

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe

Stand der Revision: 06.06.2019

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 Ausgangsstoffe“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsverzeichnis

1	Bezugsquellen für Ausgangsstoffe	3
2	Wareneingangskontrolle	3
3	Quarantänebereich (§ 16 ApBetrO).....	4
4	Eingangsprüfung.....	4
4.1	Prüfzertifikat (§ 6 ApBetrO)	4
4.2	Prüfmethode	4
4.3	Arbeitsschutzmaßnahmen	7
4.4	Identitätsprüfung (§§ 6, 11 ApBetrO).....	7
5	Verfahren bei Qualitätsmängeln (§ 21 ApBetrO)	9
6	Festlegung des Verfallsdatums und der Verwendbarkeitsfrist bzw. des Nachprüfdatums.....	10
6.1	Anbrüche der zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmten Fertigarzneimittel	10
7	Freigabe und Dokumentation	10
7.1	Erstellung des Prüfprotokolls in der Apotheke	10
7.2	Einwaagekorrektur bei Wirkstoffen.....	11
7.3	Freigabe.....	11
8	Beschriftung und Kennzeichnung der Behältnisse (§ 16 ApBetrO, § 8 GefStoffV)....	11
9	Ordnungsgemäße Lagerung der Ausgangsstoffe.....	12
9.1	Lagerungsbedingungen	13
10	Nachprüfung	13
11	Vernichtung.....	14
12	Literaturverzeichnis	14
13	Weiterführende Literatur und Hilfsmittel	16
14	Arbeitshilfen	16

1 **Bezugsquellen für Ausgangsstoffe**

Bei der Bestellung der Ausgangsstoffe ist zu achten auf:

■ **Erforderliche Qualität**

Ist z. B. Arzneibuchqualität notwendig und ggf. zusätzlich die nachweislich GMP-konforme Produktion (Herstellung und Abgabe der Arzneimittel) oder technische Qualität (Rohe Salzsäure für Fliesenleger) ausreichend?

■ **Bedarfsgerechte Bestellmenge**

■ **Exakte Bezeichnung**

Es ist darauf zu achten, in welcher Form die Substanz vorliegt, z. B. als freie Base oder Hydrochlorid.

■ **Besondere Eigenschaften, Spezifikation**

Es können z. B. Drogen verschiedener Zerkleinerungsgrade Unterschiede im Gehalt und der Wirksamkeit haben. Wirkstoffe können mikrofein gepulvert (Tretinoin) oder auf eine bestimmte Konzentration eingestellt sein (Vitamin E). Hilfsstoffe können sich je nach Partikelgröße (Mikrokristalline Cellulose), Schmelzverhalten (Hartfett), Schüttdichte (Kapselfüllmittel) oder rheologischen Eigenschaften (Celluloseether, Vaseline-Typen) unterschiedlich gut für bestimmte Verarbeitungstechniken eignen.

■ **Rezepturkonzentrate und Arzneiträger**

Aus pharmazeutischen Gründen und im Sinne des Arbeitsschutzes kann es vorteilhaft sein, anstelle der Wirkstoffe vorgefertigte Zubereitungen der Wirkstoffe in Form von Lösungen, z. B. ölige Glyceroltrinitrat-Lösung, und halbfesten oder festen Verreibungen, z. B. Triamcinolonacetonid, zu beziehen. Dies gilt auch für vorgefertigte andere Konzentrate (mit Konservierungsmitteln, Antioxidanzien oder pH-Regulanzen) sowie flüssige, halbfeste und feste Vehikel und Grundlagen.

■ **Zuverlässige Lieferanten, die die Qualität der Ausgangsstoffe mit validen Prüferzifikaten belegen**

Für den Bezug der Ausgangsstoffe dürfen nur Betriebe mit Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG sowie amtlich zugelassene Sachverständige gemäß § 65 Abs. 4 AMG anerkannt werden (1, 2). Werden diese Voraussetzungen nicht erfüllt, ist die Apotheke zur Qualitätsprüfung (Reinheitsprüfungen und Gehaltsbestimmungen gemäß Arzneibuchmonographie) des gelieferten Ausgangsstoffes verpflichtet.

Bezugsquellennachweise für bestimmte Ausgangsstoffe, die wegen ihrer spezifischen Eigenschaften erfahrungsgemäß gezielt bezogen werden müssen, sind dem DAC/NRF Bezugsquellennachweis III.2. für Rezepturbestandteile zu entnehmen (3).

2 **Wareneingangskontrolle**

Die Angaben auf dem Lieferschein der eingegangenen Ware sind mit den Bestelldaten sowie mit den Angaben auf dem Gebinde zu vergleichen. Bei Abweichungen ist der zuständige Apotheker hinzuzuziehen.

Zum Ausgangsstoff gehören zwingend ein Prüferzifikat und für den Fall, dass der Ausgangsstoff als Gefahrstoff eingestuft ist, außerdem ein Sicherheitsdatenblatt. Diese Dokumente sind jedoch nicht mehr in jedem Fall der Lieferung beigelegt. Viele Hersteller stellen Prüferzifikate

(chargenbezogen) und Sicherheitsdatenblätter ins Internet. Die Dokumente müssen dann umgehend heruntergeladen werden. In manchen Fällen können die Prüfzertifikate im Internet ausführlicher sein als die den Ausgangsstoffen beiliegenden, so dass sich in jedem Fall ein Blick auf die Homepage des Herstellers lohnt. Die Ablage des Prüfzertifikats zusammen mit dem Prüfprotokoll in elektronischer Form ist unter den Bedingungen von § 22 Abs. 2 ApBetrO zulässig.

