APV-Richtlinie zur Prüfung von Fertigarzneimitteln in der Apotheke

Der Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV) hat auf seiner letzten Sitzung eine Richtlinie zur Prüfung von Fertigarzneimitteln in der Apotheke verabschiedet. Sie dient der Ausfüllung des § 12 der Apothekenbetriebsordnung. Herr W. Oeser, Vorstandsmitglied der APV, verfaßte einen Kommentar zur Richtlinie, den wir im Anschluß veröffentlichen.

1. Anwendungsbereich

Diese Richtlinie bezieht sich auf Arzneimittel, die in abgabefertigen Packungen von einer Apotheke bezogen, vorrätig gehalten und in unveränderter Form in dieser an den Verbraucher abgegeben werden sollen. Sie schließt damit auch Arzneimittel ein, die ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Die Richtlinie läßt sich auch anwenden auf Fertigprodukte und Gegenstände, die – ohne Arzneimittel zu sein – zu den in der Apothekenbetriebsordnung genannten apothekenüblichen Waren gehören.

Die Richtlinie wird nicht angewendet bei Arzneimitteln, die in der Apotheke, in der sie abgegeben werden sollen, hergestellt worden sind.

Es ist nicht Gegenstand der Richtlinie, Arzneimittel zu bewerten.

Die Richtlinie stellt allgemeine Grundsätze für die Durchführung der gesetzlich vorgeschriebenen Überprüfung der Qualität in der Apotheke dar. Sie kann im Einzelfall den spezifischen Gegebenheiten des jeweiligen Betriebes angepaßt werden.

2. Umfang der Prüfung

Die von dieser Richtlinie erfaßten Produkte müssen stichprobenweise überprüft werden. Dazu soll in jeder Apotheke, unabhängig von der Größe des Warenlagers, durchschnittlich mindestens ein Arzneimittel täglich nach Maßgabe dieser Richtlinie untersucht werden. Nur, wenn dieser Umfang der Prüfungen eingehalten wird, ist eine sinnvolle Relation zu der bestehenden großen Zahl der im Verkehr befindlichen Fertigarzneimittel gegeben. Die Vielzahl der Apotheken gewährleistet die notwendige flächendeckende Überprüfung sämtlicher Arzneimittel in einem überschaubaren Zeitraum.

Die im Rahmen der Ausnahmeregelung des § 73 Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes eingeführten Arzneimittel sind ausnahmslos zu überprüfen.

Die Apotheken leisten mit der Erfüllung dieser Aufgabe einen unverzichtbaren Beitrag zur Arzneimittelsicherheit.

3. Art der Prüfung

Arzneimittel sollen spezifisch je nach Darreichungsform überprüft werden. Dabei sind die Anforderungen des Arzneibuches sowie der allgemein anerkannte Stand der pharmazeutischen Wissenschaften zu berücksichtigen.

Die Überprüfungen können sich auf äußerlich wahrnehmbare Merkmale beschränken, solange sich dabei keine Anhaltspunkte ergeben, die Zweifel an der einwandfreien Beschaffenheit begründen. Ein Vergleich mit vorhandenen Lagermustern kann nützlich sein. Die Packmittel sind in die Überprüfung einzubeziehen. Insbesondere in Krankenhausapotheken sollen auch weitergehende Prüfungen durchgeführt werden. Die Prüfmerkmale sollen in einer Prüfvorschrift festgelegt werden.

4. Probennahme

Die Untersuchungsmuster sollen in der Weise erhoben werden, daß sowohl
1. ein Zufallsprinzip eingehalten wird
als auch 2. sichergestellt wird, daß keine untersuchungspflichtigen Produkte von der Untersuchung ausgeschlossen werden.

Untersuchungsmuster sollen sowohl aus den laufenden Wareneingängen als auch aus dem Lagerbestand genommen werden.

Für den Probenzug ist ein betriebsinternes System festzulegen.

5. Dokumentation

Die Untersuchungsergebnisse sind nach Maßgabe der Apothekenbetriebsordnung zu dokumentieren. Es empfiehlt sich, nach einheitlichen Prüfvorschriften vorzugehen und die Prüfprotokolle zu standardisieren. Dazu kann eine Checkliste nach Muster der Anlage nützlich sein. Die darin aufgeführten Prüfkriterien verstehen sich als Auflistung möglicher Prüfpunkte, die jedoch nicht bei jeder Untersuchung in ihrer Gesamtheit überprüft werden müssen.

Die Prüfprotokolle sollen nach Prüfdaten geordnet fortlaufend numeriert abgelegt und jahrgangsweise aufbewahrt werden.

