

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel

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 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	Prüfkriterien und Qualitätsnormen	4
4	Grundausstattung der Apotheke	5
5	Quarantäne	6
6	Prüfung der Primärpackmittel	6
6.1	Umfang der Prüfung	6
6.2	Prüfzertifikat	6
7	Verfahren bei Qualitätsmängeln	7
8	Freigabe und Dokumentation	7
8.1	Dokumentation	7
8.2	Freigabe	7
9	Lagerung und Verwendbarkeit	7
9.1	Lagerungshinweise	7
9.2	Haltbarkeit/Verwendbarkeit von Primärpackmitteln	8
10	Verwendung und Wiederverwendung von Primärpackmitteln	8
11	Literaturverzeichnis	8
12	Weiterführende Literatur und Hilfsmittel	9
13	Arbeitshilfen	9

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 15378:2018-04 oder vergleichbarer Qualitätsstandard
- Bezug von Primärpackmitteln mit Prüfzertifikaten

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

Es sollten nur Primärpackmittel von Anbietern bezogen werden, die sich für diese Verpackungen an einem Rücknahmesystem gemäß Verpackungsgesetz (VerpackG) beteiligen. Andernfalls hat der Apotheker die verwendeten Primärpackmittel selbst lizenzieren zu lassen. In der Regel weisen die Anbieter die Beteiligung an einem Rücknahmesystem, z. B. in der Rechnung oder in den Lieferpapieren, nach.

2 **Anforderungen an Primärpackmittel**

Nach § 13 ApBetrO dürfen für in der Apotheke hergestellte Arzneimittel nur Primärpackmittel verwendet werden, die die Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen schützen und für die beabsichtigten Zwecke geeignet sind (2, 3). Das Europäische Arzneibuch macht detaillierte Angaben im Text 3 und in den Monographien zu Darreichungsformen (4).

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 (chargenbezogene) 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, z. B.:

- 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 (5)
- Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging of Human Drugs and Biologics (FDA) (6)
- ICH-Guidelines (7)
- Empfehlungen des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) (8)
- Fehlerbewertungslisten – Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln (9)
- Normen und Standards, z. B. DIN ISO (10) ASTM

3 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 (8, 9). Das Prüfzertifikat soll alle Prüfkriterien enthalten, die zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität erforderlich sind.

Prüfkriterien und –verfahren, z. B.:

- Unbedenklichkeit der eingesetzten Materialien der Behältnisse (Ph. Eur. 3, BfR)
- Mikrobielle Verunreinigung (Ph. Eur. 2.6.12 und 2.6.13)
- Partikelkontamination (DAC-Probe 17, Fehlerbewertungsliste für Behältnisse aus Hütten-
tenglas HG/07)
- 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, Fehlerbewertungsliste für Hohlglaskörper aus Kunststoff
KU/02, 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)

4 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 Primärpackmittel gerechnet werden muss, empfiehlt sich eine Grundausrüstung, um mindestens die in § 4 Abs. 7 ApBetrO beschriebenen Darreichungsformen herstellen zu können (11):

- 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:

für flüssige Arzneiformen

- Augentropfenflaschen, sterilverpackt
- Gewindeflaschen aus Braunglas, einschließlich solcher mit GL-18-Gewindemündung

für halbfeste Arzneiformen

- Tuben aus Aluminium mit Innenschutzlackierung
- Kruken mit Spenderfunktion
- Schüttelmixtur-Flaschen

für feste Arzneiformen

- Bodenbeutel zum Abfassen von Tees
- Pulver-Beutel
- Weithalsgläser
- Kruken aus Kunststoff
- Primärpackmittel für die Herstellung von Kinder-, Erwachsenen- und Vaginalzäpfchen, insbesondere Kunststoffeinmalgießfolien

Applikationshilfen, spezielle Verschlüsse, z. B.

- Enterale Spritzen mit Verbindungsstücken nach DIN ISO 80369-3:2016-12
- Kolbenpipetten mit nicht-Luer-kompatibler Öffnung mit unterschiedlichen Nennvolumen, z. B. 1, 5 und 50 ml, und Flaschenverschlüsse
- Pipettenmonturen (zu bevorzugen sind für Nasentropfen 1-ml-Kolbenpipetten mit nicht-Luer-kompatibler Öffnung und passende Verschlüsse)
- Deoroller
- Spatel
- Kindersichere Verschlüsse

5 Quarantäne

Es muss sichergestellt werden, dass ungeprüfte und nicht freigegebene 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) (2, 3).

6 Prüfung der Primärpackmittel

6.1 Umfang der Prüfung

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 (2, 3). Es wird grundsätzlich eine visuelle Prüfung durchgeführt. Weitergehende Prüfungen sind nicht erforderlich, sofern Verwechslungen plausibel auszuschließen sind und ein qualifiziertes Prüfzertifikat des Herstellers vorliegt.