Die Einhaltung spezieller Transportbedingungen, z. B. unter Kühlung bei 2-8°C, sollte kontrolliert und ggf. dokumentiert werden.

3 Quarantänebereich (§ 16 ApBetrO)

Es muss sichergestellt sein, dass ungeprüfte bzw. nicht freigegebene Ausgangsstoffe nicht in den Herstellungsbereich gelangen. Ungeprüfte bzw. nicht freigegebene Ware ist in geeigneter Weise zu kennzeichnen, z. B. durch ein farbiges Etikett, und getrennt von der geprüften Ware aufzubewahren (§ 16 Abs. 1 ApBetrO) (4, 5).

4 Eingangsprüfung

Die Eingangsprüfung unterteilt sich in die formale Kontrolle des Prüfzertifikats auf Vollständigkeit und Richtigkeit und die praktische Identifizierung des Ausgangsstoffs.

Bei der formalen Kontrolle des Prüfzertifikats sind die zugrundeliegenden Vorgaben der Monographie und darüber hinaus, beispielsweise bei älteren Vorschriften, die Übereinstimmung mit dem aktuellen Arzneibuch zu kontrollieren.

4.1 Prüfzertifikat (§ 6 ApBetrO)

Bei Bezug von Ausgangsstoffen mit Prüfzertifikat muss aus der Angabe der Chargenbezeichnung, des Datums und der Ergebnisse der Prüfung ersichtlich sein, dass der Ausgangsstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und das Prüfzertifikat belegt, dass alle Prüfkriterien erfüllt sind, die zum Nachweis der erforderlichen Qualität notwendig sind. Gemäß § 11 Abs. 2 ApBetrO soll das Prüfzertifikat auch Auskunft über die GMP-konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt (4, 5). Die Monographie der Ph. Eur. 8.0/2034 „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ legt fest, dass die Herstellung von Wirkstoffen unter den Bedingungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) erfolgen muss (6). Das bedeutet nicht, dass nur GMP-konform hergestellte und entsprechend geprüfte Ausgangsstoffe eingesetzt werden dürfen. Die Monographie erlaubt auch die Verwendung von Ausgangsstoffen, für die eine entsprechende Prüfanweisung nicht verfügbar ist bzw. die Qualität nicht entsprechend § 11 ApBetrO nachgewiesen werden kann. In diesem Fall muss unter Berücksichtigung der Qualität des Ausgangsstoffs und der Indikationsstellung eine dokumentierte Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Apotheker und den verschreibenden Arzt erfolgen.

4.2 Prüfmethode

Die praktische Eingangsprüfung der Ausgangsstoffe vor ihrer Freigabe zur Arzneimittelherstellung wird vorrangig nach den entsprechenden Prüfanweisungen des Europäischen und des Deutschen Arzneibuchs durchgeführt. Fehlen im Arzneibuch entsprechende Vorschriften

oder sind die angegebenen Vorschriften nicht mit der üblichen Laborausstattung in der Apotheke durchführbar, muss auf andere Vorschriftensammlungen zurückgegriffen werden.

Hierzu sind geeignet:

- Arzneibücher der Mitgliedstaaten der EU
- Weitere anerkannte Monographie-Sammlungen, z. B. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) oder Arzneibücher von Drittländern, z. B. der USA (USP), Japan (JP), Schweiz (Ph. Helv.), Vereinigtes Königreich (B. P.)
- Mit Einschränkung und unter ergänzender Berücksichtigung der Allgemeinen Monographien und Allgemeinen Texte des Europäischen Arzneibuchs ältere Arznei- und Ergänzungsbücher, z. B. DAB 10, Ergänzungsbuch 6 (EB6), Arzneibuch der DDR (AB-DDR)

Sollen Ausgangsstoffe eingesetzt werden, für die keine geeignete Prüfanweisung in Arzneibüchern oder anderen geeigneten Vorschriftensammlungen verfügbar sind, kann die Prüfanweisung auch beim Hersteller erfragt werden. In diesem Fall ist zu prüfen, ob die Vorschrift tatsächlich geeignet ist, die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend § 11 ApBetrO nachzuweisen (7).

Die Apotheke kann alternative Prüfmethode anwenden, unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten des Arzneibuchs erzielt werden (§ 6 Abs. 1 ApBetrO) (8). Die Prüfvorschriften der Alternativen Identifizierung von Ausgangsstoffen nach DAC/NRF dürfen nur angewendet werden, wenn der betreffende Ausgangsstoff bereits monographiekonform vom Hersteller oder pharmazeutischen Lieferanten geprüft worden ist und das Ergebnis dieser Prüfung in einem chargenbezogenen Prüfzertifikat dokumentiert wurde. Bestehen aufgrund der Prüfergebnisse Zweifel an der Identität des Ausgangsstoffes, muss die Identitätsprüfung entsprechend den Vorgaben des Arzneibuches wiederholt werden.

