

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel

Stand der Revision: 16.06.2016

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.

Inhaltsverzeichnis

1	Bezug der Primärpackmittel	3
2	Anforderungen an Primärpackmittel	3
3	Grundausstattung der Apotheke	4
4	Quarantäne	5
5	Prüfung der Primärpackmittel	5
5.1	Prüfkriterien und Qualitätsnormen	5
6	Prüfzertifikat	6
7	Verfahren bei Qualitätsmängeln	6
8	Dokumentation	6
9	Lagerung	7
10	Wiederverwendung von Primärpackmitteln	7
12	Arbeitshilfen	8

1 Bezug der Primärpackmittel

Bei der Bestellung der Primärpackmittel ist zu achten auf:

- Erforderliche Qualität
- Bedarfsgerechte Bestellmenge für definierten Zeitraum, z. B. pro Halbjahr
- Exakte Bezeichnung
- Zuverlässige Lieferanten, z. B. Umsetzung von GMP bei der Produktion und Kontrolle von Primärpackmitteln, Qualifizierung nach DIN EN ISO 15378 oder vergleichbarer Qualitätsstandard
- Bezug von Primärpackmitteln mit Prüfzertifikaten

Bezugsquellennachweise für Primärpackmittel, deren Beschaffung problematisch sein kann, sind dem DAC/NRF-Kapitel III.3. „Bezugsquellennachweis für Packmittel und Applikationshilfen“ zu entnehmen [1].

Es sollten nur Primärpackmittel von Anbietern bezogen werden, die sich für diese Verpackungen an einem Rücknahmesystem gemäß Verpackungsverordnung beteiligen. Anderenfalls hat der Apotheker die verwendeten Primärpackmittel selbst lizenzieren zu lassen. In der Regel weisen die Anbieter die Beteiligung an einem Rücknahmesystem mittels entsprechender Belege, etwa durch separate Ausweisung in der Rechnung oder in den Lieferpapieren, nach.

2 Anforderungen an Primärpackmittel

Primärpackmittel für in der Apotheke hergestellte Arzneimittel müssen nach § 13 ApBetrO gewährleisten, dass die Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt sind und dass sie für die beabsichtigten Zwecke geeignet sind. Das Europäische Arzneibuch macht detaillierte Angaben im Text 3 und in den Monographien zu Darreichungsformen [2].

Behältnisse für pharmazeutische Zwecke gemäß Ph. Eur.:

- sind dazu bestimmt, Arzneimittel aufzunehmen,
- stehen in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel oder können es sein,
- müssen so beschaffen sein, dass der Inhalt, je nach Verwendung des Arzneimittels in geeigneter Form entnommen werden kann,
- sollen den Inhalt vor Verlust und Veränderung schützen (Lichtschutz, Schutz vor Feuchtigkeit),
- dürfen keine physikalischen oder chemischen Einwirkungen auf den Inhalt ausüben,
- dürfen durch den Kontakt die Qualität des Inhalts nicht verändern

Es sollten nur Primärpackmittel verwendet werden, deren Qualität durch Prüfzertifikate des Herstellers/Lieferanten belegt ist. Zur Beurteilung der Qualität der Primärpackmittel müssen die Prüfkriterien nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln beachtet werden.

Hilfsmittel zur Beurteilung der Qualität von Primärpackmitteln:

- Arzneibücher: Ph. Eur., USP, JP
- Anerkannte Monographie-Sammlungen, z. B. DAC/NRF [1]
- EU-GMP-Leitfaden
- EU-Richtlinie: 2002/72 EG, Verordnung 10/2011 (Plastic Implementation Guideline)
- EMA: Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials [3]
- Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging of Human Drugs and Biologics (FDA) [4]
- ICH-Guidelines [5]
- Empfehlungen des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) [6]
- Fehlerbewertungslisten – Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln [7]
- Normen und Standards, z. B. DIN ISO [8] [9] ASTM, BGVV Empfehlungen zu Kunststoffen im Lebensmittelverkehr

3 Grundausrüstung der Apotheke

Die ApBetrO macht keine Vorgaben für die Grundausrüstung der Apotheke mit Primärpackmitteln. Da ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen sind, auch im Notdienst Arzneimittel hergestellt werden müssen und ggf. mit längeren Lieferzeiten für Primärpackmitteln gerechnet werden muss, empfiehlt sich eine Grundausrüstung, um mindestens die in § 4 Abs. 7 ApBetrO beschriebenen Darreichungsformen herstellen zu können [10]:

- Lösungen, Emulsionen, Suspensionen,
- Salben, Cremes, Gele, Pasten,
- Kapseln, Pulver,
- Drogenmischungen sowie
- Zäpfchen und Ovula
- Sterile Arzneimittel mit Ausnahme zur parenteralen Anwendung

Die Grundausrüstung an Primärpackmitteln sollte umfassen:

Primärpackmittel für flüssige Arzneiformen

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

Primärpackmittel für halbfeste Arzneiformen

- Tuben aus Aluminium mit Innenschutzlackierung
- Kruken aus Kunststoff
- Kruken mit Spenderfunktion

Primärpackmittel für feste Arzneiformen

- Bodenbeutel zum Abfassen von Tees
- Pulver-Beutel
- Primärpackmittel für die Herstellung von Kinder-, Erwachsenen- und Vaginalzäpfchen,

insbesondere Kuststoffeinmalgießfolien

Applikationshilfen, spezielle Verschlüsse, z. B.

