

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel

Stand der Revision: 09.05.2006

*Dieser Kommentar ist bis zur Aktualisierung der
Qualitätsstandards des Zentrallaboratoriums
Deutscher Apotheker e. V. in Überarbeitung.*

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsübersicht

- I Bezugsquellen für Primärpackmittel
- II Anforderungen an die Primärpackmittelqualität
- III Grundausstattung der Apotheke
- IV Quarantänebereich (§ 16 ApBetrO)
- V Prüfung der Primärpackmittel
- V-1 Prüfkriterien und Qualitätsnormen
- VI Prüfzertifikat
- VII Verfahren bei Qualitätsmängeln
- VII-1 Bearbeitung der Informationen der AMK
- VII-2 Einwaagekorrektur bei Wirkstoffen
- VIII Dokumentation
- IX Erstellung des Prüfprotokolls
- X Lagerung
- XI Verpackungsverordnung – VerpackV
- XII Hilfsmittel/Literatur
- XIII Arbeitshilfen

I Bezugsquellen für Primärpackmittel

Bei der Bestellung der Primärpackmittel ist zu achten auf:

- Erforderliche Qualität
- Bedarfsgerechte Bestellmenge
- Exakte Bezeichnung
- Zuverlässige Lieferanten, die die Qualität der Primärpackmittel mit validen Prüfzertifikaten belegen

Bezugsquellennachweise für Primärpackmittel, deren Beschaffung problematisch sein kann, sind dem DAC/NRF Kapitel III.3 „Bezugsquellennachweis für Packmittel und Applikationshilfen“ oder durch Anfrage im ZL erhältlich (4).

II Anforderungen an die Packmittelqualität

In der Apotheke hergestellte pharmazeutische Zubereitungen müssen so verpackt werden, dass ihre pharmazeutische Qualität im vorgesehenen Anwendungszeitraum gewährleistet und die bestimmungsgemäße und sichere Anwendung durch den Patienten möglich ist. Es wird sichergestellt, dass nur Primärpackmittel verwendet werden, deren Qualität durch Prüfzertifikate des Herstellers/Lieferanten belegt ist (14, 15). Zur Beurteilung der Qualität der Primärpackmittel müssen die Prüfkriterien nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln beachtet werden.

Hilfsmittel zur Beurteilung der Packmittelqualität:

- Ph. Eur.
- Anerkannte Monographie-Sammlungen, z. B. DAC
- EU-GMP-Leitfaden
- Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR)
- Fehlerbewertungslisten – Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln (13)
- Normen, z. B. DIN (17)
- ZL-Verpackungsvorschriften (7, 8, 9, 10, 11, 12)

III Grundausrüstung der Apotheke

Im Hinblick auf die Verpflichtung zur unverzüglichen Ausführung einer ärztlichen Verschreibung muss die Apotheke zur Abfüllung der wichtigsten Darreichungsformen die entsprechenden Primärpackmittel und Applikationshilfen vorrätig halten.

Die Grundausrüstung an Packmitteln umfasst:

Packmittel für flüssige Arzneiformen

- Augentropfenflaschen aus Glas und Kunststoff, sterilverpackt
- Gewindeflaschen aus Braunglas, einschließlich Tropfflaschen und Weithalsgläser

Primärpackmittel für halbfeste Arzneiformen

- Tuben aus Aluminium mit Innenschutzlackierung
- Dosen aus Kunststoff
- Spenderdosen

Primärpackmittel für feste Arzneiformen

- Teebeutel verschiedener Größen, innen beschichtet

Applikationshilfen, spezielle Verschlüsse, z. B.

- Tropfer
- Pipetten
- Pinsel
- Einmalspatel
- Kindergesicherte Verschlüsse
- Schraubverschlüsse mit Druckausgleichsventil, z. B. bei Gefäßen mit Wasserstoffperoxid-Lösungen (16)

IV Quarantänebereich

Es muss sichergestellt werden, dass ungeprüfte Primärpackmittel nicht in den Herstellungsbereich gelangen. Die ungeprüfte Ware ist in geeigneter Weise zu kennzeichnen, z. B. durch ein farbiges Etikett, und getrennt von der geprüften Ware aufzubewahren (§ 16 Abs. 1 ApBetrO).

V Prüfung der Primärpackmittel

In Anlehnung an §§ 6 und 11 ApBetrO wird für Primärpackmittel ein vereinfachtes Prüfverfahren in der Apotheke durchgeführt. Nach Vergabe einer apothekeninternen Prüfnummer wird eine in der Regel visuelle Prüfung durchgeführt. Durch Abzeichnung des Prüfprotokolls in der Apotheke wird das Primärpackmittel freigegeben. Weitere Prüfungen, z. B. die Bestimmung der mikrobiologischen Reinheit, sind bei Vorhandensein qualifizierter Prüfzertifikate des Herstellers, die alle relevanten Prüfkriterien erfüllen, nicht erforderlich.