Literatur für die Durchführung von Alternativmethoden zur Prüfung (Auswahl):

- Alternative Identifizierung von Ausgangsstoffen nach DAC/NRF (3)
- Dünnschichtchromatographie in der Apotheke (9)
- Apothekengerechte Prüfvorschriften (8)

Ist eine entsprechende Prüfanweisung nicht verfügbar oder kann die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend § 11 ApBetrO nicht nachgewiesen werden, muss hinsichtlich der zu realisierenden Qualität und der zugrunde gelegten Indikationsstellung für das betreffende, auf besondere Bedürfnisse eines einzelnen Patienten zugeschnittene Rezepturarzneimittel, eine plausible und dokumentierte Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Apotheker und ggf. den verschreibenden Arzt erfolgen (Ph. Eur.-Monographie 2034) (10). Ist die Nutzen-Risiko-Abwägung negativ, ist die Herstellung des Rezepturarzneimittels abzulehnen. Eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung ist zu begründen und im Prüfprotokoll entsprechend zu dokumentieren. Mit dieser Vorgabe hat die Europäische Arzneibuchkommission der Tatsache Rechnung getragen, dass in Einzelfällen Therapieversuche ausnahmsweise mit Substanzen durchgeführt werden können, die weder im Arzneibuch monographiert sind noch die allgemeinen Anforderungen an die Qualität von Ausgangsstoffen erfüllen, z. B. Substanzen für technische Zwecke.

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

Hinweise:

Wird ein Wirkstoff aus GMP-konformer Herstellung in apothekengerechten Mengen angeboten, ist dieser zu verwenden. Die Verwendung nicht GMP-konform hergestellter Wirkstoffe ist in Ausnahmefällen nur dann zulässig, wenn eine andere Qualität am Markt nicht zur Verfügung steht. Häufig geht es um die ersatzweise Verwendung einer Substanz, die primär für die Verwendung als pharmazeutischer Hilfsstoff bestimmt ist.

Folgende Ausgangsstoffe können fallweise als Wirkstoffe oder Hilfsstoffe eingesetzt werden, z. B.:

- | | |
|---------------------------|------------------|
| ■ Chlorhexidin-Salze | ■ Natriumbenzoat |
| ■ Cholesterol | ■ Natriumcitrat |
| ■ Dexpanthenol | ■ Pfefferminzöl |
| ■ Dimethylsulfoxid (DMSO) | ■ Polihexanid |
| ■ Glucose | ■ Salicylsäure |
| ■ Glycerol | ■ Schwefel |
| ■ Harnstoff | ■ Triclosan |
| ■ Macrogol 400 | ■ Zinkoxid |
| ■ Milchsäure | |

Die GMP-konforme Herstellung wird bei Ausgangsstoffen, die als Hilfsstoffe eingesetzt werden, bisher nicht für die Herstellung der Arzneimittel im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes gefordert. Die Verwendung GMP-konform hergestellter Hilfsstoffe ist jedoch dann zu fordern, wenn es sich bei diesen um pharmazeutische „Zwischenprodukte“ handelt, wie vorgefertigte Arzneiträger für Dermatika, Grundlagen für Tropfen zum Einnehmen und Kapselfüllmittel oder Stammlösungen für Konservierungsstoffe.

In jedem Fall ist vor dem Einsatz eines nicht GMP-konform hergestellten Wirkstoffes eine Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Apotheker und ggf. den verschreibenden Arzt vorzunehmen und zu dokumentieren. Die Nutzen-Risiko-Abwägung kann auch dazu führen, dass ein Arzneimittel mit den zur Verfügung stehenden Ausgangsstoffen nicht hergestellt werden kann.

Erforderliche Angaben auf dem Prüfzertifikat:

- Bezeichnung des Ausgangsstoffes nach Arzneibuch oder Synonymverzeichnis
- Übereinstimmende Chargenbezeichnung mit dem Gebinde/Behältnis
- Angewandte Prüfvorschrift (-verfahren), Arzneibuchfassung und -methode
- Prüfergebnisse und Angabe der erforderlichen Qualität (Akzeptanzkriterien)
- Angabe, dass der Ausgangsstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und die erforderliche Qualität hat
- Datum der Prüfung
- Name des für die Prüfung Verantwortlichen (vorzugsweise die Sachkundige Person des Betriebs)
- Autorisierte(r) Institution/Funktionsbereich des für die Prüfung Verantwortlichen

- Angabe, ob das Prüfprotokoll von einer nach §§ 6 und 11 ApBetrO autorisierten Person ausgestellt worden ist, z. B. einem Betrieb mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG oder Sachverständiger nach § 65 Abs. 4 AMG
- Ggf. Angabe über die GMP-konforme Herstellung eines Wirkstoffs (bei Fehlen Bestätigung des Herstellers einholen)
- Ggf. Angabe der Übereinstimmung mit den Allgemeinen Monographien und Allgemeinen Texten des Europäischen Arzneibuchs (u.a. durchgeführte Prüfung auf Restlösmittel-Konzentration und Schwermetalle)

Die Angaben der tatsächlichen Analysenwerte in Zahlen auf dem Prüfzertifikat sind der Angabe „entspricht“ vorzuziehen. Die Ergebnisse des Prüfzertifikats werden mit den Soll-Werten der aktuellen Arzneibuchmonographie verglichen. Die auf dem Prüfzertifikat angegebenen Analysenwerte müssen mit den Spezifikationen der geltenden Arzneibuchmonographie übereinstimmen.

Zur Hilfestellung kann die Auswahl- und Entscheidungshilfe von DAC/NRF für die Prüfzertifikat-Kontrolle und Entscheidung über die zu verwendende Prüfvorschrift bei der Eingangsprüfung verwendet werden (siehe Tabellen für die Rezeptur (3)).

4.3 Arbeitsschutzmaßnahmen

Bei der Prüfung der Ausgangsstoffe müssen das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) sowie die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) beachtet werden.