6. Weitergabe von Informationen

Die Bestimmungen der Apothekenbetriebsordnung über die Mitteilungspflichten bei Arzneimittelrisiken bleiben unberührt.

Wird die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker eingeschaltet, soll der von ihr herausgegebene Berichtsbogen verwendet werden.

Kommentar

von Walter Oeser, Halstenbek

Zu Ziffer 1

Die Richtlinie ist als konkretisierende Ausfüllung der Bestimmungen des § 12 der gültigen Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) zu verstehen. Sie spannt – wie auch die gesetzliche Bestimmung – den Rahmen für die Anwendung weit, schließt nämlich jede Art von Arzneimitteln in die Untersuchungspflicht ein. Fertigarzneimittel, die von dieser Richtlinie erfaßt werden, sind nach § 4 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) Arzneimittel, die im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden. Dabei kommt es nicht darauf an, ob es sich um zulassungspflichtige oder von der Zulassung freigestellte Arzneimittel oder um solche Produkte handelt, die nach § 2 Abs. 2 Nummer 1–4 AMG lediglich als Arzneimittel gelten wie Gegenstände, Verbandstoffe, In-vitro-Diagnostika oder nicht am Körper anzuwendende Desinfektionsmittel. Sie alle unterliegen der Prüfung in der Apotheke in dem durch § 12 ApBetrO abgesteckten Rahmen. Die gesetzliche Vorschrift findet auch Anwendung auf Fertigarzneimittel, die – z. B. auf Anweisung eines Arztes zu anderen Arzneimitteln weiterverarbeitet werden. Es ist daher sinnvoll, die Richtlinie in diesem Sinne auch anzuwenden. Zwar gelten die so verwendeten

Anlage zu Ziffer 5
PRÜFANWEISUNG/PRÜFPROTOKOLL

1. Beschreibung — **I I (lfd. Nr./Jahr)**

1.1 _____ (Bezeichnung/ PharmU) _____ (Darreichungsform) _____ (Packungsgröße)

_____ (Zul.-Nr./ Reg.-Nr.) _____ (Ch.-B.) _____ (verwendb. bis)

(evtl. lt. Chargenschl.): _____ (Herstellungsdat.) _____ (mind. haltb. bis)

1.2 Herkunft ☐ Lager ☐ Neulieferung _____ (Liefer./Rg-Nr.)

1.3 Grund der Prüfung: ☐ Routine ☐ Literatur/Rückr. ☐ Import ☐ Reklamation

1.4 Anzahl der Prüfmuster _____

1.5 Zerstörende Prüfung: ☐ ja ☐ nein

2. Prüfkriterien

	entspr. ja/nein		entf. nicht gepr.	Bemerkungen
2.1 Anzahl, Volumen, Masse	☐	☐	☐	
2.2 Form (z. B. bei Tabl., Supp., Kaps.)	☐	☐	☐	
2.3 Farbe (gleichmäßig)	☐	☐	☐	
2.4 Geruch (ohne/charakteristisch)	☐	☐	☐	
2.5 Oberflächenbeschaffenheit	☐	☐	☐	
2.6 Homogenität (z. B. bei Salben)	☐	☐	☐	
2.7 Aufschüttelbarkeit (Suspensionen)	☐	☐	☐	
2.8 Klarheit (Lösungen)	☐	☐	☐	
2.9 Vergleich mit Lagermuster	☐	☐	☐	
2.10 Sonstiges – _____ (Art)	☐	☐	☐	
2.11 Verpackung	☐	☐	☐	