- Kolbenpipetten mit nicht-Luer-kompatibler Öffnung mit unterschiedlichen Nennvolumen, z. B. 1, 5 und 50 ml) und passende Verschlüsse
- Tropfeinsätze (zu bevorzugen sind Kolbenpipetten mit nicht-Luer-kompatibler Öffnung und passende Verschlüsse, besonders 1-ml und 5-ml Kolbenpipetten für Tropfen)
- Pipettenmonturen (zu bevorzugen sind für Nasentropfen 1-ml-Kolbenpipetten mit nicht-Luer-kompatibler Öffnung und passende Verschlüsse)
- Deoroller
- Spatel
- Kindersichere Verschlüsse

4 Quarantäne

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

5 Prüfung der Primärpackmittel

Gemäß § 6 Abs. 2 ApBetrO muss gewährleistet werden, dass Packmittel nicht verwechselt werden. Aus diesem Grund ist vorab die Vergabe einer apothekeninternen Prüfnummer empfehlenswert. In Anlehnung an §§ 6 und 11 ApBetrO kann für Primärpackmittel ein vereinfachtes Prüfverfahren in der Apotheke durchgeführt werden. Es wird grundsätzlich eine visuelle Prüfung durchgeführt. Weitergehende Prüfungen sind nicht erforderlich, sofern ein qualifiziertes Prüfzertifikat des Herstellers vorliegt. Entspricht das Primärpackmittel den Anforderungen (siehe Kapitel 5.1), gibt der zuständige Apotheker das Primärpackmittel durch Abzeichnen des Prüfprotokolls frei.

Die apothekeninterne Prüfung umfasst:

- Feststellung der Identität (Beschreibung)
- Prüfung auf Sauberkeit und Unversehrtheit
- Vorhandensein bzw. Kontrolle des Prüfzertifikats
- Beurteilung/Abgleich der Angaben auf dem Prüfzertifikat

Die Prüfung auf Sauberkeit und Unversehrtheit ist unmittelbar vor der Verwendung des Primärpackmittels zu wiederholen.

5.1 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 Kommission für Bedarfsgegenstände des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) und den Fehlerbewertungslisten für kosmetische und

pharmazeutische Packmittel entsprechen. Das Prüfzertifikat soll alle Prüfkriterien enthalten, die zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität erforderlich sind.

Mögliche Prüfkriterien und -verfahren:

- Unbedenklichkeit der eingesetzten Materialien der Behältnisse (Ph. Eur. 3, BfR)
- Mikrobielle Verunreinigung (DAC-Probe 16, Ph. Eur. 2.6.13)
- Partikelkontamination (DAC-Probe 17, FBL für Behältnisse aus Hüttenglas HG07)
- Lichtdurchlässigkeit bei gefärbten, vor Licht schützenden Behältnissen (Ph. Eur. 3.2.1 USP 671)
- Hydrolytische Resistenz von Behältnissen aus Glas (Ph. Eur. 3.2.1, USP 660)
- Dichtigkeit (DAC-Probe 18, JP 7.02)
- Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur. 2.6.1)
- Extrahierbare Substanzen (BfR, JP 7.02)
- Prüfung auf Wasserdampfverlust/-durchlässigkeit (JP 7.02, USP 671)

6 Prüfzertifikat

Bei Erwerb der Primärpackmittel mit Prüfzertifikat muss ersichtlich sein, dass diese 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
- Prüfkriterien, -verfahren, z. B. Ph. Eur., DAC, USP
- Prüfergebnisse und Angabe der erforderlichen Qualität (Akzeptanzkriterien)
- Datum der Prüfung
- Name des für die Prüfung/Freigabe Verantwortlichen
- Autorisierte/r Institution/Funktionsbereich des für die Prüfung Verantwortlichen
- Zertifizierung des Herstellerbetriebs nach DIN EN ISO 15378 (oder vergleichbarer Qualitätsstandard)

7 Verfahren bei Qualitätsmängeln

Wenn bei der Prüfung Qualitätsmängel festgestellt werden, ist das Primärpackmittel unverzüglich als nicht verkehrsfähig zu kennzeichnen und bis zur Entscheidung über den endgültigen Verbleib getrennt zu lagern. Die ergriffenen Maßnahmen sind im Rahmen des Qualitätsmanagements zu dokumentieren.