Es gelten:

Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen (11)

Wenn möglich, sollte die Prüfung der Ausgangsstoffe unter dem Laborabzug durchgeführt werden. Arbeitsgeräte, wie z. B. Trockenschrank, Exsikkator, Schmelzpunktgerät, Wasserbad, Bunsenbrenner, dürfen nur bestimmungsgemäß verwendet und müssen fachgerecht bedient werden, um potenzielle Gefahren, z. B. durch elektrischen Strom, zu minimieren und Verbrennungen oder andere Verletzungen zu vermeiden. Die Bedienungsanleitungen der Geräte sollen am Gerät griffbereit aufbewahrt werden. Es empfiehlt sich zusätzlich eine Geräteliste zu führen, aus der die durchzuführenden Wartungsmaßnahmen und -intervalle hervorgehen.

4.4 Identitätsprüfung (§§ 6, 11 ApBetrO)

Bei Bezug eines Ausgangsstoffs, der bereits außerhalb der Apotheke geprüft worden ist, muss in der Apotheke mindestens die Identität festgestellt werden (§ 6 Abs. 3 ApBetrO) (4, 5). Hiermit wird sichergestellt, dass Etikettierungs- oder Abpackungsfehler durch den Hersteller erkannt werden können. Es wird in zwei Stufen geprüft. Zunächst erfolgt die Prüfung des Prüfzertifikates (siehe Kapitel 4.1). Anschließend wird auf Identität des Ausgangsstoffes geprüft. Dafür sind nach international anerkannten Vorgaben (ICH Q2(R1)) mindestens zwei unabhängige Prüfungen durchzuführen (12). Bei Prüfung mittels IR ist eine zweite Prüfung ggf. entbehrlich (siehe DAC-Probe 7 „Identifizierung von Ausgangsstoffen mittels IR-Spektroskopie unter Verwendung von Spektrenbibliotheken“) (3).

Beispiel 1

Schmelztemperatur und Mischschmelzpunkt nach DAC Probe 3

- Kriterium 1: die Schmelztemperatur des Ausgangsstoffs muss der Vorgabe entsprechen
- Kriterium 2: die absolute Differenz der Schmelztemperatur der 1:1 Mischung des Ausgangsstoffs mit der Vergleichssubstanz darf höchstens um $\pm 2^{\circ}\text{C}$ abweichen.

Beispiel 2

Dünnschichtchromatographie auf kleinen Platten nach DAC-Probe 11

- Kriterium 1: Auftrennen der Substanz mit Rf-Wert und identischem Rf-Wert zu einer Vergleichssubstanz
- Kriterium 2: Anfärben der entsprechenden Flecke des Ausgangsstoffs mit einem Sprühreagenz

Hinweis:

Werden in der Einzelmonographie des Arzneibuchs im Abschnitt „Prüfung auf Identität“ eine 1. und eine 2. Identifikationsreihe angegeben, die mit „1:“ und „2:“ und den Buchstaben der zugehörigen Identitätsprüfung bezeichnet sind, dann kann die Prüfung oder können die Prüfungen der 1. Reihe in jedem Fall durchgeführt werden. Oft ist jedoch die entsprechende Ausstattung an Prüfgeräten in der Apotheke dafür nicht vorhanden. Zur Prüfung der Identität gemäß § 6 Abs. 3 ApBetrO reicht/reichen die Prüfung/en der 2. Reihe aus, wenn sichergestellt ist, dass die Substanz oder Zubereitung eindeutig einer zertifizierten Charge entstammt, die sämtlichen weiteren Anforderungen der Monographie entspricht (Prüfzertifikat bescheinigt die Arzneibuchkonformität) (Ph. Eur.-Monographie 2034) (10).

Ausgangsstoffe, für deren Qualität in einem Prüfzertifikat bescheinigt wird, dass sämtliche Anforderungen nach § 6 Abs. 3 ApBetrO erfüllt sind, dürfen in der Apotheke auch nach den Prüfverfahren der Alternativen Identifizierung nach DAC/NRF geprüft werden. Mit den Prüfverfahren der Alternativen Identifizierung nach DAC/NRF kann mit hinreichender Sicherheit festgestellt werden, ob der Inhalt eines Behältnisses der Deklaration entspricht. Bei der Identifizierung sind alle aufgeführten Nachweise, einschließlich der sensorischen Prüfungen auf Aussehen und Geruch, durchzuführen.

Bei der Probennahme ist eine mikrobiologische Kontamination möglichst zu vermeiden. Dies geschieht durch fachgerechte Entnahme von Teilmengen aus dem Behältnis unter Berücksichtigung der erforderlichen Maßnahmen des Arbeits- und Produktschutzes, wie z. B. die Verwendung gereinigter und desinfizierter Spatel.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

Es ist empfehlenswert, die ggf. vorhandene Inertgas-Atmosphäre im Behältnis wiederherzustellen, z. B. bei Tretinoin. Zu diesem Zweck wird das Inertgas Argon angeboten (siehe DAC/NRF Bezugsquellennachweis III.1.4. für Geräte und Verbrauchsmaterialien zur Herstellung) (3).

5 Verfahren bei Qualitätsmängeln (§ 21 ApBetrO)

Ist bei Ausgangsstoffen, die die Apotheke bezogen hat, die Annahme gerechtfertigt, dass Qualitätsmängel vorliegen, die vom Hersteller verursacht sind, hat der Apotheker die zuständige Behörde unverzüglich zu benachrichtigen (§ 21 Nr. 3 ApBetrO) (4, 5). Gleichzeitig sollte – entsprechend den Vorgaben der Berufsordnung – die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) informiert werden.