3. Untersuchungsergebnis

3.1 Soweit geprüft, keine Beanstandungen ☐

3.2 Beanstandungen siehe Bemerkungen ☐

3.3 Überw. Behörde/AM-Kommission/Hersteller benachrichtigt ☐

3.4 Bemerkungen _____

3.5 Unterschrift/Datum: _____

	entspr. ja/nein		entf. nicht gepr.	Bemerkungen
Primärpackmittel = _____ (Art)				
unversehrt, dicht	☐	☐	☐	
Angabe von (§ 10 AMG)	☐	☐	☐	
*Bezeichnung/Dosierung	☐	☐	☐	
*Hersteller/Anschrift	☐	☐	☐	
*Zul.-Nr./Reg.-Nr.	☐	☐	☐	
*Ch.-B.	☐	☐	☐	
*Darreichungsform	☐	☐	☐	
*Inhalt (g, ml, St.)	☐	☐	☐	
*Art der Anwendung	☐	☐	☐	
*wirks. Bestandt. (Art+Menge)	☐	☐	☐	
*Verfalldatum	☐	☐	☐	
*Verschr.pfl./apoth.pfl.	☐	☐	☐	
Originalverschluß	☐	☐	☐	
Kindergesicherte Verpackung	☐	☐	☐	
Sonstiges – _____ (Art)	☐	☐	☐	
Packungsbeilage				
Angabe von (§ 11 AMG)	☐	☐	☐	
*»Gebrauchsinformation«	☐	☐	☐	
*Bezeichnung/Dosierung	☐	☐	☐	
*Hersteller/Anschrift	☐	☐	☐	
*wirks. Bestandteile (Art+Menge)	☐	☐	☐	
*Anwendungsgebiete	☐	☐	☐	
*»Gegenanzeigen«	☐	☐	☐	
*»Nebenwirkungen«	☐	☐	☐	
*»Wechselwirkungen«	☐	☐	☐	
*Dosierungsanleitung	☐	☐	☐	
*»soweit nicht anders verordnet«	☐	☐	☐	
*Art und Dauer der Anwendung	☐	☐	☐	
*»nicht anwenden nach Verfall«	☐	☐	☐	
*kinderunzugänglich aufbewahren	☐	☐	☐	
Sonstiges – _____ (Art)	☐	☐	☐	
Faltschachtel				
Angabe von (§ 10 AMG)	☐	☐	☐	
*Bezeichnung/Dosierung	☐	☐	☐	
*Hersteller/Anschrift	☐	☐	☐	
*Zul.-Nr./Reg.-Nr.	☐	☐	☐	
*Ch.-B.	☐	☐	☐	
*Darreichungsform	☐	☐	☐	
*Inhalt (g, ml, St.)	☐	☐	☐	
*Art der Anwendung	☐	☐	☐	
*wirks. Bestandteile (Art + Menge)	☐	☐	☐	
*Verfalldatum	☐	☐	☐	
*Verschr.pfl./apoth.pfl.	☐	☐	☐	
*Originalverschluß	☐	☐	☐	
Sonstiges = _____ (Art)	☐	☐	☐	

Arzneimittel als Ausgangsstoffe, jedoch sieht § 11 ApBetrO für sie keinen besonderen über § 12 hinausgehenden Prüfaufwand vor.

Obwohl keine gesetzliche Pflicht zur Untersuchung von Nicht-Arzneimitteln besteht, empfiehlt es sich, auch die sogenannten apothekenüblichen Waren, die in § 25 ApBetrO aufgezählt sind, einer Überprüfung nach Maßgabe der Richtlinie zu unterwerfen (siehe auch Ziffer 4). Allerdings wird die Anlage zu Ziffer 5 nur nach entsprechender auf den Einzelfall abgestellten Modifizierung anzuwenden sein.

Für die Prüfung von Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt worden sind, hat der Gesetzgeber besondere Verfahren vorgesehen, die mit dieser Richtlinie nicht erfaßt werden (1).

Die Richtlinie dient ausschließlich zur Prüfung auf Qualität. Es ist nicht ihre Aufgabe, ein Leitfaden zur therapeutischen, preislichen oder sonstigen Bewertung von Arzneimitteln zu sein (Abs. 5).

Zu Ziffer 2

Die Richtlinie greift eine inzwischen auch von einigen Überwachungsbehörden erhobene Forderung auf und sieht vor, daß in jeder Apotheke an jedem Tag ein Fertigarzneimittel untersucht wird (2). Damit wird der in der ApBetrO gebrauchte unbestimmte Rechtsbegriff »stichprobenweise« ausgefüllt.

Um zu statistisch vertretbaren Stichproben zu kommen, wird dabei nicht die Situation in jeder einzelnen Apotheke betrachtet, sondern die Apotheken werden in ihrer Gesamtheit gesehen.

Es ist leicht einzusehen, daß andere Betrachtungsweisen zu wesentlich größeren Probenzahlen führen müßten. Sollte aus einer Warensendung eine statistisch vertretbare Stichprobe (»n«) genommen werden, müßten, selbst wenn günstigste Bedingungen unterstellt werden (die Fehler sind statistisch verteilt, das Los »N« ist einheitlich, das Risiko ist klein), immer mehrere Arzneimittel untersucht werden. Stichprobenpläne sehen für solche Fälle Probenzahlen von $n = \sqrt{N}$ oder $n = \sqrt[3]{N}$ oder $n = 0{,}4\sqrt{N}$ vor (3).