Die Prüfung umfasst:

- Feststellung der Identität (Beschreibung)
- Prüfung auf Sauberkeit und Unversehrtheit
- Vorhandensein eines Prüfzertifikats (siehe Kapitel VI)

V-1 Prüfkriterien und Qualitätsnormen

Der Hersteller muss die zur Herstellung der Primärpackmittel verwendeten Ausgangsmaterialien prüfen und sicherstellen, dass sie den Anforderungen des Arzneibuchs und/oder soweit zutreffend den Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) und den Fehlerbewertungslisten von kosmetischen und pharmazeutischen Packmitteln entsprechen. Das Prüfzertifikat muss alle Prüfkriterien enthalten, die zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität erforderlich sind.

Prüfkriterien und -verfahren zum Nachweis der Packmittelqualität (6-12):

- Unbedenklichkeit der eingesetzten Materialien der Behältnisse (Ph. Eur., BfR)
- Mikrobielle Verunreinigung (DAC-Probe 16)
- Partikelkontamination (DAC-Probe 17)
- Lichtdurchlässigkeit bei gefärbten, vor Licht schützenden Behältnissen (Ph. Eur.)
- Hydrolytische Resistenz von Behältnissen aus Glas (Ph. Eur.)
- Dichtigkeit (DAC-Probe 18)
- Visuelle Prüfung auf Schwebeteilchen (DAC-Probe 5), z. B. Augentropfenflaschen
- Prüfung auf Sterilität, z. B. steril verpackte Augentropfenflasche (Ph. Eur.)
- Migration von Farbstoffen (BfR, ZL-Prüfvorschrift)
- Innendruckbeständigkeit, z. B. Infusions- und Injektionsflaschen (DIN-Norm) (17)
- Prüfung auf Wasserverlust – Permeabilität (ZL-Prüfvorschrift)

Folgende Spezifikationen für Primärpackmittel sind auf Anfrage im ZL erhältlich:

Packmittel für flüssige Arzneiformen

- Gewindeflasche aus Glas
- Augentropfenflasche aus Glas, steril
- Augentropfenflasche aus Kunststoff, steril
- Infusionsflasche aus Glas
- Injektionsflasche aus Glas

Packmittel für halbfeste Arzneiformen

- Dose aus Kunststoff
- Tube aus Aluminium
- Tube für Augensalbe, steril

Applikationshilfen, spezielle Verschlüsse

- Tropfer
- Pipetten aus Glas
- Stopfen für Infusionsflaschen

VI Prüfzertifikat

Bei Erwerb vorgeprüfter Primärpackmittel mit einem Prüfzertifikat muss ersichtlich sein, dass die Primärpackmittel nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden sind,

und das Prüfzertifikat alle Prüfkriterien enthält, die zum Nachweis der erforderlichen Qualität notwendig sind.

Das Prüfzertifikat sollte mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Bezeichnung des Primärpackmittels
- Nenngröße/-volumen
- Chargenbezeichnung bzw. Herstellungsdatum
- Angewandte Prüfkriterien (-verfahren), z. B. Ph. Eur., DAC, ZL-Prüfvorschrift
- Prüfergebnisse und Angabe der erforderlichen Qualität (Akzeptanzkriterien)
- Datum der Prüfung
- Angabe der Prüffrequenz
- Name des für die Prüfung Verantwortlichen
- Autorisierte(r) Institution/Funktionsbereich des für die Prüfung Verantwortlichen

VII Verfahren bei Qualitätsmängeln

Wenn bei der Prüfung Qualitätsmängel festgestellt werden, die vom Hersteller verursacht sind, ist unverzüglich die zuständige Behörde zu informieren (§ 21 Abs. 3 ApBetrO). Gleichzeitig sollte die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) informiert werden.

Beruhet die Beanstandung lediglich auf Vermutungen, und die Herkunft des Qualitätsmangels kann nicht eindeutig festgestellt werden, wird die beanstandete Probe zur Beurteilung an die AMK geschickt.

Zur Dokumentation und Berichterstattung der Qualitätsmängel ist der Berichtsbogen der AMK zu verwenden. Der Berichtsbogen kann über die AMK oder die Apothekerkammern bezogen werden. Unter <http://www.abda-amk.de> steht der Berichtsbogen ebenfalls zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit, den Bogen online auszufüllen und per E-Mail an die AMK zu senden. Außerdem kann der Bogen auch als pdf-Dokument ausgedruckt und handschriftlich ausgefüllt an die AMK geschickt werden. Diese Möglichkeit bietet sich an, wenn gleichzeitig Reklamationsmuster an die AMK eingeschickt werden sollen.