Beruhet die Beanstandung lediglich auf Vermutungen, und kann die Herkunft des Qualitätsmangels nicht eindeutig festgestellt werden, sind weitergehende Überprüfungen erforderlich. In Absprache mit der zuständigen Behörde und der AMK ist über den Verbleib des Ausgangsstoffes und über die ggf. erforderliche Einsendung zu entscheiden. Bis zur Entscheidung ist der beanstandete Ausgangsstoff entsprechend zu kennzeichnen und getrennt zu lagern (Quarantäne).

Wichtige Hinweise zu Muster-Einsendungen an die AMK

- Bitte achten Sie darauf, alle Einsendungen stets bruch- und stoßgesichert zu verpacken.
- Zum Schutz aller beteiligten Personen ist es wichtig, CMR-Stoffe und potenziell infektiöse Materialien durch einen Hinweis im Innern der Verpackung als solche deutlich zu kennzeichnen.
- Senden Sie bitte aussagekräftiges und ausreichendes Untersuchungsmaterial, möglichst im Originalgefäß, mit einer Kopie des Prüfprotokolls ein.
- Alternativ zum postalischen Versand des Musters, kann bei offensichtlichen Mängeln Bildmaterial an amk@arzneimittelkommission.de gesendet werden.
- Falls im Einzelfall Unsicherheit besteht, ob (z. B. Betäubungsmittel) oder in welcher Form (z. B. gekühlter Transport) das Einsenden eines Musters sinnvoll ist, halten Sie bitte Rücksprache mit der AMK.
- Weitere Informationen der AMK für Apotheken finden Sie im Mitgliederbereich unter www.arzneimittelkommission.de / Hinweise und Materialien für Apotheken / Aktuelle Hinweise für die Praxis.

Für die Meldungen an die AMK ist der „Berichtsbogen über Verdachtsfälle auf Qualitätsmängel von Arzneimitteln“ vollständig auszufüllen und an die AMK-Geschäftsstelle, Heidestraße 7, 10557 Berlin, zu senden. Hinweise zum korrekten Ausfüllen sind auf der Rückseite des Bogens sowie unter www.arzneimittelkommission.de zu finden. Eine Kopie des ausgefüllten Bogens kann zur Meldung an die zuständige Überwachungsbehörde genutzt werden. Auf der Website der AMK (www.arzneimittelkommission.de) kann das Formular direkt am Bildschirm ausgefüllt und online per E-Mail an die AMK gesendet werden. Der Vordruck kann darüber hinaus als PDF-Dokument heruntergeladen und ausgedruckt werden. Apotheken werden gebeten, vorzugsweise per Online-Formular an die AMK zu melden. Apotheken erhalten eine Eingangsbestätigung ihrer Meldung und werden von der AMK über Weiterleitung/en des gemeldeten Verdachtsfalls (pharmazeutischer Unternehmer, zuständige Behörde für den Unternehmer, gegebenenfalls weitere Institutionen) und bei vorliegenden Erkenntnissen zum Sachstand informiert (13, 14).

Die AMK erbittet im Namen der Apotheke vom Hersteller Ersatz für die Erstattung der eingesandten Reklamationsmuster. Dieser Bitte wird in der Regel aus Kulanzgründen vom Hersteller Folge geleistet.

Grundsätzlich bietet das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. (ZL) den Apotheken Unterstützung bei analytischen Fragestellungen an und steht für Rückfragen zur Beurteilung von Qualitätsmängeln zur Verfügung.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Risiken bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – Maßnahmen in der Apotheke“ (15)

6 Festlegung des Verfallsdatums und der Verwendbarkeitsfrist bzw. des Nachprüfdatums

Die Verwendbarkeitsfrist bzw. das Nachprüfdatum (siehe Glossar der Allgemeinen Vorschriften im DAC/NRF (3)) werden unmittelbar nach der Eingangsprüfung festgelegt und im Prüfprotokoll dokumentiert. Die festgelegte Frist muss die Verwendbarkeit unter allen erlaubten Lagerungsbedingungen sicherstellen. Das Verfallsdatum und ggf. das Nachprüfdatum müssen gemäß § 16 Abs. 2 ApBetrO auf dem Vorratsbehältnis sichtbar angebracht werden. Die Verwendbarkeitsfrist endet mit dem Nachprüfdatum, es sei denn, es wird eine Nachprüfung durchgeführt, die den Vorgaben der Arzneibuchmonographie in der aktuellen Fassung entspricht (siehe Kapitel 10 Nachprüfung).

Hierzu stehen folgende Hilfsmittel zur Verfügung (Auswahl):

- DAC/NRF Anlage I (3)
- DAC/NRF-Abschnitt I.4.4. (3)
- Monographien der Verordnung über Standardzulassungen (16)
- Herstellerinformationen

6.1 Anbrüche der zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmten Fertigarzneimittel

Anbrüche der als Ausgangsstoffe verwendeten Fertigarzneimittel sind als angebrochen zu kennzeichnen. Die Verwendbarkeitsfrist ist sachgerecht festzulegen. Die Aufbrauchsfrist bzw. Laufzeit daraus hergestellter Rezeptur- und Defekturarzneimittel darf nicht über das Verfallsdatum des Fertigarzneimittels hinausgehen.