Andererseits ist aber auch eine Untersuchung pro Tag und Apotheke ausreichend, selbst dann, wenn 120000 bis 140000 erfaßte zulassungspflichtige Fertigarzneimittel sowie eine bisher nicht abschätzbare Zahl von fiktiven Arzneimitteln und apothekenüblichen Waren angenommen wird, weil die Zahl von 17500 Apotheken 17500 Untersuchungen garantiert. Dabei wird es auch wahrscheinlich, daß eine bestimmte aktuelle Arzneimittelcharge mehrfach, nämlich an verschiedenen Stellen untersucht wird, womit gleichzeitig die Forderung nach einer statistisch vertretbaren Untersuchung einzelner Chargen erfüllt wird.

Die Richtlinie geht weiter davon aus, daß die von den Apotheken in bestimmten Einzelfällen eingeführten ausländischen Fertigarzneimittel, die einer staatlichen Kontrolle in keiner Weise unterliegen, daher in jedem Fall vor der Abgabe zu untersuchen sind.

Zu Ziffer 3

In zahlreichen Veröffentlichungen wird auf mögliche wahrnehmbare Qualitätsveränderungen bei Arzneimitteln als Untersuchungskriterien hingewiesen (4, 5, 6).

Die Anlage zu Ziffer 5 hat die wesentlichen Prüfpunkte unter Punkt 2.1–2.11 zusammengefaßt, so daß sie insoweit als Gedächtnisstütze bei der Untersuchung dienen kann. Geht man davon aus, daß die staatlichen Untersuchungsämter von ihrer Zahl her gar nicht in der Lage sind, die Vielzahl der im Verkehr befindlichen Fertigarzneimittel in einem überschaubaren Zeitraum zu untersuchen, dann kommt der sensorischen Prüfung in den Apotheken eine besondere gesundheitspolitische Bedeutung zu. Die dabei gewonnenen Hinweise können Auslöser weitergehender Untersuchungen sein und die Überwachungsbehörden in die Lage versetzen, gezielte Überprüfungen und Nachprüfungen vorzunehmen.

Insbesondere in diesem Zusammenhang ist auch die Forderung zu sehen, daß das bedruckte Packmaterial in die Untersuchung einzubeziehen ist bzw. allein Gegenstand der Untersuchung wird. Eine Überprüfung der gesetzlichen Anforderungen kann annähernd vollständig in jeder Apotheke vorgenommen werden und kann insoweit die staatlichen Untersuchungsämter entlasten. Dabei wird es jedoch im Einzelfall erforderlich sein, mit dem pharmazeutischen Unternehmer Rücksprache zu nehmen, weil nur anhand der Zulassungsunterlagen eine absolute Entscheidung drüber getroffen werden kann, ob in dem vorliegenden Einzelfall nicht besondere Umstände vorliegen, die ein Abweichen von den Regelanforderungen des AMG zulassen (Übergangsbestimmungen, fiktive Zulassung o. ä.).

Die Anlage zu Ziffer 5 hat in Ergänzung zu Punkt 2.11 die Anforderungen aufgelistet, die das AMG an zulassungspflichtige Fertigarzneimittel stellt. Die Auflistung bedeutet jedoch nicht (siehe auch Ziffer 5, Abs. 3), daß bei jeder Untersuchung alle als mögliche Prüfpunkte aufgeführten Kriterien vollständig in die Untersuchung einbezogen werden müssen. Die Handhabung der gleichzeitig als Prüfprotokoll zu verwendenden Prüfvorschrift läßt es ohne weiteres zu, den Prüfpunkt 2.11, einschließlich der aufgeführten Auflistung, in Spalte 3 als »nicht geprüft« anzukreuzen.

Dort, wo aus größeren Packungen ab- oder umgefüllt wird – in der Krankenhausapotheke aber auch bei der Weiterverarbeitung in der Rezeptur –, ist unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten auch eine zerstörende Prüfung zu vertreten.

Zu Ziffer 4

Angestrebt wird ein flächendeckendes System für die Untersuchung, und zwar für die laufenden Wareneingänge als auch für den Lagerbestand.

Um die Stichproben wirklich zufällig zu nehmen, sollte das Zufallssystem festgelegt werden.

Für die laufenden Warensendungen könnte die Lieferscheinzeile die Position markieren, die mit Hilfe von Zufallszahlen ausgewählt wird. Für das Warenlager bietet sich die Inventurliste an, deren Positionen den Zufallszahlen zugeordnet werden (7). Bei diesem Verfahren werden automatisch sämtliche Lagerbestände, also auch Krankenpflegeartikel, Verbandstoffe und sonstige apothekenübliche Waren, mit erfaßt.