8 Dokumentation

Über die Prüfung der Primärpackmittel sind im Sinne des Qualitätsmanagementsystems gemäß § 2a ApBetrO und analog §§ 6 Abs. 3 und 11 Abs. 2 ApBetrO Aufzeichnungen zu ma-

chen. Damit wird sichergestellt, dass der Zugriff auf die Daten für eine spätere Kontrolle bei Beanstandungen oder bei Qualitätsmängeln der Primärpackmittel jederzeit gewährleistet ist.

Für jede Prüfung eines Primärpackmittels wird ein Prüfprotokoll angefertigt. Das Prüfzertifikat des Herstellers/Lieferanten ist Bestandteil dieses Prüfprotokolls. Entspricht das Primärpackmittel den Anforderungen, gibt der zuständige Apotheker das Primärpackmittel durch Abzeichnen des Prüfprotokolls frei. Die Prüfprotokolle sollten in Anlehnung an die Aufbewahrungsfristen der übrigen Dokumente im Bereich der Rezeptur fünf Jahre aufbewahrt werden.

Ein freigegebenes Primärpackmittel sollte möglichst mit einer internen Prüfnummer gekennzeichnet werden, aus der das Bezugs- bzw. das Prüfdatum ersichtlich sind. Die Prüfnummer wird bei der Einlagerung der Primärpackmittel auf dem Gesamtgebinde bzw. nach Anbruch des Gebindes am Aufbewahrungsort angebracht.

Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf das Formblatt der Bundesapothekerkammer hingewiesen (siehe Kapitel 12 „Arbeitshilfen“).

9 Lagerung

Primärpackmittel müssen so gelagert werden, dass sie vor nachträglichen Kontaminationen durch Partikel, Mikroorganismen und sonstigen nachteiligen Einflüssen geschützt sind.

Hinweise zur Lagerung der Primärpackmittel:

- Übersichtliche Lagerung nach Art, Größe und Charge in Rezeptur und/oder Lager
- Verwechslungen vorbeugen
- Behältnisse nur geschlossen lagern
- Lagerung der Applikationshilfen in der Originalverpackung in verschließbaren Behältnissen
- Trockene und kühle Lagerung

10 Wiederverwendung von Primärpackmitteln

Primärpackmittel sollen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht wiederverwendet werden.

11 Literaturverzeichnis

- [1] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Eschborn, Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [2] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), Text 3.2 und Monographien zu Darreichungsformen, in der aktuellen Fassung.
- [3] European Medicines Agency (EMA), „Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials,“ 19. Mai 2005. [Online]. Available:

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf. [Zugriff am 15. Februar 2016].
- [4] Food and Drug Administration (FDA), „Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging of Human Drugs and Biologics,“ Mai 2002. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070553.pdf>. [Zugriff am 15 Februar 2016].
- [5] International Conference of Harmonisation (ICH), „ICH Guidelines,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.
- [6] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), „Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt,“ 2013. [Online]. Available: <http://kse.zadi.de/kse/faces/DBEmpfehlung.jsp>. [Zugriff am 15. Februar 2016].
- [7] Fehlerbewertungslisten - Qualitätssicherung von kosmetischen und pharmazeutischen Packmitteln, Aulendorf: Editio Cantor Verlag.
- [8] Deutsches Institut für Normung (DIN), DIN-Taschenbuch 231: Primäre Packmittel und Zubehör für pharmazeutische Verwendungen - Normen und weitere Unterlagen, Berlin: Beuth Verlag GmbH, 2016.
- [9] Deutsches Institut für Normung (DIN), DIN-Taschenbuchreihe 490/2-8: Verpackung, Berlin: Beuth Verlag GmbH, 2012.
- [10] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD), „Resolution 2014,“ 01. 10. 2014. [Online]. Available: http://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2014&lang_iso639=de. [Zugriff am 10. 12. 2015].
- [11] W. Cyran und C. Rotta, Apothekenbetriebsordnung, Kommentar, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [12] D. Pfeil, J. Pieck und H. Blume, Apothekenbetriebsordnung. Kommentar (Loseblattwerk), Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, in der aktuellen Fassung.
- [13] WEPA Apothekenbedarf, „Packmittelspezifikationen,“ [Online]. Available: <http://www.wepa-apothekenbedarf.de/wepa/Wissensmanagement/aponorm%20Packmittel/Packmittel-Spezifikationen/> (im Mitgliederbereich). [Zugriff am 15. Februar 2016].

12 Arbeitshilfen

FORMBLÄTTER

- Prüfprotokoll für Packmittel gemäß § 13 ApBetrO