7 Freigabe und Dokumentation

Über die Prüfung der Ausgangsstoffe sind Aufzeichnungen mit Namenszeichen des prüfenden oder die Prüfung beaufsichtigenden Apothekers zu machen (§ 6 Abs. 3 und § 11 Abs. 2 ApBetrO). Damit wird sichergestellt, dass für eine spätere Kontrolle bei Beanstandungen oder bei Qualitätsmängeln der Ausgangsstoffe der Zugriff auf die Daten jederzeit gesichert ist. In einem Prüfprotokoll werden die Ergebnisse der Eingangs- und Wiederholungsprüfungen dokumentiert. Das Prüfprotokoll muss mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfallsdatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang aufbewahrt werden (§ 22 Abs. 1 ApBetrO).

7.1 Erstellung des Prüfprotokolls in der Apotheke

Für jede Prüfung eines Ausgangsstoffes wird ein Prüfprotokoll angefertigt. Das Prüfzertifikat der externen Prüfstelle ist Bestandteil des Prüfprotokolls, das in der Apotheke erstellt wird.

Jedes Prüfprotokoll wird mit einer internen Prüfnummer gekennzeichnet, aus der z. B. das Bezugs- bzw. das Prüfdatum ersichtlich ist. Die Prüfnummer muss bei der Einlagerung der Ausgangsstoffe auf dem Vorratsbehältnis angebracht werden.

Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf die Formblätter der Fachverlage sowie auf die Arbeitshilfe im Kapitel 14 hingewiesen (17, 18). Die elektronische Dokumentation unter den Bedingungen von § 22 Abs. 2 ApBetrO ist zulässig, sofern die Namenszeichen den signaturrechtlichen Anforderungen genügen.

7.2 Einwaagekorrektur bei Wirkstoffen

Ergibt sich die Notwendigkeit der Einwaagekorrektur aufgrund eines Mindergehaltes gegenüber dem Nominalgehalt oder bei einem stark erhöhten Gehalt (> 110% nach Risikobeurteilung), ist der Faktor zur Einwaagekorrektur im Prüfprotokoll und am Standgefäß des Wirkstoffes zu vermerken. Informationen und eine Stoffdatenbank zur Berechnung gibt DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1. (3). Mit entsprechenden, auch online verfügbaren Rechenhilfen können bei Bedarf weitere Einwaagekorrekturen stöchiometrisch festgelegt werden, wenn Unterschiede hinsichtlich Salz, Kristallwassergehalt oder Teilstrukturen (Phosphor in Calciumglycerophosphat) zwischen Rezepturformel-Bestandteil und Rezeptursubstanz bestehen.

7.3 Freigabe

Die Freigabe des Ausgangsstoffs wird mit der Unterschrift des Apothekers und dem Datum erteilt.

8 Beschriftung und Kennzeichnung der Behältnisse (§ 16 ApBetrO, § 8 GefStoffV)

Die Beschriftung der Vorratsbehältnisse muss gut lesbar (Druckbuchstaben) und dauerhaft sein. Die Aufschrift muss den Inhalt eindeutig charakterisieren.

Hinweise für die Beschriftung der Behältnisse:

- Bezeichnung des Inhalts vorzugsweise in deutscher Sprache gemäß Arzneibuch bzw. Synonymverzeichnis zum Arzneibuch
- Vermerk des Verfallsdatums, ggf. Verwendbarkeitsfrist oder Nachprüfdatum
- Traditionelle Bezeichnung auf der Rückseite des Behältnisses zur Vermeidung von Verwechslungen, z. B. Bittersalz für Magnesiumsulfat-Heptahydrat, Glaubersalz für Natriumsulfat-Decahydrat
- Zusatzbezeichnung des Inhalts, die den Ausgangsstoff genau beschreibt, z. B. Kapselhüllen-Material und -Größe, mikrofein gepulvert bzw. Zerkleinerungsgrad nach Teilchengröße, hygroskopisch, Monographie, ggf. Handelswarenbezeichnung (Aerosil 200 Pharma, HDK N20 Pharma, Witepsol W25)
- Soweit möglich Angabe zur Normdosierung, der Höchstmenge oder der Richtkonzentration aus Gründen der Arzneimittelsicherheit
- Interne Prüfnummer
- Faktor zur Einwaagekorrektur gemäß DAC/NRF-Abschnitt I.2.1.1
- Lieferant/PZN

- Lagertemperatur
- Verwendungshinweise (Vor der Entnahme umschütteln bzw. verrühren bei Zinkoxidschüttelmixtur DAC, Zinkoxidöl DAC, Lauromacrogol 400 oder Emulgierendem hydrophobem Basisgel DAC)

Gemäß § 8 Abs. 2 Nr. 2 GefStoffV sind gefährliche Stoffe und Zubereitungen innerbetrieblich mit einer Kennzeichnung zu versehen, die die wesentlichen Informationen zu ihrer Einstufung, den mit ihrer Handhabung verbundenen Gefahren und den zu beachtenden Sicherheitsmaßnahmen enthält. Vorzugsweise ist eine Kennzeichnung zu wählen, die den Vorgaben der EG-CLP-Verordnung entspricht. Nach TRGS 201, Nr. 4.4.1, können Standgefäße mit einer vereinfachten Kennzeichnung (Piktogramm, Signalwort, H-Sätze als Nummern) versehen werden, wenn dies die Gefährdungsbeurteilung zulässt und wenn eine entsprechende Betriebsanweisung, die nach Gefahrstoffverordnung verpflichtend ist, vorliegt sowie eine zugehörige Unterweisung der Beschäftigten erfolgt (19–22).

