemaatregelen tijdens de vervaardiging en de verpakking zijn ook zeer belangrijk om de microbiële stabiliteit van de bereiding optimaal te verzekeren.

In België is het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF), uitgegeven door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, hét referentiewerk voor magistrale bereidingen. Overeenkomstig het Koninklijk Besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers, moet het TMF aanwezig zijn in elke officina. De formules in het TMF werden geselecteerd op grond van hun therapeutische doeltreffendheid en in de verschillende farmaceutische laboratoria van de Belgische universiteiten bestudeerd op het gebied van galenica en stabiliteit.
De houdbaarheidstermijnen vermeld in de monografieën van het TMF geven aan dat men kan verwachten dat de betrokken bereiding haar concentratie en activiteit behoudt gedurende een tijdspanne die ten minste gelijk is aan de aangeduide duur, indien de bereiding onder de voorgeschreven voorwaarden wordt bewaard.

Alle bereidingen moeten minimum 90 % en maximum 110 % van de opgegeven hoeveelheid aan actief bestanddeel bevatten[1]. Deze grenzen houden rekening met normale analytische fouten, de aanvaardbare variaties inherent aan de bereiding en

met een zekere graad van ontaarding die nog aanvaardbaar is.

Magistrale bereidingen

Elk geneesmiddel dat in de apotheek wordt bereid volgens een voorschrift voor een welbepaalde patiënt is een magistrale bereiding. Het gaat dus per definitie om een "ex tempore" bereiding.
De houdbaarheidstermijn en de beperkte gebruiksduur van magistrale bereidingen zullen voornamelijk omwille van microbiologische aspecten niet langer zijn dan 2 maanden. Aangezien magistrale bereidingen in het algemeen bestemd zijn voor onmiddellijk gebruik door de patiënt waarvoor ze werden voorgeschreven, is deze termijn van 2 maanden redelijk om de patiënt het gebruik van een bereiding van optimale kwaliteit te kunnen waarborgen voor de volledige behandelingsduur. Bereidingen op waterbasis die geen conserveermiddel bevatten (waterige oplossingen, crèmes en hydrogelen) hebben slechts een maximale houdbaarheidstermijn van 1 week.

Officinale bereidingen

Voor officinale bereidingen is de situatie lichtjes anders. Officinale bereidingen zijn geneesmiddelen die in de apotheek worden bereid volgens de aanwijzingen van een farmacopee of het Therapeutisch Magistraal Formularium en die bestemd zijn voor rechtstreekse aflevering aan patiënten van deze apotheek. Deze bereidingen worden over het algemeen in grotere loten vervaardigd en in de officina bewaard in afwachting van hun aflevering.

Tabel 1: Houdbaarheidstermijnen voor de verschillende galenische vormen.

Type bereiding	Verpakking	Houdbaarheidstermijn Niet gevalideerde formules	Houdbaarheidstermijn Formules uit het FN, FMS, … behalve indien anders vermeld
GELULEN Uitgezonderd indien hygroscopische bestanddelen	In goed gesloten recipiënten of blisters	6 maanden	1 jaar
POEDERS Uitgezonderd indien vluchtige bestanddelen	Strooibus of in goed gesloten recipiënten	6 maanden	1 jaar
CREMES EN GELS			
• Met bewaarmiddelen	Tube	1 maand	1 jaar
• Zonder bewaarmiddelen		1 week	1 week
• In vrac, met bewaarmiddelen	Pot	-	6 maanden
WATERVRIJE ZALVEN OF PASTA'S	Tube	1 maand	1 jaar
NEUSDRUPPELS Met bewaarmiddelen	Verstuiver	1 maand	9 maanden
OOGDRUPPELS			
• Met bewaarmiddelen	Multidoses druppelflesje	1 maand	1 maand
• Zonder bewaarmiddelen		-	24 uren
OOGBADEN			
• Met bewaarmiddelen	Flesje	1 week	1 week
• Zonder bewaarmiddelen		-	24 uren
OORDRUPPELS			
• Waterig	Multidoses druppelflesje	1 maand	1 maand
• Niet-waterig		1 maand	1 jaar
VLOEISTOFFEN VOOR ORAAL EN UITWENDIG GEBRUIK			
• Waterig - Met bewaarmiddelen	Flesje	1 maand	1 jaar
• Waterig - Zonder bewaarmiddelen		1 week	1 week
• Niet-waterig		1 maand	1 jaar
ZETPILLEN Uitgezonderd indien vluchtige bestanddelen			
• Waterig	Goed gesloten recipiënt of alveolaire verpakking	1 maand	6 maanden
• Niet-waterig		1 maand	1 jaar