VII-1 Bearbeitung der Informationen der AMK

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Risiken bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – Maßnahmen in der Apotheke“

VIII Dokumentation

Über die Prüfung der Primärpackmittel sind analog §§ 6 Abs. 3 und 11 Abs. 2 Aufzeichnungen zu machen. Damit wird sichergestellt, dass der Zugriff auf die Daten für eine spätere Kontrolle bei Beanstandungen oder bei Qualitätsmängeln der Primärpackmittel jederzeit gewährleistet ist. Im Prüfprotokoll werden die Prüfergebnisse dokumentiert und mindestens drei Jahre aufbewahrt (§ 22 ApBetrO).

IX Erstellung des Prüfprotokolls in der Apotheke

Für jede Prüfung eines Primärpackmittels wird ein Prüfprotokoll angefertigt. Das Prüfzertifikat des Herstellers/Lieferanten ist Bestandteil des Prüfprotokolls, welches in der Apotheke erstellt wird. Die Freigabe wird mit der Unterschrift des Apothekers und dem Datum erteilt. Jedes Prüfprotokoll wird mit einer internen Prüfnummer gekennzeichnet, aus der das Bezugs- bzw. das Prüfdatum ersichtlich ist. Die Prüfnummer wird bei der Einlagerung der Primärpackmittel auf dem Gebinde bzw. nach Anbruch des Gebindes am Aufbewahrungsort angebracht. Geprüfte und freigegebene Primärpackmittel werden in geeigneter Weise gekennzeichnet (§ 16 Abs. 1 ApBetrO).

Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf das Muster-Prüfprotokoll (siehe Kapitel XIII „Arbeitshilfen“) hingewiesen.

X Lagerung

Die Packmittel müssen so gelagert werden, dass sie gegen nachträgliche Kontamination durch Partikel und Mikroorganismen geschützt sind.

Hinweise zur Lagerung der Primärpackmittel:

- Übersichtliche Lagerung nach Art, Größe und Charge in Rezeptur und Vorratsraum
- Behältnisse nur geschlossen lagern
- Lagerung der Tropfer- und Pipettenmonturen in verschließbaren Behältnissen
- Trockene und kühle Lagerung

XI Verpackungsverordnung – VerpackV

Nach der Verpackungsverordnung ist die Apotheke verpflichtet, restentleerte Verkaufsverpackungen vom Patienten (Endverbraucher) unentgeltlich zurückzunehmen und einer stofflichen Verwertung zuzuführen (3).

XII Hilfsmittel/Literatur

- (1) Pfeil, D., Pieck, J., Blume, H.: Apothekenbetriebsordnung. Kommentar mit Textsammlung. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn in der jeweils gültigen Fassung.
- (2) Cyran, W., Rotta, C.: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (3) Kloesel, A., Cyran, W., Feiden, K., Pabel, H. J.: Arzneimittelrecht. Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (4) Deutscher Arzneimittel-Codex, Neues Rezeptur-Formularium. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (5) Auerhoff, G. (Hrsg.): EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe. 7. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2003.
- (6) Datenbank Kunststoffempfehlungen des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR). <http://bfr.zadi.de/kse/>
- (7) Reimann, H., Blume, H.: Zertifikate nach ZL-Verpackungsvorschriften, 1. Mitteilung. Pharm. Ztg. 138 (1993) 2447-2452.

- (8) Reimann, H., Blume, H.: ZL-Verpackungsvorschriften, 2. Mitteilung. Pharm. Ztg. 139 (1994) 1353.
- (9) Reimann, H., Blume, H.: ZL-Verpackungsvorschriften, 3. Mitteilung, Pharm. Ztg. 139 (1994) 2696-2701.
- (10) Reimann, H., Braun., A., Blume, H.: ZL-Verpackungsvorschriften, 4. Mitteilung. Pharm. Ztg. 140 (1995) 494.
- (11) Reimann, H., Braun., A.: ZL-Verpackungsvorschriften, 5. Mitteilung. Pharm. Ztg. 140 (1995) 4563-4568.
- (12) Eifler-Bollen, R.: ZL-Verpackungsvorschriften, 6. Mitteilung. Pharm. Ztg. 143 (1998) 844-846.
- (13) Fehlerbewertungslisten - Qualitätssicherung von kosmetischen und pharmazeutischen Packmitteln. Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- (14) Gesellschaft für Dermopharmazie: Leitlinien zur dermatologischen Rezeptur. <http://www.gd-online.de/german/fgruppen/magistral/leitlinienmagistral.htm>.
- (15) Gesellschaft für Dermopharmazie: Hygienerichtlinie für die Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen in der Apotheke. <http://www.gd-online.de/german/fgruppen/magistral/hygienerichtlinie.htm>.
- (16) AMK-Mitteilung, Explosion Wasserstoffperoxidhaltiger Braunglasflaschen, Pharm. Ztg., 143 (1998) 97.
- (17) DIN-Taschenbuch 231: Primäre Packmittel und Zubehör für pharmazeutische Verwendungen – Normen und weitere Unterlagen. 3. Auflage, Beuth Verlag GmbH, Berlin 2006.

XIII Arbeitshilfen

FORMBLATT

- Prüfprotokoll für Packmittel gemäß § 13 ApBetrO