Bestimmte Aufschriftfarben sind nicht mehr erforderlich. Es besteht allerdings keine Verpflichtung, eine solche Kennzeichnung nach früheren Bestimmungen der ApBetrO und der entfallenen Anlage K des DAC/NRF zu entfernen.

9 Ordnungsgemäße Lagerung der Ausgangsstoffe

Für die Lagerung der Ausgangsstoffe sind in erster Linie die empfehlenden Hinweise der Arzneibuchmonographien heranzuziehen. Die Ausgangsstoffe müssen so gelagert werden, dass sie gegen Substanzverlust, mikrobielle Kontamination und Gehaltsverlust geschützt sind. Ausgangsstoffe verschiedener Chargen dürfen nicht gemischt werden. Darüber hinaus müssen Ausgangsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln getrennt von Chemikalien, die ungeprüft direkt im unversehrten Liefergefäß abgegeben werden können, gelagert werden.

Alle Ausgangsstoffe sind entsprechend den erforderlichen Lagerungsbedingungen übersichtlich zu lagern, um einen schnellen und sicheren Zugriff zu ermöglichen. Besondere Lagerungsbedingungen sind auf dem Standgefäß zu vermerken.

Hinweise zu speziellen Lagerungsbedingungen der Ausgangsstoffe (Beispiele):

- *Drogen* kühl, trocken, vor Licht geschützt, in dichtschießenden Weißblechdosen oder in anderen hierfür geeigneten Behältnissen, ggf. mit Trocknungsmittel
- *Flüchtige Ausgangsstoffe*, z. B. ätherische Öle, Iodoform, dicht verschlossen, vor Licht geschützt
- *Stabilitätsgefährdete Ausgangsstoffe*, wie fette Öle, ätherische Öle, Cannabisblüten ggf. unter Argon-Schutzgasatmosphäre
- *Säuren und Laugen* nicht in Regalen über Kopfhöhe (Unfallverhütungsvorschriften der Berufsgenossenschaft)
- *Ausgangsstoffe mit den Gefahrenhinweisen.*
 - akut toxisch Kategorie 1, 2 oder 3 (H300, H310, H330, H301, H311, H331)
 - spezifisch zielorgantoxisch Kategorie 1 (H370, H372)
 - krebserzeugend Kategorie 1A oder 1B (H350, H350i)
 - keimzellmutagen Kategorie 1A oder 1B (H340)

sind gemäß § 8 Abs. 7 GefStoffV unter Verschluss oder so aufzubewahren oder zu lagern, dass nur fachkundige und zuverlässige Personen Zugang haben. Das ist ebenfalls empfehlenswert für Gefahrstoffe mit dem Sicherheitshinweis P405.

- *Brennbare Flüssigkeiten und Gefahrstoffe* gemäß Gefahrstoffrecht (1, 2, 19–22)

Ob das Transportbehältnis für die Lagerung des Ausgangsstoffes in der Apotheke geeignet ist, ist anhand der Informationen des Herstellers festzustellen. Gefahrstoffe sollen nicht in Behältnissen mit Schnappverschlüssen gelagert werden.

9.1 Lagerungsbedingungen

Gibt der Hersteller keine anderen Lagerungstemperaturen vor und sind diesbezüglich auch in der Ph. Eur.-Monographie keine Angaben gemacht, sind Ausgangsstoffe bei Raumtemperatur (15-25°C) zu lagern (DAC Anlage I) (3).

Hinweise für Lagerungsbedingungen der Ausgangsstoffe (Beispiele):

- Vor Licht geschützt (1.4; Ph. Eur.)
- Gut verschlossen (3.2; Ph. Eur.)
- Dicht verschlossen (1.4 und 3.2; Ph. Eur.)
- Zugeschmolzen (3.2; Ph. Eur.)
- Unter Inertgas, z. B. Tretinoin (Ph. Eur.)
- Behältnis mit Sicherheitsverschluss (3.2; Ph. Eur.)
- Bei 2-8°C (Ph. Eur.)
- Nicht unter 15 °C, z. B. Konserviertes Wasser (DAC/NRF)

Klare Begrenzungen für Luft- und Wasserdiffusion werden für „dicht verschlossene“ Behältnisse nicht gegeben, so dass sich für hygroskopische Stoffe die Lagerung unter/über Silicagel empfiehlt. Diesbezügliche Publikationen sowie Empfehlungen der Ausgangsstofflieferanten und des Apothekenbedarfshandels sind zu berücksichtigen.

10 Nachprüfung

Bei Ausgangsstoffen, die nach der Eingangsprüfung in der Apotheke vorrätig gehalten werden, sollten zur Verlängerung der Nutzungsdauer unter Berücksichtigung der Kosten/Nutzen-Relation in angemessenen Zeiträumen Nachprüfungen durchgeführt werden. In diesem Fall ist die Bezugnahme auf das Prüfzertifikat nicht möglich. Bei einer Nachprüfung nach der aktuellen Prüfvorschrift müssen nur die Parameter nochmals geprüft werden, die nach der Herstellung veränderbar sind, d. h. Parameter, die ausschließlich durch die Herstellung in den Ausgangsstoff gelangt sind, sind nicht nochmals zu prüfen. Hierzu zählt die Prüfung auf Reinheit (Schwermetalle, Katalysatoren, Restkonzentration an Lösungsmitteln, verwandte Substanzen, Sulfatasche usw.). Prüfparameter, die auf eine Änderung des Ausgangsstoffes hinweisen können, sind z. B. pH-Wert, Aussehen der Lösung, Trocknungsverlust, Wasser, Gehalt, ggf. Identität. Die Parameter für die Nachprüfung müssen immer individuell im Einzelfall festgelegt werden.