Net zoals voor magistrale bereidingen, geldt ook voor officinale bereidingen een beperkte gebruiksduur van 2 maanden na openen.
Voor het bepalen van de houdbaarheidstermijnen van officinale bereidingen maakt men een onderscheid tussen bereidingen waarvan de stabiliteit bestudeerd werd en beschreven in de literatuur (TMF, Farmacopees, formularia, …), de zogenaamde 'gevalideerde formules' en de niet-gevalideerde forumules, t.t.z. bereidingen waarvan de stabiliteit niet werd bestudeerd. Voor gevalideerde formules neemt men de houdbaarheidstermijn over die vermeld wordt in het referentiewerk. Voor de 'niet-gevalideerde' formules zijn de maximale houdbaarheidstermijnen beschreven in tabel 1. Deze houdbaarheidstermijnen voor de verschillende galenische vormen zijn indicatief. De gegevens in de derde kolom werden overgenomen uit het naslagwerk 'Receptuurkunde' (ref. 5) die bepaalt dat voor niet-gevalideerde bereidingen met een onzekere chemische, fysische en of microbiologische stabiliteit, de houdbaarheidstermijn voor droge toedieningsvormen maximaal 6 maanden bedraagt, voor vloeibare en halfvaste bereidingen met bewaarmiddel bedraagt deze maximum een maand. De gegevens uit kolom 4 overgenomen uit een artikel van prof. R. Kinget (ref. 1) veronderstellen dat

- het (de) actieve bestandeel(en) stabiel is (zijn), en indien nodig er bijzondere aandacht werd besteed aan het optimaliseren van de stabiliteit;
- de keuze van de formulering een stevige basis heeft, die eventueel werd overgenomen uit een erkend formularium (FN, FMS, FM3, KAVA - formularium, …);
- de hygiënevoorschriften vóór en tijdens de bereiding nauwgezet werden nageleefd;
- de bereidingsregels strikt werden gevolgd.

Om de voorraden van officinale bereidingen te optimaliseren, houdt men bij het bepalen van de grootte van het te vervaardigen lot best rekening met de houdbaarheidstermijnen.

Ter herinnering: de wettelijk verplichte vermeldingen op het etiket van magistrale bereidingen zijn:

- Naam, adres en telefoonnummer van de apotheek;
- Naam en voornaam van de apotheker-titularis;
- Naam en voornaam van de voorschrijver;
- Naam en voornaam van de patiënt;
- Volgnummer vermeld op het voorschrift;
- Kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van de actieve bestanddelen (behoudens anders vermeld door de voorschrijver);
- Datum van de bereiding;
- Posologie en gebruiksaanwijzing van de bereiding;
- Vervaldatum en bijzondere bewaarsomstandigheden;
- Beperkte gebruiksduur;
- Etiketten n° 1 of 2;
- Bewaarmiddel.

De etikettering van de officinale bereiding moet volgende zaken vermelden:

- Naam, adres en telefoonnummer van de apotheek;
- Naam en voornaam van de apotheker-titularis;
- Kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van de actieve bestanddelen;
- Datum van de bereiding;
- Gebruiksaanwijzing van de bereiding;
- Vervaldatum;
- Bewaarwoorwaarden;
- Beperkte gebruiksduur;
- Bewaarmiddel.

Voor het gemak van de patiënt is het aanbevolen om bij aflevering de beperkte gebruiksduur van de afgeleverde bereiding op de verpakking te noteren. Men moet de patiënt ook wijzen op de bewaarvoorwaarden van de bereiding en de hygiënevoorschriften noodzakelijk bij het gebruik van bepaalde galenische vormen.

Noot

1. Voor een aantal bereidingen die onstabiele actieve bestanddelen zoals erythormycine en dithranol bevatten, werden ruimere limieten vastgelegd.

Referenties

1. Kinget R., Bewaar- en gebruikstermijnen voor in de apotheek bereide geneesmiddelen. Antwerps Farmaceutisch Tijdschrift, 01 / 07 : 33 - 35.
2. Koninklijk Besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor apothekers.
3. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Therapeutisch Magistraal Formularium, 1ste uitgave, 2003.
4. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Therapeutisch Magistraal Formularium, 2de uitgave, nog te verschijnen.
5. Bolhuis G.K., Cox H.L.M., Zuidema J., Recepteerkunde. KNMP, 's Gravenhage, 1ste druk, 1992.
6. Anoniem, Maak je niet (te) druk om de expiratiedatum. Pharmaceutisch Weekblad, 20 december 2002, 137, nr 51 / 52 : 1830.
7. Joosten T., Bewaartermijnen, houdbaarheden en vervaldata. Pharmaceutisch Weekblad, 16 december 2005, nr 50 : 1610.
8. Centre Régional d'Information sur le Médicament - Rennes, Dates limites d'utilisation des médicaments. Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, novembre - décembre 1998, n°80.
9. Deplazes, Gloor, Möll, Panizzon, Directives concernant la conservation des préparations magistrales. 2006. [Internet]. Geraadpleegd op 6 januari op www.magistralrezepturen.ch/pdf/pdf_f/7_1_2_3_F.pdf.

Correspondentie-adres
Apr. Nathalie Duquet
Dienst Wetenschappelijke projecten
CDSP - CWOA - APB

duquet.nathalie@mail.apb.be