Die apothekeninterne Prüfung umfasst:

- Feststellung der Identität (Beschreibung im Katalog oder Internetauftritt des Lieferanten)
- Prüfung auf Fertigungsqualität und sichtbare Verunreinigungen
- Vorhandensein bzw. Kontrolle des Prüfzertifikats
- Beurteilung/Abgleich der Angaben auf dem Prüfzertifikat

6.2 Prüfzertifikat

Aus dem chargenbezogenen Prüfzertifikat soll 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. Auf dem Prüfzertifikat sollte das Produktionsdatum stehen.

Das Prüfzertifikat sollte mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Bezeichnung des Primärpackmittels, ggf. einschließlich der Artikelnummer
- Nenngröße/-volumen
- Chargenbezeichnung bzw. Produktionsdatum
- 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 15378:2018-04 (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 Freigabe und Dokumentation

8.1 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 machen (2, 3). 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.

8.2 Freigabe

Entspricht das Primärpackmittel den Anforderungen (siehe Kapitel 6), 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 ist. Die Prüfnummer wird bei der Einlagerung der Primärpackmittel auf dem Gesamtgebilde 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 und Verwendbarkeit

9.1 Lagerungshinweise

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 am Rezepturarbeitsplatz und/oder Lager
- Verwechslungen vorbeugen
- Behältnisse nur geschlossen lagern
- Lagerung der Applikationshilfen in der Originalverpackung in verschließbaren Behältnissen
- Trockene Lagerung bei Raumtemperatur

9.2 Haltbarkeit/Verwendbarkeit von Primärpackmitteln

Die in der Apotheke vorrätig gehaltenen Primärpackmittel sind in regelmäßigen Abständen auf ihre Verwendbarkeit zu prüfen und ggf. auszutauschen.

Steril verpackte Primärpackmittel, wie Augentropfenflaschen, sind entsprechend bis zu dem vom Hersteller angegebenen Haltbarkeitsdatum zu verwenden.

Für unsterile Primärpackmittel geben die Hersteller in der Regel kein Haltbarkeitsdatum an. Primärpackmittel aus Kunststoff unterliegen jedoch einem Alterungsprozess, der durch Wärme, Licht und Sauerstoff verursacht wird und zu Qualitätsverlusten der Produkte führen kann. Beispielsweise können gealterte Kunststoffe Substanzen in das Arzneimittel abgeben oder Verschlüsse können undicht werden.

10 Verwendung und Wiederverwendung von Primärpackmitteln

Die Prüfung auf Sauberkeit und Unversehrtheit ist unmittelbar vor der Verwendung des Primärpackmittels zu wiederholen. Es dürfen keine Verunreinigungen sichtbar sein.

Mit Ausnahme der Primärpackmittel, die gemäß § 34 ApBetrO im Rahmen des patientenindividuellen Stellens eingesetzt werden, sollen Primärpackmittel aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht wiederverwendet werden.

11 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Cyran W, Rotta C. Apothekenbetriebsordnung. Kommentar. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.; in der jeweils aktuellen Fassung.
4. Europäisches Arzneibuch: Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Auflage; in der jeweils aktuellen Fassung.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline On Plastic Immediate Packaging Materials; 2005 [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/plastic-primary-packaging-materials>.
6. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; 1999 [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Guidelines [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ich.org/products/guidelines.html>.

8. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). BfR-Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: https://mobil.bfr.bund.de/de/bfr_empfehlungen_zu_materialien_fuer_den_lebensmittelkontakt-447.html.
9. Gössl R, Horst S. Grundlagen für die Fehlerbewertungslisten von Packmitteln: Principles for the defect evaluation lists for packaging materials. 5., völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage. Aulendorf: ECV Editio Cantor Verlag; 2017. (Der pharmazeutische Betrieb; Bd. 12).
10. Deutsches Institut für Normung. DIN-Taschenbuch 231: Primärpackmittel und Zubehör für pharmazeutische Verwendungen. Berlin: Beuth Verlag GmbH; 2018 [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.beuth.de/de/publikation/din-taschenbuch-231/223460588>.
11. Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD). Resolutionen 2014; 2014 [Stand: 23.05.2019]. Verfügbar unter: https://pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2014&lang_iso639=de.

12 Weiterführende Literatur und Hilfsmittel

12. Rimkus, F. R., Berger, O., Bosch, B., Breunig, A., Fosse, L., Haindl, H., Höwer-Fritzen, H., Kofler, H., Kresse, M., Mock, H., Nabers, A., Pachniewski, J., Rüger, K., Schäfers, M., Schaller, A., Schindler, H.-G., Schulda, B., Seidl, P., Stern, T., Stieneker, F., Strubl, C., Tolkmitt, F., Welzhofer, K., and Wesch, M. W., Eds. 2017. *Pharmazeutische Packmittel. Primär-/Sekundärpackmittel, Qualität, regulatorische Anforderungen*. ecv basics - Praxis. ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

13 Arbeitshilfen

FORMBLÄTTER

- Prüfprotokoll für Packmittel gemäß § 13 ApBetrO