Hinweise auf Qualitätsmängel:

- Aussehen
- Geruch
- Löslichkeit
- Abweichung vom deklarierten Gehalt
- Abweichungen bei den spezifischen Identitätsprüfungen, z. B. unterschiedlicher Rf-Wert
- Sichtbare Wasseraufnahme, Abweichungen des Trocknungsverlustes
- Lichtmikroskopisch festgestelltes Kristallwachstum
- Kontamination mit Mikroorganismen

11 Vernichtung

Die zur Vernichtung bestimmten Ausgangsstoffe werden gesammelt und vom Herstellungs- und Laborbereich getrennt aufbewahrt. Sie sind umweltgerecht zu entsorgen. Informationen über die Entsorgung können den Sicherheitsdatenblättern und aktuellen Richtlinien zur Abfallentsorgung entnommen werden. Ein entsprechendes Entsorgungssystem ist nach den Gegebenheiten der Apotheke einzurichten.

12 Literaturverzeichnis

1. Kloesel A, Cyran W, Feiden K, Pabel HJ. Arzneimittelrecht: Mit amtlichen Begründungen, weiteren Materialien und einschlägigen Rechtsvorschriften sowie Sammlung gerichtlicher Entscheidungen; Kommentar. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; in der jeweils aktuellen Fassung.
2. Gebler H, Wilson O, Blanke G, Hrsg. Apotheken- und Arzneimittelrecht: Textsammlung mit Erläuterungen. Landesausg. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; in der jeweils aktuellen Fassung.
3. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Hrsg. Deutscher Arzneimittel-Codex®/Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF): Ergänzungsbuch zum Arzneibuch. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; in der jeweils aktuellen Fassung.
4. Pfeil D, Pieck J, Blume H. Apothekenbetriebsordnung: Kommentar mit Textsammlung. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; in der jeweils aktuellen Fassung.
5. Cyran W, Rotta C. Apothekenbetriebsordnung. Kommentar. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; in der jeweils aktuellen Fassung.
6. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials; 2014 [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_de.
7. Diedrich R. Prüfzertifikat - Inspektion. Worauf beim Beurteilen von Zertifikaten zu achten ist. PZ-Prisma 2015, 3:129–36.
8. Breitkreutz J, Hubert M, Koch A, Begründet von Rohdewald P, Glombitza KW. Apothekengerechte Prüfvorschriften: Prüfung von Arzneistoffen, Chemikalien, Drogen

- und Zubereitungen. 1. Aufl. inkl. 22. Akt.lfg. 2018. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
9. Koch A, Pachaly P. DC-Atlas: Dünnschicht-Chromatographie in der Apotheke. 1. Aufl. inkl. 10. Akt.lfg. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2018.
 10. Europäisches Arzneibuch: Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Auflage; in der jeweils aktuellen Fassung.
 11. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen; 2016 [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/themen/apotheke/arbeitsschutz/arbeitsschutzmassnahmen/>.
 12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline - Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1) [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/analytical-procedure-development-and-revision-of-q2r1-analytical-validation-copy-1.html>.
 13. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Merkblatt zur Einsendung von Betäubungsmitteln an die AMK: (im Mitgliederbereich); 2015 [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/mitglieder/amk0/hinweise-apotheken/aktuelle-hinweise-fuer-die-praxis/>.
 14. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Merkblatt zur Einsendung von Reklamationsmustern an die AMK; 2015 [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk/amk-berichtsboegen/>.
 15. Bundesapothekerkammer. Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Risiken bei Arzneimitteln und Medizinprodukten - Maßnahmen in der Apotheke [Stand: 27.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung0/leitlinien/leitlinien0/>.
 16. Standardzulassungen für Fertigarzneimittel: Text und Kommentar. Mit 18. Aktualisierungslieferung; Stand: Oktober 2010. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2011. (Standardzulassungen).
 17. Dokumentation in der Apotheke: Karteikarten und Formulare. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH.
 18. Prüfprotokolle Ringbuch mit Inhalt nach ApBetrO. 3. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2014.
 19. Schulz A. Hörath Gefahrstoff-Verzeichnis: Gesetzlich vorgeschrieben gemäß § 6 GefStoffV. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2017.
 20. Stapel U. Dokumentieren in der Apotheke: Die wichtigsten Dokumentationspflichten auf einen Blick. 2. Aufl. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; 2016.
 21. Stapel U. Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung: Arbeitsschutz in Apotheken bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen. 4., überarbeitete Auflage. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; 2018.
 22. Stapel U, Melchert F. Verzeichnis der Gefahrstoffe in Apotheken: Liste nach § 6 GefStoffV und Tabellen zur Kennzeichnung. 3. überarbeitete Auflage. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; 2018.

13 Weiterführende Literatur und Hilfsmittel

23. Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen. 2014. *Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). (unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApBetrO vorgenommenen Änderungen)*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pdf/FAQ-ApBetrO-allgemein.pdf>. [Stand: 22.05.2019].
24. Daniels, R. 2009. Dermopharmazie: Die richtige Galenik für kranke Haut. *Pharm. Ztg.*, 24 (2009), 2190–2197.
25. Wohlrab, J., Klauck, D., and Savtcheva, E. 2014. Regulatorische Besonderheiten für Topika. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 65, 3, 175–179.

14 Arbeitshilfen

FORMBLÄTTER

- Prüfprotokoll für Ausgangsstoffe