Zufallszahlen kann man entweder Tabellen (8, 9, 10, 11) oder Computerprogrammen entnehmen oder einfach würfeln, wobei der gewürfelte Wert (x) auf den höchstmöglichen Wert (abhängig von der Zahl der Würfel) bezogen und mit der Losgröße (N) multipliziert werden muß. Beispiel: der Lieferschein einer Warensendung umfaßt 25 Positionen (N). Es wird zunächst mit einem Würfel die Anzahl der Würfel bestimmt, die zur Bestimmung von x eingesetzt werden (1–6 Würfel, entsprechend x = 1–36). Dann wird x ermittelt. Aus x dividiert durch 36 mal N ergibt sich die gesuchte Position, die zwischen 1 und 25 liegt.

Mit zwei Würfeln lassen sich beliebig vielstellige Zahlen ermitteln, wenn das gewürfelte Ergebnis um 2 reduziert wird und als Einer-, Zehner-, Hunderter- usw.-Stelle in die gesuchte Zufallszahl eingesetzt wird.

Zu Ziffer 5

Nach den Bestimmungen der ApBetrO ist für die Prüfung der Fertigarzneimittel ein Prüfprotokoll anzufertigen. Die vorliegende Richtlinie berücksichtigt diese Forderung in der Weise, daß standardisierte Vorgaben (Checkliste, die als Prüfanweisung angesehen werden kann) unmittelbar, nämlich durch Ablichtung, in ein Prüfprotokoll umgesetzt werden. Dabei hat man sich von der Forderung aus der Praxis leiten lassen, die denkbaren Prüfkriterien auf einem Blatt zusammenzufassen, was insbesondere hinsichtlich der Kriterien zur Verpackung (siehe Punkt 2.11) zunächst den Eindruck des Perfektionismus erweckt. Die Auflistung ist jedoch erst einmal als Gedächtnisstütze gedacht und soll ein Nachschlagen der gesetzlichen Bestimmungen entbehrlich machen (siehe auch Kommentar zu Ziffer 3).

Die für die Dokumentation wesentlichen Daten sind unter Punkt 1 und 3 zusammengefaßt und mit einem Blick zu erfassen. Aus diesen Erwägungen wurde auch die ursprüngliche Absicht fallengelassen, drei verschiedene Untersuchungsbögen – für feste, flüssige und halbfeste Darreichungsformen – zu erstellen. Mit dem mehrfach aufgenommenen Punkt »Sonstiges« lassen sich im übrigen alle Besonderheiten abdecken (12).

Zu Ziffer 6

Mitteilungspflichten und Weitergabe von Informationen bei Arzneimittelrisiken regelt die ApBetrO in § 21.

Der Berichtsbogen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker ist erhältlich bei der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Postfach 970108, Beethovenplatz 1–3, 6000 Frankfurt am Main 97.

Literatur

(1) Verordnung über den Betrieb von Apotheken – Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) – §§ 6–10

(2) Cyran/Rotta, Kommentar zur Apothekenbetriebsordnung, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Rdnr 10 zu § 12

(3) Oeser/Sander, Kommentar zur Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmen, Teil B-5, Seite 219

(4) Meier, H., Zur Prüfung von Fertigarzneimitteln – Bericht aus einer Apotheke, Deutsche Apothekerzeitung 119, 1629–1635 (1979) und 121, 87–90 (1981)

(5) Steinigen, M., Wie erkennt man mangelhafte Arzneimittel? Apothekenjournal 11/86, 65–67

(6) Thoma, K., Gröning, R. und Zimmer, T., Organoleptische Prüfung von Fertigarzneimitteln in der Apotheke, Pharmazeutische Zeitung 123, 1762–1173 (1978)

(7) Stein, P., Stein-Apotheke, Köln 40, persönliche Mitteilung (1987)

(8) Altenschmidt, Hasler, Möller, Probenahme bei der Qualitätssicherung von Arzneimitteln, Paperback APV, Bd. 20, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1988

(9) Dokumenta Geigy

(10) Rechen-Duden, Ausgabe 1987

(11) DAB 9, Randomisierung, Seite 440 (VIII.13.2)

(12) Wassmus, K., Löwen-Apotheke, Aurich, persönliche Mitteilung (1987)

Sonderdruck

Govi-Verlag GmbH, Frankfurt a.M. · 133. Jahrgang, Nr. 25 · Seiten 73–76 (23. Juni 1988)